

SECCIÓN III:

CAPÍTULO 15:

SISTEMA RENINA - ANGIOTENSINA - ALDOSTERONA

INHIBIDORES DE LA ENZIMA DE CONVERSIÓN

J.O.IBAÑEZ

En la mitad de los años 70 ganan el mercado médico, una nueva clase de fármacos antihipertensivos: los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina; sus primeros representantes, el captopril, y el enalapril han demostrado contundentemente en la actualidad, su eficacia en el tratamiento de la hipertensión arterial (H.T.A.), y en la insuficiencia cardíaca congestiva (I.C.C.) .

El desarrollo de estos fármacos obedeció al extenso y profundo conocimiento acumulado hasta entonces en la dilucidación del sistema renina-angiotensina-aldosterona (S.R.A.A.)

El S.R.A.A. juega un rol muy importante en el mantenimiento de la homeostasis del medio interno (volemia y natremia fundamentalmente) y de la presión arterial. Este sistema hormonal, cuyo producto activo es la angiotensina II se compone de dos partes según el sitio de origen: **1- S.R.A. endócrino-renal o sistémico:** la angiotensina II generada, tiene como blancos principales al riñón, suprarrenales y vasos sanguíneos (también corazón, cerebro, células sanguíneas). **2- S.R.A. paracrino o autócrino:** cumplen funciones locales o regionales (corta distancia), se denominan también sistemas locales o tisulares, y se demostraron en corazón vasos sanguíneos, cerebro, riñón, suprarrenales.

Los componentes de la cascada de este sistema, necesarios para la generación de angiotensina II son: la renina, el angiotensinó-

geno, y la enzima convertidora de angiotensina o convertasa (ECA); los órganos y tejidos que disponen de estos elementos, pueden producir angiotensina II. Esta hormona desarrolla sus funciones a través de receptores específicos (AT1 - AT2)

La renina, es sintetizada en el aparato yuxtglomerular renal, y liberada a la circulación ante estímulos tales como: la disminución de la natremia, la hipovolemia, la hiperkalemia, y los niveles elevados de angiotensina II. El sustrato de la renina, es una α_2 globulina plasmática, sintetizada en el hígado; el producto de esta acción enzimática es la angiotensina I (sin funciones conocidas). A nivel del lecho vascular pulmonar, la angiotensina I, es convertida por la ECA en angiotensina II, el más potente vasoconstrictor conocido.

La casi totalidad de las funciones de la angiotensina II, se desarrolla interactuando con los receptores AT1. Los receptores AT2 tienen una función trófica en embriones no habiéndose esclarecido aún su función en la vida extrauterina (es probable que medien la hipertrofia vascular y cardíaca).

La interferencia de la cascada del S.R.A.A., a nivel de la renina, de la enzima convertidora y de los receptores de angiotensina II, originan tres grupos de fármacos: a) Los fármacos antirenininas (en fase experimental) b) Los fármacos IECA (ya han probado su eficacia) c) Los antagonistas de los recepto-

res de angiotensina II (Losartan), en fase clínica en la actualidad.

Analizaremos la distribución anatómica, y las funciones de los componentes de este sistema endócrino dado su trascendencia fisiológica, fisiopatológica y farmacológica.

ANATOMÍA Y FISIOLÓGÍA DE LOS COMPONENTES DEL S.R.A.A.

El S.R.A.A. sistémico, involucra a cuatro órganos: 1- el riñón productor de renina, 2- el hígado, productor de angiotensinógeno, 3- el lecho vascular pulmonar, donde actúa la convertasa, 4 la corteza suprarrenal, generador de aldosterona. La hormona activa y funcionante, es la angiotensina II, pero la enzima (renina y convertasa), y el sustrato de renina (angiotensinógeno), son los elementos indispensables para aquella resultante (angiotensina II), de tal manera que, los órganos que dispongan de renina, convertasa y angiotensinógeno, pueden generar angiotensina II.

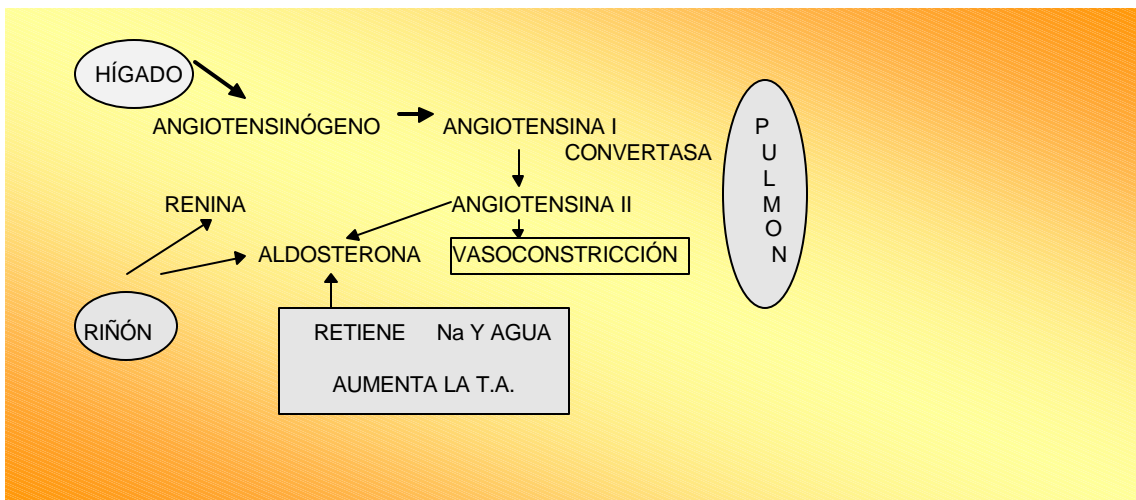
Se ha demostrado, la síntesis local de esta hormona en riñón, corazón, cerebro, suprarrenales, y numerosos lechos vasculares (sistema R.A. local o tisular). La angiotensina II puede dosarse en sangre y si bien la concentración depende de la liberación de renina del aparato yuxtaglomerular (es el eslabón limitante de la cascada). Los sistemas locales o tisulares, también pueden contribuir, sobre todo en ciertos estados patológi-

cos (por ejemplo, tumores productores de renina).

