

HOSPITAL PROVINCIAL DOCENTE
Dr. ANTONIO LUACES IRAOLA

Efectos adversos de los Inhibidores de la Enzima Conversora de la Angiotensina.(IECA). Artículo de Revisión.

Adverse effects of the angiotensin-converting enzyme inhibitions. Review article.

Héctor Muarra Álvarez(1), Eugenia M. Clavijo Llerena.(2), José Carlos Solas Hermida(1), Hector Morales Martínez.(1)

RESUMEN

Los IECA son medicamentos usados en el tratamiento de la HTA porque disminuyen la resistencia vascular sistémica y las presiones arteriales media, diastólica, y sistólica en diversos estados de la hipertensión. Han demostrado su eficacia en el tratamiento de la disfunción sistólica del ventrículo izquierdo con o sin insuficiencia cardiaca. Todos los efectos beneficiosos conocidos de los IECA los hacen medicamentos de una elevada frecuencia de uso, sobre todo en pacientes con alteraciones cardiovasculares por lo que es necesario que la comunidad médica conozca también los efectos adversos que ellos pueden producir. Estos conocimientos deben ayudar a nuestros médicos a realizar un buen ejercicio de selección de medicamento de acción cardiovascular, teniendo en cuenta los riesgos y beneficios que obtendrían sus pacientes con el uso de estos medicamentos.

Palabras Clave: HIPERTENSION/quimioterapia, INHIBIDORES DE LA ENZIMA CONVERTIDORA DE ANGIOTENSINA/efectos adversos

1. Especialista de primer grado en Medicina Interna.
2. Especialista de primer grado en Higiene y Epidemiología.

OBJETIVOS

- Explicar los principales efectos adversos de los IECA en la práctica médica.
- Mencionar los mecanismos fisiopatológico por los cuales los IECA ocasionan efectos adversos.

INTRODUCCIÓN

Durante la década de 1960, Ferreira y cols encontraron que los venenos de serpientes de la familia crótalos, que presentan una depresión a ambos lados de la cabeza, contienen factores que intensifican las respuestas a la bradiginina, tales factores resultaron ser una familia de péptido que inhiben a la cinasa II, que inactiva a la bradiginina. Erdos y cols establecieron que la ECA y la cinasa II en realidad son la misma enzima que cataliza tanto la síntesis de angiotensina II, una potente sustancia presora, como la distribución de bradiginina, un potente vasodilatador.1,2.

Después del descubrimiento de factores que potencian la bradiginina, se sintetizó el monopéptido teprotide y se probó en seres humanos.

Se encontró que disminuye la presión arterial en muchos pacientes con hipertensión arterial esencial, de manera más constante que los antagonistas péptidos del receptor de la angiotensina II como el Saralasin que genera actividad agonista parcial, la teprotide también ejerció efectos beneficiosos en sujetos con insuficiencia cardiaca.3.

El captopril se sintetizó en 1977 por Cushman y cols mediante un método racional que comprendió análisis del efecto inhibitorio de la teprotide, ingerencia acerca del efecto de la ECA sobre sus trato y analogía con la carboxipeptidasa A, que se sabia que estaba inhibida por el ácido D- benzilsuccinico. Estos investigadores propusieron una hipótesis a partir de la cual la ECA podría inhibirse mediante succinil aminoácidos que correspondieran en cuanto a longitud al péptido desdoblado por la ECA. Esta hipótesis resultó cierta y propició finalmente la síntesis de una serie de derivados carboxialcanoil y mercapto alcanoil que actuaron como potentes inhibidores competitivos de la ECA.4,5,6.

