



Efecto de moexipril en el índice brazo-tobillo en pacientes hipertensos

RESUMEN

Antecedentes: el índice brazo-tobillo (IBT), además de ser una prueba diagnóstica de enfermedad arterial periférica, es un marcador de riesgo cardiovascular. En el estudio INDAGA, 76% de los pacientes con IBT<0.9 eran hipertensos. Los inhibidores del eje renina-angiotensina mejoran la función vascular y deben normalizar el IBT.

Objetivo: evaluar si el tratamiento de la hipertensión arterial con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) normaliza el índice brazo-tobillo.

Material y método: estudio prospectivo en el que se evaluaron 30 pacientes hipertensos sin tratamiento previo con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina o bloqueadores de receptores de angiotensina. A todos se les determinó el índice brazo-tobillo con equipo doppler de 5 MHz (Summit doppler L250, Life Dop., EUA) al inicio y al final del estudio. En todos los pacientes se inició tratamiento con moexipril 7.5 mg c/24 horas, pudiéndose titular la dosis a 15 mg diarios si no se lograba en control a menos de 140/90 mmHg; se dio seguimiento durante tres meses y el método estadístico usado fue la prueba de Wilcoxon.

Resultados: los 30 pacientes lograron un control adecuado de la presión arterial (166/96 a 129/77 mmHg, $p < 0.01$) aunque 15 pacientes requirieron aumento de la dosis. El índice brazo-tobillo (IBT) se modificó de 0.93 a 1.03 ($p < 0.01$), en 11 pacientes el tratamiento lo normalizó al cruzar el valor crítico de 0.9. Al hacer un análisis de regresión para valorar si la modificación del IBT depende sólo del descenso de la presión arterial, no se encontró una tendencia lineal ($r=0.0367$).

Conclusión: el tratamiento del paciente hipertenso con el inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina moexipril normaliza el índice brazo-tobillo en pacientes hipertensos; este efecto es independiente de su efecto antihipertensivo y contribuye a explicar los efectos de este grupo de fármacos en el pronóstico cardiovascular de los pacientes.

Palabras clave: moexipril, índice brazo-tobillo, riesgo cardiovascular, inhibición del eje renina-angiotensina.

Effect of moexipril on ankle-braquial index in hypertensive patients

ABSTRACT

Background: Ankle-braquial index (ABI) is an useful tool for the diagnosis of peripheral arterial disease, but it is also an independent and

Alberto F Rubio-Guerra^{1,3}
Roberto Medina-Santillán²
Herlinda Morales-López^{1,3}
José J Lozano-Nuevo^{1,3}
Ruth S Domínguez-Nariniain^{1,3}
Germán Vargas-Ayala^{1,3}

¹ Hospital General de Ticomán, SSDF, México, DF.

² Fundación Médica Sur, México, DF.

³ Grupo Mexicano para la Investigación Básica y Clínica en Medicina Interna.

Recibido: 27 de febrero 2015

Aceptado: 19 de mayo 2015

Correspondencia: Dr. Alberto Francisco Rubio Guerra
Motozintla 30
03600 México, DF
clinhta@hotmail.com

Este artículo debe citarse como

Rubio-Guerra AF, Medina-Santillán R, Morales-López H, Lozano-Nuevo JJ y col. Efecto de moexipril en el índice brazo-tobillo en pacientes hipertensos. Med Int Méx 2015;31:357-362.

positive predictor of endothelial dysfunction and cardiovascular risk. In the INDAGA study, 76% of the patients with an ABI < 0.9 were hypertensive. Inhibitors of the renin angiotensin system ameliorate vascular function and must improve the ABI.

Objective: To study if the management of arterial hypertension with inhibitors of the angiotensin converting enzyme (ACEI) improves the ABI.

Material and method: A study in which 30 hypertensive patients never treated with ACEI nor with antagonist of the angiotensin receptor were evaluated. Patients were treated with moexipril 7.5 mg/day, the dose was titrated to 15 mg if blood pressure values <140/90 mmHg were not reached. In all patients the ABI was registered with a 5 megahertz doppler (Summit doppler L250, Life Dop., USA) at the beginning and the end of the study 3 months later, an ABI between 0.9 and 1.3 was considered normal. Statistical analysis was performed with the Wilcoxon test.

