

**C**ENTRO DE

**I**NFORMACION DE

**D**ROGAS Y DE

**Boletín**

**I**NTOXICACIONES



Universidad Nacional Pedro Henríquez Ureña \* Facultad de Ciencias de la Salud \* Escuela de Farmacia \* Sto. Dgo, R.D.

OCT.-DIC., 1992  
VOLUMEN 14 No. 4

Dra. Rosa Ricourt Regús  
Coordinadora-Directora  
CIDI.

**INHIBIDORES DE LA ENZIMA CONVERTIDORA DE ANGIOTENSINA.  
INHIBIDORES DE LA E.C.A.**

Conferencia presentada por el Dr. Mariano Defillo Ricart (R.D.)  
Decano de la Facultad de Ciencias de la Salud UNPHU.

En la VIII Jornadas Farmacéuticas de la Escuela de Farmacia de la UNPHU.

Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina serán indiscutiblemente uno de los grupos de medicamentos, más utilizados en esta década de los 90's, por múltiples razones entre las que valdría la pena destacar su remarkable tolerancia, sus numerosas indicaciones, los resultados obtenidos, la excelente calidad de vida que permiten, casi óptima.

Cabe destacar con especial énfasis dos de sus principales indicaciones: la hipertensión arterial y la insuficiencia cardíaca congestiva, así como el hecho de que son metabólicamente inertes por tanto no afectan el metabolismo de los carbohidratos, lípidos ni del ácido úrico, así pues no crean ni agravan factores de riesgo para la enfermedad de las arterias coronarias, aun más, producen regresión de la hipertrofia ventricular izquierda, considerado por sí un factor de riesgo y no provocan hipocalcemia con su consecuente predisposición al desarrollo de arritmias ventriculares.

**Como actúan:**

Estos medicamentos actúan inhibiendo la enzima convertidora de angiotensina, la cual convierte la angiotensina I (decapéptido) en angiotensina II (octapéptido), conversión que ocurre en el lecho vascular pulmonar. Es la angiotensina II el más potente vasoconstrictor hasta hoy conocido.

**Cuáles son sus acciones:**

Sus acciones principales son a nivel de: 1) Corazón y vasos periféricos, 2) Riñón, 3) Otros lechos vasculares y 4) Sistema endocrino.

**Analícemos estas acciones:**

**1) Corazón y Vasos Periféricos:**

Producen reducción balanceada de la post y la precarga al producir vasodilatación arteriolar periférica, disminución de la resistencia arteriolar profusa y vasodilatación, por tanto modifican favorablemente estos factores del gasto cardíaco, dan-

do como resultado un aumento del volumen latido y del gasto. La frecuencia cardíaca usualmente permanece inmodificada y si modifica es poco y tiende a disminuirla.

Por lo antes expuesto se usan en insuficiencia cardíaca a gasto disminuido y en hipertensión arterial sistémica.

**2) Riñón:**

Disminuye la resistencia vascular renal y favorecen una redistribución del flujo renal aumentando el de la corteza renal.

Aumentan el aclaramiento de agua libre y por ende la excreción de orina. Inicialmente son natriuréticos pero este efecto no se mantiene en la terapia prolongada.

INDICE	
	PAG.
INHIBIDORES DE LA ENZIMA.....	1-2-3
CIPROFLOXACINA	3-4

Uno de sus efectos más beneficiosos hasta el punto que se les considera renoprotectores, es la disminución marcada de la excreción urinaria de proteínas, de ahí su gran utilidad en síndrome nefróticos particularmente el de los diabéticos, Kimmolestiel-Wilson.

Son anticaluréticos, predisponen a la retención de potasio, por que la hipercalemia es una de sus contraindicaciones.

Tienen un efecto variable sobre la filtración glomerular, dependiendo del balance de sodio, así en las normales no hay ningún efecto apreciable pero si hay un aumento en los depletadas de sodio. El flujo renal solo aumenta por uso agudo, vía E.V. de enalapril.

