

# Fosinopril

E.G. Quetglas, M. Simón, J. Honorato

Servicio de Farmacología Clínica. Clínica Universitaria.  
Facultad de Medicina. Universidad de Navarra.

(Rev Med Univ Navarra 1994; 39: 136-143).

## 1. Introducción

Los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (ECA) se han convertido, en los últimos años, en una de las armas terapéuticas más eficaces utilizadas en el tratamiento de la hipertensión arterial. Tanto es así, que han sido añadidos a las recomendaciones para tratamiento inicial de la hipertensión.

Dentro de este grupo destaca, por su actualidad, el fosinopril, fármaco que inaugura una nueva familia de inhibidores de la ECA, por presentar como radical de fijación al átomo de zinc de la ECA, un grupo fosfínico en su fórmula química. Es objetivo de esta revisión, proporcionar detalles sobre las características del fosinopril, sobre su eficacia y tolerancia en relación con otros agentes, y valorar su potencial eficacia en el campo de la terapéutica antihipertensiva (1).

## 2. Estructura química

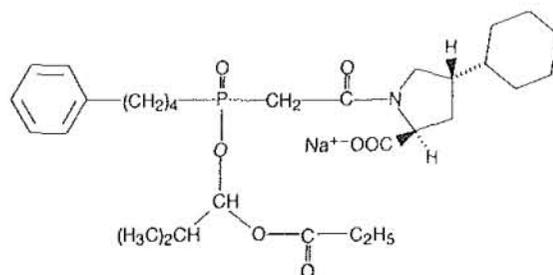
El centro activo del enzima conversor de la angiotensina contiene un átomo de zinc que juega un papel vital en la conversión de angiotensina I en angiotensina II. Así, un requerimiento estructural para que un inhibidor de la ECA sea eficaz, es que su radical tenga afinidad por el zinc, de tal manera que pueda fijarse específicamente al centro activo de la enzima (2).

Los inhibidores de la ECA se diferencian, en 3 grupos químicos fundamentales, de acuerdo con la estructura del radical (Figura 1):

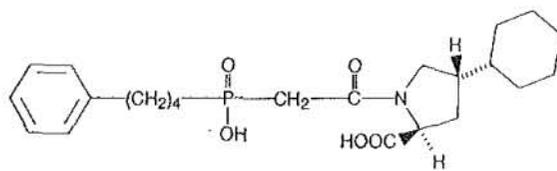
- sulfhidrido p.e. captopril
- carboxílico p.e. enalapril, lisinopril, ramipril
- fosfínico p.e. fosinopril

La fuerza del enlace entre el centro activo y el radical, así como también, el número de uniones adicionales

Figura 1



FOSINOPRIL SODICO



FOSINOPRILATO

Fórmula estructural del Fosinopril sódico y su forma activa, el Fosinoprilato.

les determinan el grado de actividad inhibitoria y la potencia relativa de un inhibidor de la ECA (3).

## 3. Mecanismo de acción

El fosinopril es una prodroga, cuya hidrólisis, y posterior conversión a fosinoprilato, ocurre en hígado y en tracto gastro-intestinal. Ello conlleva una elevada eficacia en la activación del sustrato, en contraste a lo que ocurre con otros inhibidores de la ECA, en los que la activación es primariamente hepática y en un rango del 60-70%. Tras hidrolizarse a fosinoprilato, inhibe la ECA, que cataliza la conversión de angiotensina I en

angiotensina II, dando lugar a una disminución de la vasoconstricción y de la secreción aldosterónica. En definitiva, acaba produciendo una disminución de las resistencias periféricas y de la retención de agua y sodio y una reducción de la presión arterial (4).

#### 4. Propiedades farmacodinámicas

##### 4.1. Efectos sobre el eje

###### Renina-Angiotensina-Aldosterona

La potencia inhibidora del fosinopril sobre la ECA, según estudios *ex vivo*, es 3 veces superior al captopril, similar al enalapril, dos veces menor que el lisinopril y cuatro veces menor que el ramipril. Presenta mayor selectividad por corazón y cerebro, en contraste con otros inhibidores, como el enalapril y ramipril, y menos sobre riñón, pulmón y aorta (5,6).

