

# Los inhibidores de la enzima de conversión tienen ventajas sobre los antagonistas de los receptores de angiotensina II

J M. Alcázar de la Ossa

Servicio de Nefrología. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid. España

## Introducción

El sistema renina-angiotensina es una cascada bioenzimática que da lugar a la formación de angiotensina II (angio II), péptido vasoactivo, básico en la regulación de la presión arterial (PA), en la homeostasis hidrosalina y en el funcionamiento y estructura cardiovascular. La acción de la angio II se lleva a cabo a través de receptores celulares de membrana específicos, de los que se han descrito tres subtipos principales: AT1, AT2 y AT4, localizados en el cerebro, riñón, suprarrenal, corazón y pared vascular<sup>1,2</sup>.

La inmensa mayoría de las acciones de la angio II están mediadas por los receptores AT1, fundamentalmente el efecto vasoconstrictor sobre la pared de los vasos y el crecimiento celular del ventrículo izquierdo.

El papel de los receptores AT2 es menos conocido. Datos experimentales *in vivo* muestran que la utilización de un inhibidor específico de AT2 (PD123319) previene la hipertrofia de la pared arterial, sugiriendo un papel importante de estos receptores en el crecimiento de la pared arterial de los vasos<sup>3</sup>.

En los últimos años han surgido dos grupos fundamentales de fármacos que pueden inhibir parcialmente el sistema renina-angiotensina o bloquear selectivamente el receptor de la angio II.

Los primeros fármacos utilizados desde 1980 son los inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina (IECA) que actúan en el centro de la cascada enzimática, bloqueando la enzima de conversión de angiotensina (ECA) e impidiendo el paso de la angiotensina I a angio II; a su vez aumentan los niveles de quininas, fundamentalmente bradiquinina, la sustancia P y otras quininas<sup>4</sup>.

Los antagonistas de los receptores de angiotensina (ARA II) bloquean selectivamente el receptor AT1 y no tienen ninguna acción sobre la ECA<sup>5</sup>. Los IECA disminuirán globalmente la formación de angio II y disminuirá su acción sobre sus receptores, AT1 y AT2. El efecto hipotensor desencadenado por este primer mecanismo se verá potenciado por la bradiquinina a través de una mayor liberación de óxido nítrico de las células endoteliales de la pared vascular<sup>6</sup>.

También la bradiquinina puede contribuir a mejorar la sensibilidad de la insulina, pudiendo disminuir los niveles de glucosa en los diabéticos tipo 2<sup>7</sup>.

Frente a estos efectos beneficiosos la acumulación de quininas pueden desencadenar los y edema angioneurótico<sup>8</sup>.

Los ARA II no interfieren sobre los receptores AT2, desconociéndose el papel de dichos receptores sobre la acción trofica y los mecanismos antiproliferativos de la angio II<sup>5</sup>.

Para poder valorar las ventajas e inconvenientes entre ambos tipos de fármacos serían imprescindibles estudios comparativos entre ambos, pero los ensayos clínicos existentes son muy escasos. Su aproximación debe realizarse a través de los diferentes estudios comparativos de los IECA y ARA II sobre otras opciones terapéuticas, fundamentalmente en patología cardiovascular y protección renal. Además, la experiencia en el tiempo es muy variable; los IECA se llevan utilizando más de 20 años y el primer ARA II se comercializó en 1995.

## Acción hipotensora de los IECA

Existen tres clases químicamente diferentes de IECA, según el grupo químico de unión al ion Zn (sulfhidrilo, carboxilo y fosforilo), que influyen en su distribución tisular y vías de eliminación. Sin embargo, desde el punto de vista clínico no existen grandes diferencias en el efecto hipotensor<sup>9</sup>.

En monoterapia los IECA producen un descenso de la PA en el 70 % de los pacientes, que se puede potenciar hasta un 85 % con la admi-

Correspondencia:

J M. Alcázar.

Servicio de Nefrología.

Hospital Universitario 12 de Octubre.

Avda. de Córdoba, s/n.

28041 Madrid.

Correo electrónico: jalcazard@senefro.org

nistración de un diurético tiacídico a dosis bajas<sup>10</sup>.

Aunque la experiencia en la utilización de ARA II es más limitada en el tiempo, su efecto hipotensor parece ser muy similar al conseguido por los IECA.