ORIGEN, SÍNTESIS, ALMACENAMIENTO Y LIBERACIÓN DE RENINA

Renina renal: La renina se origina en el aparato yuxtaglomerular del riñón, y su producto final la angiotensina II tiene como blanco principal, al riñón suprarrenales y vasos sanguíneos. El conocimiento de la localización de la renina, puede contribuir a mejorar la comprensión de su rol en distintos estados fisiológicos y patológicos al igual que las consecuencias de su inhibición con fármacos.

La angiotensina II plasmática es el resultado final de la liberación de renina renal (S.R.A. sistémico), pero además este órgano dispone de los elementos necesarios para generar localmente angiotensina II, cuya función consiste en mantener la filtración glomerular en los estados de hipoperfusión renal, o de depleción de Na⁺. Los efectos del asa larga (S.A.A. sistémico) de la renina - angiotensina II, induce vasoconstricción incrementando así la presión arterial (por aumento de la resistencia periférica). Esta respuesta a la hipoperfusión es útil fisiológicamente pero en estados fisiopatológicos como en la I.C.C., esta respuesta agrava a la misma por aumento de la post-carga (vasoconstricción y aumento de la resistencia periférica).



Síntesis de la renina renal

La renina renal se sintetiza y almacena fundamentalmente en las células mioepitelioi-

des del aparato yuxtaglomerular. Además, se ha detectado renina en la capa media externa (subadventicial) de las arterias interlobares (más marcado en estados de sobreestimulación) y en la arteriola eferente (Ap. yuxtaglomerular). A nivel subcelular el retículo endoplásmico rugoso es el encargado de la síntesis, y el aparato de Golgi es el empaquetador de la renina que queda así depositada en vesículas o gránulos que se secretan ante señales específicas extracelulares. Estos gránulos maduros, tienen como precursores dentro de las células epitelioides a los protogránulos, que son creados en las cisternas del aparato de Golgi, y que pueden presentarse con dos aspectos morfológicos: fusiformes y romboidales o poligonales, éstos últimos predominan en la especie humana. En situaciones de sobreestimulación del sistema, como en la HTA renovascular, en el síndrome de Barther, adrenalectomizados, etc., el número de protogránulos, aumenta dramáticamente, pudiendo fusionarse formando conglomerados polimórficos, pero manteniendo su patrón para-cristalino original. Los gránulos maduros, se forman por coalescencia de los protogránulos (poligránulos), y por crecimiento individual de los mismos, adquiriendo una matriz intragranular más homogénea. Este fenómeno de maduración hablaría de actividad enzimática intragranular. Entre estas dos formas de gránulos (juveniles y maduros) existen estados intermedios (gránulos intermedios), con matriz paracristalina y formas redondeadas.

Ante estímulos apropiados todos los tipos granulares pueden ser liberados por exocitosis a excepción de los protogránulos más juveniles, por situarse más lejos de la membrana citoplasmática. Existen evidencias contundentes de que la exocitosis de los gránulos maduros, localizados en la periferia de las células mioepitelioides, es el mecanismo secretor primario para la renina activa.

En resumen, la renina sintetizada en R.E. rugoso, empaquetada en el aparato de Golgi y almacenada en el citoplasma celular; es liberada por exocitosis, aunque puede haber otra vía alternativa en estados no fisiológicos.

La síntesis de renina comienza como preprorenina, que en el proceso de maduración granular, es sometida a clivaje enzimático, dando como resultado la pro-renina, que por nueva acción enzimática, se convierte en renina activa. Normalmente se secretan tanto renina como pro-renina en proporciones variables, según la intensidad del estímulo.

La función de la renina consiste en la acción enzimática que ejerce sobre el angiotensinógeno produciendo angiotensina I tanto a nivel plasmático como tisular.

La renina secretada por el aparato yuxtaglomerular es liberada al intersticio renal, desde donde se mueve por el tejido periarterial y el sistema linfático hacia el hilio renal, donde aborda la circulación venosa para, a través de la corriente sanguínea ejercer sus acciones sistémicas. El espacio periarterial conectivo laxo, que rodea a las arteriolas e incluye a los linfáticos, es extenso y de trascendental importancia fisiológica, esta vía es utilizada por la renina (y otras sustancias vasoactivas), para verse a la circulación sistémica y/o actuar localmente, generando angiotensina II; esta regula el flujo a nivel arteriolar aferente y eferente y de arterias interlobares y arcuatas (redistribución del flujo renal), contribuyendo así a la filtración glomerular (art. eferente - células mesangiales) y a la reabsorción de Na⁺ y agua a nivel tubular.

Regulación de la liberación de renina:

La liberación de renina está regulada por diversos factores:

- a) Hemodinámicos glomerulares: disminución de la presión de perfusión, hipovolemia
- b) Hidroelectrolíticos: disminución del Na⁺ en la mácula densa.
- c) Neuronales: Terminal adrenérgica y catecolaminas circulantes.
- d) Humorales: Producidos localmente o circulantes (Angio II, P-G, ADH)

La actividad enzimática plasmática de la renina en un momento dado, depende del interjuego de todos estos factores que no serán apropiadamente comprendidos sino se valoran las interacciones posibles. En gene-

ral, el aumento de renina plasmática, obedece a las siguientes causas: a) hipoperfusión glomerular (I.C.C.) b) Hipovolemia (hemorragias, deshidratación, diuréticos), d) Disminución de la natremia e) aumento de catecolaminas, d) La bipedestación y el ejercicio. La respuesta del S.R.A.A. a estos estados fisiológicos y fisiopatológicos demuestran que el objetivo del sistema es preservar la volemia, y evitar la pérdida de Na⁺ (escaso en los alimentos naturales) y el exceso de K⁺ (alto contenido en dietas naturales)

Angiotensinógeno:

Es una alfa globulina que circula en plasma, sobre la que actúa la renina para dar angiotensina I, un decapeptido sin actividad fisiológica. El sustrato de renina es sintetizado y liberado por el hígado. Su secuencia aminoácida ha sido determinada por clonado molecular.