Estudios en humanos realizados en voluntarios normotensos, demuestran que una dosis única de fosinopril, entre 10 a 640 mg, inhibe completamente la actividad en plasma de la ECA, al cabo de 1 hora. Al cabo de 24 horas la actividad de la ECA oscila entre un 20-40%, si las dosis utilizadas se encuentran entre los 20 mg y los 10 mg, respectivamente. Estos mismos estudios llevados a cabo con voluntarios normo e hipertensos, utilizando dosis orales únicas y múltiples, reflejan un aumento de la actividad de renina en plasma, que varía de un 57%, a las 4 horas, hasta un 400% a las 8-12 semanas de iniciado el tratamiento (7).

Los efectos sobre los niveles de aldosterona en plasma, son variables: mientras que en voluntarios sometidos a tratamiento con dosis única, los niveles de aldosterona disminuyen significativamente, cuando se utiliza dosis múltiple los niveles de aldosterona no se modifican significativamente, lo que explica a su vez, la disminución de los niveles de potasio plasmático que se observan en algunos de estos pacientes, en contraste a lo que ocurre con otros inhibidores de la ECA (8).

##### 4.2. Efectos vasculares periféricos y función cardiaca

###### 4.2.1. Efectos en presión arterial y resistencia vascular sistémica

Tanto en pacientes hipertensos tratados con dosis única, como en los tratados con dosis múltiple, se objetiva una disminución de la presión arterial media en reposo de un 10-14%; de la presión arterial sistólica, tanto en reposo (10-14%), como en ejercicio (3-11%); de la presión diastólica, en reposo (6-17%), y también en ejercicio (9-12%), y finalmente, de la resistencia vas-

cular sistémica, en reposo (14-27%) y de un 16% durante el ejercicio (4).

###### 4.2.2. Efectos en la función cardiaca

La experiencia acumulada en ensayos clínicos con administración de dosis múltiple, ha puesto de manifiesto un aumento del gasto cardiaco (6-10%), un aumento del volumen de eyección (6-11%), y aumentos del llenado máximo (16%) y de la eyección máxima (18%). Estos datos sugieren un posible efecto relajante del fosinopril sobre la fibra miocárdica del ventrículo. Ecocardiográficamente, tras administrar fosinopril a pacientes hipertensos, se demuestra una reducción significativa del stress de la pared en telesístole, y disminuciones del grosor de la pared del septo, y de la masa del ventrículo izquierdo, así como un incremento de la velocidad de acortamiento circunferencial de la fibra (9).

##### 4.3. Efectos sobre el flujo sanguíneo cerebral

Modelos experimentales con ratas espontáneamente hipertensas a las que se administró fosinopril, reflejan un descenso en el límite inferior de presión arterial, a partir del cual, entra en juego la autorregulación del flujo sanguíneo, aunque no modifican el límite superior del mismo; esto varía al utilizar la vía venosa, ya que ambos límites sufren un descenso de 20 mmHg.

Estos hallazgos refuerzan la hipótesis de un posible efecto protector cerebral, en relación a disminuciones bruscas de la presión arterial o de posibles efectos ortostáticos (10).

Este efecto protector no se ha demostrado todavía en humanos, aunque ensayos clínicos realizados en pacientes con hipertensión, sometidos durante 4-12 semanas a tratamiento con fosinopril, muestran que no se altera significativamente el flujo sanguíneo cerebral, y que tampoco se producen cambios en cuanto a su distribución regional, a pesar de producir marcados descensos de la presión arterial (9).

##### 4.4. Efectos sobre el flujo sanguíneo renal y la función renal

Según datos recogidos en un estudio realizado con 10 hipertensos, si se administra fosinopril a dosis de 10-40 mg/día, se objetiva una reducción significativa de la resistencia renovascular (14%), aunque no se altera notoriamente el flujo sanguíneo renal (aumento de un 10%), ni el grado de filtración glomerular (aunque se incrementó en un 5%), ni tampoco se afecta la fracción de filtración (9).

## 5. Propiedades farmacocinéticas

### 5.1. Absorción y distribución

Tras su administración oral, el fosinopril, es absorbido paulatina e incompletamente, aunque rápidamente es transformado en su forma activa, el fosinoprilato, por las esterasas existentes en la mucosa gastrointestinal e hígado.

La fracción de absorción de una dosis única de fosinopril, vía oral, estimada en voluntarios sanos es de un 34%.