## Efecto protector de los IECA

### Insuficiencia cardíaca

En la tabla 1 se recogen los diferentes estudios prospectivos y randomizados que han demostrado una reducción significativa de la mortalidad. Flather et al<sup>11</sup>, mediante un metaanálisis, evaluaron un total de 12.763 pacientes con insuficiencia cardíaca y disfunción ventricular izquierda, encontrando una clara reducción de la mortalidad (23% frente al 27% para placebo) y una caída de los reingresos por insuficiencia cardíaca (14% frente al 19%) y no existieron diferencias significativas en la incidencia de accidentes cerebrovasculares.

### Disfunción ventricular

La eficacia de los IECA en pacientes con disfunción ventricular asintomática se demostró en los estudios SOLVD<sup>12</sup> y SAVE<sup>13</sup>. El ensayo SOLVD incluyó 4.228 pacientes con una fracción de eyeción inferior al 35%. La combinación de insuficiencia cardíaca sintomática o muerte de causa cardiovascular se redujo en el 29% con enalapril durante un tiempo de seguimiento de tres años<sup>12</sup>. La administración de captopril a 2.231 pacientes (SAVE), con una fracción de eyeción igual o inferior al 40%, redujo la mortalidad en un 19% y un descenso de la insuficiencia cardíaca grave en el 37%<sup>13</sup>.

### Infarto de miocardio

En los estudios realizados sobre cardiopatía isquémica se observó una tendencia a tratar a los pacientes con IECA de forma muy precoz. En los estudios SAVE<sup>13</sup> y AIRE<sup>14</sup> se inició el trata-

miento con IECA dos semanas después del infarto.

Ante los buenos resultados obtenidos en los ensayos GISSI-3<sup>15</sup> y el CONSENSUS-2<sup>16</sup> los IECA se administraron 24 horas después del infarto.

En el estudio EUROPA, recientemente publicado<sup>17</sup>, los pacientes fueron asignados de forma aleatoria a recibir 8 mg de perindopril al día o placebo; se incluyeron un total de 12.218 pacientes durante un período de 4 años. El IECA redujo la principal variable combinada de eficacia de muerte cardiovascular, infarto agudo de miocardio (IAM) y paro cardíaco en un 20% ( $p = 0,0003$ ), y el efecto permaneció a lo largo del tiempo. Además, perindopril disminuyó el infarto mortal y no mortal en un 24% ( $p < 0,001$ ) y la aparición de insuficiencia cardíaca en un 39% ( $p = 0,002$ ). Los beneficios del IECA se observaron en todos los grupos de edad, independientemente de la edad y el sexo.

Uno de los efectos protectores de los IECA en la enfermedad coronaria se basaría en la bradiquinina, que ejerce propiedades protectoras sobre las arterias coronarias al producir vasodilatación arterial. Los IECA al aumentar los niveles de bradiquinina ejercerían un efecto antiaterosclerótico y de remodelado.

### Efecto antiproteinúrico

Los IECA reducen la proteinuria de un 35% a un 40%, siendo este efecto similar en nefropatía diabética como no diabética<sup>18-21</sup>.

La principal causa es una disminución de la presión intraglomerular, pero deben intervenir otros factores, como las modificaciones en la selectividad de la membrana basal glomerular. El efecto antiproteinúrico progresó lentamente, mientras que el efecto hemodinámico de los IECA se produce muy rápidamente y se queda estable<sup>22</sup>. Los ARA II han demostrado el efecto antiproteinúrico en la nefropatía diabética tipo 2, pero fuera de esta patología su eficacia es desconocida. Ramuzzi et al<sup>23</sup> compararon enalapril e ibersartán en la nefropatía IgA, donde el descenso de la proteinuria fue muy similar.

### Progresión de la insuficiencia renal

Tanto el estudio Benazepril<sup>24</sup> como el ensayo REIN<sup>25</sup> demostraron el efecto protector de benazepril y ramipril en las nefropatías glomerulares y no diabéticas cuando la proteinuria basal era superior a 1 g/día.

Giatras et al<sup>26</sup> realizaron un metaanálisis sobre un total de 1.594 pacientes, confirmando que la incidencia de progresión de la insuficiencia renal era más baja en pacientes tratados con IECA (6,4% frente al 9,1% en controles). Sin embargo, la PA media fue más baja en el grupo tratado con IECA (4,9/1,2 mmHg), por lo que

TABLA 1  
Estudios realizados con IECA en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca

AÑO	ESTUDIO	FÁRMACO
2003	EUROPA	Perindopril
2000	HOPE	Ramipril
1995	TRACE	Trandolapril
1993	AIRE	Ramipril
1992	SAVE	Captopril
1991	SOLVD	Enalapril
1987	CONSENSUS	Enalapril

no se pudo concluir que el efecto beneficioso dependiera del IECA o del mejor grado de control de la PA.

