

INFORME TÉCNICO PARA LA EVALUACIÓN DE LOS MEDICAMENTOS:

PERINDOPRILO

1. SOLICITUD DE FÁRMACO

Principio activo solicitado

Nombre: **PERINDOPRILO** (sal terbutilamínica)

Forma farmacéutica solicitada

Comprimidos.

Identificación del fármaco ^{2,4}

Nombre comercial: Coversyl® 4 mg comprimidos

Fabricante: Laboratorios SERVIER

Presentaciones: ⁴

Presentación	C.N.
Coversyl® 4 mg comprimidos (30 comprimidos)	994038
Coversyl® 4 mg comprimidos (500 comprimidos) EC	640904

EC = Envase clínico

Indicación para la que se solicita

Terapia antihipertensiva y terapia para el tratamiento de la Insuficiencia Cardíaca en el anciano.

Servicio solicitante

Medicina Interna

Fecha de elaboración del informe

Abril/Mayo 2005

2. INTRODUCCIÓN FARMACOLÓGICA Y CLÍNICA:

- Breve descripción sobre el grupo farmacológico, mecanismo de acción, dosis y farmacocinética

Grupo terapéutico: C09A Inhibidores de la Angiotensina Convertasa (IECA).

Descripción farmacológica: ^{1,3,5}

La Enzima Convertidora de Angiotensina (ECA) es una enzima que transforma la angiotensina I en angiotensina II. La AT-II al estimular los receptores AT-1 produce diversos efectos:

- vasoconstricción arteriovenosa, liberación de vasopresina que favorece la retención renal de sodio (por acción tubular directa).
- inactivación de la bradicinina.
- estimulación la liberación de aldosterona.

La inhibición del ECA produce:

- disminución de las concentraciones plasmáticas de AT-II y, por tanto, de sus efectos presores.
- aumento de la actividad de los niveles de cininas (potentes vasodilatadores que además estimulan la liberación de NO) y de prostaglandinas vasodilatadores (E2 y F2).
- disminución los niveles plasmáticos de aldosterona, adrenalina y vasopresina.

El perindopilo es un IECA de acción prolongada al que se le atribuyen los siguientes efectos farmacológicos: ^{1,3,4,5}

- **Tensión arterial:** Hipotensor. Actúa sobre todos los tipos de hipertensión: leve, moderada y grave. Al disminuir los niveles plasmáticos de AT-II disminuye la resistencia vascular periférica, incrementando el flujo vascular periférico sin modificar la frecuencia cardiaca. El efecto hipotensor es potenciado por la acción de las bradicininas (propiedades vasodilatadoras del óxido nítrico –NO-) y por la disminución del tono simpático. Además, perindopilo mejora la elasticidad de las grandes arterias.
- **Efectos Cardiacos:** Los IECAs están indicados en Insuficiencia Cardiaca ya que reducen la precarga y la postcarga cardiacas, así como la Hipertrofia Ventricular Izquierda.
- **Efectos Cerebrovasculares:** en el estudio PROGRESS (tratamiento con perindopilo, en monoterapia o en combinación con indapamida) se observó una reducción media de la presión arterial y una disminución significativa (28%) del riesgo de recidiva de ictus tanto isquémico como hemorrágico del 10% vs. placebo (13,8%)

Indicación y posología: ^{3,4}

Este fármaco está indicado en el tratamiento de:

- Hipertensión (en monoterapia o en combinación con otros antihipertensivos)
- Insuficiencia cardiaca sintomática (asociado a digoxina, diuréticos no ahorradores de potasio, betabloqueantes...)

La posología recomendada es una sola administración al (4-8mg) por la mañana antes del desayuno.

Se aconseja comenzar con una dosis de 4 mg/. La dosis se podría incrementar hasta 8 mg/ en caso necesario tras un mes de tratamiento.

Los pacientes con una activación intensa del sistema renina-angiotensina-aldosterona, especialmente con hipertensión renovascular, depleción de sal o volumen, descompensación cardiaca o hipertensión grave, pueden experimentar una caída de la tensión exagerada tras la primera administración por lo que se recomienda comenzar con solo 2 mg (medio comprimido) e ir incrementando bajo supervisión del facultativo pudiéndose alcanzar los 4 mg/ al cabo de un mes.

Debido a la posible aparición de hipotensión sintomática, se recomienda suspender el tratamiento del diurético 3 s antes de iniciar el tratamiento con perindopril y si no es posible, iniciar el tratamiento con 2 mg/día y monitorizar la función renal y el potasio sérico.

Farmacocinética: ^{1,3,4,5}

Por vía oral se absorbe rápidamente y su concentración máxima se alcanza antes de una hora. No se ha observado acumulación tras la administración de dosis repetidas.