Si bien esta proteína es producida en el hígado, otros tejidos que secretan angiotensina II sintetizan angiotensinógeno (riñón, cerebro, corazón, tejido adiposo. En la cascada metabólica para obtener angiotensina II, el angiotensinógeno no limita su síntesis.

Enzima convertidora de Angiotensina (E.C.A.)

También llamada convertasa o quinasa II, es una gran proteína (1278 a.a.), que cataliza la conversión de angiotensina I a angiotensina II. Es una peptidil carboxipeptidasa poco específica, que cliva dipéptidos de sus sustratos; la angiotensina I, un decapeptido, es convertido en angiotensina II un octapeptido. Inactiva a las bradiquininas que son péptidos vasodilatadores, de esta acción dependen por lo menos dos efectos de la E.C.A. 1- Potencian el efecto hipotensor y 2- se ha incriminado a la tos y el edema angioneurótico de los E.C.A. con este bloqueo.

El sitio donde se produce la mayor tasa de conversión a angiotensina II, es el borde luminal endotelial del lecho vascular pulmonar; en menor escala en todo el lecho vascular y en aquellos órganos que producen angiotensina II localmente. En el plasma la actividad ACE, es escasa.

Si bien esta es la vía más importante para generar angiotensina II, existen caminos metabólicos alternativos que garantizan la formación de angiotensina II en ciertos estados, por ej. durante la inhibición farmacológica.

La prorenina puede convertirse en renina activa por las siguientes enzimas: toninas, Callicreína, t-PA, plasmina, cathepsina G, elastasa. Esta aparente inespecificidad de sustrato y la posibilidad de obtener renina activa por distintas vías, no hacen más que dar seguridad al sistema.

Existen además enzimas no renínicas que pueden clivar el angiotensinógeno y producir angiotensina I y por la ACE (y otras enzimas como cathepsina G y varias chymasas generan angiotensina II). A su vez otro factor de seguridad de la cascada consiste en la obtención de angiotensina II directamente a partir del angiotensinógeno por acción de toninas, t-PA y cathepsina G

La ECA, fue hallada en riñón, en el T.C.P. (ribete en cepillo), en T.C.D. y en el glomérulo, certificando la obtención de angiotensina II localmente.

La ECA, no es específica para la síntesis de angiotensina II e inactiva a las bradiquininas, encefalinas, y el factor de liberación de hormona luteinizante entre otros. La inhibición de la enzima no demostró, sin embargo aumento de la concentración urinaria de bradiquinina; esto obedecería a una función subsidiaria llevada a cabo por otra enzima, la endopeptidasa neutral (la misma que en cerebro es la encefalinasa A), cuyo rol quizá sea trascendente para evitar las alteraciones funcionales de otros sistemas peptídicos cuando se usan fármacos E.C.A.

ANGIOTENSINA I Y III

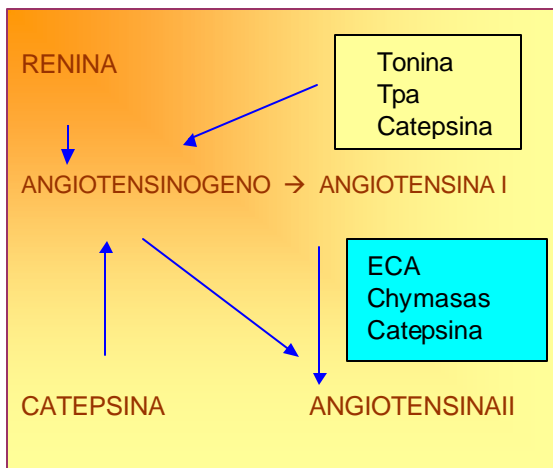
La angiotensina I a los fines prácticos no tiene prácticamente actividad fisiológica, por la rápida conversión a angiotensina II. Cuando la E.C.A. está inhibida puede ejercer acciones similares a la angiotensina II, pero muy inferiores en cuanto a su potencia.

La angiotensina III, también ejerce acciones similares, e incluso, más potente que la angiotensina II pero su vida media es tan corta que sus efectos son débiles.

ANGIOTENSINA II

Esta hormona resultante de la cascada S.R.A.A. tanto sistémica, como local cumple importantes funciones sobre varios órganos de la economía. Los blancos fundamentales son: el riñón, las suprarrenales, y los vasos sanguíneos; a través de estos efectores, logra mantener una presión arterial, volemia y natremia adecuados a las necesidades fisiológicas del organismo.

Acciones renales: Actuando sobre receptores específicos, la angiotensina II cumple funciones importantes. Estos receptores, están situados en la membrana basal del glomérulo, en el ribete en cepillo y el borde basolateral tubular (T.C.P) y median la filtración glomerular y la reabsorción de agua y Na⁺. A nivel medular, la angiotensina II, favorece la formación de PGs y regula el flujo sanguíneo pudiendo modificar el sistema contraccorriente de concentración.



A nivel mesangial tiene una función tónica constrictora. En resumen, a nivel renal la angiotensina II tiene acciones vasculares, glomerulares, mesangiales, y tubulares.