Las concentraciones máximas (C<sub>máx.</sub>) de fosinoprilato, con una dosis única de 10 mg, oscilan entre 100-140 (mcg/L), alcanzándose en un periodo de tiempo (T<sub>max.</sub>) que varía entre 2.8-3.1 horas. En estas mismas condiciones, el cálculo del área bajo la curva (concentración plasmática Vs tiempo), fluctua entre 1035-1132 (mcg/L). Finalmente, la biodisponibilidad alcanza valores entre un 25-30%, no modificándose por la toma concomitante de alimentos, mientras que ésta, si modifica la absorción.

El perfil farmacocinético del fosinopril presenta una forma lineal en el rango terapéutico que oscila entre 10 y 640 mg, no produciéndose acumulación significativa, en ensayos realizados con administración de dosis múltiple.

Su administración intravenosa a voluntarios sanos pone de manifiesto un volumen de distribución bajo y

estable (9.8-10.6 L), y una fijación a proteínas plasmáticas de un 95% (89-99.8% tras dosis oral) (11, 12, 13, 14). Tabla I.

### 5.2. Metabolismo y eliminación

Tras su absorción el fosinopril es rápidamente hidrolizado a fosinoprilato por las esterasas de la mucosa gastrointestinal e hígado. Su metabolismo se ha estudiado administrando soluciones, conteniendo 10 mg de fosinopril, marcadas con C14: entre 1 y 24 horas, la radiactividad plasmática atribuible al fosinopril sin metabolizar es menos del 1%, un 70-80% corresponde al fosinoprilato y el resto, 19-29%, B-acil glucurónido conjugado (12).

Estos mismos estudios determinan el aclaramiento corporal total del fosinopril estimado en 1.55-2.35 L/h. Cuando la vía de administración es la oral, 96 horas tras la misma, la radiactividad total medida es de 86-94% (13-16% en orina y 73-78% en heces). Si la administración es intravenosa, el total de radiactividad eliminada es del 90% (44% en orina y 46% en heces (12, 13, 15, 16).

La eliminación del fosinopril presenta un perfil polifásico, destacando una fase terminal más lenta, probablemente como resultado de la unión al ECA circulante. Su vida media de eliminación se cifra en 11.5-12 horas (1, 15).

Tabla I

## PARAMETROS FARMACOCINETICOS DE ALGUNOS INHIBIDORES DE LA ECA EN VOLUNTARIOS SANOS Modificado de Murdoch D, McTavish D (9)

PARAMETROS FARMACOCINETICOS	CAPTOPRIL	LISINOPRIL	ENALAPRIL	RAMIPRIL	CILAZAPRIL	BENAZEPRIL	QUINAPRIL	PERINDOPRIL	FOSINOPRIL
Predroga	NO	NO	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
Biodisponibilidad (%)	75	30	60	56	45-75	>37	60	66-95	32-36
Efecto de comida	↓	Ninguno	Ninguno	Ninguno	↓	↓	Retrasa C <sub>máx</sub>	Ninguno	↓
C <sub>máx</sub> (ug/l) (Dosis)	500-1.300 (100 mg)	40 (10 mg)	30-40 (10 mg)	22-33 (10 mg)	36-38 (2.5 mg)	500	150-200 (20 mg)	64 (4 mg)	99-140 (10 mg)
T <sub>máx</sub> (h)	0.8	6	3.5	3	2	1-1.5	1.5	4	2.4-4.2
Vida media eliminación (h)	2	30	35	110	40-50	20	2-3	>30	11.5-12
Vía de eliminación	Renal	Renal	Renal	Renal	Renal	Renal	Hepática	Renal	Renal/Hepática
Fijación a proteínas (%)	30	5	50	56	?	95	97	20	89-99.8

### 5.3. Factores que influyen en sus propiedades farmacocinéticas

#### 5.3.1. Pacientes con insuficiencia renal

En contraste con la mayoría de inhibidores de la ECA, que se eliminan fundamentalmente por vía renal, el fosinopril es aclarado tanto por el hígado como por el riñón (17).

Estudios llevados a cabo en 13 pacientes con insuficiencia renal, tratados con fosinopril intravenoso, pusieron de manifiesto, que con una función renal deteriorada y un aclaramiento renal progresivamente decreciente, el aclaramiento corporal total de fosinoprilato se mantenía relativamente constante (0.8-0.86 L/h) debido al aumento progresivo del aclaramiento hepático (63% para Clcr = 3.6 L/h; 79% para Clcr = 1.92 L/h; 85% para Clcr = 0.96 L/h) (Figura 2).