Su biodisponibilidad es elevada: 65-70%

Aproximadamente el 20% del perindopril absorbido se biotransforma en el hígado en perindoprilato, metabolito activo, y en otros metabolitos inactivos. La concentración máxima de perindoprilato se alcanza a las 3-4 h de la administración.

El volumen de distribución del perindoprilato es de 0,2 L/Kg.

Perindopril y perindoprilato se excretan por orina. La semivida plasmática del perindoprilato es de 1h y la del perindoprilato de 3-5 h. Sin embargo, la disociación del complejo perindoprilato-enzima es tan lenta que la semivida eficaz de eliminación es de 25 h.

La farmacocinética se ve modificada en pacientes con:

- insuficiencia cardiaca o renal: disminución de la eliminación; necesidad de reajuste posológico.
- cirrosis: depuración hepática del profármaco disminuida a la mitad; no es necesario reajuste posológico.

Tratamiento estándar actual y modificación del mismo con el medicamento.

Hipertensión: ^{1,5}

De acuerdo con el “Sixth Report of the Joint Nacional Commitee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure” la prevalencia de la hipertensión alcanza el 25% en EEUU y en algunos países europeos. Las consecuencias médicas de no tratarla se manifiestan en un riesgo tres veces superior de padecer enfermedad coronaria, fallos cardiacos y accidentes cardiovasculares.

La farmacología antihipertensiva integra diversos grupos de fármacos que se utilizan en monoterapia o combinados según el tipo de hipertensión:

GRADOS DE HIPERTENSIÓN	SISTÓLICA (mmHg)	DIASTÓLICA (mmHg)	PACIENTES NORMALES	PACIENTES DE ALTO RIESGO
Normal elevada	130-139	85-89	Control de estilos de vida	Control de estilos de vida A
HTA leve	140-159	90-99	Control de estilos de vida B	Control de estilos de vida B + A
HTA moderada	160-179	100-109	Control de estilos de vida B+B (combinación de diurético tiazídico+ IECA/ARA-II/ β -bloqueante/Bloqueante canal de calcio)	Control de estilos de vida B + A
HTA grave	180-209	110-119	Combinación de fármacos	Combinación de fármacos
HTA muy grave	> 209	>119	Combinación de fármacos	Combinación de fármacos

B: orden de elección de los fármacos:

- Diuréticos tiazídicos (primera elección)
- IECAs
- ARA-II
- Bloqueantes de canales de calcio
- β - bloqueantes

A: Uso de determinados fármacos en situaciones patológicas especiales:

- Fallo cardíaco: diuréticos, β - bloqueantes, IECAs, ARA-II, antagonistas de aldosterona.
- Postinfarto de miocardio: diuréticos, β - bloqueantes, IECAs, bloqueantes de canales de calcio.
- Diabetes: diuréticos, β - bloqueantes, IECAs, ARA-II, bloqueantes de canales de calcio.
- Insuficiencia renal crónica: IECA, ARA-II

Insuficiencia Cardíaca:^{1,2}

La insuficiencia cardíaca es una de las causas más frecuentes de muerte y discapacidad en los países desarrollados. Los objetivos del tratamiento son aliviar los síntomas del trastorno hemodinámico e inducir un remodelamiento de la hipertrofia del miocardio. La pauta terapéutica no es fija y se ajusta a las necesidades de los pacientes.

En el tratamiento de la insuficiencia cardiaca se utilizan distintos grupos de fármacos:

- Diuréticos
- Antagonistas de aldosterona
- Vasodilatadores
- IECAs
- ARA-II
- Antagonistas del Calcio
- Vasodilatadores

3. EFICACIA CLÍNICA

La literatura médica recoge diversas publicaciones de ensayos clínicos precomercialización, postcomercialización y metaanálisis donde se muestran datos sobre la eficacia clínica del perindopril.

Estudios de eficacia antihipertensiva: existen numerosos ensayos que analizan la eficacia del perindopril frente a placebo y frente a otros tratamientos antihipertensivos. Todos ellos concluyen que el perindopril es un fármaco eficaz en el tratamiento de la hipertensión ya que normaliza la presión arterial. Sin embargo, no podemos señalar que las diferencias de eficacia entre el perindopril y otros IECAs sean significativas.

La siguiente tabla resume los estudios más representativos.

