

Empleo de los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina en el tratamiento de la hipertensión arterial

Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors in the Treatment of Hypertension

ANA MARÍA DE DIOS^{MTSAC, 1}

La prevención de la patología vascular asociada con la hipertensión arterial es un tema de prioridad global en las políticas de salud mundial. (1)

La prevalencia de hipertensión arterial (HTA) en la infancia es del 1-3% y llega al 10% en la adolescencia, especialmente en obesos.

En las primeras etapas de la vida, en el 90% de los casos la HTA se debe a causas secundarias, de las que las de origen renal o renovascular son las más frecuentes, (2) mientras que la HTA primaria o esencial es la más frecuente en adultos con antecedentes familiares de importancia (obesidad, hiperlipidemia) y el diagnóstico se hace por exclusión de otras patologías.

En edad adulta, las metas tensionales son inferiores a 140/90 mm Hg en todos los hipertensos e inferiores a 130/80 mm Hg en pacientes de mayor riesgo, como son los hipertensos diabéticos, pos-ACV, coronarios y renales crónicos (menores aún en aquellos con proteinuria importante). (3)

La elección de la medicación dependerá de la causa de la HTA y las complicaciones asociadas.

La tensión arterial (TA) debe descenderse gradualmente y es frecuente la necesidad de asociar dos o más antihipertensivos. (4)

En el grupo de hipertensos de riesgo alto y en aquellos con TA > 160/100 mm Hg de manera repetida se debe considerar el uso de combinaciones de drogas antihipertensivas desde el comienzo, con lo que se lograrán mayor eficacia antihipertensiva sin dosis elevadas, menos efectos adversos y sinergia en protección de órganos blanco. (5)

Los grupos farmacológicos que han demostrado que reducen la presión y disminuyen la morbimortalidad son los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA), los antagonistas de los receptores de la angiotensina (ARA) II, los antagonistas cálcicos, los bloqueantes beta y los diuréticos. (6)

Se prescriben IECA frecuentemente a mujeres en edad fértil sin tomar en cuenta que es muy común que los embarazos no sean programados y que las mujeres portadoras de enfermedades crónicas (hipertensión, obesidad, diabetes) que se encuentran en tratamiento médico indicado previamente no concurren luego a la consulta al quedar embarazadas como para que sea posible suspender o cambiar la medicación que se les indicó en ausencia de embarazo.

En esta población se prevendrían numerosos casos de malformaciones cardíacas mayores (MCM) evitando la

prescripción y uso de IECA, ya que está probado su efecto teratogénico en el primer trimestre del embarazo. (7)

Se ha visto que los fetos expuestos al efecto inhibidor de estas drogas durante el primer trimestre de gestación tienen un incremento del riesgo de MCM de 2,71 en comparación con los no expuestos a drogas antihipertensivas en ese mismo trimestre. De acuerdo con las nuevas observaciones, la exposición del feto a los IECA durante el primer trimestre del embarazo incrementan el riesgo de MCM, la mitad debidas a defectos septales ventriculares y la otra mitad por defectos del SNC, urológicos y de otros sistemas.

El uso de IECA durante el segundo y el tercer trimestres está contraindicado en la embarazada, porque su efecto *in útero* se asocia con fetopatías, ya que se ha observado que afecta el desarrollo de los riñones fetales, el crecimiento fetal intrauterino, provoca oligoamnios, displasia renal fetal, anuria y falla renal e incluso muerte fetal.

Si los IECA son teratogénicos en el embarazo temprano por su expresión sobre los receptores de la angiotensina II, se podría suponer que los ARA II también podrían ser teratogénicos.

Sin embargo, el mecanismo por el cual ocurren las variadas malformaciones congénitas comunicadas aún es poco claro.

Se incluyen como inhibidores de la enzima convertidora: benazepril (Lotensin), captopril (Capoten), enalapril/enalaprilat (Vasotec oral e inyectable), fosinopril (Monopril), lisinopril (Zestril y Prinivil), moexipril (Univasc), perindopril (Aceon), quinapril (Accupril), ramipril (Altace) y trandolapril (Mavik).

Hasta ahora sólo se conocía el riesgo de fetopatías durante los últimos seis meses de gestación, especialmente relacionadas con los riñones y estructuras semejantes; los hallazgos del estudio de Bernztein y Drake que se publica en este número de la *Revista* (8) hicieron posible confirmar la importancia de evitar su uso durante toda la gestación.