En pacientes en hemodiálisis o diálisis peritoneal crónica ambulatoria (DPCA) se observa una disminución del aclaramiento corporal total de fosinoprilato (50%), lo que induce a sugerir que, los pacientes dializados deben ser tratados con una dosis de inicio que sea la mitad de la posología habitual (9).

#### 5.3.2. Pacientes con insuficiencia hepática

En estos pacientes la hidrólisis de fosinopril a fosinoprilato es más lenta. La recuperación de la radiactividad total eliminado es de un 84-88%, correspondiendo un 25% a la radiactividad urinaria que se incrementa respecto a estudios en voluntarios sanos (17, 18).

#### 5.3.3. Ancianos

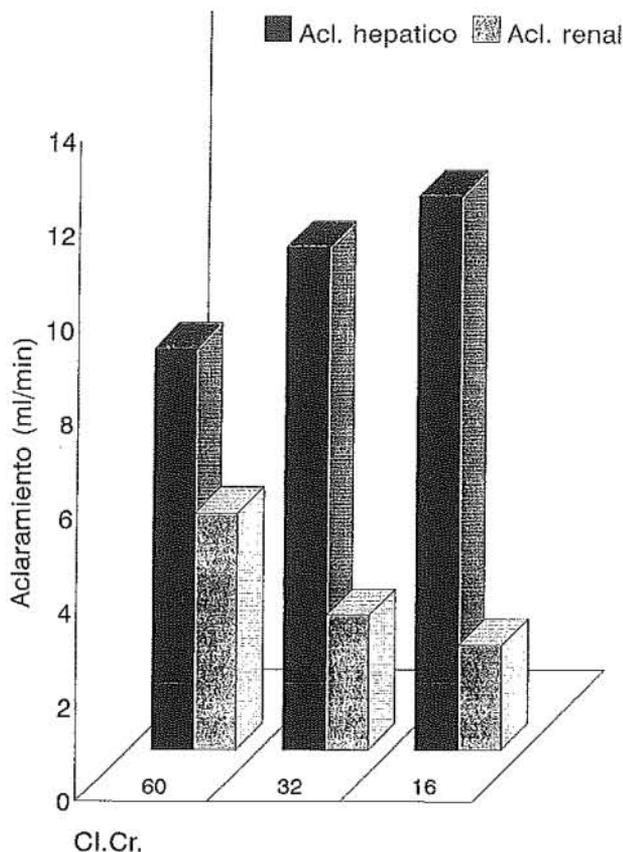
En voluntarios sanos, la edad parece tener poca influencia en el perfil farmacocinético del fosinoprilato, y no se aprecian diferencias significativas en parámetros como AUC, C<sub>máx</sub>, T<sub>máx</sub>, t<sub>1/2</sub> y porcentaje de dosis excretadas en orina (Figura 3).

## 6. Eficacia terapéutica en hipertensión esencial

### 6.1. Ensayos Clínicos

Una larga experiencia acumulada en ensayos clínicos realizados, 8-12 semanas, utilizando dosis de 5-80 mg, objetivan reducciones significativas de la presión sistólica (8-16%) y diastólica (11-18%) en supino, así como también de ésta última, en posición de sentado (9-17%). Además, identifican una asociación dosis-respuesta, para el rango terapéutico 5-80 mg/d, que conlleva un 50-90% de respuestas, sobre todo en pacientes

Figura 2



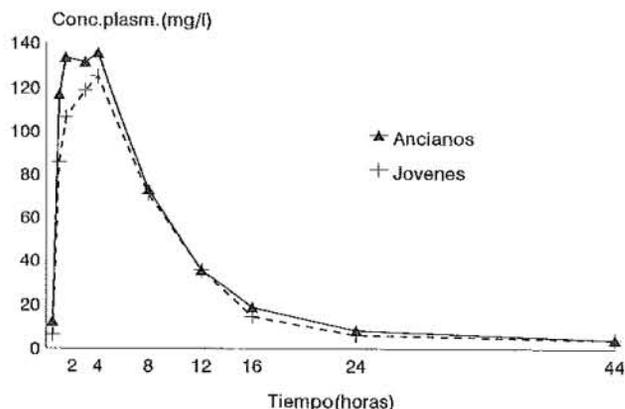
Aclaramiento compensado del fosinoprilato en pacientes con alteración de la función renal. (Modificado de 15).

con presión diastólica en posición de sentado, con disminución de la misma superior a un 10% o alcanzando un valor inferior a 90 mmHg (19, 20). Sin embargo, según aducen en sus estudios sobre este nuevo fármaco otros autores, el efecto antihipertensivo máximo se consigue utilizando una dosis 5-40 mg/d, produciendo el rango comprendido entre 40-80 mg/d un efecto marginal, comparativamente hablando.