REFERENCIA	TIPO DE ESTUDIO	GRUPOS DE PACIENTES	RESULTADOS
Thurson H. ⁶	Estudio de los efectos antihipertensivos del perindopril vs atenolol. Multicéntrico, doble ciego, en paralelo, aleatorizado. Duración tres meses.	N= 173 pacientes con niveles de presión arterial diastólica (PAD) ente 95-125 mmHg. - Grupo de estudio: (N=85) <i>perindopril</i> 4mg/ día (PAD> de 90 mmHg se subió la dosis a 8 mg, e incluso se añadió hidroclorotiazida. - Grupo control: (N=88) <i>atenolol</i> 50 mg/día.	Todos los pacientes se trataron con placebo durante un mes para que al inicio del tratamiento los niveles de PAD supina fueran similares en ambos grupos: - Grupo de estudio: 105.5±0.9 - Grupo control: 106.9±0.9 % de pacientes que a los tres meses alcanzaron niveles de PAD≤90 mmHg (P= 0.006) - Grupo de estudio: 78% - Grupo control: 58%
Zanchetti A. ⁷	3 ensayos clínicos Estudio del efecto antihipertensivo del perindopril (P) en comparación con atenolol, captopril, diurético (hidroclorotiazida+ amiloride) Doble ciego, en paralelo, aleatorizado. Duración tres meses.	Pacientes con hipertensión arterial esencial: PAD entre 95-125 mmHg: - atenolol (A) N=165 - captopril (C) N=173 - diurético (D) N=165 Grupos de pacientes: - P: 4 mg/día - C: 25 mg/día - A: 50 mg/día - D: 50/5 mg/día	%de pacientes en los que se controló la presión arterial con monoterapia (PAD≤90mmHg): - 49%P vs 49%C - 55%P vs 48% A - 72%P vs 72%D % de pacientes en tratamiento con combinación de fármacos que logró controlar su PAD - 26% P+D vs 8% C+D - 23% P+D vs 10% A+D - 5% P+A vs 13 % D+A %total de pacientes en los que se logró controlar los niveles de PAD: - 75% P vs 57%C p=0.016 - 78% P vs 58%A p=0.006 No diferencias significativas P y D

Agabiti ⁹	Ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado controlado con placebo, doble ciego en paralelo.	Pacientes de edad entre 25 y 68 años y en tratamiento de la hipertensión: - Grupo de estudio: N=54 perindopril 4-8mg de /día - Grupo control: N=54 captopril 50-100mg/día.	%de pacientes en los que se normalizó la PA (≤ 90 mmHg): (p<0.01) - 67% grupo de estudio - 47% grupo control %de pacientes que necesitaron incluir en el tratamiento un diurético: - 27% grupo de estudio - 41% grupo control
Yuso et al ¹⁰	Ensayo clínico, doble ciego, cruzado, aleatorizado, controlado por placebo para comparar la eficacia del perindopril vs enalapril.	N=32 - Grupo 1: perindopril 4-8 mg/día - Grupo 2: Enalapril 10-20 mg/días. - Grupo 3: placebo	Reducción de la PAD (mmHg) - Grupo 1: -6.4 ± 1.3 vs 5.2 ± 1.7 placebo corrected through. - Grupo 2: -8.5 ± 1.3 vs -7.5 ± 1.6 en placebo. Reducción de la PAS (mmHg) - Grupo 1: -7.5 ± 1.6 vs -7.3 ± 2.2 - Grupo 2: -10.8 ± 1.6 vs -8.3 ± 2.3 Las diferencias no son significativas.
Leenen FH ⁸	Ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado, doble ciego perindopril vs placebo para estudiar la eficacia en el anciano. Duración 8 semanas	Pacientes > 65 años con PAD entre 90 y 110 mmHg. N=183: - Grupo de estudio: perindopril 4-8mg/día. - Grupo control placebo.	PA tras tratamiento: (mmHg) - Grupo de estudio: 168/96 - Grupo control: 173/96 Descenso medio de la PA (p<0.01) en mmHg - PAS: 3-4 placebo vs 6-7 P - PAD: 6-7 placebo vs 10-13 perindopril

Estudios sobre la eficacia en la insuficiencia cardiaca:

Un meta-análisis realizado por Edmund H¹¹ recoge diversos ensayos clínicos que evidencian la eficacia del perindopril en el tratamiento de la insuficiencia cardiaca congestiva (ICC). De acuerdo con esta publicación, el tratamiento con IECAs disminuye la mortalidad en pacientes con dicha patología, ya que la resistencia vascular periférica disminuye y mejora la circulación periférica. El perindopril además aporta otros beneficios:

- una sola administración/día
- efecto sostenido (debido a la larga semivida efectiva) que minimiza las consecuencias de los olvidos puntuales de dosis
- efectos hemodinámicos beneficiosos: incremento del flujo sanguíneo periférico, de acuerdo con los estudios recogidos en este meta-análisis, el perindopril incrementa el flujo sanguíneo a nivel renal y pulmonar favoreciendo la vasodilatación de las arterias y reduciendo la resistencia vascular. Sin embargo no varía el flujo hepático
- reduce la hipertrofia ventricular izquierda favorece la remodelación de la masa cardiaca
- bajo grado de efectos adversos
- ausencia de interacción significativa con digoxina

La siguiente tabla resume los estudios más representativos.

