

Original

Utilización práctica de los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA)

A. Morey Molina (*)

Introducción:

El mejor conocimiento de los sistemas renina-angiotensina (SRA), circulante y tisular, de los mecanismos de acción de los IECA, que de forma muy sucinta podemos resumir en:

a) General: hipoformación de angiotensina II (All), disminución de la secreción de aldosterona y el acúmulo de bradiquininas, con posterior formación de prostaglandina E y prostaciclina (1).

b) Remodelación hemodinámica: disminución de las resistencias periféricas, sin conllevar taquicardia refleja (2).

c) Metabólicos: mayor tolerancia a los hidratos de carbono, por reducción de la resistencia a la insulina (3), mejoría del metabolismo de grasas (4) y uratos.

d) Pared vascular: regeneración del endotelio vascular, con recuperación de sus funciones secretoras, así como inhibición, regresión de su hipertrofia (5) y alteraciones estructurales (6).

e) Cardioprotección y cardiorreparación: prevención y reducción de la hipertrofia ventricular izquierda (HVI), fibrosis, mejoría de su capacidad funcional y reserva coronaria.

f) Renoprotección: mediante la regulación de la hemodinámica intrarrenal, disminuyendo la presión intraglomerular, favoreciéndose la expansión del mesangio, junto con descenso de los estímulos de crecimiento y proliferación celular; viéndose incrementada el área de filtración (7), con disminución de la proteinuria.

Junto a la experiencia obtenida con el Captopril, tanto clínica como experimental, han conducido a la aparición de nuevos preparados, que mejorando de forma progresiva, tanto desde el punto de vista estructural, farmacodinámico, se están obteniendo formulaciones con una elevada afinidad sobre el SRA tisular, ofreciendo además, de un tratamiento eficaz de la HTA, una protección orgánica, regresión de las alteraciones ya establecidas y minimización de los efectos secundarios (8). La tabla I recoge los preparados disponibles en el momento presente, con sus más destacadas características.

Indicaciones:

Hipertensión arterial esencial:

Las principales particularidades a reseñar en el tratamiento son:

- Utilidad probada en todos los escalones terapéuticos, debido a la posibilidad y sinergismo que se obtiene en la asociación con otros hipotensores.

- Actos en múltiples patologías asociados y secundarias a la propia HTA, así como en pacientes de edad avanzada, obstrucción crónica del flujo aéreo, diabetes, etc.

- Escasos efectos secundarios; ausencia de hipotensiones ortostáticas, impotencia, trastornos del sueño y del estado anímico, proporcionando una mejor calidad de vida.

- Efectividad en un porcentaje elevado de la monoterapia en la hipertensión arterial leve-moderada, contribuyendo a una mejor observancia terapéutica.

(*) Nefrólogo. Hospital de Son Dureta.

- La posibilidad de la administración del Captopril, mediante la vía sublingual en los accesos hipertensivos, obteniéndose descensos tensionales a los 15 minutos.

Hipertensión arterial vasculorrenal:

Es el modelo de la HTA que más claramente muestra la gran activación del SRA, son por tanto preparados idóneos en este tipo de situaciones, cuando por cualquier circunstancia, no es posible actuar quirúrgicamente o mediante angioplastia sobre la lesión arterial. Es preceptivo haber descartado las estenosis arteriales bilaterales o unilateral en riñón único, ya que en estas dos circunstancias, el filtrado glomerular se mantiene gracias a los cambios hemodinámicos intrarrenales propiciados por la AII a nivel arteriolar.

Aproximadamente el 5% de la población hipertensa presenta una HTA vasculorrenal, potencialmente mejorable o curable, es preciso por tanto, ante una sospecha clínica descartarla concienzudamente, y para ello disponemos de dos pruebas incruentas, mediante el concurso del Captopril:

- Test de Captopril: Prueba de despistaje, sencilla, económica y de una duración aproximada de 90 minutos. Se debe realizar bajo un estricto protocolo(9); consiste en determinar antes y después de la administración oral de 25 mgs de Captopril, la actividad de renina plasmática periférica y comparar sus variaciones bajo unos parámetros previamente establecidos; se han comunicado sensibilidades y especificidades de hasta el 95% (10).