Results: In all patients a good control of blood pressure values was obtained (166/96 to 129/77 mmHg, $p < 0.01$), although 15 patients required increasing the dose. The ABI was modified from 0.93 to 1.03 ($p < 0.01$), in 11 patients the management normalized the ABI above 0.9. A regression analysis showed that the improvement in the ABI was independent of the blood pressure control.

Conclusion: Treating hypertension with moexipril ameliorates the ABI in hypertensive patients independently from its antihypertensive effect and explains the effect of ACEI in the improvement of cardiovascular prognosis.

Key words: moexipril, ankle-braquial index, cardiovascular risk, inhibition of renin-angiotensin system.

ANTECEDENTES

Las cifras de presión arterial en rango de hipertensión arterial se asocian con aumento del riesgo de aterosclerosis y enfermedad cardiovascular.¹

El índice brazo-tobillo (IBT) es una herramienta diagnóstica fundamental de la enfermedad arterial periférica, es un método fácil, sencillo y no invasivo que puede realizarse en unos cuantos minutos durante la consulta.²

El IBT no sólo es útil para el diagnóstico de enfermedad arterial periférica; también es un

marcador de mortalidad cardiovascular y cerebrovascular, porque un IBT menor de 0.9 triplica el riesgo de muerte cardiovascular, y por cada 0.1 de disminución en el ITB existe 10% de incremento en el riesgo relativo de eventos cardiovasculares.³ Las guías 2013 de hipertensión de la Sociedad Europea de Hipertensión (GSEH) consideran que el IBT tiene sensibilidad y especificidad similares a las del ecocardiograma como predictor de riesgo cardiovascular.⁴

Entre los efectos vasculares de angiotensina está favorecer la disfunción endotelial, la vasoconstricción, la inflamación y la aterosclerosis.⁵ La hipertensión y angiotensina II inducen la activi-



dad de los factores de crecimiento, esto produce cambios vasculares que favorecen la migración y el crecimiento de células musculares y el depósito de matriz extracelular;⁶ los inhibidores del eje renina-angiotensina, además de su efecto antihipertensivo, han demostrado ser eficaces para proteger la pared vascular y mejorar la función endotelial, lo que debe repercutir en el IBT.⁷ Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) reducen los eventos cardiovasculares en pacientes con enfermedad arterial periférica, aunque su efectividad en el tratamiento de los síntomas en la claudicación intermitente aún es controvertida.⁸

Moexipril es un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina que ha demostrado ser eficaz en el control de la hipertensión arterial, sus propiedades farmacológicas permiten administrarlo por vía oral una vez al día a dosis que varían de 7.5 a 30 mg/día.⁹

El objetivo de este estudio es evaluar el efecto de moexipril en el índice brazo-tobillo en pacientes hipertensos.

MATERIAL Y MÉTODO

Estudio prospectivo clínico en el que evaluamos 30 pacientes hipertensos sin tratamiento previo con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina o bloqueadores de receptores de angiotensina. A todos se les determinó el índice brazo tobillo con equipo doppler de 5 MHz (Summit doppler L250, Life Dop., EUA) al inicio y al final del estudio por personal que desconocía el estudio, de acuerdo con la técnica habitual para ello, descrita previamente.²

Todos los pacientes recibieron tratamiento con moexipril 7.5 mg c/24 horas, los pacientes fueron evaluados mensualmente durante los tres meses que duró el estudio, en cada visita se interrogó acerca de la existencia de eventos adversos,

se registró la presión arterial y, en caso de no lograr la meta (<140/90), se aumentó la dosis a 15 mg al día.

A todos los sujetos se les realizó química sanguínea en ayuno, con mediciones de glucosa sérica (glucosa oxidasa), creatinina sérica (JAFPE), perfil de lípidos con colesterol (CHODPAP) y triglicéridos (triglicérido-PAP); las muestras se tomaron por punción venosa (15 mL), después de un ayuno de 8 horas.