REFERENCIA	TIPO DE ESTUDIO	GRUPOS DE PACIENTES	RESULTADOS
Bounhoure et al ¹¹	Ensayo clínico doble ciego, aleatorizado, controlado por placebo, multicéntrico para estudiar los efectos del tratamiento de 3 meses de duración en pacientes con ICC moderada	N=92 pacientes con ICC de clase II o III completaron el estudio: - Grupo 1: perindopril 2-4 mg/día (N=46) - Grupo control: placebo (N=46)	Incremento del tiempo de ejercicio (prueba ergométrica): Grupo 1 +118s vs +38s grupo control. (p=0.007) Ratio cardiotorácico medio tras tratamiento: 0.58 (grupo 1) vs 0.55 (grupo control) (p=0.004) El tratamiento fue considerado exitoso en el 63.3% de los pacientes del grupo 1 vs el 32.7% de los pacientes del grupo control.
Lechat et al ¹¹	Ensayo doble ciego, aleatorizado, controlado por placebo, multicéntrico para evaluar la eficacia del perindopril en el tratamiento durante 3 meses de pacientes con moderada ICC	N=125 pacientes con ICC tipo II o III - Grupo 1: perindopril 2mg/día y a partir del mes 4mg/día en los casos en los que PAD>100mmHg - Grupo control: placebo	Incremento del tiempo de ejercicio en bicicleta ergométrica: +111±21s para grupo 1 vs +16± 20s para el grupo control. (p=0.002) Incremento del tiempo de resistencia en caminadora ergométrica: +171± 39s para grupo 1 vs 36±42s para grupo control. (p=0.024) Con perindopril el ratio cardiotorácico (p=0.05 vs valores basales) y el grado de ICC (p=0.009)
Flammang et al ¹¹	Estudio para evaluar los efectos hemodinámicos del perindopril durante 3 meses en pacientes con ICC grave.	N=11 pacientes con ICC tipo III o IV en tratamiento con perindopril, diuréticos y/o diuréticos. Posología del perindopril 2mg un día seguido de 4mg al día siguiente.	Incremento del Índice Cardíaco 41% (p<0.01 vs valores basales) Disminución de la resistencia capilar pulmonar 54% y de la presión pulmonar 21% (p<0.01 vs valores basales)
Richer et al ¹¹	Estudio para evaluar los efectos de perindopilo en personas normotensas, doble ciego, controlado por placebo, cruzado.	Pacientes sanos, voluntarios: Grupo 1: perindopril 4 mg/d Grupo 2: perindopril 8 mg/d Grupo 3: perindopril 16 mg/d Grupo 4 : placebo	No se apreciaron diferencias significativas en la PA ni en el Índice Cardíaco. Sin embargo se observó incrementos dosis dependiente en el flujo sanguíneo carótido.
Revel et al ¹¹	Estudio para evaluar el efecto del perindopilo en la reducción de la hipertrofia ventricular izquierda. Duración 3 meses.	N=893 pacientes hipertensos con moderada hipertrofia ventricular izquierda en tratamiento con perindopril 4 mg/día	Reducción significativa de la masa ventricular izquierda del 8% (p<0.001 vs valores basales) acompañado de un incremento de la función ventricular diastólica (incremento del llenado auricular de 8%, p<0.001 vs valor basal) y reducción del tiempo de relajación isométrica de 11 seg (p<0.02)

Hui et al ¹¹	Estudio comparativo para evaluar la eficacia del perindopril en la reversión de la hipertrofia ventricular izquierda vs metoprolol. Duración 8 semanas	N=47 pacientes con hipertensión e hipertrofia ventricular izquierda. Grupo 1: perindopril 4-8 mg/d - Grupo 2: metoprolol 25-62.5 mg/d	Índice de masa ventricular izquierda basal: (g/m ³) - Grupo 1: 143.2±21.3 - Grupo 2: 140.6±23.7 Índice de masa ventricular izquierda : (g/m ³) (p<0.05) - Grupo 1: 126.6±15.3 - Grupo 2: 133.4±13.2
-------------------------	---	---	--

Eficacia del perindopril como protector cardiovascular:

Más recientemente se está investigando el posible efecto beneficioso de perindopril como protector cardiovascular así como en la disminución de la mortalidad post-infarto. Uno de los estudios más importantes y más citados en la bibliografía es el Estudio EUROPA¹². Dicho estudio demuestra que perindopril reduce el riesgo de padecer accidentes cardiovasculares en poblaciones de bajo riesgo con aparente enfermedad coronaria estable sin presentar IC, especialmente aquellos que padecen disfunción ventricular izquierda.