### 6.2. Estudio comparativo con otros agentes antihipertensivos

No se observan diferencias estadísticamente significativas entre el fosinopril y otros fármacos como: enalapril, propranolol y nifedipina, en el tratamiento de la hipertensión arterial. Sin embargo, y en relación con el

**Figura 3**



**Concentraciones plasmáticas de Fosinoprilato tras administración V.O. de 10 mg de Fosinopril. (Modificado de 14).**

propranolol, con este nuevo fármaco se necesitan menos tratamientos concomitantes con prazosín debido a una respuesta inadecuada (21).

Por otro lado, en comparación con la hidroclorotiazida, diversos autores concluyen una mayor eficacia de la misma en el tratamiento de la hipertensión, aunque esta afirmación es puesta en entredicho en la actualidad, debido al bajo número de pacientes estudiados y las bajas dosis de fosinopril utilizadas (5-10 mg/d) (17).

### 7. Tolerancia

Se dispone de datos sobre la tolerancia al fosinopril, aportados por la experiencia de más de 1500 pacientes tratados con este fármaco, 400 de ellos durante más de un año.

La incidencia de reacciones adversas no fué significativamente diferente en estudios que comparaban 688 pacientes tratados con fosinopril y 184 pacientes tratados con placebo. Las reacciones adversas que más frecuentemente ocurren durante el tratamiento con fosinopril, son mareos/vértigo (1.6-5.7% pacientes), cefalea (3.2%), tos (2.2%), fatiga (1.5%) y síntomas gastrointestinales [diarrea (1.5%), náuseas y vómitos (1.2%)]. De forma contraria a lo que ocurre con los inhibidores de la ECA con radical sulfhidrilo, la terapéutica con fosinopril, raramente se asocia a rash cutáneo y trastornos del gusto (0.6-0.7%); la disfunción sexual, una reacción adversa raramente observada en otros IECA, se evidenció en 1% vs 1.1% en tratados con placebo. Las

reacciones adversas medicamentosas (RAM) enunciadas anteriormente necesitaron una interrupción del tratamiento, únicamente en 4.1% de los pacientes vs 1.1% de los pacientes que recibieron placebo, lo que no establece diferencias estadísticamente significativas entre ambos tratamientos.

La hipotensión con la primera dosis, raramente se observa en la terapéutica con fosinopril y únicamente se establece una relación dosis-efecto, en relación con la sintomatología gastro-intestinal.

La incidencia total de sintomatología producida por descenso brusco de la TA (vértigo/mareos, hipotensión, hipotensión ortostática y síncope) no fué significativamente diferente entre 144 ancianos (> 65 años), comparativamente con 964 pacientes hipertensos no ancianos (7.0 vs 6.7%). La incidencia de anomalías en análisis de laboratorio fué, también, muy baja, y únicamente necesitaron tratamiento complementario un 0.1-0.7% de pacientes; entre ellas cabe señalar la presencia de: hiperkaliemia (0.1%), aumento enzimas hepáticas (0.7%), aumento de creatinina sérica (0.2%) y proteinuria (0.3%).

Estos trastornos no se observaron en pacientes bajo tratamiento prolongado (superior a 1 año) con fosinopril (4).

### 8. Dosis y forma de presentación

En pacientes con hipertensión, la dosis recomendada inicialmente de fosinopril es 10 mg una vez al día. Esta dosis, debe ser ajustada de acuerdo con la respuesta de la presión arterial, en los momentos de concentración máxima (2-6 horas postdosis), y en relación a las concentraciones plasmáticas de fosinoprilato (24 horas postdosis). La dosis usual requerida para mantener una respuesta adecuada se encuentra entre 20-40 mg administrados una vez al día, aunque algunos pacientes han mostrado una respuesta adicional al incremento en la dosis hasta 80 mg/día.

