

Cátedra de Farmacología UNLP - Fundación FEMEBA
GAPURMED Región Provincia de Buenos Aires

Antagonistas de los receptores de la Angiotensina II (ARAII)

Su rol en la Hipertensión y en la Insuficiencia Cardíaca congestiva

En los últimos años se ha producido un rápido crecimiento de esta clase de drogas. En Argentina se comercializan 5 miembros: losartán, valsartán, irbesartán, candesartán, telmisartán, y se espera la introducción del eprosartán (aprobada por la FDA en 1999)

Indicaciones:

Pacientes que requieren específicamente **un inhibidor de la enzima de conversión (IECA)** y presenta tos durante el tratamiento.

Mecanismo de acción:

de las acciones que afectan el aparato cardiovascular de la angiotensina II, como vasoconstricción, estimulación del sistema nervioso simpático y liberación de aldosterona (ver cuadro 1).

Los inhibidores de la enzima convertidora disminuyen la producción de angiotensina II y el metabolismo de la bradiquininas, sustancias que contribuyen a los efectos hemodinámicos de los IECA pero también pueden causar algunos de sus efectos adversos como tos, hipotensión, disfunción renal y angioedema. Los ARAII carecen de algunos efectos colaterales que presentan los IECA atribuidos al aumento de las bradiquininas. También, aumentan los niveles de renina y disminuyen los de aldosterona, de esta manera la retención hidrosalina generada por ésta es menor.⁽¹⁾

Cuadro1 ²

Efectos de la Angiotensina II mediados por la estimulación de los receptores AT1 y AT2

Estimulación de los receptores AT1

Vasoconstricción (preferencialmente coronaria, renal, cerebral)
Retención de sodio (angiotensina, producción de aldosterona)
Retención hídrica (liberación de vasopresina)
Supresión de renina (retroalimentación negativa)
Hipertrofia de miocitos y células musculares lisas
Estimulación de fibrosis vascular y miocárdica
Inotropismo/contráctilidad (cardiomiocitos)
Cronotropismo/arritmogénesis (cardiomiocitos)
Estimulación del inhibidor-1 del activador de plasminógeno
Estimulación de la formación de superanóxido
Activación del sistema nervioso simpático
Aumento de la secreción de endotelina

Estimulación de los receptores AT2

Antiproliferación/inhibición del crecimiento celular
Diferenciación celular
Reparación tisular
Apoptosis
(vasodilatación)
Desarrollo del riñón y del tracto urinario

Características generales:

Los ARAll no modifican los niveles de lípidos ni la glucemia, el ácido úrico ni el nivel de potasio. Disminuyen la proteinuria en hipertensos ancianos con o sin diabetes y pacientes con compromiso de la función renal. No disminuyen la función renal y no se necesita ajuste de dosis en insuficiencia renal (si en insuficiencia hepática severa). El efecto antihipertensivo se observa a la

semana de uso y es máximo a las 6 semanas ^{3,4,5}

Efectos adversos

La incidencia de tos seca y suspensión por efectos adversos es significativamente más baja con los ARAll que con los IECA (1 vs 5,5% y

4,8 vs 7,9% respectivamente). Puede ocurrir hipotensión con la primera dosis, y cefalea, también se ha descrito vértigo. En general los efectos adversos informados son similares que con placebo. Los efectos indeseables raros y severos incluyen: hepatotoxicidad, edema angioneurótico y síntomas neuropsiquiátricos.

Precauciones: el compromiso de la función renal puede ocurrir en individuos que requieren del sistema renina angiotensina aldosterona para mantener la función renal, como los que padecen estenosis de la arteria renal bilateral, estenosis arterial renal en riñón único e insuficiencia cardíaca congestiva severa.

Contraindicaciones: Esta contraindicado en el embarazo, casos de hipersensibilidad, hiperpotasemia.