Se analizarán a continuación, como la angiotensina defiende al organismo de la hipoperfusión y de la hiponatremia.

a) Acciones vasculares: (renales). La angiotensina II a nivel preglomerular (arterias interlobares, arcuatas, interlobulares, y arteriola aferente) produce constricción, por lo que reduce el flujo renal. A nivel post glomerular en la arteriola eferente también produce constricción, de la resultante de la constricción entre arteriolas aferente y eferente, la tasa de filtración glomerular aumentará, no se modificará o disminuirá. En general, el tono eferente predomina y la tasa de filtración glomerular aumenta.

b) Acciones glomerulares: El flujo sanguíneo glomerular disminuye por estímulo angiotensina II, por lo tanto disminuye el filtrado glomerular, pero como el tono eferente arteriolar predomina, aumenta la presión de filtración y como consecuencia la tasa o fracción de filtración

c) Acciones mesangiales: El mesangio responde al estímulo de angiotensina II, con constricción, por lo que la superficie total de filtración glomerular disminuye.

d) Acciones tubulares: A nivel del T.C.P., la angiotensina II aumenta la reabsorción de Na⁺, a través de sus receptores situados en el ribete en cepillo y la unión baso-lateral del epitelio tubular. Este efecto es independiente del efecto natriurético que puede observarse cuando la angiotensina II sistémica aumentada, eleva la presión arterial. Desde el punto de vista fisiopatológico, la falla tubular para responder adecuadamente a la angiotensina II y a los mecanismos glomérulo-tubulares de la homeostasis del Na⁺ puede llevar a aumentar los niveles sistémicos de angiotensina II y consecuentemente desarrollarse hipertensión arterial.

Acciones suprarrenales: La acción fundamental de la angiotensina II, a este nivel es aumentar la síntesis y liberación de aldosterona, en estados de hipovolemia o hiponatremia, el estímulo es más intenso. La aldosterona actúa a nivel renal (T C D y colector) aumentando la reabsorción de Na⁺ y eliminando K⁺ (e hidrogeniones en menor cantidad). Este aumento del Na⁺ crea aumento de la osmolaridad plasmática, por lo que se libera ADH que retiene H₂O y poten-

cia las acciones vasoconstrictoras de la angiotensina II.

Acciones vasculares sistémicas: La angiotensina II produce vasoconstricción en todo el lecho vascular arterial, por lo que aumenta la resistencia periférica y también la pulmonar y como consecuencia, la presión arterial. En el lecho venoso, la constricción resulta en una redistribución sanguínea, desde la periferia hacia el nivel central (pulmones). A nivel arteriolar y de pequeñas arterias cumple una función trófica, con aumento del espesor de las paredes y reducción de la luz.

Acciones cardíacas: A nivel de la circulación coronaria, la angiotensina II media vasoconstricción, sobre todo en respuesta a injurias (accidente de placa, angioplastias) y potencia el efecto de las catecolaminas o pudiendo ser responsable de arritmias durante la isquemia o reperfusión. A nivel del cardiocito es inotrópico positivo débil, y es responsable mas importante de la hipertrofia cardíaca. Los I -ECA pueden tener importantes consecuencias terapéuticas en la isquemia, hipertrofia, y el corazón insuficiente (éstas dos últimas ya han sido demostradas en seres humanos hipertensos y en la disfunción sistólica del ventrículo izquierdo)

Acciones cerebrales: El estímulo angiotensina II, induce por lo menos tres respuestas conocidas: a) aumento de la sed; b) estimulación simpática central; y c) aumento de la liberación de ADH. ES posible además que actúe como neurotransmisor o modulador.

SNA: Existen receptores de angiotensina II tanto a nivel pre como post-sináptico del sistema nervioso simpático; su función consiste en potenciar la liberación y los efectos constrictores del neurotransmisor (noradrenalina).

RECEPTORES DE ANGIOTENSINA II

La angiotensina II cumple su rol fisiológico a través de receptores específicos. Se conocen dos tipos de receptores: AT1 y AT2, a su vez dependiendo de la respuesta a radioligandos los receptores AT1 se subdividen en dos subtipos: AT1a y AT1b. Todas las acciones fisiofarmacológicas descritas, las

lleva a cabo a través de los receptores AT1 que son más numerosos que los AT2; estos tienen una función trófica (de crecimiento), en embriones, no habiéndose descubierto su rol en la vida extrauterina. La unión angiotensina II- receptor, puede utilizar al IP3 o al DAG, a través de la fosfolipasa C, como segundos mensajeros. La vía IP3 aumenta el Ca⁺⁺ intracelular y activa a la calmodulina, la Ca⁺⁺ calmodulina activada, actúa sobre la miosinquinasa de cadena liviana, ésta activa a la miosina, que se fosforila, y se produce contracción. Por vía del DAG, tiene dos ramas hasta llegar al ácido araquidónico :1) directamente; y 2) a través de la protein quinasa dependiente del DAG, que actuando sobre la lipocortina (LC), la fosforila; ésta activa a la fosfolipasa A2 que actúa sobre el ac. araquidónico. Desde aquí la vía es común y se libera AMPc, este activa la protein quinasa dependiente de AMPc que a su vez fosforila a la miosin quinasa de cadena liviana y la inactiva.

DROGAS INHIBIDORAS DE LA ENZIMA CONVERTIDORA DE ANGIOTENSINA-TENSINA

Los IECA son una familia numerosa de drogas que interfieren el eje R.A.A. y que han demostrado ser eficaces para tratar la hipertensión arterial y la falla cardíaca congestiva, principalmente.

Este grupo de fármacos comenzó a utilizarse a principios de 1980, siendo el captopril el primer IECA lanzado a la práctica clínica. Comparten la característica de ser químicamente semejantes a proteínas (aminoácidos modificados, dipéptidos u oligopéptidos), la de inhibir a la enzima convertidora de angiotensina II, y la de haber sido introducidas para el tratamiento de la H.T.A.; en la actualidad han trascendido por su uso en la disfunción ventricular izquierda.

Farmacocinética

Para describir las propiedades farmacocinéticas, los fármacos prototipos serán el captopril y el enalapril dado la experiencia clínica acumulada con ambos.