Los datos de dicho estudio son:

REFERENCIA	TIPO DE ESTUDIO	GRUPOS DE PACIENTES	RESULTADOS
EUROPA study ¹²	Estudio doble ciego controlado por placebo, aleatorizado Seguimiento durante 2-4 años.	N=12.218 pacientes con una enfermedad coronaria estable pero sin padecer insuficiencia cardiaca. - Grupo de estudio: 6.110 pacientes en tratamiento con perindopril mg/día) - Grupo control: 6.108 pacientes en tratamiento con placebo	% de Muertes por causa cardiovascular: - 10% grupo control vs 8% perindopril p=0.003. Reducción del riesgo relativo de padecer accidente cardiovascular del 20% en grupo de pacientes tratados con perindopril (95%CI, p=0.0003)

El estudio PROGRESS¹³ evidencia los efectos beneficiosos de la terapia combinada del perindopril-indapamida para prevenir el infarto de miocardio en pacientes tanto hipertensos como hipotensos que han sufrido un ataque previo o un cuadro de isquemia transitoria. La combinación de ambos fármacos produce disminuciones de la presión arterial más prolongadas que las que produce perindopril en monoterapia. Los autores aconsejan considerar el tratamiento con perindopril-indapamida en pacientes que han sufrido un infarto o un cuadro de isquemia para prevenir posteriores accidentes cardiovasculares.

REFERENCIA	TIPO DE ESTUDIO	GRUPOS DE PACIENTES	RESULTADOS
PROGRESS study ¹³	Ensayo clínico, multicéntrico, doble ciego, aleatorizado, controlado por placebo en paralelo. Duración 4 años	N=6105 pacientes que han sufrido un cuadro de infarto o ataque isquémico en los 5 años previos. Grupo 1: tratamiento con perindopril-indapamida (4mg/día/2-5mg/día) N=3015 Grupo control: placebo N=3054	% pacientes que desarrollaron un infarto de miocardio: 10% pacientes grupo1 vs 14% grupo control. Reducción del riesgo relativo del 43% (95%CI p<0.0001) Reducción significativa del riesgo de recidiva de ictus del 28% La monoterapia con perindopril no demostró tener efectos en la reducción del riesgo relativo.

Por otro lado debemos considerar también un estudio realizado por Pilote et al.¹⁴ para determinar si el descenso de mortalidad en pacientes que han sufrido un infarto y han sido tratados con un IECA (perindopril, ramipril...) es un efecto de grupo terapéutico.

Para ello se llevó a cabo un estudio retrospectivo en el que se analizaron datos clínicos de 18453 pacientes mayores de 65 años que habían sufrido infarto agudo de miocardio entre 1996-2000 y a los cuales se les pautó un tratamiento con un IECA en los 30 s posteriores al suceso. Los IECAs estudiados fueron: ramipril, enalapril, lisinopril, fosinopril, captopril, quinapril y perindopril. Tras analizar las curvas de supervivencia un año después del infarto y las causas de muerte, se concluyó que no se puede afirmar que todos estos fármacos tengan los mismos efectos sobre la reducción de la mortalidad. Se realizó un análisis estadístico tomando como referencia el ramipril, fármaco al que al principio se le atribuyó capacidad cardioprotectora. Se obtuvo que índice de supervivencia de pacientes tratados con enalapril, captopril, fosinopril, quinapril y lisopril son menores que el del ramipril, mientras que en el caso del perindopril no se encontraron diferencias significativas en cuanto a la mortalidad. Al final los autores concluyen que tan solo con ramipril el descenso de la mortalidad es significativo.

Tal y como se indica en este mismo artículo, estos resultados se contraponen con otros estudios por separado de perindopril, captopril o enalapril, dónde si se han obtenido disminuciones significativas en la mortalidad.

4. SEGURIDAD:

Efectos secundarios: ^{3,4,5}

- Frecuentes: (1/100)

cefaleas, mareos, vértigos, parestesia.

alteraciones visuales

acúfenos

hipotensión

tos y disnea

náuseas, vómitos, dolor abdominal, disgeusia, dispepsia, diarrea, estreñimiento

erupciones, prurito

calambres musculares

astenia

incremento variable de urea sanguínea, creatinina, potasio (precaución al administrar junto con suplementos de potasio, diuréticos ahorradores de potasio y en pacientes con insuficiencia renal y diabetes)

- Poco frecuentes: (1/1000)

trastornos del estado de ánimo o del sueño

broncoespasmo

sequedad de boca

angioedema (cara, extremidades, labios, mucosas, lengua, glotis, laringe)

urticaria

insuficiencia renal y estenosis de la arteria renal

impotencia

sudoración

- Raros: (1/10000)

descenso de la hemoglobina y hematocrito, trombocitopenia, leucopenia, neutropenia, agranulocitosis, pancitopenia.

elevaciones de enzimas hepáticas y de la bilirrubina sérica

- Muy raros: (>1/100000)

arritmias, angina de pecho, infarto de miocardio, ictus secundarios

neumonía eosinofílica, rinitis

pancreatitis, hepatitis citolítica o colestásica

eritema multiforme

insuficiencia renal aguda

Estos efectos adversos son propios de los IECAs en general.

Existen estudios en los que se compara los efectos adversos de diversos IECA y parece que son menos frecuentes con perindopril.