La magnitud del efecto de estos medicamentos depende mucho del balance de sodio, los diuréticos los potencializan.

### 3) Otros lechos vasculares:

Producen vasodilatación por consiguiente disminuyen la resistencia vascular pulmonar, aumentan el flujo cerebral y el coronario, debido a esto son útiles en hipertensos de la 3era. edad, hipertensos coronarios y en la hipertensión pulmonar.

### 4) Acciones Endocrinas:

Inhiben la síntesis de angiotensina II, disminuyen la aldosterona plasmática aumentan la renina plasmática, probablemente inhiben o reducen la liberación de ADH y disminuyen la degradación de hidroquininas, aunque el efecto sobre sus niveles séricos es muy variable.

Solo el captopril, y aquel que también posea el radical sulfihídrico, aumenta las prostaglandinas renales, particularmente la E2, potencializa el efecto de los nitratos disminuyendo su tolerancia o taquifilaxis.

¿Cuáles son sus indicaciones?  
Por supuesto que muchos, trataremos de clasificarlos por sistemas:

## I) Aparato Cardiovascular:

- 1) Insuficiencia cardíaca congestiva
- 2) Hipertensión arterial sistémica
- 3) Emergencias y urgencias hipertensión (captopril sublingual).
- 4) Insuficiencia aórtica.
- 5) Hipertensión pulmonar particularmente precapilar.
- 6) Enfermedad o Fenómeno de Raynaud.
- 7) Enfermedad de Takayasu.
- 8) Prevención de dilatación ventricular después de infarto de miocardio (captopril).
- 9) Regresión de hipertrofia ventricular izquierda, cardiomegalia.
- 10) Prueba diagnóstica de hipertensión renovascular.

## II) Riñón:

- 1) Síndrome nefrótico particularmente el Kimmolestiel-Wilson.
- 2) Crisis renales de esclerosis sistémica progresiva.
- 3) Prevención de nefrotoxicidad de ciclosporina.

## III) Endocrinas:

- 1) Enfermedad de Bartter (hiperplasia idiopática del aparato yuxtaglomerular).
- 2) Prueba diagnóstica de hiperaldosteronismo primario.

## Y Otros:

- 1) Edema idiopático
- 2) Cirrosis hepática descompensada
- 3) Artritis reumatoide
- 4) Fibrosis pulmonar
- 5) Enfermedades granulomatosas
- 6) Hemorragia subaracnoidea
- 7) Shock hemorrágico
- 8) Shock cardiogénico
- 9) Hemocistinuria

## ¿ Cuáles son inhibidores de E.C.A.?

Muchos, todos son análogos de péptidas sintética. Los 3 más conocidos son captopril, enalapril y lisinopril.

Además tenemos cilazapril, rampipril, fasinopril, quinopril, benzapril, dilapril, periodonpril, alacipril, pentiopril, pirolopril y zafinopril.

Existen diferencias entre los tres más conocidos así el captopril es de acción corta: por vía oral inicia su acción en 15 minutos, alcanza un pico entre 1 y 1 1/2 horas y dura 4 a 6 horas. No es una prodraga. Posee el radical sulfihídrido al cual se le atribuyen efectos beneficiosos y ya no se le imputan aquellos graves efectos adversos tales como pérdida del paladar (disquesis), rash, anemia aplásica y síndrome nefrótico. El enalapril es una prodraga, no tiene radical sulfihídrido, inicia su acción por vía oral en 1 ó 2 horas, alcanza un pico alrededor de 4 horas y dura de 12 a 24 horas. En lisinopril no es una prodraga, no tiene radical sulfihídrido y por vía oral, inicia su acción en 2 a 4 horas, alcanza un pico en 6 horas y dura 24 horas.

La absorción por vía oral es de 75 o/o para captopril, 60 o/o para enalapril y 30 o/o para lisinopril.

Todos son eliminados por vía renal.

