

## Tratamiento de la Hipertensión Arterial:

### Bloquear el Sistema Renina Angiotensina Aldosterona: IECA vs. ARA-II.

#### **Dra. Viviana Arias**

Staff de la Unidad Cardiovascular del Sanatorio Allende. Córdoba  
Secretaria del distrito Centro de la Sociedad Argentina de Hipertensión Arterial

#### **Dr. Marcos Baroni**

Staff del Dpto. de Prevención Cardiovascular del Instituto Modelo de Cardiología de Córdoba.  
Tesorero del distrito Centro de la Sociedad Argentina de Hipertensión Arterial.

#### **A favor de los IECA: Dr. Marcos Baroni**

La elección del fármaco antihipertensivo debe considerar tanto su eficacia terapéutica como sus efectos preventivos cardiovasculares, cerebrales y renales. Son múltiples las indicaciones de acuerdo a la evidencia científica a la hora de elegir un inhibidor del SRAA, en especial en pacientes de alto riesgo cardiovascular donde la activación del sistema esta obviamente reconocida.

La pregunta es: ¿todos los inhibidores del SRAA modifican el riesgo de manera similar?

Los IECA a diferencia de los ARA II tienen diferente mecanismo de acción, los IECA no solo disminuyen la producción de angiotensina, sino que también inhiben la degradación de la bradiginina permitiendo de esa manera mecanismos que van más allá del descenso tensional, pues en algunos trabajos de investigación muestran efectos beneficiosos sobre el endotelio vascular lo que probablemente favorezca más a la cardioprotección a diferencia de los ARA II.

La administración tanto temprana como tardía de los IECA post IAM reduce la mortalidad. Es mayor la evidencia científica en múltiples estudios en este grupo de pacientes donde se comparó IECA vs placebo o IECA vs ARA II donde la evidencia acumulada sobre mortalidad en pacientes post IAM fue significativa en el grupo de los IECA y los ARA resultaron ser equivalentes, pero no superiores. Los IECA tienen mayores evidencias que los ARA en el tratamiento a largo plazo post IAM.

Otro grupo son los pacientes hipertensos diabéticos, muchos de ellos asociados o no a enfermedad cardiovascular ya establecida y/o disfunción renal. También algunos metaanálisis sugieren que existe diferencia con respecto al descenso de mortalidad de todas las causas, eventos cardiovasculares mayores (IAM, insuficiencia cardíaca, ACV) a favor de los IECA cuando lo comparamos con los ARA II que no mostraron beneficios en todas esas variables.

Con respecto a la enfermedad renal los inhibidores SRAA ejercen una función protectora en estadios tanto iniciales como finales de la enfermedad renal, también reducen la albuminuria de manera similar. Hay alguna evidencia que los IECA tienden a reducir más el riesgo de insuficiencia renal, eventos cardiovasculares y muerte en personas con ERC que los ARAII, como así también previenen la enfermedad renal de reciente comienzo en pacientes con diabetes.

Ante la evidencia científica en algunas de las principales guías científicas (ACC/AHA 2017) se recomiendan los IECA como inhibidor de elección en pacientes con ERC y como alternativa los ARA II.

Queda claro que los inhibidores del SRAA son una excelente elección en pacientes de alto riesgo cardiovascular, el estudio Ontarget es el único que compara IECA vs ARA II en el cual las diferencias entre ramipril y telmisartan no fueron importantes y donde se evidenció una tendencia en la reducción de infarto agudo de miocardio, insuficiencia cardíaca y prevención en el desarrollo de diabetes en pacientes tratados con IECA, aunque con una tendencia no significativa.

Posiblemente debido a la diferenciación en su mecanismo de acción, la evidencia científica, si bien no se incluyen todos los IECA o ARA II demuestra que más allá del descenso tensional los IECA constituyen una primera opción terapéutica.

#### **A favor de los ARA II: Dra. Viviana Arias**

Más allá de la necesidad de bloquear el sistema surgen los cuestionamientos respecto de elementos que orienten a la elección de uno u otro y el análisis actual de las diferencias surge de metaanálisis paralelos y escasos estudios efectuados cabeza a cabeza.