En un meta-análisis realizado por Luther T¹⁵ se recogen diversos estudios y ensayos clínicos realizados en pacientes en tratamiento con perindopril donde se evidencia la seguridad del fármaco debido a la baja frecuencia de efectos adversos graves. En general, todos estos estudios coinciden en que el efecto adverso más frecuente es la tos y los las reacciones adversas mas graves se presentan en un porcentaje muy bajo. Por tanto, las tasas de abandono de tratamiento por efectos adversos son bajas. Se aprecia que tras la primera administración de perindopril no se producen cuadros de hipotensión ortostática tan frecuentemente como otros IECAs.

REFERENCIA	METODOLOGÍA	EFECTOS SECUNDARIOS ESTUDIADOS	RESULTADO	CONCLUSIÓN
Brown ¹⁵	N= 632 Tratamiento con perindopril 1-4 años.	Tos Hipotensión Alteraciones GI Alteraciones cutáneas Mareos Trombocitopenia Edema Proteinuria...	%de incidencia de las reacciones adversas más importantes: Tos=1.27 Hipotensión=0.32 Alt. GI= 0.95 Alt.cutáneas=0.47 Edema=0.16	Perindopril constituye un tratamiento seguro. Principal causa de abandono : tos, incidencia menor a la de otros IECAs Incidencia de la hipotensión baja: 0.2%

Speirs et al ¹⁵	N= 47351 Estudio de farmacovigilancia postcomercialización 12 meses	Tos Hipotensión Alteraciones GI Alteraciones cutáneas Mareos Trombocitopenia Edema Proteinuria...	% de pacientes que presentaron el efecto adverso: Tos=9.5 Hipotensión=0.35 Alt. GI= 2 Alt.cutáneas=0.25 Mareos=1.3 Trastornos hemolíticos=0.01	El efecto adverso más común: tos. (11.3% de mujeres y 7.8% de hombres) Los efectos adversos graves son raros.
Navookarasu et al ¹⁵	N=80 Estudio en pacientes con ICC: Grupo 1: 2mg de perindopril/día Grupo 2: 2.5mg enalapril Grupo3: 6.25 mg captopril o Grupo 4: 2.5 mg de lisinopril	Hipotensión ortostática tras primera administración.	Máximas reducciones de la presión arterial (medias): (mmHg) - Perindopril: 5.3±2.5 - Enalapril: 13.3±3.3 - Captopril: 16.8±2.7 - Lisinopril: 15.0±5.7	A diferencia de otros IECAs: leve disminución de la presión arterial tras la primera administración de perindopril
Vitovec and Spinar ¹⁵	N=298 pacientes con Insuficiencia cardiaca estable de tipo I a IV. Tratamiento con perindopril (2.mg) vs enalapril (2.5 mg)	Hipotensión como efecto adverso	Pacientes del grupo de enalapril: mayor incidencia de hipotensión que los tratados con perindopril	Menor número de casos de hipotensión ortostática tras la primera administración de perindopril
Haït et al ¹¹	Estudio comparativo perindopril (2 mg/día) vs captopril (6.25 mg/día)	Evolución del descenso de la presión arterial tras las primeras administraciones.	Captopril produce un descenso de la presión arterial brusco, alcanzando el mínimo a las 1.5-2h tras la dosis. Perindopril reduce la presión arterial de manera progresiva, alcanzando el mínimo a las 6h. Al cabo de 36 h de tratamiento las diferencias entre uno y otro no son significativas	Perindopril favorece una disminución progresiva de la presión arterial, a diferencia de lo que ocurre con otros IECAs, no se producen descensos bruscos de la presión. El número de pacientes que experimentan hipotensión ortostática es menor.

El meta-análisis citado con anterioridad recoge estudios sobre la seguridad del perindopril en el tratamiento antihipertensivo de pacientes de alto riesgo (infarto, disfunción renal o diabetes-por reducir la proteinuria- e hiperlipidemias -perindopril no tiene efectos negativos sobre el metabolismo de lípidos-)

Otros estudios como el de Suraniti et al¹⁶ demuestran que los efectos adversos en el anciano son menores que con otros tratamientos. En dicho estudio se evaluaron los efectos adversos en 2927 pacientes mayores de 70 años tratados con perindopril durante más de 6 meses. La dosis de perindopril fue 2 mg y se elevó a 4 mg al cabo de 1-3 meses. Sólo el 6.1% de los pacientes abandonó el tratamiento por los efectos adversos. El más frecuente fue la tos (8.9% de los pacientes) No hubo más reacciones adversas que afectaran a más del 2.5% de los pacientes.

Precauciones especiales de empleo: ^{3,5,6}

- Pacientes con estenosis aórtica y mitral o miocardiopatías hipertróficas: al igual que el resto de IECAs, perindopril debe administrarse con prudencia.

