

EDITORIAL

Utilidad de los inhibidores del enzima de conversión en el tratamiento de la hipertensión arterial

L. M. Ruilope

Hospital 1.º de Octubre. Madrid

La utilización de fármacos capaces de bloquear el sistema renina-angiotensina ha despertado el interés de los investigadores de la hipertensión arterial a lo largo de los últimos quince años. Sin embargo, la utilización de fármacos de este tipo en el tratamiento a largo plazo de la hipertensión arterial no comenzó hasta años después de conocerse la utilidad, fundamentalmente diagnóstica, del saralasin y del teprotide, que fueron los primeros fármacos con capacidad de bloquear el sistema renina-angiotensina que se utilizaron, si bien su uso era exclusivamente por vía intravenosa. En 1977, Ferguson y cols.¹ y Ondetti y cols.² describen la existencia del captopril, un inhibidor del enzima de conversión activo por vía oral cuya eficacia hipotensora fue demostrada poco después por Gavras y cols.³

La utilización clínica del captopril se redujo inicialmente a la hipertensión refractaria, definida como aquella en la que no se consigue un control adecuado con una triple o cuádruple asociación de fármacos^{4,5}. En esta faceta se mostró ya como un hipotensor de gran utilidad. Al mismo tiempo, se demostró su utilidad en el diagnóstico y tratamiento de la hipertensión vasculorrenal^{6,7}. Su utilización más generalizada se vio, sin embargo, frenada por la descripción de efectos colaterales importantes⁸. Posteriormente quedó demostrado que la toxicidad del fármaco dependía fundamentalmente de las dosis utilizadas, que en el tratamiento de la hipertensión arterial severa llegaron a alcanzar los 1.500 mg/día. La utilización de dosis más bajas, hasta un máximo de 150 mg/día, en la hipertensión arterial no complicada ha permitido considerar al captopril, desde el punto de vista de efectos secundarios, como un fármaco comparable a los ya existentes en el mercado^{8,9}.

En 1980 comenzó el estudio del segundo inhibidor del enzima de conversión actualmente en uso en diferentes países, el enalapril¹⁰. Son varios los inhibidores actualmente en estudio y probablemente en los próximos años nuevos fármacos de este tipo aparecerán en el mercado¹¹.

La utilidad de los inhibidores del enzima de conversión en el tratamiento de la hipertensión arterial leve o moderada ha sido demostrada¹²⁻¹⁴ y ello ha llevado a diversos autores a considerar que estos fármacos, junto con los antagonistas del calcio, podrían constituir la primera línea de tratamiento de la hipertensión arterial^{15,16}. Una de las ventajas de su uso en el tratamiento inicial del paciente hipertenso podría ser una mejor calidad de vida para el paciente, como han demostrado recientemente Groog y cols.¹⁷ en un estudio en el que comparaban tres fármacos: captopril, propranolol y alfametildopa, estudiando un grupo de 626 pacientes.

La utilización de los inhibidores del enzima de conversión en el tratamiento de la hipertensión arterial cuenta, además, con tres aspectos que merecen ser comentados. Ellos son: su utilidad en el tratamiento de la hipertensión arterial que acompaña a la diabetes mellitus, y en el tratamiento del hipertenso de edad avanzada, y por último, su potencial efecto beneficioso en el tratamiento de la hipertensión arterial acompañada de insuficiencia renal frenando la progresión de ésta.

El tratamiento de la hipertensión arterial que tan frecuentemente presentan los pacientes diabéticos tropieza con el problema de que la mayor parte de los fármacos hipotensores empeoran el control de la glucemia en estos pacientes¹⁸. Este efecto negativo no parece existir con tres tipos de fármacos los antagonistas del calcio¹⁸, el prazosín¹⁹ y los inhibidores del enzima de conversión²⁰⁻²². El efecto beneficioso de estos últimos se ha demostrado tanto en diabéticos tipo I como en los tipo II.

La hipertensión arterial del anciano constituye un capítulo de gran importancia por ser la población en edades superiores a los sesenta y cinco años la que presenta la mayor prevalencia de cifras tensionales elevadas, que en estas edades continúan siendo un factor de riesgo para el desarrollo de accidentes cerebrovasculares y cardiopatía isquémica²³. Su tratamiento reúne, además, algunas particularidades, dependientes fundamentalmente de la peor tolerancia

de este tipo de pacientes al tratamiento hipotensor²³. Esta peor tolerancia depende de los cambios renales y cardiovasculares que normalmente acompañan a la edad. Así, es frecuente en gente de edad avanzada la aparición de hipotensión postural y confusión durante la toma de hipotensores^{23, 24}. La necesidad del tratamiento hipotensor para reducir la morbilidad cardiovascular parece, sin embargo, demostrada por los datos recientemente publicados por el European Working Party on High Blood Pressure in the Elderly²⁵.