En un segundo metaanálisis realizado por Jafar et al<sup>27</sup>, publicado en 2001, se analizaron un total de 1.860 pacientes con nefropatías no diabéticas. Los resultados mostraron que el riesgo relativo de insuficiencia renal terminal con IECA fue de 0,69 (95 %, con un IC de 0,51 a 0,94), mientras que el riesgo de duplicar la creatinina fue de 0,70 (95 %, con un IC de 0,55 a 0,88).

Un estricto control de la PA enlentece la progresión de la insuficiencia renal, pero los fármacos del grupo IECA tienen mayor poder protector que otro tipo de hipotensores en las nefropatías no diabéticas.

### Nefropatías diabéticas

#### *Diabetes tipo I*

Lewis et al<sup>28</sup> en 1993 demostraron que captopril disminuía la proteinuria y enlentecía la progresión de la nefropatía diabética. Más tarde otros autores<sup>29-32</sup> confirmaron que el efecto protector de los IECA se producía tanto en los sujetos hipertensos como en los normotensos.

Hovind et al<sup>33</sup> señalaron que en algunas ocasiones se conseguía una regresión completa del síndrome nefrótico.

El efecto antiproteinúrico de los IECA parece ser superior al conseguido con ARA II; así, Jacobsen et al<sup>34</sup> en un estudio aleatorizado y cruzado demostraron que el efecto antiproteinúrico de enalapril (40 mg/día) fue superior al obtenido con ibersartán (300 mg/día) en 24 pacientes con nefropatía diabética tipo I.

#### *Diabetes tipo II*

Los IECA han demostrado su efecto antiproteinúrico en la diabetes tipo II, pero existe menos información sobre la progresión de la nefropatía<sup>35, 36</sup>. Sin embargo, hay dos trabajos claros y contundentes que revelaron el papel protector de los ARA II en la diabetes tipo II. Tanto irbesartán<sup>37</sup> como losartán (RENAAL)<sup>38</sup> redujeron la progresión de la nefropatía diabética, medida por la incidencia en duplicar la cifra de creatinina sérica.

### Conclusiones

La experiencia acumulada con los IECA ha motivado que la sociedades europeas de cardiología e hipertensión en sus directrices para el tratamiento de la hipertensión arterial<sup>39</sup> establezcan unas claras indicaciones y contraindicaciones para el uso de este tipo de fármacos (tabla 2). Dada la similitud entre ambos grupos de hipotensores es muy probable que las indicaciones de los ARA II se amplíen en los próximos años,

TABLA 2  
Indicaciones de los fármacos hipotensores

#### Inhibidores de la ECA

Insuficiencia cardíaca congestiva  
Disfunción ventricular izquierda  
Tras un infarto de miocardio  
Nefropatía no diabética  
Nefropatía diabética tipo I  
Proteinuria

#### Antagonistas de los receptores de la angiotensina II

Nefropatía diabética tipo 2  
Microalbuminuria diabética  
Proteinuria  
Hipertrofia ventricular izquierda  
Tos por un inhibidor de la ECA

2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. ECA: enzima de conversión de la angiotensina.

según los resultados de los múltiples ensayos que se están haciendo en estos momentos. Por otra parte, y fundamentalmente en protección renal, se ha comenzado a utilizar la asociación de IECA-ARA II o ARA II-IECA<sup>40-43</sup> para conseguir un mayor grado en la reducción de la proteinuria, que es un claro factor de riesgo renal y cardiovascular.

Lo realmente importante es que al disponer de dos grupos terapéuticos muy similares, las indicaciones de uno u otro se realicen, además de las indicaciones específicas conocidas en estos momentos, por la experiencia personal del médico y la tolerancia del paciente.

