

Uso de los vasodilatadores inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina I en II en las cardiopatías caninas.

Dr. José Luis Roca

jroca@adinet.com.uy

Introducción

Cuando Tieger y Bergman en 1898 descubrieron que los extractos salinos crudos de riñón contenían un principio presor que llamaron renina seguramente no sabían que estaban frente a uno de los mecanismos compensadores más importantes que pone en juego el organismo ante determinadas circunstancias patológicas, y que ello a la vez llevaría a descubrir que su bloqueo farmacológico se transformaría en uno de los pilares de la terapéutica cardiológica moderna. A través de los años distintos estudios sobre el tema llevaron a que en el año 1950 se reconocieran las dos formas de angiotensina.

Posteriormente, en 1958 se descubre que el ***Sistema Renina Angiotensina*** (en adelante SRA) ***interviene en la regulación de la liberación de aldosterona y que la renina aumenta al disminuir la natremia.***

En 1960 Ferreira y colaboradores encuentran que el veneno de víboras contiene factores que intensifican la acción de la bradiquinina. En 1977 Ondetti y Cushman sintetizan el captopril, el primer vasodilatador Inhibidor de la Enzima Convertidora de Angiotensina (en adelante IECA) efectivo por vía oral. A partir de entonces se han sucedido decenas de productos con estas propiedades, de los cuales Enalapril, Benazepril, Ramipril y Lisinopril son los de uso más corriente en cardiología de pequeños animales.

Si tomamos en cuenta que 1 de cada 10 caninos presentados a la consulta padecen de algún tipo de cardiopatía, nos damos cuenta entonces de la importancia del tema y de la necesidad de conocer los procedimientos terapéuticos generales y particulares para cada patología.

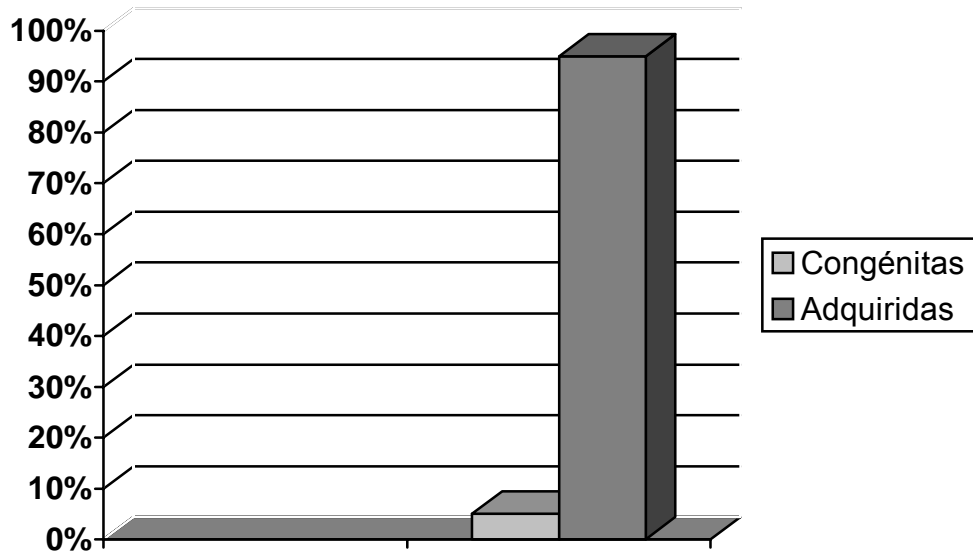


Gráfico que representa la relación entre cardiopatías congénitas (5%) y las adquiridas (95%).