Se han sintetizado muchos inhibidores de la ECA, que pueden clasificarse en tres grupos amplios con base a la estructura química, (1) fármacos que contienen sulfihidrido, relacionados desde el punto de

vista estructural con el Captopril (Fentopril, Peralotril, Zofenopril, Alacepril.), (2) fármacos que contienen dicarbòxido relacionados en el aspecto estructural con el Enalapril (Lisinopril, Benazepril, Quinapril, Maexipril, Ramipril, Espirapril, Perindopril, Indolapril, Pentopril, Enalapril, Cilazapril.), (3) fármacos que contienen fósforo y muestran relación estructural con el Fosinopril.^{6,7,8.}

En la actualidad hay nueve inhibidores de la ECA aprobados para uso en Estados Unidos: Benazepril, Captopril, Enalapril, Fosinopril, Lisinopril, Quinapril, Ramipril, Esperapril, Maexipril. En todo el mundo se emplean unos dieciséis.^{9.}

En general estos fármacos difieren en cuanto a tres propiedades.

a) Potencia.

b) Si la inhibición de la ECA se debe de manera primaria al medicamento en sí o a conversión de un pro fármaco en un metabolito activo.

c) Farmacocinética: Magnitud de la absorción, efecto de los alimentos sobre la absorción, vida media plasmática, distribución de los tejidos y mecanismos de eliminación.

DESARROLLO

No se aprecian efectos adversos metabólicos durante el tratamiento a largo plazo con IECA, las relaciones adversas graves son infrecuentes.

I. Efectos indeseables de mayor incidencia durante el tratamiento con IECA.

Hipotensión: El efecto adverso más frecuente que aparece al usar estos fármacos, ocurre con la primera dosis. El riesgo de sufrirla aumenta en pacientes con depresión de volumen o de sodio como diarreas, vómitos, tratados con diuréticos o con otros antihipertensivos.

La dosis inicial puede producir hipotensión sintomática que se manifiesta por síncope, déficit neurológico e isquemia aguda del miocardio. La presión arterial sistólica disminuye en más de 50 mm Hg en el 10 % de las personas que reciben la primera dosis de Captopril o Enalapril.

Por lo anterior se recomienda comenzar con dosis bajas y suspender al inicio los diuréticos de aparecer hipotensión grave se recomienda infusión de cloruro de sodio al 0,9 % o a la administración de un vasopresor.

Nefrotoxicidad: Se han descrito al menos tres mecanismos en virtud de los cuales los IECA causan daños renales.

1. Al reducir la presión de filtración glomerular.
2. Al causar hipotensión sistémica.
3. Al inducir la glomérulonefritis.

Cuando un inhibidor de la ECA se administra a una persona que sufre estenosis de la arteria renal que abastece a un solo riñón o estenosis renal bilateral, puede producirse insuficiencia renal aguda. La inhibición de la ECA también causa una disminución espectacular de la función renal en casos de estenosis de la arteria que abastece a un riñón trasplantado. Se cree que la estenosis de la arteria renal reduce la presión de la arteriola glomerular aferente y que luego la contricción de la arteriola eferente inducida por la angiotensina II, mantiene la presión hidrostática (presión de filtración. Al administrar un IECA la arteriola eferente se relaja, la presión de filtración glomerular desciende y el resultado es la insuficiencia renal.

Los IECA pueden precipitar la oclusión trombòtica de una arteria renal con estenosis. De ello se infiere que deben emplearse con gran precaución cuando se trata de personas con estenosis de la arteria renal conocida o sospechada. Si después del tratamiento con IECA se ha producido un deterioro de la función renal, es probable que también ocurra lo mismo con otro inhibidor. 7.

También puede presentarse insuficiencia renal con los IECA si el paciente sufre un déficit de sodio debido al tratamiento con diuréticos o por diarreas.

Se atribuyo al Enalapril la causa de 10 defunciones debida a insuficiencia renal en un estudio de 15 169 pacientes después de la introducción del fármaco en el mercado.^{7.8.}

El Captopril, especialmente en dosis muy altas (más de 300 Mg diarios) ha sido relacionado con el síndrome nefròtico y la glomérulonefritis, membranosa tipo I. Comparte este efecto adverso con otros fármacos que contienen grupos de sulfhídrico, incluida la penicilamina, no se ha informado que los IECA que carecen del grupo sulfidrido causen glomérulonefritis, pero se observan proteinuria en un 0.7

% de los enfermos tratados. Curiosamente, aun las dosis bajas pueden causar proteinurias pronunciadas en casos psoriáticos con hipertensión aunque se desconoce la razón.⁷

Angioedema: Es un edema de la piel agudo, que no da el signo de la fòvea, de las membranas mucosas o de los tejidos subcutáneos, asociados a un eritema y que comúnmente afectan a la cara, los labios y la lengua.^{10,11}

Cuando la afección es lingual o laríngea, puede producirse una obstrucción mortal de las vías aéreas. Los IECA causan Angioedema en una proporción de alrededor de 1x100 pacientes. A veces es grave y en alguna ocasión mortal.