Los ajustes en la dosis de fosinopril no son necesarios en pacientes con disminución de la función renal y/o hepática ni en ancianos hipertensos.

La única interacción farmacológica a tener en cuenta es la disminución que experimenta en su absorción, al administrarse concomitantemente con antiácidos (disminución de la biodisponibilidad del fosinoprilato en un 30%). La administración conjunta con cimetidina no afecta los parámetros cinéticos.

Como todos los inhibidores de la ECA debe administrarse con precaución en pacientes tratados con sales de litio, debido a la modificación que produce

en los niveles plasmáticos al reducir su eliminación (4, 22, 23).

La presentación clínica se realiza en forma de comprimidos ranurados que contienen fosinopril sódico y como excipiente lactosa.

La presentación del envase es en forma de 28 comprimidos de 20 mg, con un precio de 4161 pts.

### 9. Conclusiones

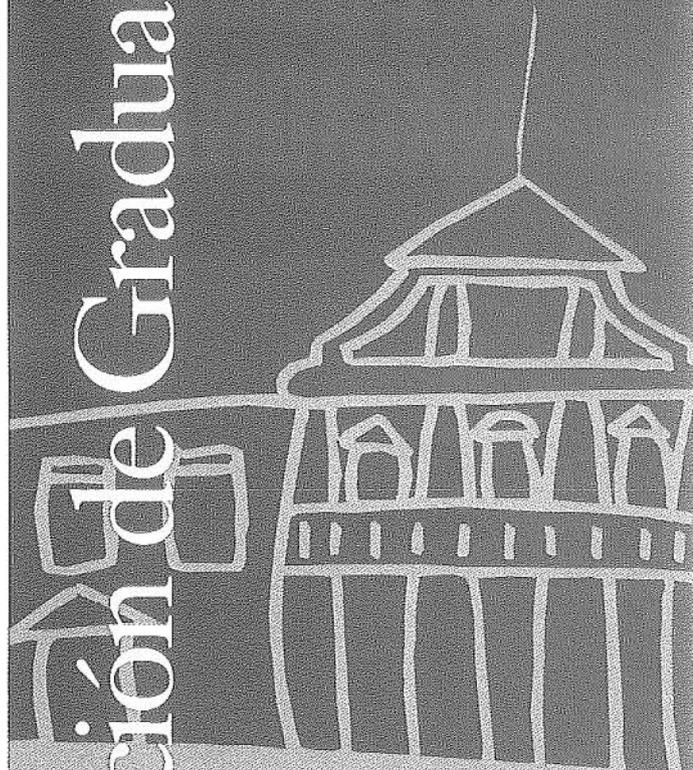
En base a la información preliminar, puede sugerirse que a las dosis estudiadas, la eficacia antihipertensiva del fosinopril es similar a la del enalapril, propranolol, nifedipina mantenida e hidroclorotiazida. Todavía no existen estudios publicados acerca de su eficacia en el tratamiento de la insuficiencia cardiaca congestiva.

Sin embargo, si se puede afirmar que presenta una serie de ventajas, sobre algunos otros fármacos de su clase: vida media de eliminación más larga, que permite una única administración diaria, mecanismo de aclaramiento mixto, compensatorio en pacientes con disminución de la función renal o hepática, y pacientes ancianos, que no hace necesarios ajustes de dosis y finalmente, presenta unos perfiles de tolerancia y eficacia prometedores. Con todo ello y basado en la experiencia clínica preliminar, puede concluirse que el fosinopril llegará a ser un inhibidor de la ECA de amplio uso en el futuro.

### BIBLIOGRAFIA

1. Duchin KL. Clinical pharmacology of fosinopril. Drug Investigation 1991; 3 (Suppl. 4): 12-17.
2. Ondetti MA. Structural relationships of angiotensin converting enzyme inhibitors to pharmacologic activity. Circulation 1988; 77 (suppl. 1): 174-178.
3. Hackness GB. The future of angiotensin - converting enzyme inhibitors. J Cardiovasc Pharmacol 1985; 7 (suppl. 1): 530-534
4. Fosinopril slide kit. Bristol-Myers Squibb.
5. Cushman DW, Wang FL, Fung WC, Grover GJ, Harvey CM, et al. Comparisons in vitro, ex vivo, and in vivo of the actions of seven structurally diverse inhibitors of angiotensin converting enzyme (ACE). BR J Clin Pharmacol 1989; 28: 1155-1315.
6. Cushman DW, Wang FL, Fung WC, Harvey CM, de Forrest JM. Differentiation of angiotensin - converting enzyme (ACE) inhibitors by their selective inhibition of ACE in physiologically im-

# Agrupación de Graduados



Universidad de Navarra



Edificio Central  
UNIVERSIDAD DE NAVARRA  
31080 Pamplona. España

Inscripciones por teléfono: (948) 26 31  
fax: (948) 17 36

portant target organs. *Am J Hypertension* 1989; 2: 294-306.

