

PERINDOPRIL

Monteagudo Martínez N, Rodríguez Samper MC, Sola Morena MD, De Mora Alfaro MJ
Servicio de Farmacia Hospitalaria. GAI Villarrobledo

Perindopril es un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), del grupo terapéutico C09A, similar a los demás IECAS disponibles en el mercado. Aunque las ventajas que aporta respecto a los demás IECAs ya comercializados son dudosas, varios estudios han avalado su eficacia en hipertensión e insuficiencia cardiaca, y en la prevención de la morbi-mortalidad cardiovascular.

INDICACIONES

-Tratamiento de la hipertensión en monoterapia o con otros antihipertensivos, como son amlodipino, o indapamida.

-Insuficiencia cardíaca sintomática asociado a otros fármacos. Reducen la precarga y postcarga cardíacas, así como la hipertrofia ventricular izquierda¹.

-Enfermedad coronaria estable, reduciendo el riesgo de acontecimientos cardíacos en pacientes con antecedentes de infarto agudo de miocardio y/o revascularización¹.

POSOLOGÍA

Los alimentos retrasan su absorción, se administra en una única toma diaria antes del desayuno.

La dosis debe individualizarse en función del perfil del paciente y la respuesta de la presión arterial.

Hipertensión: La dosis inicial recomendada es de 4 mg, hasta un máximo de 8 mg/día.

En pacientes con una activación intensa del sistema renina-angiotensina-aldosterona, donde la presión arterial (PA) desciende bruscamente; en ancianos, se recomienda iniciar con 2 mg/día, y aumentar progresivamente.

En aquellos pacientes con tratamiento antidiurético, se recomienda interrumpir 2-3 días antes del inicio con perindopril. En pacientes hipertensos en los que no pueda interrumpirse el diurético, debe iniciarse el tratamiento con perindopril con una dosis de 2 mg.

Insuficiencia cardíaca sintomática: Comenzar con una dosis de 2 mg/día; se puede aumentar tras 2 semanas, hasta 4 mg/día, si se tolera¹.

Enfermedad arterial coronaria estable: Se puede comenzar con 4 mg/día e incrementar hasta 8 mg, dependiendo de la respuesta y la tolerancia. En ancianos se debe comenzar con 2 mg diarios¹.

En pacientes que presentan insuficiencia renal, se debe realizar un ajuste posológico según el aclaramiento de creatinina (ClCr ml/min/1,73m²):

ClCr ≥ 60	4 mg/24h
30<ClCr<60	2 mg/24h
15<ClCr<30	2 mg/48h
ClCr<15	2 mg postdiálisis

MECANISMO DE ACCION Y FARMACOCINÉTICA

Es un inhibidor del enzima convertidor de angiotensina (IECA), produce una disminución en los niveles de angiotensina II y aldosterona, reduciendo la resistencia vascular periférica y la retención de sodio y agua; todos estos efectos conducen a una disminución de la PA, sin modificar la frecuencia cardíaca¹. El efecto hipotensor es potenciado por la acción de la bradicinina, y por la disminución del tono simpático.

Su biodisponibilidad es del 65%, siendo absorbido rápidamente (Tmáx: 1h, para perindopril; 3-4 h para perindoprilato, su metabolito activo). Los alimentos reducen la absorción oral. La duración de la acción es de 10-24 h. El grado de unión a proteínas plasmáticas es del 25-30%. Es metabolizado en el hígado; aproximadamente un 20% del perindopril se transforma en su metabolito activo, del que depende su actividad farmacológica, siendo eliminado mayoritariamente con la orina. Su semivida de eliminación es de 3-5 h la fracción libre y de hasta 25 h la unida a la ECA (aumenta en insuficiencia renal e insuficiencia cardiaca congestiva)¹.

EFICACIA CLÍNICA

Su eficacia clínica ha sido probada en diferentes ensayos clínicos de precomercialización, postcomercialización y estudios de metaanálisis, en los que se compara perindopril frente a placebo y otros tratamientos antihipertensivos.

- El estudio PEP-CHF², doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo se realizó en pacientes de 70 años con diagnóstico de **insuficiencia cardiaca** con disfunción diastólica y fracción de eyección conservada. Perindopril no demostró beneficio en la mortalidad y morbilidad, debido al bajo poder estadístico del estudio, según los autores, aunque si parece mejorar los síntomas y la resistencia al ejercicio, así como la disminución de las hospitalizaciones en este grupo de pacientes (HR 0,628; IC 95% 0,408-0,966, p = 0,033).

- En el estudio EUROPA^{3,4}, multicéntrico, aleatorizado y doble ciego, se demuestra el beneficio del perindopril en pacientes con **enfermedad arterial coronaria estable** y sin evidencia de fallo cardíaco o hipertensión notable, evitando la muerte por causas cardiovascular e infarto de miocardio, con una duración de 4,2 años, comparado con placebo: RR 20% (95% CI 9-29, p=0.0003). Este estudio amplía las observaciones del estudio HOPE, en el cual los paciente eran de alto riesgo y mayores de 55 años. En cambio en EUROPA, una tercera parte eran menores de 55 años, una minoría presentaban diabetes o hipertensión y la mayoría recibieron la medicación del estudio añadida al tratamiento convencional, que incluía antiagregantes plaquetarios, hipolipemiantes y betabloqueantes.