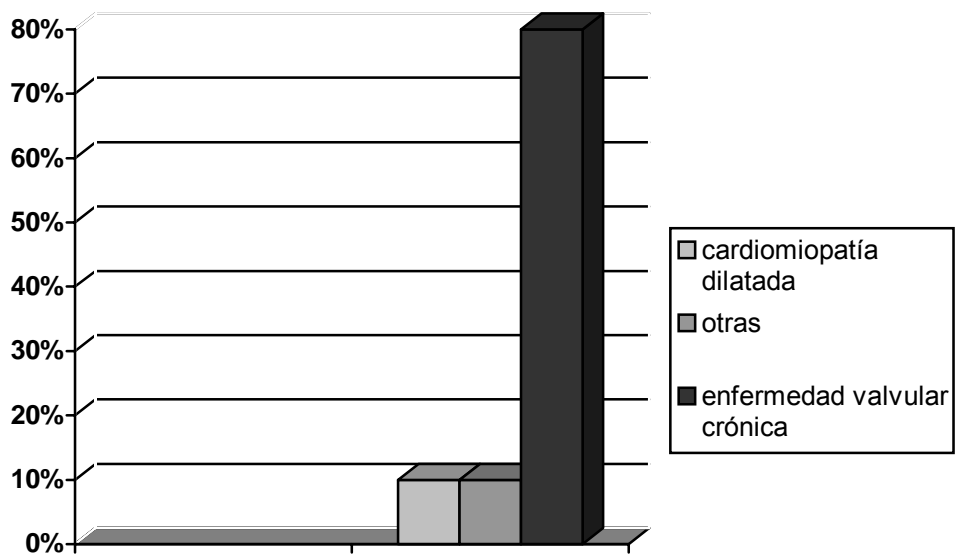


Gráfico que representa la distribución de las cardiopatías en el cual se advierte que la enfermedad valvular crónica es sin duda alguna la cardiopatía adquirida más frecuente.

Fisiopatología

Mecanismos compensadores neuroendócrinos

Sistema nervioso simpático

| <u>Estímulo</u> | <u>Efectos</u> |
|-----------------|----------------|
|-----------------|----------------|

| | |
|------------------------------|---|
| Receptores alfa adrenérgicos | Vasoconstricción periférica |
| Receptores beta adrenérgicos | <ul style="list-style-type: none"> ▲ Frecuencia cardíaca ▲ Contractilidad miocárdica ▼ Relajación miocárdica |