Recientemente se han publicado varios estudios demostrando la buena tolerancia y el buen control obtenido con la utilización de captopril en el tratamiento de hipertensos de edad superior a los sesenta y cinco años con hipertensión sistólica aislada e hipertensión sistólica-diastólica²⁶⁻²⁸. Jenkins y cols.²⁶ incluyeron en su estudio un total de 975 hipertensos de edad igual o superior a sesenta y cinco años, de los que 418 recibieron tratamiento con captopril durante al menos doce meses. Durante este tiempo la tolerancia al fármaco fue buena y el número de episodios de hipotensión con relevancia clínica no fue diferente del encontrado con otros regímenes terapéuticos, lo que podría ser atribuible a que el captopril parece no tener efectos sobre la sensibilidad de los vasorreceptores²⁹. Se ha visto, además, que la farmacocinética del captopril no se modifica con la edad³⁰, como sucede con otros hipotensores²³.

El último apartado a comentar es el del posible papel beneficioso que los inhibidores del enzima de conversión podrían tener sobre la función renal cuando son utilizados en pacientes con disminución del filtrado glomerular. La utilización de estos fármacos en pacientes con filtrado glomerular conservado se caracteriza por un aumento de la capacidad renal de excretar sodio, por un aumento del flujo plasmático renal y por una ausencia de variaciones o una tendencia a aumentar del filtrado glomerular³¹.

En el animal de experimentación se ha visto cómo la utilización de enalapril disminuye la progresión del daño glomerular en ratas portadoras de hipertensión arterial e insuficiencia renal^{32, 33}. La progresión hacia la insuficiencia renal es mayor cuando se utiliza la asociación de un diurético, reserpina e hidralazina³².

Recientemente hemos tenido ocasión de comprobar en un grupo de pacientes con hipertensión arterial e insuficiencia renal como el captopril es capaz de frenar la progresión de la insuficiencia renal comparativamente con la asociación de un diurético, un betabloqueante y un vasodilatador³⁴. Aunque estos resultados necesitan confirmación, sí parecen prometedores en cuanto a una posible ventaja con la utilización de un inhibidor del enzima de conversión cuando la hipertensión arterial y la insuficiencia renal conviven.

En resumen, los inhibidores del enzima de conversión se presentan como fármacos con un brillante futuro en el tratamiento de la hipertensión arterial en general. Es, sin embargo, necesaria la práctica de estudios de seguimiento a largo plazo que nos indique si las ventajas que aparentemente poseen se acompañan de una mayor disminución del número de muertes de origen cardiovascular que la obtenida con otros hipotensores cuyos efectos en el tiempo son mejor conocidos. Asimismo será de gran interés su comparación con los nuevos grupos de fármacos actualmente disponibles, especialmente los antagonistas del calcio, y también es deseable un mejor conocimiento del efecto que el bloqueo mantenido de la formación de angiotensina II tendría sobre la fisiología del sistema renina-angiotensina-aldosterona.

Bibliografía

1. Ferguson RK, Brunner HR, Turini GA, Gavras H y McKinstry DN: A specific orally active inhibitor of angiotensin-converting enzyme in man. *Lancet* 1:775-778, 1977.
2. Ondetti M, Rubin B y Cushman DW: Design of specific inhibitors of angiotensin-converting enzyme: new class of orally active antihypertensive agents. *Science* 196:441-444, 1977.
3. Gavras H, Brunner HR, Turini GA, Kershaw GR, Tiffet CP, Cuttelod S, Gavras I, Vukovich RA y McKinstry DN: Antihypertensive effect of the oral angiotensin converting enzyme inhibitor SQ 14225 in man. *N Engl J Med* 298:991-995, 1978.
4. Atkinson AB, Brown JJ, Lever AF y Robertson JIS: Combined treatment of a severe intractable hypertension with captopril and diuretic. *Lancet* 2:165-168, 1980.
5. White NJ, Rajagopalan B, Yahaya H y Ledingham JGG: Captopril and furosemide in severe drug resistant hypertension. *Lancet*.
6. Case DB, Atlas SA, Marion RM y Laragh JG: Long-term efficacy of captopril in renovascular and essential hypertension. *Am J Cardiol* 49:1440-1446, 1982.
7. Díaz González R, Ruilope LM, Alcázar JM y Mayor JJ: Hipertensión arterial con riñón presor unilateral. Evaluación de la utilidad del captopril. *Actas Urológicas Españolas* 8:3-10, 1984.
8. Frohlich ED, Cooper RA y Lewis EJ: Review of the overall experience of captopril in hypertension. *Arch Intern Med* 144:1441-1444, 1984.
9. Materson BJ: Monotherapy of hypertension with angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Am J Med* 77(4A):128-134, 1984.
10. Patchett AA, Harris E, Tristram EW, Wyvratt MJ y Wu MT y cols: A new class of angiotensin converting enzyme inhibitors. *Nature* 288:280-283, 1980.
11. Brunner HR, Nussberger J y Waeber B: The present molecules of converting enzyme inhibitors. *J Cardiovasc Pharmacol* 7 (suppl 1):S2-S11, 1985.
12. Veterans Administration Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents. Low-dose captopril for the treatment of mild to moderate hypertension. I. Results of a 14-weeks trial. *Arch Intern Med* 144:1947-1953, 1984.
13. Ocón J, Oliván J, Garrido Peralta M, Ruilope LM, Rodicio JL, Seco Vasco J, T-7042. Op. 4, 18-12-86, cinta 2, disco 48-006
Rodríguez Alvarez J y Gras X: Estudio multicéntrico de la eficacia de tres regímenes antihipertensivos: captopril + hidroclorotiazida, oxprenolol + hidroclorotiazida y alfametil-