- En el estudio HOPE las tasas de eventos fueron mayores a las observadas en EUROPA, pero con similar reducción de riesgo en ambos (20% en el grupo tratado). La reducción de los eventos cardiovasculares fue mayor a la esperada, posiblemente por los efectos específicos antiarteroescleróticos de los IECA. Se apoya el uso del perindopril junto con otros tratamientos preventivos para los pacientes con enfermedad coronaria estable con independencia de la función o factores de riesgo cardíacos.

- En el estudio HYVET⁵, se pretendía medir ictus mortal o no mortal así como muerte por cualquier causa en **pacientes de 80 años o mayores con tratamiento antihipertensivo**. Se trata de un ensayo clínico controlado con placebo, aleatorizado y doble ciego, con análisis por intención de tratar. Se incluyeron pacientes de más de 80 años con hipertensión arterial persistente (PAS>160 mmHg). El tratamiento consistía en indapamida 1,5 mg o placebo. En los pacientes en los que no se alcanzaba PAS< 150 mmHg se añadía al tratamiento anterior, perindopilo 2 mg o 4 mg. El estudio concluye que el tratamiento con indapamida

con o sin perindopril no solo ayuda al control de la presión arterial sino que reduce el riesgo de muerte por ictus o por cualquier causa en pacientes ancianos.

- El estudio ADVANCED⁶, estudio doble ciego, monitorizado y controlado por placebo. Se realizó en **pacientes diabéticos tipo 2**, y se evaluó la asociación **perindopril-indapamida** frente a placebo. Se pudo determinar una disminución del daño renal en comparación con otros IECAs (el tratamiento redujo en un 18% la progresión de la nefropatía y en un 21% la aparición de microalbuminuria), así como la reducción del riesgo de eventos vasculares mayores, incluyendo el fallecimiento por causa renal. Se redujo en un 14% las muertes por cualquier causa, un 18% las muertes CV y un 8% las muertes no cardiovasculares.

- En el estudio Hait et al⁷ se compara perindopril 2 mg vs captopril 6,25 mg diarios, donde se concluye que captopril produce un descenso brusco de la TA alcanzando el mínimo en 2h a diferencia del perindopril, que lo hace de forma progresiva, alcanzando el mínimo en 6h. De esta manera, el número de pacientes tratados con perindopril experimentan una hipotensión ortostática menor.

- En 2014 se publicó un metaanálisis por DiNicolantonio et al⁸, que comparaba enalapril vs perindopril en **pacientes con fallo cardíaco sistólico**. Los autores determinaron que perindopril mejoraba la actividad simpática cardíaca, el péptido natriurético y mejoraba la clase funcional de New York Heart Association comparado con enalapril; y se observó que los pacientes que cambiaban de enalapril a perindopril mejoraban la función ventricular izquierda pasados 6 meses de tratamiento. Se demanda la necesidad de estudios a largo plazo para comprobar los posibles beneficios del perindopril, aunque creen que no se llevarán a cabo por la existencia de los genéricos de IECAs en el mercado.

- Comentando brevemente la **combinación de IECA con antagonistas del calcio**, se dispone de una fuerte evidencia apoyada por dos estudios importantes: el ACCOMPLISH⁹ y el ASCOT¹⁰. En el ensayo ASCOT, se evidencia una reducción de la mortalidad por cualquier causa cardiovascular en pacientes hipertensos determinada por la combinación en dosis fija de perindopril/amlodipino comparado con β -bloqueante +/- diurético sin diferenciar la edad.

Los resultados obtenidos en este estudio parecen no ser debidos a un efecto de clase, ya que existe otro estudio (INVEST¹¹), en el que se comparó verapamilo/trandolapril frente a atenolol/hidroclorotiazida, y los resultados obtenidos no fueron significativos.

SEGURIDAD

Similares a los demás IECAs, en general es bien tolerado. Las reacciones adversas suelen desaparecer al suspender el tratamiento. Las RA más comunes son tos persistente no productiva, cefaleas, mareos, vértigos, parestesias, aparición de angioedema, o hiperkalemia.

Contraindicaciones

- Pacientes con antecedentes de angioedema hereditario y/o idiopático.
- Importante determinar los niveles de potasio, así como la función renal y vigilar la posible aparición de edemas.
- Están contraindicados en pacientes embarazadas y en periodo de lactancia.
- Contiene lactosa, por lo que se contraindica en pacientes intolerantes.

A través de la nota informativa publicada por la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios en abril de 2014¹², no se recomienda la combinación de IECA con ARA II en nefropatía diabética, así como la combinación de IECA o ARAII con aliskirén, en pacientes con alteración de la función renal o diabetes.