## ¿ A qué dosis se usan ?:

Captopril hasta 300 mgrs, enalapril hasta 60 y lisinopril hasta 40 mgr diarios por vía oral.

Curiosamente las dosis mayores son las usadas en insuficiencia cardíaca congestiva. En la Hipertensión Arterial las dosis orales usadas son: Captopril 25 a 50 mg, 2 ó 3 veces al día, enalapril de 5 a 40 mgr 1 ó 2 veces al día y lisinopril 10 a 40 mgrs una vez al día.

## ¿ Cuáles son sus efectos adversos: ?

En nuestra experiencia, y en la de muchos acá, es la tos el más frecuente, debe ocurrir en más del 20 o/o y obedece a una disminuida degradación de bradiquininas o una interferencia con la síntesis de prostaglandinas a nivel de la mucosa del aparato respiratorio superior. En orden de frecuencia continua la hipotensión postural.

Siguen la erupción cutánea, tipo morbiliforme y la pérdida del pa-

ladar, con menos de 4 o/o cada uno y mucho más raramente edema angioneurótico.

### ¿Cuáles son los peligros?:

Pueden producir inicialmente retención de productos nitrogenados y en aquellos casos donde la filtración glomerular depende de la vasoconstricción de la arteriola renal eferente por efecto de angiotensina II pueden desencadenar una insuficiencia renal aguda.

Producen hipercalemia, en raras ocasiones severas con sus graves consecuencias.

### ¿Cuáles son sus contraindicaciones?

Estenosis bilateral de las arterias renales, todas las condiciones que cursan con hipercalemia incluyendo la insuficiencia renal y el hi-

poaldosteronismo con renina disminuida.

Además no se recomienda su uso durante el embarazo.

### ¿Cuáles son sus ventajas?: ¿Qué otras ventajas ofrecen además de la ya mencionadas anteriormente?

Es necesario destacar que no producen disfunción sexual, retención de fluidos, broncoespasmos, depresión mental, congestión nasal ni bochornos.

Tampoco producen taquifilaxis ni hipertensión de rebote al suspenderlos bruscamente.

### ¿Cuáles han sido sus grandes logros

Únicos medicamentos reconocidos por prolongar la supervivencia y mejorar la clase funcional de

los pacientes en insuficiencia cardíaca.

Únicas drogas aceptadas, hoy día, como renoprotectores particularmente en diabéticos.

Efectivos en afectar el remodelamiento miocárdico permitiendo regresión de cardiomegalia y evitando la dilatación ventricular post-infarto.

Aceptados como capaces de favorecer la tolerancia a los carbohidratos y por hacer más sensibles los tejidos a la acción de la insulina.

Para concluir debo mencionar que también se le conocen, ya, propiedades antiatrogénicas experimentalmente.

## CIPROFLOXACINA

Viene del Boletín CIDI Vol.14 No 3

### Frecuencia de la Resistencia

La frecuencia con la que se observan resistencias de los diferentes gramnegativos y gampositivos a ciprofloxacino es del orden de  $1 \times 10$  a  $1 \times 10$  similar a la observada en otros antibióticos acreditados en la clínica tales como ampicilina, cefotaxima o mexlocilina. Cuando en las pruebas de laboratorio se somete a las bacterias repetidas veces a la acción de concentraciones subinhibitorias de ciprofloxacino, se observa entonces, naturalmente, una reducción progresiva de la sensibilidad. A pesar de ello, y debido a las bajas CIM iniciales, la mayoría de los gérmenes primariamente sensibles permanecen dentro de los límites de sensibilidad a ciprofloxacino.

### Resistencia Paralela

Debido a su especial mecanismo de acción, no existe por lo general resistencia paralela alguna entre ciprofloxacino y los otros grupos importantes de sustancias estructuralmente diferentes desde un punto de vista químico como por ejemplo betalactámicos, aminoglucósidos,

tetraciclinas, macrólidos, betalactámicos, aminoglucósidos, tetraciclinas, macrólidos, antibióticos peptídicos, sulfonamidas, trimetoprim, o derivados del nitrofurano. Ciprofloxacino conserva en sus indicaciones su absoluta eficacia contra los gérmenes resistentes a los grupos de antibióticos antes citados.

