

## MEDICINA AL DIA

### REVISION ACTUALIZADA DE INHIBIDORES DE LA ENZIMA CONVERTIDORA DE ANGIOTENSINA EN HIPERTENSION ARTERIAL

\* Dr. Sócrates Bello Ortiz

\*\* Dr. Mariano Defilló Ricart

\* Profesor y Jefe del Departamento de Medicina Interna, Universidad Nacional Pedro Henríquez Ureña, Santo Domingo R. D.

Medico Cardiólogo del Departamento de Cardiología, Hospital del Instituto Dominicano de Seguros Sociales Dr. Salvador B. Gautier, Santo Domingo R. D.

\*\* FACP, FACC, FCCP, FAAP, FICA

Profesor Distinguido Escuela de Medicina y Decano de Ciencias de la Salud, Universidad Nacional Pedro Henríquez Ureña, Santo Domingo, R. D.

Jefe del Departamento de Cardiología, Hospital Infantil Dr. Robert Reid Cabral, Santo Domingo R. D.

El tratamiento farmacológico de la hipertensión ha sido uno de los mayores triunfos de la investigación médica actual. Tanto así que menos del 5% de los pacientes hipertensos son resistentes al tratamiento<sup>1,2</sup>. Los beneficios del tratamiento han disminuido la morbilidad y la mortalidad cardiovascular

Los IECA gracias a su relativamente pocos efectos secundarios y eficacia como hipotensores han emergidos como drogas de gran utilidad en el tratamiento actual.<sup>1,2</sup>

#### A) Fisiología del sistema Renina

#### Aldosterona.-

La renina es una enzima proteolítica que es producida y almacenada en los gránulos de las células yuxtglomerulares alrededor de las arterias aferentes de los glomerulos renales. Ella existe en una forma activa y una inactiva. El aparato yuxtameglorular consiste de células yuxtglomerulares y células de la mácula densa.

La renina actúa sobre el angiotensinógeno, que es una alfa dos globulina, fabricada en el hígado, para formar el decapeptido Angiotensina I. Esta Angiotensina I enzimáticamente es transformada por la enzima convertidora,

que se encuentra en muchos tejidos, sobretodo en el endotelio vascular pulmonar, en el octapéptido, Angiotensina II.

La angiotensina II es una sustancia presora potente, con un efecto directo en el músculo liso arteriolar. Además, la Angiotensina II es un estímulo potente para la producción de aldosterona por la zona glomerulosa de la corteza adrenal; el heptapéptido Angiotensina III, también puede estimular la producción de aldosterona. La renina puede ser liberada por 4 factores independientes, a saber son:<sup>3</sup>

a) Células yuxtglomerulares, las cuales se encuentran en las arteriolas aferentes donde actúan como un monitor de presión de perfusión arteriolar aferente, las células yuxtglomerulares liberan renina a la circulación renal.

b) Las células de la mácula densa, son un grupo de células en el túbulo contorneado distal, y actúan como quimiorreceptores, motorizando la cantidad de sodio que llega al túbulo distal; si la natriemia disminuye ellas mandan estímulos para la liberación de renina.

c) El sistema nervioso simpático, regula la liberación de renina en respuesta al asumir la posición erecta.

d) Factores circulantes, como los siguientes:

1) La ingesta de potasio dietético directamente disminuye la liberación de renina; y una disminución en el potasio dietético aumenta la liberación de renina. Esto explica como un aumento en el aporte de potasio disminuye la presión arterial en una minoría de hipertensos.

2) El factor Natriurético Auricular puede inhibir la liberación de renina.

3) La Angiotensina II puede realizar un papel de retro-alimentación negativa en la liberación de renina sin importar el flujo renal o la secreción de aldosterona.

#### **B) Acción de la enzima convertidora**

La principal acción de la ECA es degradar a la Angiotensina I para que se produzca la Angiotensina II circulante siendo esta última responsable de producir la liberación de aldosterona, conllevando así agua y sodio, además produce estimulación para la liberación de norepinefrina y vasopresina, produciéndose de este modo aumento del tono vascular, reducción del flujo renal y disminución de la diuresis. Pero además, la angiotensina de la retención de por sí

en un potente vasoconstrictor.