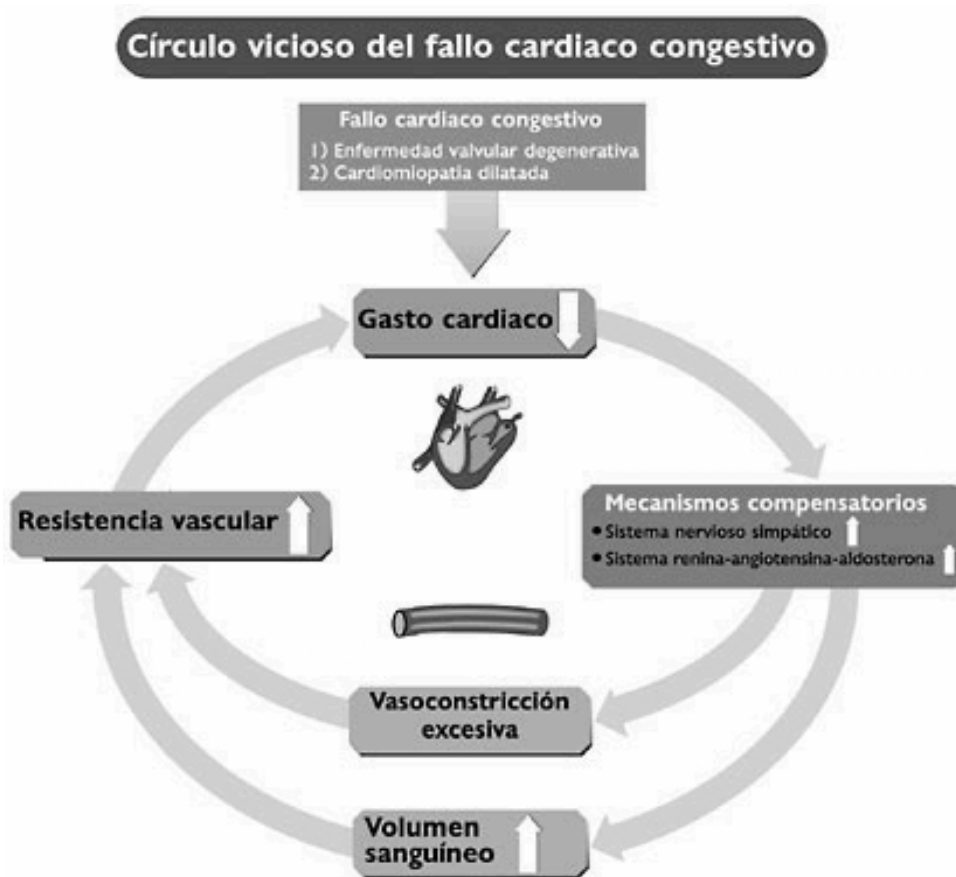
Riñones

| | |
|-------------------|---|
| ▼ Perfusión renal | Retención de agua y Na Secreción de renina |
|-------------------|---|

Endocrino

| <u>Estímulo</u> | <u>Mediador</u> | <u>Efectos</u> |
|-----------------|-----------------|----------------|
|-----------------|-----------------|----------------|

| | | |
|---|-----------------|--|
| Activación del eje Renina Angiotensina Aldosterona | Angiotensina II | <ul style="list-style-type: none"> *Vasoconstricción *Activación simpática *Aumento de la sed *Liberación de Aldosterona y vasopresina |
| | Aldosterona | <ul style="list-style-type: none"> *Retención de agua y sodio *Pérdida de Potasio |
| | Vasopresina | <ul style="list-style-type: none"> *Antidiuresis |



El Sistema Renina Angiotensina Aldosterona

La angiotensina I se origina en el hígado a partir de **angiotensinógeno** bajo la influencia de la **renina**, una proteasa que se forma en las células yuxtaglomerulares renales, esa **angiotensina I** a la vez será convertida en **angiotensina II** por acción de la **ENZIMA CONVERTIDORA DE ANGIOTENSINA**. Esta enzima no solo convierte la angiotensina I en II, sino que también inactiva la bradiquinina y por eso su nombre alternativo de quininasa. La inhibición de la ECA es entonces vasodilatadora en potencia al disminuir la formación de angiotensina II e incrementar la formación de bradiquinina.

Los estímulos para la producción de renina son:

- Variaciones del flujo sanguíneo renal como isquemia e hipotensión
- Deficiencia de sal o diuresis de sodio
- Estimulación beta adrenérgica

Angiotensina II: Posee efectos sistémicos como vasoconstricción, estímulo para la secreción de aldosterona y de vasopresina (ver antes), y efectos tisulares como remodelación vascular e hipertrofia miocárdica.

Han sido demostrados sistemas renina angiotensina locales a nivel de corazón, riñones, cerebro y vasos sanguíneos. Estos SRA locales pueden activarse antes que los sistémicos.

Metas terapéuticas en el manejo de la insuficiencia cardíaca congestiva:

- Bloqueo de los mecanismos compensadores
- Mejorar la perfusión tisular
- Controlar el volumen de fluido extracelular
- Estabilizar frecuencia y ritmo cardíaco

Estrategias terapéuticas en el manejo de ICC:

- Corregir la causa subyacente (si es posible)
- Reducir la precarga
- Reducir la poscarga
- Eliminar exceso de agua y sal
- Bloquear el eje renina angiotensina aldosterona

Propiedades terapéuticas de los IECA:

- Aumentan la cantidad y calidad de vida
- Son vasodilatadores balanceados, disminuyen la pre y postcarga por ser arteriolo y venodilatadores.
- Poseen efecto natriurético y diurético
- Reducen la sed
- Inhiben los efectos de remodelación miocárdica y vascular de la angiotensina II
- Modulan la actividad simpática: menor taquicardia refleja!
- Los fármacos que ocasionan depleción de volumen como los IECA y los diuréticos pueden ocasionar hipotensión y uremia prerenal. Debería chequearse la funcionalidad renal antes y durante el tratamiento para un correcto ajuste de dosis.