Interacciones

Similares a los demás del grupo. Hay que tener precaución en pacientes en tratamiento con: litio, diuréticos ahorradores de K, suplementos de K, aliskirén, antidepresivos, AINE, medicamentos antihipertensivos y vasodilatadores, antidiabéticos, simpaticomiméticos, y preparados con oro inyectable.

LUGAR EN LA TERAPEUTICA

Perindopril se presenta como una herramienta farmacoterapéutica más para el tratamiento de la hipertensión arterial, la insuficiencia cardíaca en combinación con otros fármacos, y la enfermedad arterial coronaria estable.

Las guías para el tratamiento de la hipertensión no lo sitúan en primera línea de tratamiento, sino como a uno más dentro del arsenal farmacoterapéutico, teniendo en cuenta las características de cada paciente.

Así mismo ocurre en la guía de la Sociedad Europea de Cardiología sobre el diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia cardíaca aguda y crónica del 2016¹³.

CONCLUSIONES

1. Perindopril posee un perfil similar a otros IECAs, con una eficacia y seguridad demostrada en diferentes ensayos clínicos, aunque no se puede concluir que presente diferencias relevantes respecto a los demás fármacos del grupo, siendo su posicionamiento en guías similar y su coste mayor.
2. Perindopril ha sido estudiado en combinación con indapamida y con amlodipino, mostrando beneficios en la prevención de eventos cardiovasculares y en la mejora del daño renal.

Presentaciones: Comprimidos 4, 5,8 ,10 mg .

Grupo terapéutico: C09AA. Inhibidores de la angiotensina-convertasa solos.

Condiciones de dispensación: Receta Médica. Aportación reducida.

COSTE TRATAMIENTO/AÑO COMPARATIVO

Perindopril 4 mg /24 horas	65,7€
Enalapril 10 mg/24 horas	16,29 €
Ramipril 5 mg/24 horas	63,09 €
Losartán 50 mg/24 horas	54,36 €
Irbesartán 150 mg/24 horas	100,90 €
Olmesartán 20 mg/24 horas	194,10 €

Fuente: Nomenclátor de facturación abril de 2017.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ficha técnica Coversyl®/perindopril. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/cima> . (Consultada abril 2017).
2. Cleland JG, Tendera M, Adamus J, Freemantle N, Polonski L, Taylor J. The perindopril in elderly people with chronic heart failure (PEP-CHF) study. *Eur Heart J*. 2006; 27(19):2338.
3. Fox KM. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet*. 2003;362(9386):782.
4. Brugts JJ, Boersma E, Chonchol M, Deckers JW, Bertrand M, Remme WJ et al. The cardioprotective effects of the angiotensin-converting enzyme inhibitor perindopril in patients with stable coronary artery disease are not modified by mild to moderate renal insufficiency: insights from the EUROPA trial. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50(22):2148.
5. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, Staessen JA, Liu L, Dumitrascu D, et al. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med*. 2008;358(18):1887.
6. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Woodward M, Billot L, et al. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2007;370(9590):829.
7. Haït E. Perindopril treatment for congestive heart failure. *American Journal Cardiology* 2001, 888(S) 19i-27i.
8. DiNicolantonio JJ, Hu T, Lavie CJ, O'Keefe JH, Bangalore S. Perindopril vs enalapril in patients with systolic heart failure: systematic review and metaanalysis. *The Ochsner Journal*. 2014. 14:350-358.
9. Weber MA, Bakris GL, Dahlof B, et al. Baseline characteristics in the Avoiding Cardiovascular events through Combination therapy in Patients Living with Systolic Hypertension (ACCOMPLISH) trial: a hypertensive population at high cardiovascular risk. *Blood Press*. 2007; 16: 13-19.
10. Dahlof B, Sever PS, Poulter NR, et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2005; 366: 895-906.
11. Pepine CJ, Handberg EM, Cooper-DeHoff RM, et al. A calcium antagonist vs a non-calcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease. The International Verapamil-Trandolapril Study (INVEST): a randomized controlled trial. *JAMA*. 2003; 290: 2805-2816.
12. Nota de alerta de la AEMPS. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2014/docs/NI-MUH_FV_06-renina-angiotensina.pdf. [Consultada abril 2017].
13. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2016;37:2129–2200.

Comité de Redacción: Arroyo Pineda V, Martínez Cruz S, Tejada Cifuentes F, Lara García-Escribano S, Ibarra Lorente I, Carretero Albiñana ME, Martí Gil CM, Marco Tejón E, Rubio Pulido O, Jiménez de Andrés E.

Consejo Editorial: Área de Farmacia, Comisiones de Farmacia y Terapéutica y del Uso Racional del Medicamento de las Gerencias de Área Integrada y de las Gerencias de Atención Especializada y Primaria de Toledo.



Edita SESCAM - Área de Farmacia
burm@sescam.jccm.es
Avenida Río Guadiana 4. Toledo 45071
I.S.S.N.:2530-8939