Al mismo tiempo, la ECA produce estimulación para el bloqueo de la síntesis de bradiquinina, que es una sustancia vasodilatadora y por su acción sobre el ácido araquidónico se produce síntesis de prostaglandina I.<sup>3-4</sup>

#### **C) Efectos de la inhibición del sistema Renina-Angiotensina**

Los IECA tiene un papel importante como vasodilatadores tanto en hipertensión arterial como en insuficiencia cardíaca congestiva.<sup>1-3</sup>

En la insuficiencia cardíaca congestiva, los IECA son capaces de inhibir el círculo vicioso del deterioro neurohumoral envolviendo al eje RAA, donde ellos actúan por inhibición de la ECA. Ellos tiene la capacidad de dilatares arteriolas y venosas. Teóricamente ellos deberían de ser más beneficiosos cuando la insuficiencia congestiva se acompaña de una actividad de renina alta, o cuando la hipertensión arterial sistémica es causada por un estado de renina alta. Pero también son efectivos en hipertensión esencial y en diferentes grados de insuficiencia cardíaca congestiva.

Además por el papel de la angiotensina II en la liberación de norepinefrina a nivel de la neurona adrenérgica terminal con inhibición de la re-captación de la norepinefrina liberada, se ha demostrado que los IECA puede ser útiles en los estados hiperadrenérgicos, tales como infarto agudo del miocardio y algunas arritmias ventriculares.

#### **D) Sitios posibles de inhibición de angiotensina.-**

La síntesis de angiotensina II es disminuida por los IECA, y esto sucede en:<sup>5,6</sup>

A) Inhibición de la ECA tisular.

El sistema RA local se ha demostrado en muchos tejidos, incluyendo vasos sanguíneos, corazón, adrenales, riñón, y cerebro<sup>6</sup>.

A nivel del vaso sanguíneo, la vasoconstricción puede ser precipitada por la angiotensina circulante o la angiotensina formada localmente en o cerca del sitio del receptor. La interrelación con las neuronas adrenérgicas terminales y la síntesis endotelial de prostaciclina son otros sitios de regulación del tono vascular.<sup>5</sup>

En el miocardio, la angiotensina local tiene un efecto inotrópico positivo leve.<sup>6</sup>

Así ,los efectos hemodinámicos globales de los IECA resultan por la inhibición de los sistemas RA circulantes y sistémico.<sup>5-6</sup>

Otra función de la ECA es degradar al vasodilatador potente , bradiquinina a metabolitos inactivos . Así , los IECA incrementan los niveles de bradiquininas para contribuir con la vasodilatación periférica por estimular la síntesis y liberación de prostaglandinas vasodilatadoras .<sup>6</sup>

#### E) Efectos hemodinámicos de la IECA.-

Al producirse inhibición de la formación de AT-II, a nivel cardiovascular se produce:<sup>6-8</sup>

a) Disminución de la resistencia vascular, a nivel de arterias grandes y pequeñas, con la consecuente caída de la presión arterial , y la magnitud de la caída depende del nivel de la volemia y de la cantidad de sodio .

b) No producen taquicardia refleja.

c) Disminución de la postcarga de ambos ventrículos.

d) Aumento del volumen latido y del gasto cardíaco.

e) Venodilatación.

A nivel renal <sup>6,9-10</sup> sus efectos dependen del balance de sodio , sí el balance es normal ellos no aumentan el flujo renal y no hay cambios o hay un aumento ligero de la filtración glomerular. Si hay depleción de sodio ellos aumentan el flujo renal y no hay cambios o hay un aumento ligero de la filtración glomerular.

A nivel hormonal, producen:

a) Aumento de renina plasmática.

b) Disminución de aldosterona plasmática

c) Disminución de degradación de bradiquininas.

d) Aumento de la síntesis de prostaglandinas.

e) Probable disminución de la liberación de hormona antidiurética.

Pero los IECA tienen un gran papel en la función renal, favoreciendo así el flujo renal y la filtración glomerular. Además producen una natriuresis aguda y con su administración crónica inducen a una sostenida diuresis. Todos ellos, pero sobre todo el captropil, disminuyen la excreción urinaria de proteínas.

## LOS IECA EN HIPERTENSION ARTERIAL SISTEMICA

Aunque los IECA conllevan a una caída más dramática de los niveles tensionales en la presencia de una enfermedad renal subyacente, inhibición también puede ser una terapia antihipertensiva efectiva en la hipertensión leve moderada <sup>1-2,6,8</sup>, posiblemente actuando por una modulación adrenérgica indirecta.