¿Cuándo uso los IECA?

Vamos primeramente a ver las clases funcionales de la IC según the International Small Animal Health Council:

Clase I

Paciente asintomático

I A) Están presentes signos de enfermedad cardíaca (pej. soplo) , pero sin signos de descompensación evidentes.

I B) Signos de compensación detectados por radiología o ecocardiografía (pej. Auriculomegalia izquierda).

Clase II

Insuficiencia cardíaca leve a moderada.

Signos: intolerancia al ejercicio, tos, taquipnea, dificultad respiratoria, ascitis incipiente.

Clase III

Insuficiencia cardíaca avanzada.

Signos obvios de insuficiencia avanzada, disnea, profunda intolerancia al ejercicio habitual, signos de hipoperfusión en reposo, paciente moribundo o en shock cardiogénico.

III A): Paciente ambulatorio

III B): Pacientes que requieren hospitalización

- ◆ En clase I A es discutido el beneficio de los IECA, no está demostrado que el comienzo del tratamiento en esta fase aumente la sobrevida. **La restricción del sodio dietético y/o el uso de diuréticos en esta fase es perjudicial porque activa el sistema renina angiotensina aldosterona.**
- ◆ En la clase I B, es decir cuando hay agrandamiento de la aurícula izquierda es de beneficio el tratamiento con IECA como monoterapia.
- ◆ En la clase II, con I C leve a moderada se practica restricción del sodio dietético (0,2%), IECA y diurético. El uso de digitálicos es todavía motivo de controversia cuando el paciente está en ritmo sinusal.
- ◆ En clase III A: dietas hiposódicas (0,1%), diuréticos, IECA, digitálicos, vasodilatadores arteriales como hidralazina, nitratos y agentes antiarrítmicos cuando la situación lo amerite.
- ◆ En clase III B: hospitalización, oxígeno terapia, diuréticos, vasodilatadores, soporte inotrópico, narcóticos, etc.

Ejemplos de IECA

Captopril: Contiene un grupo sulfhidrilo en la molécula. Biodisponibilidad del 75 % en ayunas. Rápido comienzo de acción con efecto pico en 1 ó 2 horas postadministración. El 40 % se liga a proteínas. Vida media de 2,8 hs. Eliminación renal. De escaso uso en la actualidad.

Enalapril: Es una prodroga que debe hidrolizarse en el hígado a enalaprilato diácido que es la forma activa. Biodisponibilidad de 60 a 70 % en administración oral. Eliminación renal.

Benazepril: Es también una prodroga cuya forma activa es el benazeprilato diácido. Eliminación 50 % hepática y 50 % renal. Rápido comienzo de acción.

Lisinopril: vida media superior a 12 hs. Absorción lenta por la vía oral (30%). Las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan a las 6 a 8 horas. Se elimina sin modificaciones 100 % vía renal.

Ramipril: Prodroga que se metaboliza por esterasas a su forma activa de ramiprilato. Es una molécula lipofílica con excelente penetración tisular y amplia distribución incluso en el sistema nervioso central. El metabolismo se hace a ramiprilato y también la eliminación, por la vía hepática (bilis 60 %) y renal (orina 40 %). Al igual que los otros vasodilatadores puede asociarse a diuréticos, digitálicos, antiarrítmicos, etc.

IECA

¿Cuándo?

En todas las clases de la IC

¿Por qué?

Para bloquear uno de los mecanismos compensadores más potentes y deletéreos, el SRAA

¿Para qué?

Para aumentar la cantidad y la calidad de vida del paciente que es el objetivo del acto médico.

¿Cuál?

Aquel que tenga mayor afinidad por la ECA y la inhiba a dosis mínimas, con un intervalo interdosis prolongado y el que tenga menor eliminación renal.



Sinervia