Revisión de las pruebas publicadas

En los ensayos clínicos publicados los ARAII demostraron eficacia para disminuir la presión arterial comparados con placebo y su eficacia es similar para todos los fármacos a las dosis recomendadas. Un solo ensayo clínico controlado aleatorizado mostró superioridad de irbesartán sobre losartán.¹

No hay estudios a largo plazo que demuestren una reducción de eventos cardiovasculares secundarios a la hipertensión ⁶. Existe

por lo menos un ensayo clínico controlado y aleatorizado (ECC) en marcha que comparará la morbimortalidad en 14.400 hipertensos de 32 países tratados con amlodipina contra la de valsartán con un seguimiento de 4 años (Value, ver tabla 2).⁷

Dos ECC recientes han demostrado que el captopril disminuye los eventos cardiovasculares totales en forma semejante a tiazidas y betabloqueantes en 10.985 pacientes hipertensos⁸ y similar a atenolol en 1.148 pacientes con diabetes tipo 2 ⁹. En 3 Ensayos Clínicos fase III con pacientes hipertensos ¹⁰ y diabéticos hipertensos ¹¹⁻¹² los pacientes tratados con IECA tuvieron menor incidencia de eventos cardiovasculares que los tratados con bloqueantes de los canales de calcio tipo dihidropiridinas.

En una revisión sistemática de la literatura se identificaron 17 ensayos clínicos controlados comparando los ARAII con **inhibidores de la enzima convertidora (IECA)** en una sola toma diaria para observar los efectos sobre la presión arterial. Cuando los resultados de estos ensayos se evalúan en conjunto (3238 pacientes) se observa una diferencia estadísticamente significativa de 2 mm de Hg en la reducción de la presión sistólica a favor de los IECA.

Insuficiencia cardíaca: Sobre la base de ensayos clínicos como el SAVE y el SMILE, se ha recomendado el uso de IECA en todos los pacientes ancianos luego de un infarto que ten

gan insuficiencia cardíaca, infarto anterior o fracción de eyección de < 40%. En el ensayo clínico ELITE se compararon captopril y losartán en pacientes de más de 65 años con insuficiencia cardíaca: los puntos finales primario y secundario (persistencia de creatinina elevada y admisiones por fallo cardíaco) fueron similares pero hubo un inesperado descenso en la mortalidad en el grupo losartán (RRA: 3,9%, NNT: 26). El Elite II es un ensayo diseñado para valorar si realmente el losartán dismi-

nuye la mortalidad en pacientes ancianos con insuficiencia cardíaca comparado con captopril.¹³

Hipertrofia ventricular izquierda: como con otros antihipertensivos, hay evidencia de reducción de la hipertrofia ventricular.¹⁴

Tos: En un ensayo los pacientes que desarrollaron tos con IECA fueron distribuidos al azar para recibir ARAII, tiazidas o un IECA la tos se resolvió en 81,80 y 19% respectivamente.¹⁵⁻¹⁶

CONCLUSIONES

Los ARAII son eficaces en el tratamiento de la hipertensión arterial ya que presentan la mayoría de las ventajas de los IECA con un perfil de tolerancia aún mejor; es decir comparten la neutralidad de los efectos sobre los lípidos y la glucemia, parecen ser seguros en la insuficiencia renal y aún en la insuficiencia hepática en grados leves y tienen menores efectos indeseables relacionados al aumento de bradiquininas, como la tos.

Es necesario remarcar que la eficacia antihipertensiva general es similar a dosis usuales de antihipertensivos viejos conocidos como la hidroclorotiazida, y tener en cuenta que

la tos producida por los IECA también se resolvería cambiando a esta última droga, a un costo mucho menor. Aunque el losartán ya tiene varios años en el mercado, es necesario contar con más datos sobre la seguridad a largo plazo.

Por esto es importante resaltar las indicaciones en aquellos pacientes con indicación precisa para los IECA que desarrollan tos u otra intolerancia. Queda esperar que los Ensayos Clínicos Controlados randomizados en el curso (ver Tabla 2) demuestren los efectos de los ARAII sobre la morbimortalidad general, ya que, la reducción informada en pacientes con insuficiencia cardíaca es muy alentadora.