Además los IECA parecen que disminuyen la presión arterial por cinco mecanismos (Cuadro No. 1):<sup>6</sup>

CUADRO No 1

### INHIBIDORES DE LA E.C.A

#### MECANISMOS DE ACCION EN HIPERTENSION ARTERIAL SISTEMICA.

1. Inhibición de la conversión normal de A .T. I. circulante en A .T. II .
2. Reducción de secreción de aldosterona. Inducción de natriuresis.
3. Vasodilatación renal específica.
4. Reducción de la inactivación de bradiquininas.
5. Inhibición local de formación de A .T. II en tejido vascular y miocardio

Opie, L. Drug for the heart. 3rd Ed. Philadelphia, W. B. Saunders 1991

En la hipertensión esencial ellos producen un aumento marcado del flujo renal si la administración es aguda , y con el enalapril solo en un número pequeño de pacientes , a largo plazo. <sup>8,11-12</sup> Sus efectos en la hipertensión renovascular dependerá si es uni o bilateral, como la angiotensina es un potente vasoconstrictor renal con un mayor efecto sobre arteria eferente, en estos casos renales la perfusión capilar glomerular es mantenida por producción de renina estimulada con un efecto resultante constrictor sobre la arteria aferente, así los IECA interfieren con esta respuesta autoregulatoria pudiendo causar una dramática caída de la filtración glomerular y si la enfermedad es bilateral

se producirá deterioro de la perfusión renal.<sup>8,11-12</sup> Pero los IECA tienen un efecto vasodilatador específico, dilatando las arteriolas eferentes y así reducen la presión intraglomerular.<sup>6,8,12</sup> En la nefropatía diabética ellos reducen la presión intraglomerular, reducen la proteinuria y preservan la función renal siendo los únicos renoprotectores verdaderos.<sup>6,8,12</sup>

En el paciente hipertenso con insuficiencia renal ellos aumentan el flujo renal y mejoran la filtración glomerular, y en la insuficiencia renal temprana por hipertensión, pueden ser beneficiosos por la reducción de la presión intrarrenal.<sup>6,8,12</sup>

En sentido general los IECA son efectivos como hipotensores como monoterapia en el 60% de los pacientes, y tienen teóricamente un mayor efecto en aquellas condiciones que cursan con renina plasmática elevada,<sup>1,3,6,8,11</sup> teniendo un uso especial en hipertensos esenciales, ancianos (incluyendo los hipertensos sistólicos aislados), los diabéticos, en hipertensos con falla cardíaca o con insuficiencia renal (incluyendo la falla renal temprana e isquémica).<sup>1,3,6,8,11-12</sup>

Hasta la fecha actual los IECA han demostrado tener efectos beneficiosos especiales en casos de:<sup>6</sup> (ver cuadro No. 2)

CUADRO No. 2

## INHIBIDORES DE E.C.A., BENEFICIOS ESPECIALES

- 1.- Aumento de sensibilidad a la insulina por los tejidos periféricos. Mejoría de la resistencia a la insulina e hiperinsulinemia.
- 2.- Regresión de cardiomegalia  
Mejoría de disfunción diastólica  
Prevención de dilatación ventricular post-infarto  
Remodelamiento
- 3.- Disminución de la hipertensión glomerular  
Reducción significativa de la proteinuria  
Retardo de la proliferación mesangial
- 4.- Retardo del desarrollo de la hiperplasia de la íntima  
Prevención de arterioesclerosis

Opie L. Drugs for the heart. 3rd ed. Philadelphia, W B Saunders 1991

a) Aumento de la sensibilidad a la insulina

por los tejidos periféricos, mejorando la hiperinsulinemia y la resistencia a la insulina, siendo este nuevo modo de gran utilidad, **sobre todo** en los pacientes con Síndrome X.<sup>3,6,8,11,13</sup>

b) Hiperplasia de la íntima vascular, ya que produce retardo del desarrollo de ella previniendo de esta manera la aterosclerosis.<sup>6,12</sup>

c) Disminución de la presión glomerular, ya que la reducen y disminuyen significativamente la proteinuria y la proliferación mesangial.<sup>6,8,13</sup>

d) Cardiomegalia, ya que inducen regresión de ella y mejoran la disfunción diastólica.<sup>6,12</sup>

e) Dilatación ventricular post-infarto miocárdico, previniéndola y alterando el efecto de la remodelación.<sup>6,14</sup>