Dentro del grupo de los inhibidores de la girasa parece existir una resistencia no tan marcada frente a los inhibidores de la girasa más antiguos y menos eficaces como por ejemplo el ácido nalidíxico, como frente a los inhibidores de la girasa más modernos.

### Estabilidad Frente a Betalactamasas

Como consecuencia de su especial estructura química, ciprofloxacino es totalmente eficaz contra las bacterias formadoras de betalactamasa, ventaja esta decisiva frente a los antibióticos betalactámicos.

## CONCLUSIONES

Ciprofloxacina ejerce un efecto bactericida, no solo en la fase de crecimiento, sino también en la de reposo de las bacterias.

Al espectro de acción de Ciprofloxacina pertenecen gérmenes tanto grampositivos como gramnegativos, los anaerobios son, por lo general, menos sensibles.

La actividad antibacteriana de Ciprofloxacina es considerablemente más elevada que la de los otros de esta clase de sustancias.

Su rapidez de acción es extraordinaria.

Debido a su especial mecanismo de acción, no existe resistencia paralela alguna entre Ciprofloxacina y antibióticos pertenecientes a otros grupos de sustancias. De ahí que Ciprofloxacina sea eficaz también frente a gérmenes resistentes a betalactámicos, tetraciclinas, aminoglucósido, etc.

Ciprofloxacina es eficaz contra gérmenes sensibles localizados dentro de los fagocitos, protegiendo así el sistema inmunitario del paciente.

Ciprofloxacina se absorbe bien y rápidamente tras la administración oral (biodisponibilidad: 70-80 o/o aproximadamente).

Ciprofloxacina posee una excelente "difusibilidad tisular". A las 2-3 horas aproximadamente de la administración oral o aplicación intravenosa se alcanzan en los tejidos y líquidos corporales concentraciones varias veces superiores a las séricas.

Ciprofloxacina se elimina fundamentalmente en forma de sustancia inalterada, haciéndolo la mayor parte de ella a través de riñón.

Tanto tras la administración oral como tras la aplicación intravenosa, la vida media de eliminación sérica oscila entre 3 y 5 horas.

Ciprofloxacina es el preparado adecuado, tanto en el hospital como en el consultorio, para el tratamiento de un gran número de infecciones como por ejemplo, de las vías respiratorias, del riñón y vías urinarias, de la cavidad abdominal, huesos y articulaciones, partes blandas, piel etc. Ciprofloxacina puede utilizarse además en procesos sépticos, en la descontaminación selectiva intestinal, y en pacientes tratados con inmunosupresores.

Muy esperanzadores son también los resultados clínicos obtenidos en el tratamiento de infecciones producidas por gérmenes multirresistentes o infecciones del tracto gastrointestinal, especialmente portadores-eliminadores crónicos de salmonelas.

La administración de Ciprofloxacina de sólo dos veces al día representa tanto en el hospital como en el consultorio, y también para el paciente, una mayor comodidad.

Ciprofloxacina ofrece la posibi-

lidad de poder comenzar por vía intravenosa el tratamiento de las infecciones graves y continuarlo por vía oral.

Debido a sus sobresalientes características microbiológicas y farmacocinéticas, Ciprofloxacina hace por primera vez posible el tratamiento por vía oral de infecciones que hasta ahora casi siempre había que tratar por vía intravenosa y por ende en el hospital (por ejemplo osteomielitis o infecciones de vías respiratorias en pacientes con mucoviscidosis).

Ciprofloxacina se puede utilizar en combinación con otros antibióticos como por ejemplo penicilinas, cefalosporinas y aminoglucósidos, o con metronidazol en infecciones por anaerobios.