Los IECA se consideran de categoría D para la embarazada para los últimos seis meses (segundo y tercer trimestres de gestación) y de categoría C para los primeros tres meses.

La categoría D en la embarazada significa que se han realizado estudios en mujeres embarazadas que muestran que la droga se asocia con algún riesgo para el feto en gestación, pero que para algunas pacientes su beneficio puede ser mayor que el riesgo.

^{MTSAC} Miembro Titular de la Sociedad Argentina de Cardiología

¹ Jefa de la Unidad Cardiología del Hospital de Niños Pedro de Elizalde

Directora del Consejo de Cardiología Pediátrica y Cardiopatías Congénitas del Adulto de la Sociedad Argentina de Cardiología

La categoría C en la embarazada significa que el riesgo es posible, pero no con seguridad, dado que no hay buenos estudios en embarazadas, como tampoco en animales.

Si tenemos en cuenta que los IECA son potencialmente teratógenos, se debería limitar su uso en mujeres en edad reproductiva. (8)

En este mismo sentido centra la atención el trabajo de Bernztein y Drake, en el que se señala que la prescripción de enalapril (un IECA) por el Programa Remediar a mujeres en edad fértil debería evaluarse cuidadosamente, teniendo en cuenta el riesgo de MCM en el feto expuesto accidentalmente a los IECA durante el primer trimestre del embarazo por tratarse de un potencial generador de enfermedad grave y que evitarlo tendría un fuerte impacto en la prevención primaria de malformaciones congénitas mayores.

La FDA recomienda:

- Que los agentes de salud informen a las mujeres en edad reproductiva sobre el potencial riesgo del

tratamiento con IECA ante un embarazo, especialmente durante el segundo y el tercer trimestres.

- Que a la mujer embarazada sólo se le prescriba IECA si el beneficio esperado excede el riesgo potencial de su uso.
- Que las mujeres que se embaracen deberían cambiar de medicación lo antes posible.
- Que las mujeres que reciben IECA por hipertensión arterial deberían informar a los profesionales tratantes sobre sus planes de embarazo para definir la estrategia de tratamiento.

Lamentablemente, los embarazos no siempre son previamente planificados y menos aún son informados los profesionales tratantes del embarazo en curso.

En enero de 2010, el Departamento de Salud de los Estados Unidos anunció la categorización y el registro nacional de daño fetal por drogas. (9) Se tomó en cuenta el momento de exposición (primer trimestre o posterior) y se calculó la probabilidad por cada 1.000 recién nacidos vivos de provocar daño fetal (Tabla 1).

	Exposición en el primer trimestre			
	Nacidos	DN	DN/1.000 RN vivos	OR (95%) sobre todos los RN
Todos los RN 2002-2005	106.074	4.995	47	
RN expuestos a 47 medicamentos	1.968	139	71	1,68 (1,3-1,9)
Medroxiprogesterona, acetato	820	67	82	1,8 (1,4-2,3)
Paroxetina, clorhidrato	603	25	41	0,9 (0,6-1,3)
Valproato sódico	97	6	62	1,3 (0,6-3,1)
Carbamazepina	97	13	134	3,1 (1,7-5,6)
Folitropina alfa	82	9	110	2,5 (1,2-5,0)
Lamotrigina	45	< 5	67	1,4 (0,4-4,7)
Atorvastatina cálcica	33	< 5	30	0,6 (0,1-4,6)
Perindopril, erbumina	32	< 5	94	2,1 (0,6-6,9)
Azatioprina	29	< 5	69	1,5 (0,4-6,3)
Hidroxicloroquina, sulfato	26	< 5	115	2,6 (0,8-8,8)
Ramipril	22	< 5	136	3,2 (0,9-10,8)
Irbesartán	21	< 5	143	3,4 (1,0-11,5)
Simvastatina	18	< 5	56	1,2 (0,2-8,9)
Fenitoína sódica	14	0		
Noretisterona	10	< 5	100	2,2 (0,3-17,8)
Perindopril, erbumina, con indapamida, hemihidrato	9	< 5	111	2,5 (0,3-20,2)
Irbesartán con hidroclorotiazida	8	< 5	125	2,9 (0,4-23,5)
Interferón beta-1B	7	< 5	143	3,4 (0,4-28,0)
Enalapril, maleato	7	< 5	286	8,1 (1,6-41,7)
Quinapril, clorhidrato	6	< 5	167	4,0 (0,5-34,7)
Isotretinoína	< 5	< 5	250	6,7 (0,7-64,9)
Etosuximida	< 5	< 5	333	10,1 (0,9-111,6)
Quinapril, clorhidrato, con hidroclorotiazida	< 5	< 5	500	20,2 (1,3-323,6)