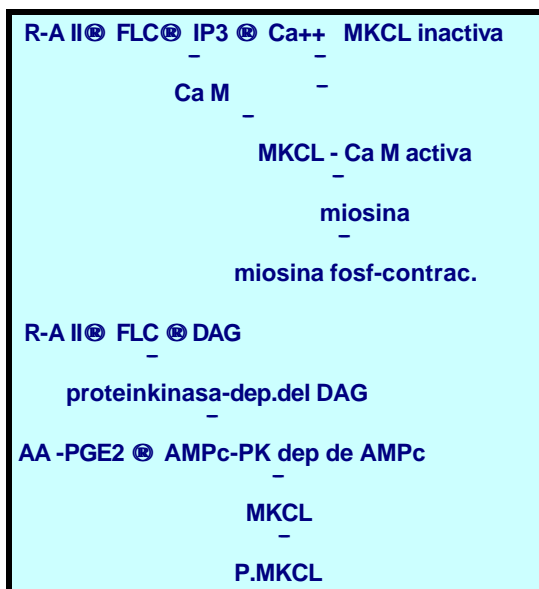
CAPTOPRIL

Se administra como droga activa, tanto por vía oral como por vía sublingual, evitando así

el primer pasaje hepático. la absorción intestinal es alta, pero disminuye en un 30 %

aproximadamente, cuando se administra con los alimentos.

PRODROGAS	TIEMPO DE ACCIÓN	SH2
Captopril	no	si
Alacepril	si	si
Ramipril	si	no
Enalapril	si	no
Lisinopril	no	no
Cilazapril	si	no
Fosenopril- Perindopril		
Trandolapril		
Quinapril		



La presencia del Captopril en sangre se detecta, luego de 5 a 10 min. de ingerido con el estómago vacío; su efecto se evidencia por disminución de la presión arterial entre 15 y 30 min. y su máximo efecto se alcanza entre 1 y 2 hs. de administrado. Desaparece de la sangre a las 4-5 hs. pero la ECA puede estar inhibida por 5 a 10 hs. y los efectos sobre la presión arterial pueden mantenerse entre 6 - 10 hs. Como puede apreciarse existe una falta de relación entre vida media farmacológica y vida media biológica, esta característica permite espaciar las dosis a

pesar de vida media farmacológica corta. Se metaboliza en hígado a compuestos disulfúricos y se elimina por orina. Alrededor de 1/3 de la droga activa puede obtenerse en orina.

Placenta: Pasan la barrera placentaria. Leche materna: existen en baja concentración, pero pueden ser utilizados durante la lactancia.

Presentación: Capoten 25 mg.
Assisten 25 mg.
Isopresol 25 mg

Dada la similitud de características químicas mecanismo de acción y acciones farmacológicas se puede intentar subagruparlos según la duración de la acción ; la forma (activa o prodroga) en que ingresan al organismo y la presencia o no sulfidrilos en su estructura química.

ENALAPRIL

Este fármaco se administra por vía oral como prodroga y se convierte en el hígado en enaprilato, el fármaco activo (en la actualidad ingresó al mercado el enaprilato para uso por vía parenteral en las emergencias hipertensivas). la absorción no es interferida por la presencia de alimentos en el estómago. Aparece en sangre a los 60 min. aproximadamente y la presión sanguínea comienza a

disminuir entre 60 y 120 min. luego de la administración. La concentración máxima se logra entre 3 y 4 hs. pero el efecto máximo sobre la presión arterial se evidencia 4 a 8 hs. después de la administración. Se puede detectar en sangre hasta 48-72 hs. después de una única dosis de enalapril; la Ez se inhibe entre 18 y 48 hs y el efecto sobre la presión arterial, persiste entre 18 y 30 hs. Una vez convertido en enalaprilato, no vuelve a metabolizarse; la tasa de conversión a droga activa ronda el 60 %. Se elimina por vía renal, el 60 -75 % dentro de las 72 hs.

Presentación:

Renitec 2,5, 5, 10 y 20 mg.

Lotrial 2,5, 5, 10, y 20 mg.

Placenta: Atraviesa la barrera placentaria.
Contraindicado en mujeres embarazadas

Estos parámetros farmacocinéticos demuestran que existe una disociación entre;

- 1- La concentración plasmática pico,
- 2 la duración de las acciones farmacológicas y,
- 3- la vida media de eliminación plasmática.

Los efectos tardan un poco en aparecer, pero persisten aún, luego de la depuración plasmática del fármaco.

FARMACODINAMIA

No existen diferencias farmacodinámicas entre las diferentes drogas inhibidoras de la convertasa. Sus diferencias son fundamentalmente farmacocinéticas. Para comprender el modo de acción de estos fármacos repasaremos brevemente la cascada metabólica del sistema renina - angiotensina - aldosterona sistémico. Este sistema fue desarrollado ontogénicamente en el ser humano para regular el volumen líquido extracelular, protegerlo del déficit de Na⁺ y el exceso de K⁺ que existen en los alimentos naturales.(no industrializados) y secundariamente para regular la presión arterial. La renina es sintetizada en el aparato yuxtglomerular renal y liberada ante los estímulos siguientes: disminución de Na⁺, aumento de K⁺, hipovolemia, hipoperfusión renal, catecolaminas y angiotensina II, se inhibe ante el aumento de Na⁺, disminución de K⁺ y angiotensina II (retroalimentación negativa) fundamen-

talmente. Una vez en plasma la renina actúa sobre el angiotensinógeno (α_2 globulina sintetizada en el hígado) y la convierte en angiotensina I, un decapeptido. En el lecho vascular pulmonar, este péptido es clivado por la Ez convertasa, a un octapeptido, la angiotensina II potente vasoconstrictor y estimulante de la liberación de aldosterona; las consecuencias son: aumento de la resistencia periférica sistémica (R.P.S.) retención de H₂O y Na⁺, y eliminación de K⁺, con lo que fisiológicamente se logra aumentar la presión arterial (una alteración en la regulación de este sistema, fisiopatológicamente podría ser origen de la H.T.A.). La E.C.A. es una Kininasa II, que metaboliza a las bradiquininas que normalmente producen vasodilatación, aumenta la síntesis de PGI₂ y PGE₂, broncoconstricción y estímulo de las fibras vagales. Al inhibirse el sistema por acción farmacológica a nivel de la convertasa, disminuye la concentración plasmática de angiotensina II y de aldosterona; en consecuencia cae la presión arterial por descenso de la R.P.S. y disminuye la reabsorción de H₂O y sal de Na⁺, con lo que disminuye la volemia que también contribuye al descenso de la presión arterial.