Por todas las características hasta ahora enunciadas los IECA son favorecidos en el tratamiento del hipertenso con: (ver cuadro No. 3)

Insuficiencia cardíaca, diabetes mellitus, nefropatía diabética, enfermedad arterial periférica, hipercolesterolemia (ya que tienen efectos sobre el metabolismo de lípidos), enfermedad pulmonar obstructiva crónica y asma bronquial (ya que no inducen broncoespasmo y de acuerdo a algunos autores reducen la hipertensión pulmonar).<sup>1,6,8,11</sup> Pero hay que usarlos con cautela en caso de insuficiencia renal (excepto en diabéticos), estenosis unilateral de arteria renal y depleción de volumen.<sup>8-11</sup>

CUADRO No. 3

## INHIBIDORES DE E.C.A., HIPERTENSION ARTERIAL SISTEMICA, ENFERMEDADES CONCOMITANTES

## Favorecidos en:

Insuficiencia cardíaca  
Diabetes Mellitus, nefropatía diabética  
Enfermedad arterial periférica  
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica y asma bronquial  
Hiperlipoproteinemias

## Usar con cuidado en:

Insuficiencia renal excepto diabéticos  
Estenosis unilateral de arteria renal  
Depleción de volumen

Frishman W H. Am J Cardiol 1992; 69: 17C

El uso de los agentes anti-inflamatorios no

esteroides concomitantemente con los IECA, pueden hacer que estos últimos pierdan efecto por la inhibición de prostaglandinas

CUADRO No. 4

## INHIBIDORES DE E.C.A. EFECTOS ADVERSOS

---

Hipotensión arterial  
 Aumento reversible del nitrógeno ureico o creatinina  
 Tos  
 Hiperkalemia  
 Angioedema  
 Disgeusia  
 Erupción cutanea morbiliforme  
 Insuficiencia renal aguda en caso de estenosis de arteria renal e insuficiencia cardiaca por el fallo renal.

---

vasodilatadoras.<sup>6,8,11</sup> La utilización de otros agentes vasodilatadores al mismo tiempo pueden favorecer una mayor caída de la postcarga y de la pre-carga ventricular.<sup>6,11,15</sup> Además por la mayor generación de óxido nítrico que ellos inducen (sobre todo el captopril) la tolerancia de los nitratos se reduciría.<sup>6,16</sup> Como los diuréticos<sup>6,8,11,17,18</sup> conllevan a una liberación de renina, el uso concomitante de un IECA produciría una

CUADRO No. 5

## INHIBIDORES DE E.C.A., GRAN UTILIDAD POR

- 
- 1.- Mejoría del bienestar general, ya que no producen depresión mental, trastornos del sueño, inhabilidad de concentración, fatiga, disfunción sexual, alteración de la frecuencia cardíaca, bochornos, ni congestión nasal.
  - 2.- No precipitan ni agravan enfermedades coexistentes como:  
 Insuficiencia cardíaca congestiva, asma bronquial o enfermedad vascular periférica.
  - 3.- Ausencia de efectos metabólicos adversos incluyendo hipokalemia, hiperglicemia, hiperuricemia, hipertrigliceridemia e hipercolesterolemia.
  - 4.- Ausencia de taquifilaxis, fenómeno de rebote o retención de líquidos.
- 

Bello Ortiz S, Defilló Ricart M. Clases de cardiología y terapéutica. Universidad Nacional Pedro Henriquez Ureña 1996

mayor inhibición de la ECA. La utilidad de los IECA es favorecida cuando se emplean al mismo tiempo betabloqueadores<sup>6,19</sup> antagonistas del calcio,<sup>6,11,15</sup> porque de este modo se ataca a la hipertensión por varios mecanismos.

Pero la utilización de los IECA conllevará a efectos adversos, siendo ellos:<sup>6,8,12</sup> (Ver cuadro No. 4)

Hipotensión arterial, elevación reversible del BUN o de la Creatinina, insuficiencia renal aguda en caso de estenosis de arteria renal o insuficiencia cardíaca por el fallo renal. Además se ha reportado la ocurrencia de hipercalcemia cuando se emplean suplementos de potasio o diuréticos ahorradores de este ion.