Un metaanálisis paralelo de 2006 de ensayos de IECA y ARA-II en pacientes de alto riesgo cardiovascular que evalúan los I-ECA frente a todos los comparadores demostró una reducción en el riesgo relativo para todas las causas de mortalidad del 9% ( $p < 0,0001$ ) y por Infarto Agudo de Miocardio (IAM) del 14% ( $p < 0,0001$ ). Por el contrario, un metaanálisis paralelo de ARA-II frente a todos los comparadores, no demostraron reducciones en la mortalidad (OR 1,01) y sugirió que el riesgo de IAM en realidad aumentó en un 8% ( $p = 0,03$ ). En el análisis de 20 ensayos de I-ECA/ ARA-II frente a todos los comparadores, hubo una reducción relativa del riesgo en todas las causas de mortalidad del 5% ( $p = 0,05$ ). Cuando se analizaron los ensayos de I-ECA y ARA-II por separado, los I-ECA redujeron la mortalidad por todas las causas en un 10% ( $p = 0,004$ ), mientras que los ARA-II (13 ensayos;  $N = 82,383$ ) fueron neutrales (HR 0,99;  $p = NS$ )

Estudios cabeza cabeza: Desafortunadamente, existe una escasez de tales datos I-ECA vs ARA-II; solo hay 4 ensayos grandes y 3 de ellos se centran en la insuficiencia cardíaca: los ensayos OPTIMAAL, ELITE II y VALIANT. El ONTARGET, comparó telmisartán 80 mg con ramipril 10 mg, en pacientes con enfermedad vascular o diabetes. Telmisartan no fue estadísticamente superior a ramipril para el tratamiento primario. Es interesante notar que el telmisartan logró mayor descenso tensional que ramipril y consecuentemente mayor descenso del evento ACV pero también un incremento en la tasa de IAM aunque ninguna fue significativa.

En aquellos pacientes intolerantes a I-ECA, los ARA-II se convierte en la alternativa adecuada.

En relación a nefroprotección no hay diferencias significativas respecto de ARA-II o I-ECA.

Ambos son agentes antihipertensivos eficaces y producen similares reducciones del riesgo de accidente cerebrovascular, un fenómeno dependiente de la presión arterial.

Los ARA-II se mostraron neutros en relación a la reducción el riesgo de IAM o muerte en ensayos clínicos aleatorizados cuando se evaluó frente a placebo, ocupando un lugar importante en el grupo de pacientes intolerantes a I-ECA.

Es importante hacer notar que la tasa de angioedema mediada por I-ECA ocurre en 0,1 a 0,7% de los pacientes tratados, con predominio en pacientes mujeres, con antecedentes de alergias y de raza negra. Considerando el número global de pacientes tratados el número absoluto con este efecto secundario que puede llegar a ser grave, no es menor.

## Lecturas recomendadas

Xiaodanlv, MS, Yingshi Zhang, Yixuan\_Niu MS, et al. Comparison of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers on cardiovascular outcomes in hypertensive patients with type 2 diabetes mellitus -A PRISMA-compliant systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2018;97(15):e0256

Xinfang\_Xie, Youxia Liu, Vlado Perkovic, Xiangling Li, et al. Renin-Angiotensin System Inhibitors and Kidney and Cardiovascular Outcomes in Patients With CKD: A Bayesian Network Meta-analysis of Randomized Clinical Trials. *Am J Kidney Dis* 2016;76(5):728-41

Koon Teo, Salim Yusuf, Peter Sleight, Craig Anderson, et al. Rationale, design, and baseline Characteristics of 2 large, simple, randomized trials evaluating telmisartan, ramipril, and their combination in high-risk patients: the Ongoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial/Telmisartan Randomized Assessment Study in ACE Intolerant Subjects with Cardiovascular Disease (ONTARGET/TRANSCEND) trials. *Am Heart J*.2004;148:52-61.

Franz H Messerli, Sripal Bangalore, Chirag\_Bavishi, et al. Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors in Hypertension: To Use or Not to Use?. *J Am Coll Cardiol*. 2018 Apr 3;71(13):1474-1482

Martin H Strauss, Alistair S Hall. The Divergent Cardiovascular Effects of Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin II Type 1 Receptor Blockers in Adult Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. *Can J Diabetes*. 2018 Apr;42(2):124-129.