Los falsos positivos suelen presentarse en HTA maligna, esclerodermia e insuficiencias renales, no siendo capaz de diferenciar las estenosis bilaterales de las unilaterales.

- Renograma isotópico con Captopril: La inhibición de la ECA, provoca la

atenuación de los efectos de la A-II sobre la arteriola eferente, que en definitiva son los que mantienen la presión intraglomerular y el filtrado glomerular en el riñón portador de una estenosis arterial.

Mediante la práctica del renograma con ¹³¹I- hippuran o ^{99m}Tc-DTPA, uno basal y otro tras la administración de una dosis de Captopril. Se va a poner de manifiesto en la primera exploración:

1) Una reducción y retraso en la captación inicial del radiofármaco, secundarias a un menor flujo renal.

2) Un tránsito y excreción del trazador retardados, todo ello a nivel del riñón isquémico, contrastando con los datos obtenidos en el riñón contralateral.

En la exploración bajo Captopril, estas diferencias se presentarán de forma más ostensible. Esta supresión de función renal, inducida por el IECA, ha sido aducida como indicador de buen propósito para la curación de la hipertensión arterial, al reparar la lesión (11).

Hiperaldosteronismo primario:

Se ha utilizado el Captopril como ayuda en el diagnóstico diferencial en las hipertensiones indicadas por mineralocorticoides. En el caso de adenoma la producción de aldosterona es totalmente autónoma, por lo tanto, su administración no provoca cambio alguno en los altos niveles de aldosterona no es plenamente autónoma, la administración del Captopril, podrá ser capaz de conllevar un descenso de los niveles. Hoy en día, otros métodos más fiables son empleados en este tipo de pacientes para su diagnóstico.

Cardiopatías:

El estudio del hipertenso mediante ecocardiografía ha posibilitado el conocimiento de la verdadera prevalencia de la HVI, situada en torno al 40-60%, siendo

ésta el mayor riesgo cardiovascular de estos pacientes, además con valor pronóstico. El estudio seriado permite constatar la reducción del tamaño del ventrículo izquierdo, al recibir tratamiento con ciertos hipotensores, entre ellos los IECA (12).

La HVI del paciente hipertenso, no es en ningún caso un proceso adaptivo, como la que acontece en el atleta, sólo comparte con ella la hipertrofia miocitaria, en el hipertenso tiene lugar un remodelado con aumento del tejido intersticial, debido a la acumulación de colágena I y III, fibronectina, laminina y proliferación de fibroblastos, conduciendo a una fibrosis intersticial (13), junto con una desproporción entre la masa cardíaca y la red que debe perfundirla, todo ello aboca hacia un fallo cardíaco e isquemia coronaria, viéndose facilitada la extrasistolia ventricular. Mediante la administración de IECA estamos propiciando una cardioprotección en forma de profilaxis y/o tratamiento de la insuficiencia cardíaca y coronaria. El estudio SAVA (14), ha comparado el tratamiento con Captopril y placebo en el postinfarto de miocardio inmediato en 2231 pacientes, afectados de disfunción del ventrículo izquierdo, concluyendo que el Captopril es capaz de reducir la mortalidad global en el 19%, la mortalidad de causa cardiovascular en el 37%, el desarrollo de insuficiencia cardíaca grave en el 22% y el reinfarto en el 25%. En la misma línea el estudio SOLVD tratamiento (15), había puesto de manifiesto la reducción de la mortalidad, en pacientes con insuficiencia cardíaca bajo tratamiento con Enalapril.

La cardiorreparación es definida como la regresión del remodelado cardíaco, con reducción de la masa miocárdica y la fibrosis, asociándose a una disminución de la rigidez, arritmias, mejor contractilidad e incremento de la reserva coronaria, siendo probada de forma experimental en ratas (16-17).