- Pacientes con insuficiencia renal: cuando el aclaramiento renal de creatinina es <60ml/min es necesario un reajuste posológico.

Clcreat<60 ml/min: 2mg/día

Cl creat<30 ml/min: 2 mg días alternos.

Pacientes hemodializados: 2 mg el día de la diálisis después de ésta.

- Monitorizar los niveles de potasio y de creatinina durante el tratamiento.

- Si existe hipertensión renovascular el riesgo de hipotensión grave e insuficiencia renal aumenta.

- En pacientes hemodializados con membranas de alto flujo y en aféresis de LDL con sulfato de dextrano se han descrito reacciones anafilactoides.

- Insuficiencia hepática: vigilar síntomas de síndrome de ictericia colestásica.

- Raza: se han detectado más casos de angioedema en pacientes de raza negra.

- Embarazo:

No debe administrarse durante el primer trimestre de embarazo ya que no se han realizado estudios en humanos.

Contraindicado en el segundo y tercer trimestre de embarazo (induce toxicidad en fetos y en recién nacidos: insuficiencia renal, hipotensión hiperpotasemia...)

- Lactancia: se desconoce si se excreta por la leche materna, por lo que no se recomienda su uso.

- Niños: Se desconocen la eficacia y seguridad. No se recomienda su uso.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a los IECAs.

Antecedentes de angioedema asociado al tratamiento previo con IECAs

Angioedema hereditario o idiopático.

Segundo y tercer trimestre de embarazo.

Interacciones: ⁴

Litio: no se recomienda su asociación con perindopril por aumento de los niveles de litio

Diuréticos ahorradores de potasio y suplementos de potasio: no se recomienda su asociación al perindopril por sinergia de efectos.

Perindopril puede inhibir el metabolismo hepático y, por tanto, aumentar la concentración de algunos fármacos susceptibles de causar toxicidad: alfentanilo, amiodarona, antiepilépticos, benzodiazepinas, ciclosporina, digitálicos, estatinas, tacrólimo y teofilina entre otros.

Datos de seguridad preclínica ^{3,4}

En estudios de toxicidad crónica por vía oral en ratas y monos el órgano más afectado fue el riñón, con lesiones irreversibles.

No se han descrito efectos mutagénicos en los estudios *in vitro* ni *in vivo*.

Los IECAs inducen una serie de efectos adversos tardíos en el feto que dan lugar a la muerte fetal y malformaciones en roedores y conejos: lesiones renales.

En los estudios de larga duración con ratas y conejos no se observaron efectos cancerígenos.

5. COSTE

Evaluación económica:

Presentaciones	Coste según PVP + IVA (€)	Coste unitario PVP + IVA (€)	Coste según PVL (€)	Coste unitario PVL (€)
Coversyl® 4 mg comprimidos (30 comprimidos)	20,75	0,69	13,15	0,44
Coversyl® 4 mg comprimidos (500 comprimidos) EC	267,18	0,53	219,65	0,44

Considerando una dosis de mantenimiento de 4 mg /, el coste del tratamiento de un paciente ingresado sería de 0,44 €/ (13,15 €/mes).

En la siguiente tabla se compara el coste diario de tratamiento de perindopril frente a los otros IECAs incluidos en la GFT del centro.

Principio activo	Presentaciones	Dosis de mantenimiento	Coste/día (€)	
Captoprilo	Capoten® (25 mg 500 comprimidos)	75 -150 mg /	0,17 ^{PVF, a}	0,32 ^{PVL}
	Capoten® (50 mg 500 comprimidos)		0,30 ^{PVF, b}	0,63 ^{PVL}
Enalaprilo	Enalapril Normon® (5 mg 500 comprimidos)	20 mg /	0,10 ^{PVF}	0,21 ^{PVL}
	Enalapril Normon® (20 mg 500 comprimidos)			
Perindoprilo	Coversyl® (4 mg comprimidos 500 comprimidos)	4 mg/	-	0,44 ^{PVL}

PVF= Precio Venta Farmacia

PVL= Precio Venta Laboratorio

a= calculado a partir de 3 comp Capoten® 25 mg

b= calculado a partir de 3 comp Capoten® 50 mg

En el medio hospitalario, si el fabricante ofertara algún tipo de descuento, como ocurre con captoprilo y enalaprilo, el precio de perindoprilo podría ser similar al de estos dos fármacos.

6. VALORACIÓN

Perindoprilo tiene, en general, las mismas indicaciones que captoprilo y enalaprilo. Enalaprilo también está indicado en la prevención, además del tratamiento, de la ICC sintomática, y captoprilo, en el tratamiento de la nefropatía diabética macroproteinúrica en pacientes con diabetes tipo I.^{16,17}

La titulación de dosis de los IECAs depende de la patología a tratar, de la medicación concomitante y del estado de cada paciente. Puede parecer que con perindoprilo este proceso es más simple, pero no por ello se evita la necesidad de monitorizar a los pacientes que inician el tratamiento.^{3,4,16,17}

Hasta la fecha no hay ensayos clínicos que comparen directamente a perindoprilo frente a otros IECAs en pacientes ancianos, y los estudios frente a placebo han sido de corta duración, por lo que no se dispone de datos para evaluar la eficacia y seguridad a largo plazo.