Se excluyeron los pacientes con alguno de los siguientes diagnósticos: insuficiencia cardíaca, hepática (aminotransferasas séricas aumentadas a más del doble de su límite superior normal) o renal (creatinina > 2.5 mg/dL), diabetes mellitus tipo 1, diabetes mellitus tipo 2 descompensada (glucemia > 200 mg/dL), enfermedades reumáticas, neoplasias, antecedentes de infarto agudo de miocardio o enfermedad vascular cerebral, mujeres embarazadas; antecedente de abuso de alcohol o drogas psicotrópicas, antecedente de ingestión de inhibidores del eje renina-angiotensina o de estatinas.

El estudio lo aprobó el comité de investigación y ética del Hospital General Ticomán, los pacientes dieron su consentimiento informado para participar.

El método estadístico usado fue la prueba de Wilcoxon, se consideró significativa un valor de $p < 0.05$.

RESULTADOS

Las características basales de los pacientes se muestran en el Cuadro 1.

Los 30 pacientes lograron un control adecuado de la presión arterial ($166 \pm 17/96 \pm 4$ a $129 \pm 12/77 \pm 6$ mmHg, $p < 0.01$), aunque 15 pacientes requirieron aumento de la dosis.

Cuadro 1. Características basales de los pacientes

Edad (años)	56.9±9.8
Sexo (masc/fem)	12/18
Presión arterial (mmHg)	166±17/96±4
Perímetro abdominal (cm)	103.5±9
Índice de masa corporal (kg/m ²)	32±5.6
Glucemia (mg/dL)	125±44
Lipoproteínas de baja densidad (mg/dL)	125±30
Triglicéridos (mg/dL)	198.7±50.93
Lipoproteínas de alta densidad (mg/dL)	37.6±7.9
Evolución de la hipertensión (años)	7.5±8.35
Coexistencia de diabetes mellitus tipo 2	13 pacientes

El índice brazo-tobillo (IBT) se modificó de 0.93 ± 0.095 a 1.03 ± 0.083 ($p<0.01$, Figura 1). Once pacientes tuvieron IBT <0.9 , en rango de enfermedad arterial periférica, en estos 11 pacientes el tratamiento normalizó el IBT al cruzar el valor crítico de 0.9.

Al hacer un análisis de regresión para valorar si la modificación del índice brazo-tobillo depende sólo del descenso de la presión arterial, no se encontró una tendencia lineal ($r=0.0367$).

Ningún paciente reportó efectos secundarios.

DISCUSIÓN

Encontramos que moexipril produjo una mejora del índice brazo-tobillo (IBT) en pacientes hipertensos. Los pacientes no habían recibido inhibidores del eje renina-angiotensina ni estatinas, porque estos agentes mejoran la función endotelial,⁶ lo que hubiera sido causa de sesgo. El diseño del estudio con la determinación del IBT por personal que desconocía el estudio permite tener datos confiables en la interpretación de los resultados.

También encontramos que todos los pacientes lograron un control adecuado de las cifras tensionales, aunque la mitad requirió duplicar la dosis; se sabe que la mayoría de los pacientes hipertensos no se controla adecuadamente con monoterapia.⁴

El sistema renina-angiotensina juega un papel importante en la aparición y evolución de la enfermedad arterial periférica a través de los mecanismos descritos en el Cuadro 2,⁸ pero, además, el sistema renina-angiotensina participa