ACCIONES FARMACOLÓGICAS

En pacientes normales o en hipertensos los IECA, disminuyen la R.P.S. sin cambiar significativamente la frecuencia cardíaca, el volumen minuto o la presión capilar pulmonar, tampoco modifican la respuesta autonómica cardiovascular, a juzgar por la respuesta de presión arterial y frecuencia cardíaca o los test de ejercicio, valsalva y frío. En pacientes hipertensos, el uso de IECA hace retrogradar la hipertrofia ventricular izquierda por disminución de la presión arterial y los efectos anti-tróficos probablemente.

La angiotensina II, por vía del IP₃ induce la expresión de factores de crecimiento y protooncogenes. Es posible, que por acción de la angiotensina II exista inducción de cambios estructurales en la pared de los vasos sanguíneos además de la vasoconstricción que caracteriza al estado hipertensivo (hipertrofia muscular lisa, aumento del DNA y de colágeno). Los IECA, potencialmente previenen o revierten estos cambios (ventaja adicional sobre otros fármacos antihiperten-

sivos). A nivel renal, mejoran el flujo sanguíneo sin afectar la filtración glomerular en pacientes sin afección renal. En pacientes con lesión renal, y elevados niveles de angiotensina II, los efectos agudos de la inhibición de la convertasa son diferentes de los crónicos; al iniciar la terapéutica, puede haber un empeoramiento transitorio de la filtración glomerular, con aumento de la azoemia y del K. Este efecto obedece a dos causas: 1- disminución de la presión arterial y por lo tanto del flujo preglomerular, 2- disminución del tono arteriolar eferente, que hace caer la presión de filtración glomerular.

A este efecto deletéreo se contraponen la relajación mesangial por disminución de angiotensina II, que al aumentar la superficie de filtración, mejora la función renal, y los valores de urea y creatinina vuelven a los valores pretratamiento. A largo plazo, estos efectos, disminución de la P.A. y mejoría de la función renal, evitan o retardan la progresión del daño renal; en este punto, los IECA aventajan a otros fármacos hipotensores que actúan sólo hidráulicamente.

En pacientes con I.C.C., los IECA disminuyen la R.P.S., mejoran el volumen minuto, disminuyen la frecuencia cardíaca (cuando se encuentra aumentada) y la presión capilar pulmonar, mejorando la capacidad de realizar ejercicios físicos. Ha sido demostrado, que el enalapril, disminuye la mortalidad en pacientes con I.C.C. en clase funcional IV, que reciben además el clásico tratamiento (digital, diuréticos y vasodilatadores en el estudio CONSENSUS. En pacientes con I.C.C. leve, el estudio SOLVD ha demostrado los beneficios del enalapril, tanto su rama terapéutica como en la preventiva. Por último, el estudio SAVE demostró una disminución de la tasa de expansión ventricular izquierda en pacientes post-infarto agudo de miocardio.

A nivel del SNC, la angiotensina II estimula la sed; los IECA al inhibir este efecto, pueden ser útiles en pacientes con insuficiencia renal crónica, en plan de diálisis y en pacientes con I.C.C.; esta acción, puede ser inconveniente para tratar pacientes hipertensos ancianos que regulan su presión arterial

fundamentalmente con volumen, necesitando la señal de la sed, para restablecerlo ante cualquier situación que agreda al volumen (deshidratación por calor, vómitos, fiebre, diuréticos, quemaduras)

Tanto el captopril, como el enalapril, producen una sensación de bienestar. En pacientes que ya se sienten bien antes de iniciar la terapéutica, el captopril, no cambió esta situación y el enalapril la disminuyó.

Estos fármacos, no alteran el metabolismo lipídico del ácido úrico, ni de los hidratos de carbono. En pacientes diabéticos con proteinuria, los IECA disminuyen las pérdidas de proteínas y la tasa de progresión del daño renal.

INTERACCIONES

Las interacciones más trascendentes, se producen con diuréticos ahorradores de potasio, con suplementos de K⁺ y en menor grado con beta bloqueantes y AINEs. La asociación de los IECA a estas drogas, hacen elevar el K⁺ sérico, adquiriendo niveles de riesgo en pacientes con falla renal. La hipovolemia y la hiponatremia producidos agudamente por diuréticos, (tiazídicos o de alta eficacia), incrementan significativamente la acción hipotensora; en consecuencia en pacientes con I.C.C. debería graduarse la dosis de los IECA, comenzando con dosis bajas (por ej. 1.25 mg en dos veces por día para el enalapril). Los AINEs atenuan el efecto hipotensor de los IECA. El probenecid aumenta los niveles de captopril, por disminución de la excreción de este fármaco (no se describió para otros IECA).

En animales de experimentación, el captopril potencia los efectos analgésicos y depresores del centro respiratorio producido por la morfina.

EFFECTOS COLATERALES

Existe una correlación positiva entre la duración de la acción farmacológica y los efectos colaterales, a mayor duración, más severos y más frecuentes son los efectos colaterales. Los más significativos son los siguientes:

- Hipotensión arterial

- Disfunción hemodinámica renal
- Tos y escozor de garganta
- Angioedema

Hipotensión arterial:

Este efecto se evidencia con todos los I ECA; es una extensión de su acción farmacológica, que se genera cuando el paciente se encuentra hipovolémico por causas como las siguientes: hemorragias, diarreas, vómitos, quemaduras, transpiración por calor o fiebre, déficit de ingreso de líquidos (ancianos con trastornos del centro de la sed), uso de diuréticos en pacientes hiperreninémicos (estenosis renovascular típica) y la I.C.C. al asociarse balances negativos de H₂O y Na⁺ (diuréticos, restricción hidrosalina, vasodilatación).