### Bibliografía

1. Timmermans PB, Wong PC, Chiu AT, Herblin WF, Benfield P, Carini DJ et al. Angiotensin II receptors and angiotensin II receptor antagonists. *Pharmacol Rev* 1993;45:205-51.
2. Griendling KK, Lassegue B, Alexander RW. Angiotensin receptors and their therapeutic implications. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1996;36:281-306.
3. Stoll M, Steckelings UM, Paul M, Bottari SP, Metzger R, Unger T. The angiotensin AT2-receptor mediates inhibition of cell proliferation in coronary endothelial cells. *J Clin Invest* 1995;95:651-7.
4. Robertson J, Tillman DM, Ball SG, Lever AF. Angiotensin converting enzyme inhibition in hypertension. *J Hypertens* 1987(Suppl 5):S19-25.
5. Burnier M, Brunner HR. Angiotensin II receptor antagonists. *Lancet* 2000;355:637-45.
6. Hornig B, Kohler C, Drexler H. Role of bradykinin in mediating vascular effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors in humans. *Circulation* 1997;95:1115-8.
7. Tomiyama H, Kushiro T, Abeta H, Ishii T, Takahashi A, Furukawa L, et al. Kinins contribute to the improvement of insulin sensitivity during treatment with angiotensin-converting enzyme inhibitor. *Hypertension* 1994;23:450-5.
8. Yeo WW, Chadwick IG, Kraskiewicz M, Jackson PR, Ramsay LE. Resolution of ACE inhibitor cough: changes in subjective cough and responses to inhaled capsaicin, intradermal bradykinin and substance-P. *Br J Clin Pharmacol* 1995;4:423-9.
9. Laragh JH. A decade of angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibition. *Am J Med* 1992;92(4B):3S-7S.