Tabla 1. Defectos en el recién nacido que recibió medicamentos incluidos en las categorías D o X durante el primer trimestre del embarazo en el período 2002-2005 por el número de embarazos expuestos.

Categoría D: Drogas que pueden ser causa, ser sospechadas de causar o haber causado un incremento en la incidencia de malformaciones fetales humanas o daños irreversibles. **Categoría X:** Drogas que se asocian con un riesgo alto de causar daño permanente en el feto y que no deben usarse en la embarazada o cuando hay posibilidad de embarazo. **RN:** Recién nacido. **DN:** Defecto de nacimiento.

Los defectos observados en este estudio fueron anomalías *bulbus cordis* y en el cierre septal y otras anomalías cardíacas, anomalías del sistema circulatorio y de los órganos genitales.

Previamente ya se habían comunicado defecto interauricular, estenosis pulmonar y defectos septales auriculoventriculares, (10-12) anomalías del SNC y falla renal prolongada en neonatos y disgenesia renal tubular con disminución esquelética de osificación.

Las alteraciones informadas en el segundo y el tercer trimestres incluyeron hipotensión, falla renal, hiperpotasemia fetal, trastornos en la función renal en el feto y en el neonato y anuria neonatal con hipoplasia esquelética y muerte.

Hay una fuerte presunción de que la disfunción renal es más común con el enalapril que con el captopril, por lo que se recomienda limitar su uso y, en caso de que se empleen, prevenir a las mujeres en edad fértil para que puedan tomar medidas de anticoncepción segura.

BIBLIOGRAFÍA

1. Macmahon S, Alderman MH, Lindholm LH, Liu L, Sanchez RA, Seedat YK. Blood pressure-related disease is a global health priority. *Lancet* 2008;371:1480-2.
2. National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents. The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics* 2004;114:555-76.
3. Grupo de Hipertensión. Consenso sobre factores de riesgo de enfermedad cardiovascular en pediatría. Hipertensión arterial en el niño y el adolescente. *Arch Argent Pediatr* 2005;103:348-66.
4. Bendersky M. Asociaciones de drogas en hipertensión arterial. *Rev Fed Arg Cardiol* 2010;39:16-21.
5. Caro JJ, Speckman JL, Salas M, Raggio G, Jackson JD. Effect of initial drug choice on persistence with antihypertensive therapy: the importance of actual practice data. *CMAJ* 1999;160:41-6.
6. Law MR, Morris JK, Wald NJ. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectation from prospective epidemiological studies. *BMJ* 2009;338:b1665.
7. Cooper WO, Hernandez-Diaz S, Arbogast PG, Dudley JA, Dyer S, Gideon PS, et al. Major congenital malformations after first-trimester exposure to ACE inhibitors. *N Engl J Med* 2006;354(23):2443-51.
8. Bernztein RG, Drake I. Prescripción de enalapril a la mujer fértil como factor de riesgo de malformaciones congénitas en el primer nivel de atención pública de la Argentina. *Rev Argent Cardiol* 2011;79:111-6.
9. Colvin L, Slack-Smith L, Stanley F, Bower C. Linking a pharmaceutical claims database with a birth defects registry to investigate birth defect rates of suspected teratogens. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2010;19:1137-50.
10. Buhimschi CS, Weiner CP. Medications in pregnancy and lactation: part 1. Teratology. *Obstet Gynecol* 2009;113:166-88.
11. Koren G, Pastuszak A, Ito S. Drugs in pregnancy. *N Engl J Med* 1998;338:1128-37.
12. MIMS Australia Pty Ltd. Monthly Index of Medical Specialties Online. 2009 [cited 11 June 2009]