Hemos encontrado que el efecto secundario más frecuente de los IECA es la tos, sin embargo en nuestra experiencia ella se produce en el orden del 40%. Otros efectos secundarios reportados mucho menos frecuentes son disgeusia, erupciones cutáneas y angioedema.<sup>6,8,12</sup> La disgeusia podría ser beneficiosa en el hipertenso obeso.

Las contraindicaciones relativas son hipertensión arterial relativa y disfunción renal ligera.<sup>3,8,12</sup>

En sentido general los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina han demostrado su gran utilidad (ver Cuadro No. 5) por las siguientes propiedades:<sup>3,8,12</sup>

a) Mejoría del bienestar general, ya que no producen depresión mental, trastornos del sueño, inhabilidad de la concentración, fatiga ni disfunción sexual. No afectan la frecuencia cardíaca y no producen bochornos ni congestión nasal.

b) No precipitan ni agravan enfermedades coexistentes como insuficiencia cardíaca congestiva, asma bronquial

c) Ausencia de efectos metabólicos adversos incluyendo hipocalcemia, hiperglicemia, hiperuricemia, hipertrigliceridemia e hipercolesterolemia.

d) Por último ausencia de retención de líquidos, taquifilaxis o hipertensión de rebote.

## REFERENCIAS

- 1.- Kaplan N M. Clinical Hypertension. 5th ed. New York: Williams and Williams, 1990

- 2.- Williams G H. Converting enzyme inhibition in the treatment of hypertension. *N Eng J Med* 1988; 319: 1517
- 3.- Bello Ortiz S. Cátedra de Cardiología. Universidad Nacional Pedro Henríquez ureña, 1966
- 4.- Dzan V J. Significance of vascular renin angiotensin pathway. *Hypertension* 1986; 8: 553
- 5.- Dzan V J. Implications of local angiotensin production in cardiovascular physiology and pharmacology. *Am J Cardiol* 1987; 59: 59a
- 6.- Opie L . *Drugs for the Heart*. 3er ed. Philadelphia: W B Saunders, 1991
- 7.- Melby J C. Angiotensin converting enzyme and adrenal tissues. Implications for succesful blood pressure management. *Am J Cardiol* 1992; 69: 2c
- 8.- Kostis J B. Angiotensin converting enzyme inhibitors II clinical use. *Am Heart J* 1988; 116: 1591
- 9.- Banas J S. Effects of angiotensin converting enzyme on regional hemodynamics. *Am J Cardiol* 1992; 69: 40c
- 10.- Baver J H, Reams G P. Renal effects of angiotensin converting enzyme inhibitors in hypertension. *Am J Med* 1986; 81 (sup 4c) : 19
- 11.- Frishman W H. Comparative pharmacokinetics and clinical profiles of angiotensin converting enzymes inhibitors and calcium antagonists in systemic hypertension. *Am J Cardiol* 1992; 69: 17c
- 12.- Defilló Ricart M. Cátedra de terapeutica. Universidad Nacional Pedro Henríquez Ureña, 1996
- 13.- Taguma Y, Kitamoto Y, Futaki G, et al. *New Eng J Med* 1985; 313: 617 mencionado por Opie L, referencia No. 6
- 14.- Pfeffen M A, Lamas G A, Vaugkan D E. Effect of captopril on progressive ventricular dilatation after anterior myocardial infarction. *N Eng J Med* 1989; 321: 868
- 15.- Fleckenstein A, et al. Calcium antagonism and ACE inhibition: two outstandingly effective means of interference with cardiovascular calcium overload, high blood pressure and arteriosclerosis in the spontaneously hypertensive. *Am J Hypertens* 1989; 2: 194
- 16.- Levy W S, Katz R J, et al. Nitroglycerin tolerance is modified by angiotensin converting enzyme inhibitors (abstract). *Circulation* 1989; 80 ( supp II): 11-24
- 17.- Weinberger M. Angiotensin converting enzyme inhibitors enhance the antihypertensive efficacy of diuretics and blunt or prevent adverse metabolic effects. *J Cardiovas Pharmacol* 1989; 13 ( supp 13): S,
- 18.- Singer D R J, et al. Moderate sodium restriction, angiotensin converting enzyme inhibition and thiazide diuretics in the management of essential hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 1989; 13 (supp 13): ss
- 19.- Hanson L. Beta blockers with ACE inhibitors, a logical combination. *P J Hum Hyperten* 1989; 3: 97