

ECA vs BRA: ¿Las diferencias son clínicamente relevantes?

Ronaldo Gismondi

Probablemente aprendiste en la Universidad que los inhibidores de la ECA y la BRA son similares en efectividad y que se puede elegir uno y otro. Pero, los investigadores han encontrado cada vez más diferencias en los mecanismos fisiopatológicos y se especula que esto puede tener influencia y relevancia clínica.

El sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona (SRAA) está directamente relacionado con la fisiopatología de la lesión de órganos alvo en la hipertensión arterial sistémica (HAS) y la diabetes mellitus (DM) y, por lo tanto, es de una gran importancia en el tratamiento de estas enfermedades. Tradicionalmente, el SRAA "sistémico" ha sido visto como un sistema endocrino involucrado en la regulación del equilibrio hídrico y la de la presión arterial (PA). Sin embargo, evidencias recientes demuestran la presencia de un SRAA "local" o tisular, con acciones autocrinas y paracrinas, que participa en varios mecanismos de la homeostasis, como el crecimiento celular, la formación de matriz extracelular, la proliferación vascular, la función endotelial y el control de la apoptosis.

La renina es una enzima proteolítica sintetizada, almacenada y liberada por el aparato yuxtaglomerular. El primer paso en su producción es la formación de preprorenina. Todavía en el medio intracelular, el fragmento "pre" se divide y se forma la prorenina; que actúa como una "bandera" y guía a la molécula en el intracelular. La prorenina se escinde nuevamente produciendo renina, la forma activa de la enzima. Renina es un punto clave en la activación "sistémica" de SRAA, ya que desde este punto se inicia todo el sistema. Tanto la prorenina como la renina pueden detectarse en la circulación, pero en individuos hipertensos, la concentración de prorenina puede alcanzar 100 veces la de la renina. Al contrario de lo que se pensaba inicialmente, la prorenina es biológicamente activa. Los receptores intracelulares están presentes en las células mesangiales y en la pared vascular y están relacionados con la producción de colágeno y la fibrosis

intersticial. Se cree que la prorenina juega un papel importante en el tejido renal SRAA y es uno de los principales mecanismos de la nefropatía en diabéticos.

Los principales estímulos "sistémicos" para la secreción de renina son las variaciones en la PA (barorreceptor renal), la concentración de sodio en la mácula densa y la activación del sistema nervioso simpático (a través de los receptores β). Por la ruta "tradicional" de SRAA, el angiotensinógeno, sintetizado en el hígado, se convierte por acción de la renina en angiotensina-1, que es biológicamente inactiva. La angiotensina-1 puede servir como un sustrato para diferentes tipos de enzimas. El principal es la enzima convertidora de angiotensina (ACE) tipo 1, o simplemente ECA, que escinde la angiotensina-1 a la angiotensina-2.

Más del autor: 'AAS en prevención primaria: recomendaciones y riesgos'

Aunque la actividad de la ECA es un paso limitante en la activación de SRAA sistémico, la angiotensina-2 también puede formarse a nivel tisular por otras vías enzimáticas, como la quimasa, y por la acción del receptor de prorenina en el entorno intracelular. Esta es la razón por la que incluso los pacientes con inhibidores crónicos de la ECA (IECA) pueden tener niveles detectables de angiotensina-2 en la circulación. Las angiotensinas 1 y 2 también sirven como sustrato para algunas enzimas, como las endopeptidasas y las aminopeptidasas, responsables de la formación de otros péptidos, como la angiotensina (1-9), la angiotensina-3, la acción similar a la angiotensina-2, angiotensina-4 y angiotensina- (1-7). La angiotensina-2 tiene cuatro tipos de receptores, llamados AT-1 a 4. El más importante es el AT1, responsable de sus efectos sistémicos: la vasoconstricción arterial sistémica y la arteriola eferente en el glomérulo renal, con aumento de la presión intraglomerular, mayor reabsorción de sodio en el túbulo proximal de la nefrona y secreción de aldosterona. El resultado es la retención de hidrosalina y el aumento de la PA.

Así, la activación del SRAA, a través de la acción del receptor AT1 de la angiotensina-2, es uno de los principales mecanismos causantes y perpetuadores de la hipertensión. Además, la angiotensina-2 está directamente involucrada en el desarrollo de lesiones de órganos alvo en estos pacientes, ya que se asocia con disfunción endotelial, progresión de la placa aterosclerótica, hipertrofia y remodelación del ventrículo izquierdo, apoptosis de los miocitos y resistencia a la insulina.