Referencias

1. Therapeutics letter, issue 28, January/ February/ March 1999.
2. Burnier M, Brunner H R. Angiotensin II receptor antagonists. Lancet 2000; 335:637-645
3. Goa K L, Wagstaff A. Losartan Potassium. Drugs 1996; 51 (5): 820-453
4. Marklam A, Goa K L. Valsartan. A review of its Pharmacology and Therapeutic Use in Essential Hypertension. Drugs 1997; 54 (2): 299-311
5. McClellan K, Goa k L Candesartan C Rexetil. A review of its use in Essential Hypertension. Drugs 1998; 56 (5): 847-69

6. Wright JM, Lee CH. A systematic review of the effectiveness and efficacy of anti-hypertensive therapies: Does the evidence assist in choosing a first-line drug? Can Med Assoc 3 1999 (in press)
7. Ann J; Julius S The Valsartan Antihypertensive long-term Use Evaluation (VALUE) trial of cardiovascular events in hypertension. Rationale and design. Blood Press, 1998 May, 7:3, 176-83
8. Hansson L, Lindholm L H. Effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Captopril prevention Project (CAPPP) randomized trial. Lancet 1999; 353:611-16.
9. UK Prospective Diabetes Study Group. Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 39. BMJ 1998; 317: 713-20
10. Study Group on long-term anti-hypertensive therapy. A 12 month comparison of ACE inhibitor and CA antagonist therapy in mild to moderate essential hypertension- The GLANT Study. Hypertens Res 1995; 18:235-244
11. Estacio, RO, Jeffers MS. The effect of nisoldipine as compared with enalapril on cardiovascular outcomes in patients with non-insulin-dependent diabetes and hypertension. N Engl J Med 1998; 338:645-52
12. Tatti P, Phor M, Byington R P, Di Mauro P, Guarisco R, Strollo G, Strollo F. Outcome results of the fosinopril vs amlodipine cardiovascular events randomized trial (FACET) in patients with hypertension and NIDDM. Diabetes Care 1998; 21: 597-603.
13. Pitt B, Segal R, Martinez FA, et al. Randomized trial of Losartan versus captopril in patients over 65 with heart failure (Evaluation of Losartan In The Elderly study, ELITE). Lancet 1997; 349: 747-52
14. Theurmann P A, Kenedi P, et al. Influence of the Angiotensin II Antagonist Losartan on Left Ventricular Hypertrophy in Patients With Essential Hypertension. Circulation 1998; 98: 2037-42.
15. Benz J, Oshrain C. Valsartan, a new angiotensin H receptor antagonist: a double blind study comparing the incidence of cough with lisinopril and hydrochlorothiazide. J. Clin Pharmacol 1997; 37: 253-57.
16. Chan P, Tomlinson B. Double- blind comparison of losartan, lisinopril, and metotazone in elderly hypertensive patients with previous angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced cough. Pharmacol 1997; 37: 253-57.

Glosario de algunos términos utilizados

Algunos de los términos empleados se analizaron con más detalle en la folia anterior (Medicina Basada en Evidencias) por lo cual se recomienda su consulta

Ensayo clínico: estudio prospectivo en el que se compara, en seres humanos, el efecto y el valor de una o más intervenciones con un control, siendo su principal objetivo el evaluar cuál de los dos (o más) tratamientos es más eficaz.