10. Materson BJ, Preston RA. Angiotensin-converting enzyme inhibitors in hypertension. A dozen years of experience. *Arch Intern Med* 1994;154:513-23.
11. Flather MD, Yusuf S, Kober L, Pfeffer M, Hall A, Murray G, et al. Long-term ACE-inhibitor therapy in patients with heart failure or left-ventricular dysfunction: a systematic overview of data from individual patients. ACE-Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group. *Lancet* 2000;355:1575-81.
12. Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. The SOLVD Investigators. *N Engl J Med* 1992;327:685-94.
13. Pfeffer MA, Braunwald E, Moye LA, Basta L, Brown EJ Jr, Cuddy TE, et al. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the survival and ventricular enlargement trial. The SAVE Investigators. *N Engl J Med* 1992;327:669-77.
14. Cleland JG, Erhardt L, Murray G, Hall AS, Ball SG. Effect of ramipril on morbidity and mode of death among survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. A report from the AIRE Study Investigators. *Eur Heart J* 1997;18:41-51.
15. Avanzini F, Ferrario G, Santoro L, Peci P, Giani P, Santoro E, et al. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico-3 Investigators. Risks and benefits of early treatment of acute myocardial infarction with an angiotensin-converting enzyme inhibitor in patients with a history of arterial hypertension: analysis of the GISSI-3 database. *Am Heart J* 2002;144:1018-25.
16. Nguyen KN, Aursnes I, Kjekshus J. Interaction between enalapril and aspirin on mortality after acute myocardial infarction: subgroup analysis of the Cooperative New Scandinavian Enalapril Survival Study II (CONSENSUS II). *Am J Cardiol* 1997;79:115-9.
17. Fox KM. European trial on reduction of cardiac events with perindopril in stable coronary artery disease investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet* 2003;362:782-8.
18. Ruilope LM, Casal MC, Praga M, Alcazar JM, Decap G, Lahera V, et al. Additive antiproteinuric effect of converting enzyme inhibition and a low protein intake. *J Am Soc Nephrol* 1992;3:1307-11.
19. Praga M, Hernández E, Montoyo C, Andrés A, Ruilope LM, Rodicio JL. Long-term beneficial effects of angiotensin-converting enzyme inhibition in patients with nephrotic proteinuria. *Am J Kidney Dis* 1992;20:240-8.
20. Gansevoort RT, Sluiter WJ, Hemmelder MH, de Zeeuw D, de Jong PE. Antiproteinuric effect of blood-pressure-lowering agents: a meta-analysis of comparative trials. *Nephrol Dial Transplant* 1995;10:1963-74.
21. Gansevoort RT, Navis GJ, Wapstra FH, de Jong PE, de Zeeuw D. Proteinuria and progression of renal disease: therapeutic implications. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1997;6:133-40.
22. Gansevoort RT, de Zeeuw D, de Jong PE. Dissociation between the course of the hemodynamic and antiproteinuric effects of angiotensin I converting enzyme inhibition. *Kidney Int* 1993;44:579-84.
23. Remuzzi A, Perico N, Sangalli F, Vendramin G, Moriggi M, Ruggenenti P, et al. ACE inhibition and ANG II receptor blockade improve glomerular size-selectivity in IgA nephropathy. *Am J Physiol* 1999;276(3 Pt 2):F457-66.
24. Maschio G, Alberti D, Janin G, Locatelli F, Mann JF, Motolese M, et al. Effect of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor benazepril on the progression of chronic renal insufficiency. The Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibition in Progressive Renal Insufficiency Study Group. *N Engl J Med* 1996;334:939-45.
25. Ruggenenti P, Perna A, Gherardi G, Gaspari F, Benini R, Remuzzi G. Renal function and requirement for dialysis in chronic nephropathy patients on long-term ramipril: RENIN follow-up trial. Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia (GISEN). Ramipril Efficacy in Nephropathy. *Lancet* 1998;352:1252-6.
26. Giatras I, Lau J, Levey AS. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors on the progression of nondiabetic renal disease: a meta-analysis of randomized trials. Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibition and Progressive Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med* 1997;127:337-45.
27. Jafar TH, Schmid CH, Landa M, Giatras I, Toto R, Remuzzi G, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and progression of nondiabetic renal disease. A meta-analysis of patient-level data. *Ann Intern Med* 2001;135:73-87.
28. Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rohde RD. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. The Collaborative Study Group. *N Engl J Med* 1993;329:1456-62.
29. Hebert LA, Bain RP, Verme D, Catran D, Whittier FC, Tolchin N, et al. Remission of nephrotic range proteinuria in type I diabetes. Collaborative Study Group. *Kidney Int* 1994;46:1688-93.
30. Kasiske BL, Kalil RS, Ma JZ, Liao M, Keane WF. Effect of antihypertensive therapy on the kidney in patients with diabetes: a meta-regression analysis. *Ann Intern Med* 1993;118:129-38.
31. Parving HH, Hommel E, Jensen BR, Hansen HP. Long-term beneficial effect of ACE inhibition on diabetic nephropathy in normotensive type 1 diabetic patients. *Kidney Int* 2001; 60:228-34.
32. Wilmer WA, Hebert LA, Lewis EJ, Rohde RD, Whittier F, Catran D, et al. Remission of nephrotic syndrome in type 1 diabetes: long-term follow-up of patients in the Captopril Study. *Am J Kidney Dis* 1999;34:308-14.
33. Hovind P, Rossing P, Tarnow L, Smidt UM, Parving HH. Remission and regression in the nephropathy of type 1 diabetes when blood pressure is controlled aggressively. *Kidney Int* 2001;60:277-83.
34. Jacobsen P, Andersen S, Rossing K, Jensen BR, Parving HH. Dual blockade of the renin-angiotensin system versus maximal recommended dose of ACE inhibition in diabetic nephropathy. *Kidney Int* 2003;63:1874-80.
35. Ravid M, Brosh D, Levi Z, Bar-Dayan Y, Ravid D, Rachmani R. Related Articles, Links Abstract Use of enalapril to attenuate decline in renal function in normotensive, normoalbuminuric patients with type 2 diabetes mellitus. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1998;128(Pt 1): 982-8.
36. Chan JC, Ko GT, Leung DH, Cheung RC, Cheung MY, So WY, et al. Long-term effects of angiotensin-converting enzyme inhibition and metabolic control in hypertensive type 2 diabetic patients. *Kidney Int* 2000;57:590-600.
37. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl T, Pohl MA, Lewis B, et al. Collaborative Study Group. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001;345:851-60.
38. Keane WF, Brenner BM, de Zeeuw D, Grunfeld JP, McGill J, Mitch WE, et al. RENAAL Study Investigators. The risk of developing end-stage renal disease in patients with type 2 diabetes and nephropathy: the RENAAL study. *Kidney Int* 2003;63:1499-507.
39. 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertension* 2003;21:1011-53.
40. Mora-Macia J, Cases A, Calero F, Barceló P. Effect of angiotensin II receptor blockade on renal disease progression in patients with non-diabetic chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16(Suppl 1):82-4.
41. Taal MW, Brenner BM. ACEI and ARB therapy: additional benefit in renoprotection? *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2002;11:377-81.
42. Nakao N, Yoshimura A, Morita H, Takada M, Kayano T, Ideura T. Combination treatment of angiotensin-II receptor blocker and angiotensin-converting-enzyme inhibitor in non-diabetic renal disease (COOPERATE): a randomised controlled trial. *Lancet* 2003;361:117-24.
43. Doggrell SA. ACE inhibitors and AT-1-receptor antagonists COOPERATE in non-diabetic renal disease. *Expert Opin Pharmacother* 2003;4:1185-8.