Disfunción hemodinámica renal:

Este efecto se observa en pacientes con estenosis renovascular bilateral o unilateral con riñón único, y se debe tanto a **hipotensión arterial** con disminución de la presión de filtración glomerular, como a **pérdida del tono arteriolar eferente** sin un aumento concomitante del flujo glomerular. Se manifiesta por aumento de la uremia y creatinina.

También puede producirse un aumento del K⁺ sérico, más frecuentemente en pacientes que tienen caída del filtrado glomerular (diabéticos, hipertensos, ancianos), que son sometidos a dietas hiposódicas estrictas, en pacientes con falla cardíaca y/o en el marco del uso concomitante de diuréticos ahorradores de K⁺, suplementos de K⁺, AINEs y/o beta bloqueantes. Ambas disfunciones (caída del F.G. y aumento de K⁺), son reversibles al corregirse la causa.

Tos y escozor de garganta:

Este efecto colateral, tiene una prevalencia que varía en un amplio rango entre 1.3 % y 33 %; esta disparidad se explica en parte, por lo menos, porque: 1-no es común asociar la producción de tos a un fármaco; 2-la obsesividad con que se busca este efecto; en las prevalencias más altas, el dato fue intencionalmente buscado; 3-la tos, inducida por los IECA tiene una gran variabilidad en cuanto al tiempo de comienzo (48-72 hs hasta un año) y a la frecuencia e intensidad

en un mismo paciente en diferentes momentos, independiente de la dosis administrada. La tos y el escozor de garganta se observa con todos los IECA, con mayor frecuencia para aquellos de más larga duración de acción farmacológica. Si bien, la prevalencia exacta se desconoce, y quizás sea más alta que la reportada, solo en un bajo porcentaje de pacientes, la tos es lo suficientemente irritante que requiere la discontinuación del fármaco. Este efecto colateral es reversible, al suspender la droga desaparece la tos en un plazo de tiempo variable (a veces semanas). La tos puede asociarse a congestión nasal, pero no a asma bronquial. La patogenia se desconoce, pero es probable que las bradiquininas y/o las PG, puedan ser las responsables de la tos, al igual que las fibras C vagales, estimuladas por los IECA.

Angioedema:

Este efecto está relacionado también con las bradiquininas, que aumentan, al inhibirse la convertasa, que las metaboliza. Es poco frecuente pero puede ser letal, produciendo paro respiratorio y muerte. Es más frecuente con IECA de mayor duración de acción, y suele ocurrir dentro del primer mes de comenzado el tratamiento, aunque también se ha descrito con la primer dosis.

Otros efectos indeseables ocurren con menor frecuencia; se han descrito efectos:

Neurológicos: cefaleas, ataxia, parestias, mareos, depresión psíquica.

Hematológicos: leucopenia, agranulocitosis.

Digestivos: trastornos del gusto, náuseas, diarreas, constipación, distensión abdominal.

Renales: glomerulopatías membranosa (este efecto y los trastornos del gusto y la leucopenia, son más frecuentes con los IECA, que tienen grupos sulfidrilos en sus moléculas).

Disfunción hepática: aumento transitorio de enzimas hepáticas.

Sexuales: impotencia sexual, disminución de la libido.

Osteomusculares: calambres, fatiga, astenia, exacerbación de dolores articulares.

Respiratorias: broncoespasmos.

Alérgicas: prurito, rash, shock anafiláctico.

Todos estos efectos, son muy pocos frecuentes y difíciles de observar en pacientes sin compromiso renal, o enfermedades autoinmunes, y/o afecciones neurológicas.

CONTRAINDICACIONES

- Embarazo
 - Alergia a la droga
 - Insuficiencia renal con clearance de creatinina inferiores a 30 ml/min.
- Precauciones: En patología que cursan con hiperreninemia, como en la I.C.C., estenosis renovascular bilateral, etc.

Combinaciones: Los IECA, se potencian con el uso concomitante de diuréticos y en pacientes hipertensos, esta asociación o combinación, logra controlar adecuadamente la presión arterial en un 90 % de los casos aproximadamente; lo mismo sucede cuando se usan con bloqueantes cálcicos. Si bien pueden asociarse a beta bloqueantes, hidralazina, alfa metil dopa o clonidina, la eficacia no supera, y aún es menor que las asociaciones previas.

INDICACIONES:

- Hipertensión arterial
- Disfunción ventricular izquierda
- Proteinuria del diabético
- Para controlar la sed

Se describirán las características Farmacocinéticas de los IECA, disponibles en el mercado farmacéutico, ya que la farmacodinamia, indicaciones, contraindicaciones, los efectos colaterales y combinaciones, no varían significativamente respecto del captopril y del enalapril.

LISINOPRIL

Es un derivado lisina del enalapril. Ingresa al organismo como droga activa, y tiene una prolongada duración de la acción farmacológica. Se administra por vía oral y su biodisponibilidad, de un 25 % aproximadamente no se altera por la presencia de alimentos en el tubo digestivo. Es eliminado por vía renal sin sufrir biotransformación metabólica, en riñón es sometido a filtración glomerular, reabsorción, y secreción tubular. la vida media plasmática es de 12 hs. alcanzando niveles estables en plasma en 48 hs. La vida media

terminal es de 40 hs. Tiene ligadura saturable a la ECA.

Presentación:

- Zestril 5, 10 y 20 mg
- Tensopril 10 y 20 mg

CILAZAPRIL

Es una pro-droga que en el hígado se activa a cilazaprilato. Tiene larga duración de acción farmacológica. La vida media inicial del cilazaprilato es de 1,5 hs. La vida media terminal es de 30 a 50 hs. consistente con ligadura saturable de la ECA. La biodisponibilidad no se altera por la presencia de alimentos en el tubo digestivo. No sufre biotransformación y es excretado por el riñón. Las dosis deberían disminuir o aumentar el intervalo interdosis en presencia de disfunciones hepáticas y/o renales

Presentación: Inhibase 2.5 y 5 mg.