La tolerancia de Ciprofloxacina (oral e intravenosa) es buena; los efectos secundarios se presentan raras veces y son reversibles. Predominantemente se han observado trastornos gastrointestinales, del sistema nervioso central, reacciones de hipersensibilidad, y parámetros de laboratorios alterados (en la mayor parte de los casos de enzimas hepáticos).

Al tratar de resumir sus características se podría decir que Ciprofloxacina, tanto en su presentación oral como en la intravenosa, ofrece una serie de ventajas destacables si se le compara con otros antibióticos. Representa tanto para el hospital como para el consultorio una ampliación de las posibilidades terapéuticas de las infecciones bacterianas.

BIBLIOGRAFIA

1. AIGNER, K.R., A. DALHOFF  
Penetration activities of ciprofloxacin into muscle, skin and fat following oral administration.  
*J. Antimicrob. Chemother.* 18, 644-645 (1986).
2. BANTZ, P.M., J.GROTE, W. PETERS  
Ciprofloxacin-Therapie bei tiefen Atemwegsinfektionen.  
*Münch. Med. Wschr.* 129, 79-82 (1987)

3. BARBA, D., C.PENNUCCU, D. GALANTE, S. ESPOSITO  
Cross-resistance of quinolone derivatives in gram-negative bacteria.  
4th Mediterranean Congress of Chemotherapy, Rhodos, 453-454 (1985).
4. BEERMANN, D., H. SCHOLL, W. WINGENDER, D. FÖRSTER, E. BEUBLE, W. R. KUKOVETZ  
Metabolism of ciprofloxacin in man.  
Proceedings of the 1st Int. Ciprofloxacin Workshop, Leverkusen, 141-146 (1985).
5. BERGAN, T., A.ENGESET, W. OLSZEWSKI, N. OESTBY, R. SOLBERG  
Pharmacokinetics of ciprofloxacin in peripheral lymph and skin blisters.  
*Eur. J. Clin Microbiol.* 5, 458-461 (1986).
6. BERGAN, T. S. B. THORSTEINSSON  
Pharmacokinetics and Bioavailability of ciprofloxacin.  
Proceedings of the 1st Int. Ciprofloxacin Workshop, Leverkusen, 111-112 (1985).
7. Boelaert J., Y. Valcke, M. Schurgers, R. Daneels, M. Rousseneu, M.T. Rosseel, M. G. Bogaert  
The pharmacokinetics of ciprofloxacin in patients with impaired renal function.  
*J. Antimicrob. Chemother.* 16, 87-93 (1985).
8. Bölskei, P., G. Burkhardt, O. Klatte, M. Dimpel, B. Thoma, E. Gill  
Penetration of ciprofloxacin in the pleural fluid.  
Proceedings 5th Mediterranean Congress of Chemotherapy, Cairo 1986, *Chemioterapia* 6, Supl. 2, 290-292 (1987).
9. Brogard, J. M., F. Hehl, H. Montell, M. Adloff, J. F. Blickle, P. Levy  
Comparison of high-pressure liquid chromatography and microbiological assay for the determination of biliary elimination of ciprofloxacin in humans.  
*Antimicrob. Agents Chemother.* 28, 311-314 (1985).
10. Brumfitt, W., I. Franklin, D. Grady, J.M.T. Hamilton-Miller, a Liffie  
Changes in the pharmacokinetics of ciprofloxacin and fecal flora during administration of a 7-day course to human volunteers.  
*Antimicrob. Agents Chemother.* 26, 757-761 (1984).

SEMBLANZA

La Lic. Elida Zorpa González, nació en Venezuela, se graduó en la Escuela de Farmacia de la Universidad Nacional Pedro Henríquez Ureña, Santo Domingo, República Dominicana, en el año 1986, siendo la primera graduada de Licenciada en Farmacia Mención Clínica en este País.

Luego regreso a su país de origen, donde hizo varios cursos y se graduó de Licenciada en Administración Farmacéutica.