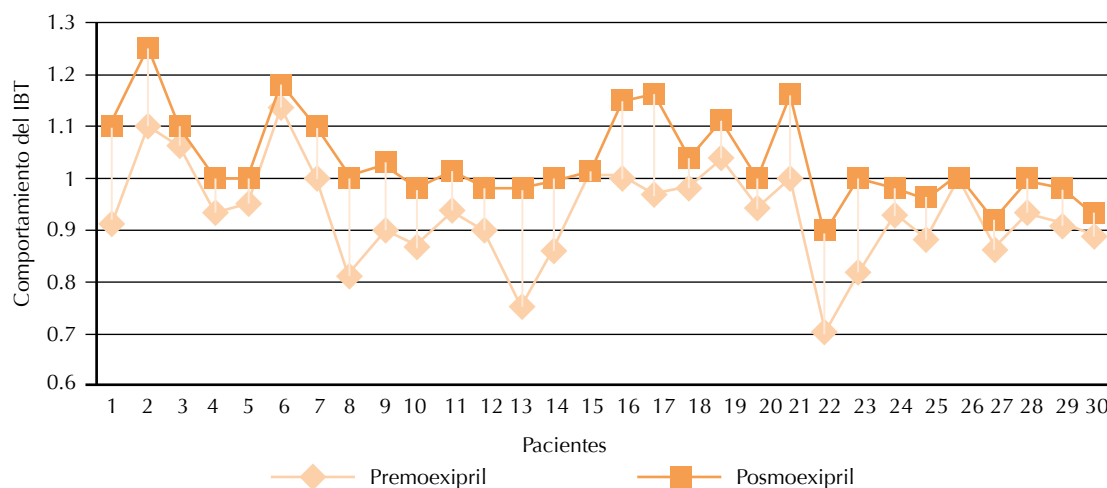


Figura 1. Cambios en el índice brazo tobillo con el tratamiento.
IBT: índice brazo-tobillo.



Cuadro 2. Mecanismos de daño vascular de la angiotensina

Daño hipertensivo
Ruptura de la placa
Efecto proaterogénico
Produce disfunción endotelial
Favorece la agregación plaquetaria
Promueve la fibrosis en la pared arterial
Aumenta la síntesis del inhibidor del activador del plasminógeno 1
Reduce las concentraciones de bradicinina y activación del plasminógeno
Induce la migración y proliferación de las células musculares lisas y leucocitos

de manera muy importante en la remodelación arterial, particularmente en las grandes arterias;⁶ por ello era de esperar que los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina mejoran, como en nuestro estudio, el IBT, que se vuelve patológico en casos de remodelación arterial y en pacientes con enfermedad arterial periférica.⁸ El mecanismo sería inicialmente por inducir cambios funcionales en el músculo arterial que favorecen la relajación y posteriormente al revertir los fenómenos descritos en el Cuadro 2.¹⁰

Los resultados con la administración de estos fármacos a pacientes con enfermedad arterial periférica son contradictorios; un metanálisis reciente mostró que aunque moexipril aumenta la capacidad de caminar sin dolor en estos pacientes, no modifica el índice brazo-tobillo;¹¹ sin embargo, otros estudios mostraron que moexipril mejora este índice en pacientes con enfermedad arterial periférica,¹² como en este trabajo, donde los 11 pacientes con índice brazo-tobillo con criterio diagnóstico de enfermedad arterial periférica cruzaron el criterio diagnóstico de 0.9 y normalizaron el índice.

Evidentemente, no todos nuestros pacientes cursaban con enfermedad arterial periférica; sin embargo, como puede observarse en el Cuadro 1, se trató de un grupo de riesgo cardiovascular elevado, con varios factores de riesgo cardio-

vascular y criterios de síndrome metabólico, lo que se confirmó con el índice brazo-tobillo registrado, con promedio cercano a 0.9, incluso 10 pacientes lo tenían entre 0.9 y 1; el tratamiento con moexipril lo mejoró, todos tuvieron un índice brazo-tobillo postratamiento mayor a 1.

Como se mencionó, el índice brazo-tobillo es un marcador de riesgo cardiovascular, que es recomendable evaluar en los pacientes hipertensos para ser más precisos en cuanto al riesgo global del paciente. Así, el TASC II Working Group Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II) sugiere determinarlo en todos los pacientes mayores de 70 años o en los mayores de 50 años y al menos un factor de riesgo cardiovascular, como la hipertensión arterial.¹³

Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina mejoran, por varios mecanismos, la función endotelial de manera independiente a su actividad antihipertensiva^{6,14} y, de esa forma, reducen el riesgo cardiovascular; nuestros resultados avalan este hecho, al normalizar –o al menos mejorar– moexipril el índice brazo-tobillo de manera independiente a su efecto antihipertensivo.