Perindoprilo parece producir menos episodios de hipotensión ortostática, pero no hay ningún estudio que relacione este dato con otras variables como, por ejemplo, una menor incidencia de caídas en pacientes ancianos que pudieran tener relevancia en la clínica o en la calidad de vida de los pacientes.

En ninguna de las guías clínicas sobre Hipertensión e Insuficiencia Cardíaca consultadas^{18,19,20,21} se menciona que perindoprilo sea de primera elección en pacientes ancianos o que deba utilizarse preferentemente a otros IECAs. En la guía NICE de IC, en la primera revisión, se señala que en un estudio mejoró la función cardíaca en los pacientes a los que se pasó de enalaprilo a perindoprilo. No obstante, este comentario se enmarca dentro del apartado reservado a los laboratorios farmacéuticos y es presentado por Servier, fabricante de Coversyl®.¹⁹

Perindopril no podría sustituir ni a enalapril ni a captopril. No disponemos de una estimación del número de pacientes candidatos a recibir tratamiento con perindopril, por lo que desconocemos el posible impacto económico de su utilización.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Flórez J. “Farmacología Humana” 4ª edición. Edt. MASSON
2. Joel G et al “Las bases farmacológicas de la terapéutica” vol I, 10 edición. Editorial Mc Graw Hill pags. 881,885, 911 y ss.
3. Coversyl® 4 mg 500 comprimidos. Resumen de las Características de Producto. Laboratorios Servier. Texto revisado: abril 2004. Acceso a través de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. <http://www.sefh.es> (abril 2005)
4. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Base de datos del medicamento. Ficha Técnica. Coversyl®. <http://www.portalfarma.com>
5. Drugdex Drug evaluation. Perindopril. Micromedex Health Care.
6. Thurson H et al. “A double blind comparison of perindopril and atenolol in essential hypertension” J. Hum Hypertension, 1990 Oct. 4 (5): 547-552.
7. Zanchetti A et al. “Perindopril: first-line treatment for hypertension” Clinical Exp. Hypertension, 1989 n°11 (S 2): 555-573
8. Leenen FH et al “Antihypertensive efficacy of the ACE-I perindopril in the elderly” Journal Human Hypertension, Mayo 2000, 14 (5): 321-325.
9. Agabiti et al. “Perindopril vs Captopril: efficacy and acceptability in an italian multicenter trial” American Journal Medicine, 27Abril 1992, 92 (4B): 79S-83S.
10. Yusoff et al “Comparative efficacy of perindopril and enalapril once daily using 24-hour ambulatory blood pressure monitoring” Int J Clin Pract. 1999 Jun;53(4):240, 250.
11. Edmund H. “Perindopril Treatment for Congestive Heart Failure” American Journal Cardiology 2001, 88(S) 19i-27i
12. EUROPE STUDY. Lancet 2003 n° 362 pags. 782-788 <http://www.image.thelancet.com/extras/03art7384web.pdf>
13. PROGRESS STUDY. Lancet 2001, 358: 1033-1041
14. Louise Pilote et al “Mortality Rates in elderly patients who take different ACE Inhibitors after acute myocardial infarction: a class effect?” Annual International of Medicine 2004, 141: 102-111.
15. Luther T “Safety Profile of Perindopril” American Journal of Cardiology 2001;88(S) 36i-40i
16. Enalapril Normon®. Resumen de las Características de Producto. Laboratorios Normon S.A. Texto revisado: enero 2004. Acceso a

- través de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. <http://www.sefh.es> (mayo 2005)
17. Capoten[®]. Resumen de las Características de Producto. Bristol-Myers Squibb. . Texto revisado: septiembre 2002. Acceso a través de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. <http://www.sefh.es> (mayo 2005)
 18. Clinical Guideline 18. Hipertensión: management of hypertension in adults in primary care. Issue date: August 2004. www.nice.nhs.uk (mayo 2005)
 19. Heart Failure Guideline - 1st round consultation comments. (February- March 2003) www.nice.nhs.uk (mayo 2005)
 20. Guías clínicas. Insuficiencia cardiaca. Complejo Hospitalario Universitario "Juan Canalejo"- Marítimo de Oza- SERGAS- España. 2001 Acceso a través de www.fisterra.com (mayo 2005)
 21. Guías clínicas. Hipertensión arterial. Grupo de Hipertensión Arterial de la AGAMFEC [Asociación Galega de Medicina Familiar e Comunitaria] 2004. Acceso a través de www.fisterra.com (mayo 2005)