7. Sullivan PA, Dineen M, Cervenka J, O'Connor DT. Effects of fosinopril, a once-daily angiotensin-converting enzyme inhibitor, on resting and exercise-induced changes of blood pressure, hormonal variables, and plasma potassium in essential hypertension. *Am J Hypertension* 1988; 1: 2805-2835.

8. Sala C, Bragato R, Ardeleanig, Pulzzani E, Morganti A. et al. Reciprocal changes in atrial natriuretic factor and aldosterone during angiotensin converting enzyme inhibition in man. *J Hypertension* 1989; 7: 5240-5241.

9. Murdoch D, McTavish D. Fosinopril. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic potential in essential hypertension. *Drugs* 1992; 43 (1): 123-140.

10. Pedersen EV, Bobkiewicz-Kozłowska T, Waldemar G, Barry DJ, The renin angiotensin of cerebral arteries contributes to cerebrovascular resistance. Abstract, *Eur J of Clin Investigation*. 1987; 17: A38.

11. Duchin KL, Waclawski AP, Tu JJ, Manning J, Frantz M, et al. Pharmacokinetics, safety and pharmacologic

effects of fosinopril sodium, an angiotensin converting enzyme inhibitor in healthy subjects. *J Clin Pharmacol* 1991; 31: 58-64.

12. Singmvi SM, Duchin KL, Morrison RA, Willard DA, Everett DW, et al. Disposition of fosinopril sodium in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol* 1988; 25: 9-15.

13. Salvetti A. Newer ACE inhibitors. A look at the future. *Drugs* 1990; 40: 800-828.

14. Levinson B, Sugerma AA, Couchman T, Nichola P, Tu J. Advanced age "per se" has no influence on the kinetics of the active diacid of fosinopril. *J Clin Pharmacol* 1986; 26: 541-560.

15. Hui KK, Duchin KL, Kripalani KJ, Chan D, Kramer PK et al. Pharmacokinetics of fosinopril in patients with various degrees of renal function. *Clin Pharmacol and Therapeutics* 1991; 49: 457-467.

16. Kelly JG, O'Malley K. Clinical pharmacokinetics of the newer ACE inhibitors. *Clin Pharmacokinetics*. 1990; 19: 177-196.

17. Duchin KL, Kripalani KJ, Marino MR, Dean AV, Natarajan CS, Review of the pharmacokinetics of fosinopril in special populations. *Drug investigation* 1991; 3 (suppl. 4): 18-24.

18. MacLeod CM, Bartley EA, Kripalani KJ, Marino MR. Effect of hepatic function on disposition of fosinopril in humans. Abstract, *J Clin Pharmacol* 1990; 30: 839.

19. Anderson RJ, Duchin KL, Gore RD, Herman TS, Michaels RS, Et al. Once daily fosinopril in the treatment of hypertension. *Hypertension* 1991; 17: 636-642.

20. Ward TD. The additive effect of fosinopril in patients taking chlorthalidone for the treatment of mild to moderate essential hypertension: A multicentre placebo-controlled dose-response study. *Drug Investigation* 1991; 3 (suppl. 4): 25-31.

21. Miller WE. Randomised, Double-blind comparison of fosinopril and Propranolol added to diuretic therapy for the treatment of moderate to severe hypertension. *Drug Investigation* 1991; 3 (suppl. 4): 32-37.

22. Moore L, Kramer A, Swites B, Kramer P, Tu J. Effect of Cimetidine and antacid on the kinetics of the active diacid of fosinopril in healthy subjects. Abstract. *J Clin Pharmacol* 1988; 28: 946.

23. Garrido B. Farmacología de fosinopril. *Tiempos Médicos*. Diciembre 1993; N° 491: 134.