Puede ocurrir después de la primera dosis y es muy frecuente en la primera semana de tratamiento, lo que sugiere que la reacción no se debe a la hipersensibilidad al fármaco, sino al efecto farmacológico (efecto secundario). En un mecanismo probable intervienen el péptido vasoactivo bradisinina, al que se le ha atribuido el Angioedema hereditario. Los IECA aumentan los efectos tisulares de la bradisinina, al parecer por la reducción de la descomposición enzimática de este. Puesto que la reacción es rara, se supone que otros factores genéticos o ambientales deben ser parte del proceso que torna al paciente susceptible al Angioedema inducido por IECA. Se ha visto que se desarrolla la reacción de manera cruzada entre IECA.

En caso de Angioedema grave con afección respiratoria, el tratamiento de urgencia debe ser administrado con adrenalina. Tal vez sea necesario intubación endotraqueal y ventilación mecánica artificial. Ante la reactividad cruzada es mejor evitar los IECA en pacientes que han manifestado la reacción a cualquier miembro de este grupo terapéutico.¹²

Mecanismo de producción: La inhibición de la ECA puede producir acumulación de bradisinina y de otros péptidos como la sustancia P que intervienen en el proceso de la inflamación.

Asma y Broncoespasmo: Mecanismo de producción: La sustancia P es un potente broncoconstrictor, por otra parte la acumulación de bradisinina puede inducir la contracción de la musculatura lisa respiratoria y la formación de edema local, finalmente, la acumulación de bradisinina puede estimular la fosfolipasa A₂ y aumentar la formación de derivados del ácido araquidónico (prostaglandinas y leucotrienos).

Tos: Los IECA producen tos en un 3-10 % de los pacientes tratados. La tos es persistente, no productiva y se acompaña de irritación de la garganta. A menudo empeora cuando el paciente está acostado. En general obliga a la retirada del tratamiento. La tos se resuelve en el término de una semana de suspensión del tratamiento con IECA.

Se considera que esta producida por la bradisinina y las prostaglandinas debido a que AINES como el Sulindac suprimen la tos producida por IECA. Los receptores de la expansión pulmonar aferente y las fibras sensitivas no mielinizadas (fibras C) que pueden estimularse con Capsaicina inhalada, median en el reflejo de la tos. En pacientes con tos inducida por IECA, aumenta la sensibilidad del reflejo de la tos inducida por la Capsaicina. Se cree que las fibras C son sensibles al estímulo químico producido por las prostaglandinas y las cininas. Por lo tanto la tos seca puede ser debido a un aumento de las concentraciones tisulares de cinina.¹³

Perturbaciones Electrolíticas: Los inhibidores de la ECA suprimen la angiotensina II y de esta manera reducen la secreción de aldosterona, aumentan la excreción de sodio y disminuyen la de potasio y de iones hidrógeno.

En individuos con mal funcionamiento renal, o que inadvertidamente han recibido diuréticos que ahorran el potasio o suplementos de estas sustancias, puede presentarse una hipercalemia grave.

Cuando el inhibidor de la ECA es la propia causa de la insuficiencia renal, la hipercalemia constituye un particular peligro.

Los IECA mantienen las concentraciones sèricas de potasio ante el tratamiento con diuréticos tiazídicos o de ASA.

La hiponatremia es otra perturbación electrolítica que puede coexistir con la hipocaliemia durante el tratamiento con IECA.^{7,14}

Toxicidad para el feto y el neonato: se ha descrito un defecto muy raro de osificación craneal en dos fetos cuyas madres estaban tomando inhibidores de la ECA en el momento de la concepción y otras han sufrido abortos en el primer trimestre.