Nefropatías:

El riñón está íntimamente relacionado con la HTA, en unas ocasiones es causa y en otras sufre sus efectos. Los tratamientos clásicos de la HTA reducen las cifras tensionales sistémicas, pero no son capaces de inferir cambios en la hemodinámica intrarrenal, con capacidad para disminuir la presión intraglomerular; la acción vasodilatadora de la arteriola eferente provocada por los IECA va a librar al glomérulo de estos defectos perjudiciales, asistiendo en un principio a una mejoría de la función renal y posteriormente a un enlentecimiento de la progresión de las lesiones. La glomerulopatía diabética ha proporcionado múltiples estudios en este sentido, objetivándose una reducción de la proteinuria (importante marcador de afectación renal y su pronóstico), quedando demostrado que son preparados idóneos para el tratamiento de los pacientes afectados de insuficiencia renal crónica diabética y no diabéticos. (18-19)

En décadas pasadas, era preciso llevar a cabo nefrectomías bilaterales en enfermos sometidos a hemodiálisis, a causa de hipertensiones arteriales incontrolables, hoy en día, se han reducido e incluso suprimido este tipo de intervenciones (20). Su empleo se extiende también a la hipertensión del trasplante renal, si bien con la precaución de haber descartado previamente una estenosis de la arteria del injerto.

El síndrome de Bartter, expresión de la hiperplasia del aparato yuxtaglomerular, con los niveles de renina y aldosterona elevados, asociados a alcalosis metabólica, hipopotasemia e hipocloremia. la pobre respuesta de los tratamientos clásicos con suplementos de potasio, diuréticos distales e indometacina, han propiciado la utilización del Captopril y Enalapril a dosis bajas, obteniéndose mejorías clínicas y normalización de las cifras de cloro, bicarbonato, potasio y magnesio plasmáticos, siendo la hipop-

tensión un efecto secundario, aunque de escasa magnitud (21-22).

Insuficiencia vascular periférica:

Su asociación con la HTA es frecuente, la vasodilatación y reducción de las alteraciones estructurales (aumento de la compliance) ejercida por los IECAs, dan lugar a una elevación del flujo sanguíneo, lo que se traduce en un mayor intervalo libre de dolor y de la distancia deambulada (23); Cosenzi (24), demostró que el Lisonipril, es capaz de mejorar clínica y ultrasonográficamente (Doppler) los parámetros de claudicación intermitente.

Conclusiones

Gracias a los IECAs, ha sido posible obtener un mejor conocimiento fisiopato-

lógico de la HTA, posibilitando la aplicación de tratamientos más racionales y efectivos. Desde la toma de conciencia de la importancia de la HTA, se han ido recorriendo una serie de etapas, en principio el objetivo primordial fue la reducción de las cifras tensionales, posteriormente la preservación del daño en los órganos diana, seguida ésta de una mejor calidad de vida para el hipertenso bajo tratamiento, ya en los años 90 se vislumbra la posibilidad de reparar el daño cardiovascular. Estos modernos preparados ejercen su acción en todas estas situaciones, siendo de elección en la mayoría de circunstancias en las que se precisa de tratamientos farmacológicos.

Farmaco	Profarmaco	SH	concentración máxima horas	Periodo de acción horas	via eliminación	Posología mgs/24 h.
Captopril	no	si	0,5-1,5	6-12	renal	25-150
Enalapril	si	no	3-4	18-30	renal	5-40
Perindopril	si	no	4-6	24	renal	4-8
Lisinopril	no	no	6-10	18-30	renal-fecal	5-40
Quinapril	si	no	2-3	12-24	renal-fecal	10-0
Cilazapril	si	no	1-2	24	renal	2,5-5
Ramipril	si	no	1,5-3	24	renal	10-60
Benazapril	si	no	1-2	24	renal-fecal	5-20
Fosinopril	si	no	2-4	24	renal-fecal	10-40
Trandolapril	si	no	3-6	16-24	renal-fecal	2-4

Bibliografía:

- 1.- Vidt DG, Bravo EL, Fonad FM, Captopril. N. Engl. J. Med. 1982; 306:214-219
- 2.- Heavey, Dj, Reid JL, The effec of SQ 14225 on baroreceptor reflex sensitivity in conscious normotensive rabbits (Proceeding) Br. J. Pharmacol. 1978; 64:389P-390P
- 3.- Lithell HO, Pollare T. Berne C. Insulin sensitivity in newly detectect hipertensive patients: influence of captopril and other antihipertensive agents on insulin sensitivity and related biological parameters. J.

cardiovasc. pharmacol. 1990; 15 (supl5): S46-S52.