El paciente hipertenso en México suele ser de alto riesgo cardiovascular y tener daño a órgano blanco con mayor frecuencia que en otros países,¹⁵ como es el caso de nuestros pacientes, de ahí la importancia de reducir no sólo las cifras de presión arterial, sino también el riesgo cardiovascular global del paciente; si bien los factores clásicos de riesgo cardiovascular son muy útiles para evaluar tal riesgo en poblaciones, su capacidad para evaluar el riesgo individual puede variar;¹⁶ encontrar un índice brazo-tobillo disminuido permite ubicar a ese paciente en riesgo cardiovascular alto y aplicar las medidas terapéuticas correspondientes; mejorar el índice brazo-tobillo con tratamiento antihipertensivo,¹⁶

como en este estudio, permite evaluar la reducción de riesgo con el tratamiento.

CONCLUSIÓN

El tratamiento del paciente hipertenso con el inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina moexipril mejora el índice brazo-tobillo; este efecto es independiente de su efecto antihipertensivo, implica reducción del riesgo cardiovascular del paciente y contribuye a explicar los efectos de este grupo de fármacos en el pronóstico cardiovascular de los pacientes.

REFERENCIAS

1. Núñez Armendáriz M. Hipertensión en la mujer postmenopáusica. *Sx Cardiometabólico Diabetes* 2014;1:87-92.
2. Cantú-Brito C, Chiquete E, Duarte-Vega M, Rubio-Guerra A y col. Estudio multicéntrico INDAGA. Índice tobillo-brazo anormal en población mexicana con riesgo vascular. *Rev Med IMSS* 2011;45:239-246.
3. Rubio-Guerra AF. Foro Clínico: hipertensión en pacientes con enfermedad arterial periférica. *Rev Invest Clin* 2013;65:263-268.
4. Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension; Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology. 2013 ESH/ESC Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. *Blood Press* 2013;22:193-278.
5. Madamanchi NR, Vendrov A, Runge MS. Oxidative stress and vascular disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005;25:29-38.
6. Rubio-Guerra AF, Duran-Salgado MB. Antihypertensive treatment and vascular extracellular matrix remodeling. *Cardiology* 2014;127:245-246.
7. Dupuis F, Vincent JM, Limiñana P, Chillon JM, et al. Effects of suboptimal doses of the AT1 receptor blocker, telmisartan, with the angiotensin-converting enzyme inhibitor, ramipril, on cerebral arterioles in spontaneously hypertensive rat. *J Hypertens* 2010;28:1566-1573.
8. Coppola G, Romano G, Corrado E, Grisanti RM, Novo S. Peripheral artery disease: potential role of ACE-inhibitor therapy. *Vasc Health Risk Manag* 2008;4:1179-1187.
9. Chrysant SG, Chrysant GS. Pharmacological and clinical profile of moexipril. A Concise Review. *J Clin Pharmacol* 2004;44:827-836.
10. Kum F, Karalliedde J. Critical appraisal of the differential effects of antihypertensive agents on arterial stiffness. *Integr Blood Press Control* 2010;3:63-71.
11. Shahin Y, Barnes R, Barakat H, Chetter IC. Meta-analysis of angiotensin converting enzyme inhibitors effect on walking ability and ankle brachial pressure index in patients with intermittent claudication. *Atherosclerosis* 2013;231:283-290.
12. Ahimastos AA, Lawler A, Reid CM, Blombery PA, Kingwell BA. Ramipril markedly improves walking ability in patients with peripheral arterial disease: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2006;144:660-664.
13. Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, Nehler MR, Harris KA, Fowkes FGR on behalf of the TASC II Working Group. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2007;33:S1-S75.
14. Rubio-Guerra AF, Durán-Salgado MB. Insulina, sistema renina-angiotensina-aldosterona y disfunción endotelial. *Rev Med IMSS* 2011;49:581-584.
15. Rubio-Guerra AF. El mexicano hipertenso. *Sx Cardiometabólico Diabetes* 2014;1:125-126.
16. Giugliano G, Sannino A, Brevetti L, Perrino C, et al. Ankle/brachial index to everyone. *BMC Surg* 2012;12(Suppl 1):S18-S21.