Las mujeres que toman estos medicamentos en los últimos meses de la gestación, están expuestas a oligohidramnios, retraso en el crecimiento fetal, muerte intrauterina y neonatal, insuficiencia renal neonatal, y conducto arterioso persistente.

Los neonatos son sensibles a los IECA, en ellos estos medicamentos pueden producir insuficiencia renal e hipotensión grave e impredecible con déficit neurológico. Ello puede ser debido a la relativa inmadurez de la autorregulación del riego sanguíneo renal.¹⁵

II. Efectos adversos de baja incidencia o raros:

Una proporción de hasta el 4 % de personas tratadas con Captopril presentan erupciones cutáneas las cuales son menos comunes con otros IECA. Raramente son graves dentro de ellas tenemos pénfigo, dermatitis exfoliativa, vasculitis necrotizante, erupciones psoriasiformes y liquen plano. También se registran caso de ageusia o sabor metálico. Pueden ocurrir casos aunque raros de neutropenia, trombocitopenia y anemia aplásica y fueron inaceptablemente comunes cuando se administraron fuertes dosis (más de 150 Mg diarios) de Captopril. En el caso de Enalapril los dolores musculoesqueléticos y la fatiga son síntomas bastante corrientes. En raras ocasiones se han notificado casos de hepatitis, pancreatitis y esofagitis. La isquemia en la región de las arterias cerebrales con estenosis ha causado síntomas neurológicos. Estos inhibidores potencia la Nefrotoxicidad del carbonato de litio y con el aurotiomalato sódico o solos ocasionan el enrojecimiento facial. La combinación de clorpromazina y captopril ha causado hipotensión postural grave. Las náuseas, diarreas, y calambres afectan al menos el 2 % de los pacientes tratados, la hipoglicemia es más frecuente en los diabéticos tratados con insulina o hipoglicemiantes orales.^{3,11,16,17,18}

Perfil de seguridad de los IECA en Cuba:

Desde su comercialización en Cuba a finales de la década de los 90 se han notificado al Centro Coordinador Nacional de Farmacovigilancia un total de 347 notificaciones de sospechas de reacciones adversas medicamentosas, de las cuales más del 90 % están entre moderadas y leves, el 8 % fueron graves y el 2 % mortales. Un Shock anafiláctico y un paciente con Angioedema.

Las 10 reacciones adversas más notificadas fueron: tos 81, disnea 26, Angioedema 24, rubefacción 22, mareos y sudoración 18, síncope 17, astenia 16, erupción cutánea 12, vómitos 10 e hipotensión 9. Otras reacciones notificadas fueron: dolor abdominal 2, agitación 1, alopecia 1, anestesia local 1, anorexia 1, ansiedad 3, artralgia 1, bloqueo auriculo-ventricular 1, bradicardia 3, Broncoespasmo 1, calambre 4, cianosis 1, constipación 1, debilidad muscular 3, dolor musculoesquelético 2, dolor precordial 7, edema de la boca 2, edema laríngeo 6, edema facial 4, edema faríngeo 1, edema escrotal 3, edema maleolar 1, escotomas 1, estridor 1, fatiga 2, fiebre 1, gastritis 2, ginecomastia 1, glositis 3, alteraciones del gusto 5, alteraciones del habla 1, hipoglicemia 1, insomnio 1, leucopenia 1, malestar general 1, dolor ocular 1, palidez 2, palpitaciones 3, parestesia 4, paro cardíaco 1, prurito 5, retención urinaria 1, secreción lagrimal anormal 4, sequedad bucal 1, Shock anafiláctico 1, taquicardia 3, temblor 1, dolor torácico 1, vértigos 4, alteración de la visión 6, acidosis 1, coluria 1.^{7,8}

CONCLUSIONES

Con las actuales dosis de inhibidores de la IECA se observan menos efectos adversos potencialmente graves que con las más elevadas que se administraban anteriormente.

- No obstante son comunes efectos adversos molestos, como tos y erupción cutánea. La insuficiencia renal, la hipercaliemia grave y el Angioedema representan importantes complicaciones del tratamiento con IECA, los cuales son teratógenos y fototóxicos. Los neonatos parecen ser especialmente propensos a sus efectos adversos,
- Existe la posibilidad de serias interacciones entre los IECA, los diuréticos que conservan el potasio, el carbonato de litio y la clorpromazina.