- dopa + hidroclorotiazida. *Med Clin* 85:617-621, 1985.
14. Herrera-Acosta J, Pérez-Grovas H, Fernández M y Arriaga J: Enalapril in essential hypertension. *Drugs* 30 (supl 1):35-46, 1985.
 15. Breckenridge A: Re-examination of step care: Choice of first drug. *J Cardiovasc Pharmacol* 7 (supl. 1):S117-S122, 1985.
 16. Zanchetti A: A re-examination of stepped-care: a retrospective and a prospective. *J Cardiovasc Pharmacol* 7 (supl. 1):S126-S131, 1985.
 17. Croog S, Levine S, Testa MA, Brown B, Bulpitt CJ, Jenkins CD, Klerman GL y Williams GH: The effects of antihypertensive therapy on the quality of life. *N Engl J Med* 314:1657-1664, 1986.
 18. Struthers AD: The choice of antihypertensive therapy in the diabetic patient. *Postg Med J* 61:563-569, 1985.
 19. Barbier C, Ferrari C, Borzio M, Piepoli V y Cladara R: Metabolic effects of chronic prazosin treatment. *Horm Metab Res* 12:331-337, 1980.
 20. Domínguez JR, De la Calle H, Hurtado A, Robles RG y Sancho-Rof J: Effect of converting enzyme inhibition in hypertensive patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Postg Med J* 62 (supl. 1):66-68, 1986.
 21. D'Angelo A, Sartori L, Gambaro G, Giannini S, Malvasi L, Benetollo P, Lavagnini T y Crepaldi G: Captopril in the treatment of hypertension in type I and type II diabetic patients. *Postg Med J* 62 (supl. 1):69-72, 1986.
 22. Helgeland A, Strommen R, Hagelund CH y Tretli S: Enalapril, atenolol and hydrochlorothiazide in mild to moderate hypertension. *Lancet* 1:872-875, 1986.
 23. Rodicio JL, Alcázar JM y Ruilope LM: Hypertension in the elderly. En *Problems in geriatric patients*. Editado por SJ Camerón y J Macías Núñez. *Butterworths* (en prensa).
 24. Jackson G, Piercianowski TA, Mahon W y London J: Inappropriate anti-hypertensive therapy in the elderly. *Lancet* 2:1317-1318, 1976.
 25. Amery A, Birkenhager W, Briscock P, Bulpitt C, Clement D y Deruyttere M y cols: Mortality and morbidity results from the European Working Party on High Blood Pressure in the Elderly Trial. *Lancet* 1:1349-1354, 1985.
 26. Jenkins AC, Knill JR y Dreslinski GR: Captopril in the treatment of the elderly hypertensive patient. *Arch Intern Med* 145:2029-2031, 1985.
 27. Giani R, Sachetti G y Greco L: Captopril and hydrochlorothiazide in elderly patients with mild-moderate hypertension. *Clin Trial J* 22:175-178, 1985.
 28. Liberatore SM y Botta G: Treatment of essential hypertension with captopril: Outpatient drug-supervision study with particular reference to elderly patients. *Cardiov Rev & Rep* 7:29-43, 1986.
 29. Warren SE, O'Connor DI y Cohen IM: Autonomic and baroreflex function after captopril in hypertension. *Am Heart J* 105:1002-1008, 1983.
 30. Creasey WA, Funke PT, McKinstry DN y Sugerman AA: Pharmacokinetics of captopril in elderly healthy male volunteers. *J Clin Pharmacol* 26:264-268, 1986.
 31. Hollemberg NK: Angiotensin-converting enzyme inhibition: Renal aspects. *J Cardiovasc Pharmacol* 7 (supl. 1):S40-S44, 1985.
 32. Raij L, Xue-Chiou C, Owens R y Wrigley B: Therapeutic implications of hypertension-induced glomerular injury. Comparison of enalapril and a combination of hydralazine, reserpine and hydrochlorothiazide in an experimental model. *Am J Med* 74 (Supl. 3C):37-41, 1985.
 33. Meyer TW, Anderson S, Rennke HG y Brenner BM: Converting enzyme inhibitor therapy limits progressive glomerular injury in rats with renal insufficiency. *Am J Med* 79 (Supl. 3C):31-36, 1985.
 34. Ruilope LM, Miranda B, Morales JM, Rodicio JL, Romero JC y Raij L: Control of hypertension with a converting enzyme inhibitor slows progression of renal insufficiency in human chronic renal failure. Libro de Abstracts. *19th Meeting of the American Society*, 1986.