La angiotensina-2 juega un papel importante en la disfunción endotelial y en la progresión de la aterosclerosis. La angiotensina-2 conduce a la producción de radicales libres de oxígeno, apoptosis celular, síntesis reducida y biodisponibilidad del óxido nítrico, proliferación de

fibroblastos y deposición de colágeno intersticial. El resultado de tantas lesiones es la disfunción endotelial y la respuesta inflamatoria. Por lo tanto, es fácil comprender la aparición de lesiones en los órganos alvo, como la HVI, la enfermedad arterial coronaria y la nefropatía, y su inestabilidad, como en el ictus, el IAM y la muerte cardiovascular. Sin embargo, hay otras rutas "alternativas", pero biológicamente activas, en el SRAA. La ECA también desempeña un papel en la degradación de la bradiquinina y la inactivación del péptido de la angiotensina (1-7). La bradiquinina y la angiotensina (1-7) tienen efectos fisiológicos opuestos a la angiotensina-2: promueven la vasodilatación arterial y la reducción de la presión arterial. Se cree que parte de los efectos clínicos de los inhibidores de la ECA no solo se deben a la inhibición de la formación de angiotensina-2, sino también al aumento de las concentraciones de bradiginina y angiotensina (1-7).

De esta manera, el SRAA debe verse como formado por dos vías "opuestas" y contrarreguladoras. Uno, mediado por la ECA y la angiotensina-2, que promueve la hipertensión, la inflamación y la disfunción endotelial. El otro, por ECA-2 y angiotensina- (1-7), con reducción de la PA, inflamación y mejora de la función endotelial.

Solo los inhibidores de la ECA(IECA) promueven concentraciones elevadas de bradiquinina y angio- (1-7). Varios autores sugieren que las propiedades vasodilatadoras y antiplaquetarias de estas sustancias tienen efectos biológicos relevantes y, por lo tanto, los inhibidores de la ECA y los BRA no podrían considerarse equivalentes. Esta fue también la base del estudio con sacubitril (Sacubitril es un medicamento antihipertensivo que se emplea en el tratamiento de la ICC en combinación con valsartan. Es el primero de un nuevo grupo de fármacos denominado inhibidores de la neprilisina (ARNI): "The angiotensin-receptor neprilysin inhibitor (ARNI)". La combinación valsartán/sacubitril, llamada en los ensayos clínicos *LCZ696*, es un fármaco aprobado en 2015 por la FDA para el tratamiento de la ICC. ARNI disminuyó claramente el tamaño del ventrículo izquierdo y la hipertrofia en comparación con los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina angiotensin converting enzyme inhibitors (ACEI) / bloqueadores del receptor de angiotensina angiotensin receptor blocking (ARB) en la IC con pacientes con fracción de eyección del ventrículo izquierdo(FEVI) reducida, incluso después del seguimiento a corto plazo. Los pacientes parecieron beneficiarse más en términos de reversión del remodelamiento "Cardiac Reverse Remodeling" o CRR tratados con ARNI lo antes posible durante al menos 3 meses. Se requieren ensayos de muestras más grandes para determinar los efectos del ARN en

la CRF en la IC con pacientes con FEVI conservados (Wang Y, Zhou R, Lu C, Chen Q, Xu T, Li D. Effects of the Angiotensin-Receptor Neprilysin Inhibitor on Cardiac Reverse Remodeling: Meta-Analysis. *J Am Heart Assoc.* 2019 Jul 2;8(13):e012272. doi: 10.1161/JAHA.119.012272)

En un metaanálisis reciente, se observó una reducción en la mortalidad general y cardiovascular con el uso de IECA en diabéticos, pero no con el uso de BRA. En otro metaanálisis por el método "bayesiano", también se ha sugerido que la IECA tiene resultados superiores a los BRA en pacientes diabéticos. Finalmente, los dos grandes estudios que muestran que la inhibición del sistema de renina mejora el pronóstico de los pacientes con alto riesgo cardiovascular se realizaron con inhibidores de la ECA: HOPE ([No authors listed] *Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Lancet.* 2000 Jan 22;355(9200):253-9.)

Este estudio concluyó que Ramipril fue beneficioso para los eventos cardiovasculares y la nefropatía manifiesta en personas con diabetes. El beneficio cardiovascular fue mayor que el atribuible a la disminución de la presión arterial. Este tratamiento representa un efecto vasculoprotector y renoprotector para personas con diabetes. y EUROPA (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). Fox KM1; European trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease Investigators. *Lancet.* 2003 Sep 6;362(9386):782-8.).

Por otro lado, un estudio reciente en la revista Heart mostró que el uso de BRA se asoció con un menor riesgo de eventos cardiovasculares en una población con aterosclerosis establecida y, por lo tanto, un mayor riesgo cardiovascular. La crítica es que se trata de un estudio observacional, con riesgo de confusión.