RAMIPRIL

Es un potente inhibidor de la convertasa, de acción prolongada, no sulfidrilica, que ingresa al organismo como prodroga, y en el hígado se convierte en ramiprilato por acción de esterasas. Se liga a la ECA en forma reversible, lenta y firmemente. La concentración pico del ramipril, se alcanza dentro de la hora de administrado por vía oral y la concentración pico del ramiprilato a las 3 hs. aproximadamente (2.7 hs.+/- 1.4 hs). La administración con el desayuno prolonga discretamente estos tiempos. La biodisponibilidad ronda el 60 %. Se liga a proteínas plasmáticas en un 75 % y en un 55 % para las formas inactiva y activa respectivamente; la vida media inicial y la de eliminación, son de 1.1 hs. y 4.5 hs. respectivamente; la vida media terminal fue calculada en 110 hs. la acumulación es una situación difícil de producir a las dosis utilizadas en clínica porque la ECA, es fácilmente saturable. En el hígado, además de activarse la droga, se produce un metabolito, el dicetopiperazina; una pequeña proporción del ramipril y su diácido se conjugan con ac. glucurónico. Se elimina por vía renal. La seguridad en el embarazo no ha sido probada, y no debería administrarse. Pasa la barrera placentaria y a la leche materna, aunque en concentraciones menores que la sanguínea.

Presentación: Lostapres y Tritace 2.5 y 5 mg.

ANTAGONISTAS ORALES NO PEPTÍDICOS DE LA ANGIOTENSINA II

A partir de derivados benzil -imidazoles, se sintetizó el Losartan (Du P 753 M K 954), el primer potente y selectivo antagonista de los receptores AT1, que se administra por vía oral, no tiene estructura peptídica, de prolongada duración, y sin actividad agonista. A diferencia de la Saralazina que no puede ser utilizada por vía oral por tener estructura peptídica, corta duración de acción y actividad agonista leve de los receptores de angiotensina II. El Losartan, ha demostrado ser efectivo en H.T.A. en modelos animales, está en fase de experimentación clínica, y se espera sea útil en aquellos estados en que se debe bloquear el sistema renina-angiotensina-aldosterona, pero sin los efectos indeseables dependientes del aumento de bradiquininas producidas por los IECA.

BIBLIOGRAFÍA

- CONSENSUS N.E J. M. 1987 316- 1429 - 35
- A Symposium. Ramipril - A new Angiotensin Converting enzyme inhibitor. The A.J.of Cardiology. April 24 1987 . vol:59 N°. pag.177D.
- Angiotensin. ACE Inhibition and the kidney-Kidney Intern Suppl. N°20. pag. S-1, S-234 may 1987.
- The Renin - Angiotensin System and the Heart. the A.J of Medicine. Vol. 84 (3A) march 1988.
- Experience of progress and Clinical perspectives on Angiotensin converting enzyme inhibition. The Am.J.of Medicine. vol. 84 (4A). April 15, 1988.
- A Symposium: Advances in congestive heart failure. The Am. J. of Cardiology. vol. 62. N° 2 July 11 1988.
- Privilin in the treatment of the older hypertensive patient. The Am. J. of Medicine. vol: 85. (3B) sept. 23, 1988.
- Drug Therapy: Converting enzyme inhibitors in the treatment of hypertension. N.Engl.J.Med. vol. 319 sec.8, pag. 1517, 1988
- A Symposium: Congestive heart failure. Advances in treatment the A S of Card. vol: 63, N° 8. feb.21 , 1989.
- Diabetes and Hypertension. The Am J. of Medicine. Sec 8. vol 87 (6A),1989.
- Evolving role of angiotensin converting enzyme inhibitor in cardiovascular therapy. A. J.of Medicine. sec 26. vol 87, (6B), 1989.
- A Symposium: Arterial Hypertension. Cardiac Hypertrophy and failure. Am. J. of Cardiology. vol 65 N° 14, April 3, 1990.
- A Symposium: The Renin-Angiotensin System-Tissue Specific Issues. The Am. J. of Cardiology . Vol 65: N° 19, May 22, 1990.
- Goodman y Gilman . Las bases Farmacológicas de la Terapéutica . Ed. Médica Panamericana. 8a. Edición. 1991.
- A Symposium: Angiotensin Converting Enzyme Inhibition therapy in the treatment of Congestive Heart Failure. Am J. of Cardiology. Vol 66: N° 11. Oct. 2, 1990.
- SOLVA: N E J M, 1991 -325 , 293 - 302.
- SAVE: N E J M 1991.
- Angiotensin Converting Enzyme (ACE) Inhibition: Benefits Beyond Blood Pressure Control. The A. J. of Medicine. Vol. 92 (4B). April 27, 1992.
- A Symposium: heart failure Management in the 1990s: The role of Lisinopril. Am J. of Card. vol. 70 - N° 10. Oct. 8 1992.
- A Symposium: Systemic Hypertension: Contribution of Trandolapril , a new Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor, toward Patient Protection. The Am J. of Card. Vol. 70 - N° 12, Oct. 1992.
- Losartan: a orally active angiotensin II antagonist. Journal of Hypertension. Vol 11 - Suppl. 3 April 1993.
- Quality of life and Antyhypertensive therapy in men. A comparison of Captopril with Enalapril. NEJM. 328:13, 907 , April 1, 1993.
- Cardiovascular Remodeling and its Correlation. A Comprehensive strategy. The A. J. of Medicine. Vol 94 (4A) . April 23, 1993.
- Recent Advances in Angiotensin Converting Enzyme Inhibition in the treatment of Hypertension and heart failure. The Am J. of Card. Vol 71 - N° 17, June 24, 1993.