Ensayo clínico controlado aleatorizado (Randomized controlled trial), ensayo clínico en el cual el investigador asigna aleatoriamente los individuos al grupo de estudio o de control

IECA inhibidor de la enzima de convertidora de angiotensina I en angiotensina II

NNT (Número de Pacientes Necesario para Tratar): Es el número de pacientes que necesitamos tratar para evitar un evento. Responde a la pregunta: a cuantos pacientes hay que someter al tratamiento para obtener un beneficio? El NNT incorpora el concepto de cuan frecuente es el evento en la población que no recibe la intervención.

$$\text{Número Necesario para Tratar (NNT)} = \frac{1}{\text{Reducción del riesgo absoluto}} = \frac{0}{\text{Reducción del riesgo absoluto(100\%)}}$$

RRA (Reducción absoluta de riesgo(%)) =

(tasa del evento en el grupo control – tasa del evento en el grupo tratado x 100

Editor Responsable: Prof. Dr. Héctor O. Buschiazio - Dr. Jorge R. Ochoa (Fund. FEMEBA)

Directora: Prof. Dra. Perla Mordujovich

Redacción y Coordinación: Dr. Martín Cañas.

Comité Consultor: Prof. Dr. Juan Fraguela, Prof. Dr. Emilio Cermignani, Dr. Guillermo Prozzi.

Tabla 2

Ensayos clínicos en curso⁽²⁾				
Fármaco	ensayo	n° ptes	población	variable principal finalización
Losartán	ELITE II	3121	Insuficiencia cardíaca	mortalidad por todas las causas
	LIFE	9194	Hipertensos con LVH	mortalidad, IAM, ACV
	OPTIMAAL	5000	Post-IAM con disfunción de VI	mortalidad por todas las causas
	RENAAL	1520	Ptes DMNID con nefropatía	mortalidad compuesta de ERT, doble de creatinina
Valsartán	Val-HeFT	5200	Insuficiencia Cardíaca	mortalidad por todas las causas
	VALIANT	14 500	Post-IAM con disfunción de VI	mortalidad por todas las causas
	VALUE	14 400	Hipertensos con alto riesgo	mortalidad cardiovascular
	ABCD-2C		pacientes DMNID	mortalidad compuesta de ERT, creatinina doble
Candesartán	CHARM	11700	Insuficiencia Cardíaca, intol. IECA	mortalidad por todas las causas
	CHARM II	2300	Insuficiencia Cardíaca	mortalidad por todas las causas
	CHARM III	500	Insuficiencia Cardíaca (FE >0.40)	mortalidad por todas las causas
	SCOPE	4400	Hipertensos ancianos	mortalidad cardiovascular, IAM, ACV
Irbesartán	IDNT	1650	DMNID con nefropatía	mortalidad compuesta de ERT, creatinina doble
	IRMA II	611	DMNID en Hipertensos	Microalbuminuria

HVI=hipertrofia ventricular izquierda; IAM=infarto de miocardio; DMNID= diabetes mellitus no insulino dependiente; ERT=enfermedad renal terminal; FE=fracción de eyección; IECA=inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina; Intol.=intolerancia

Medicamentos y Salud

VOLUMEN 3, AÑO 2000 - FICHA DE SUSCRIPCION

Cátedra de Farmacología - Facultad de Ciencias Médicas - U.N.L.P.

Calle 60 y 120 - 1900 La Plata - Pcia. de Buenos Aires - Argentina

Tel-Fax: (0221) 423-6710 / 421-6932

E-mail: pmordujo@netverk.com.ar

Apellido y Nombre:

Domicilio: Ciudad: C.P.:

Provincia: País:

Tel.: (.....) Fax: (.....).....

e-mail:

Profesión: Especialidad:

Lugar de Trabajo: Tel.: (.....)

ã Deseo recibir una suscripción anual de la Revista "Medicamentos y Salud", Vol. 3
ã Adjunto a la ficha, fotocopia del depósito bancario, que cubre el costo de los tres ejemplares del Vol. 3 y gastos de envío.

ã Banco Francés, Suc. calle 47 n° 641, La Plata (1900), Argentina
Cuenta de Ahorro: en pesos # 93/300816/0
en dólares # 93/300793/5

ã Costo de la Suscripción: en Argentina \$ 20
en otros países de Latinoamérica U\$S 35