RECOMENDACIONES

Aunque los IECA constituyen un tratamiento eficaz para muchos tipos de hipertensión y tienen menos efectos secundarios en cuanto a función mental, impotencia, alteraciones electrolíticas y parámetros metabólicos que otros agentes antihipertensivos de todas maneras no están desprovistos de peligros

por lo que los médicos deben conocer los riesgos y beneficios que obtendrían sus pacientes con el uso de estos medicamentos.

ABSTRACT

The angiotensin converting enzyme inhibitors are the medication used in the treatment of hypertension as they decrease the vascular systemic resistance and the mean arterial diastolic and systolic tension in diverse stages of hypertension. Their efficacy has been tested in the treatment of systolic dysfunction of the left ventricle with or without heart failure. All of the beneficial effects attributed to A-CEI makes them to be frequently used, above all in patients with cardiovascular alterations; for this reason, it is necessary that the medical community gets also to know about their adverse effects. This may help our new physicians perform a good selection of the medication of cardiovascular action; by taking into account be obtained with the use of these medications.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Hoelscher, DD, weir, MR, and Bakres, GL. Hipertensiòn en diabetic parents: an update of intermentional studies to preserve renal junction. J Clen Pharmacol 1995. pp.73-80.
2. Capella D, Avila P, Cabeza L, Moreno V, Vidal X, laporte JR. Cuatro años de experiencia en Farmacovigilancia. Med Clin Barcelona ; 1998.
3. Bakke OM, Carne X, Garcia Alonso F. Ensayos clínicos con medicamentos. Barcelona: Doyma;1994.
4. JR Laporte, Carne X, Porta M. La evaluación de los medicamentos tras su comercialización. Madrid: Salvat; 1993.
5. Laporte JR, Tognoni G. Principios de epidemiología del medicamento. 2 ed. Madrid: Salvat; 1993.
6. Grau AJ. Disfunción eréctil e inhibidores de la bomba de protones. Med Clin(Barc) 2000; (s.n.): 478-79.
7. Boizant CLM, Casas GS, Gross C, Martínez NY. Papel de los BCC en la terapéutica antihipertensiva. MEDISAN 2000;
8. Bastilla Lahens, Alvarez E, Arbesu MA, Espinos I, Abreu A, Pérez M, Rodríguez PP. Farmacovigilancia. Boletín 2. 1997.
9. Cohen HW, Gibson G, Alderman MH.Exeso de riesgo de IAM en pacientes tratados con antidepresivos tricíclicos. Am J Med 2000; 2-8.
10. Marin JC, Mena FJ, Arzua D, Marcos L. Reacciones adversas a fármacos antihipertensivos. An Med Int 2000; 75-80.
11. De Abajo FJ. La farmacovigilancia en atención primaria. Farmacoterapia 1992; 334-41.
12. Richardson CH, Emery P. La inhibición selectiva de la COX-2. Drugs Safety 1996; 249-60.
13. Fatinger K, Roos M, Vergeres P, Holestein C, Kind B, Maschi V, Stoker D, Braunschweig S. Epidemiología de la exposición a las drogas y la aparición de RAM en 2 departamentos de Medicina Interna. Br J Clin Pharmacol 2000; 158.
14. Bjerre LM, Le Iorier J. Expresión de la magnitud de los efectos adversos en un estudio caso-control.BMJ 2000; 503-6.
15. Razabi B. Artritis reactiva después de la erradicación de Helicobacter pylori. Lancet 2000; (22):720.
16. Figueras A, Capella D. Los sistemas de notificación espontánea. Curso de farmacovigilancia. Maestría en Farmacovigilancia. Barcelona; 1999.
17. Laporte JR. Los antiinflamatorios no esteroideos y la hemorragia digestiva. Bulleti Groc 1991; (2):2-4.
18. Goodman Gilman. Las bases farmacológicas de la terapèutica. 8 ed. México: Mc Graw-Hill Interamericana ;1998.