- 4.- Costa FV., Borghi C., Mussi C. et al hypolipidemic effects of long-term antihypertensive treatment with captopril. Am J. Med 1988; 84 (supl 3A) 159-161.
- 5.- Sano T. Tarazi RC. Differential structural responses of small resistance vessels to antihypertensive therapy. Circulation 1987; 75: 618-626.
- 6.- Safar M.E., Laurent S., Pennier B. M., London G. M. Structural and funcional

modifications of periferal large arteries in hipertensive patients. *J. Clin. Hypertens*, 1987; 3:360-367.

7.- Meyer W., Anderson S., Rennke Hg., Brenner Bm. Reversing glomerular hypertension stabilizes established glomerular injury kidney *Int*. 1987; 31: 752-759.

8.- A. Morey, J.E. Marco, A. Alarcón, J. Gascó, J. Bestard y J. G. Martínez. Los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA) en la actualidad. *Medicina Balear*, 1992; 7: 154-161.

9.- Laragh y Brenner. *Hypertension. Pathophysiology, diagnosis and management. Vol: 2 Raven Press. 1990.*

10.- Mueller F.B., Sealey J.E., Case D.B. et al. The captopril test for identifying renovascular disease in hipertensive patients. *Am. J. Med.* 1986; 80:633-644.

11.- Sfakianikis G.N., Bourgoignie J.J., Jaffe D. et al. Single dose of captopril scintigraphy in thr diagnosis of renovascular hypertension. *J. Nucl. Med.* 1987, 28:1383-1392.

12.- Asmar RG., Pannier BM., London GM., Safar ME. Cardiac Hypertrophy and arterial compliance following drug treatment in Hypertension *J. Cardivasc Pharmacol* 18, (supl 7), 1991: S37-S39.

13.- Laviades C., Diez J. Fibrosis miocárdica e hipertensión arterial. *Hipertensión* 1993; 10:62-68.

14.- M.A. Pfeffer and the SAVE investigators. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infraction. *N. Engl. J. Med.* 1992; 327: 669-677.

15.- The SOLVD investigators. Effets of enalapril on survival in patients with reducet ventricular eyection fracction and congestive heart failiure. *N. Eng. J. Med.* 1991; 325:293-302.

16.- Brilla C.G. Janicki, J.S., Webwr K.T. Cardioreparative effects of lisonipril in rats with generic hypertension and left ventricular hypertrophy. *Circulation* 1991; 83: 1171-1179.

17.- Jaill J.E., Janicki J.S., pick R., Weber K.T. Coronary vascular remodeling and myocardial fibrosis in the rat with renovascular hypertension. Response to Captopril. *Hipertens* 1991; 4:51-55.

18.- Bjorck S., Nyberg G., Mulle H. Granerus G., HerlitzH., Aurell M. Beneficial effects of angiotensin converting enzyme inhibition on renal funtion in patients with diabetic nephropathy *B.M.J.* 1986, 293:471-474.

19.- Opsohl JA., Abraham PA., Keane WF. Angiotensin converting enzyme inhibitors in chronic renal failure. *Drugs* 1990, 39 (supl 2): 22-32.

20.- Wanters J.P., Waeber B, Brunner HR, Guignard JP. Turino, G.A., Gavras H. Uncontrollable hypertension in patients on hemodialysis: long-term treatment with captopril and salt subtraction. *clin Nephrol.* 1981, 16:86-92.

21.- Sasaki H, Okumura M, Kawasaki T. Captopril and Bartter's syndrome. *Nephron.* 1985; 41: 303-304.

22.- Hené R.J., Koomans H.A., Dorhout Meas E.J., Stalpe A, Verhoef GEG, Boer P. Correction of Hypokaliemia in Bartter's syndrome by Enalapril. *Am. J. Kidney. Dis.* 1987; 9 (3):200-205.

23.- Libretti, A, Catalano M, Captopril in the treatment of hypertension associated with claudication. *Postgrad Med. J.* 1986, 62 (sup 1): 34-37.

24.- Cosenzi A., Piemontesi A., Franca G. Chronic antihypertensive treatment with lisonipril in hipertensive patients with periferal occlusive arterial disease. *Curr. Ther. Res.* 1992; 5:275-279.