

ARTÍCULOS DE REVISIÓN

# BLOQUEADORES DE RECEPTORES DE ANGIOTENSINA II: MÁS ALLÁ DE LA HIPERTENSIÓN Y LA FALLA CARDIACA. LA EVIDENCIA

Alonso A. Ruiz Perea \*

## RESUMEN

*El rápido y creciente desarrollo en el campo de la farmacología ha sido vertiginoso, especialmente en lo referente a los medicamentos cardiovasculares y particularmente en el determinante papel del Sistema Renina-Angiotensina (SRA) en las patologías cardiovasculares. Los Bloqueadores Selectivos de los Receptores de Angiotensina II (conocidos como BRAT o SARTAN) aparecieron hace menos de 10 años en el arsenal terapéutico de la hipertensión arterial, y de sus efectos benéficos vasculares se derivaron pronto las posibilidades de acción en otros niveles, particularmente en la insuficiencia cardíaca a partir de las observaciones de sus precursores, los Inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina (IECA). La presente es una revisión exhaustiva, actualizada y de evidencia del papel de los bloqueadores de receptores de angiotensina más allá de su comprobada eficacia en hipertensión arterial y falla cardíaca.*

**PALABRAS CLAVE:** Bloqueadores selectivos de los receptores angiotensina II (BRAT-SARTAN-ARA), sistema renina-angiotensina, hipertensión arterial, insuficiencia cardíaca.

## RESEÑA HISTÓRICA DEL SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA

Es necesario comenzar haciendo un corto recuento del desarrollo del conocimiento del Sistema Renina-Angiotensina (SRA) y del descubrimiento terapéutico de sustancias que lo bloquean en sus diferentes fases. Así, se debe comenzar por citar que en 1836 Bright fue

el primero en asociar la enfermedad renal con la Hipertensión Arterial (HTA). En 1898 Tiggersted y Bergman obtuvieron un extracto de la corteza renal del conejo con efectos presores, al que llamaron renina. Los modelos animales experimentales de Goldblatt en 1934 permitieron observar que al provocar constricción de la arteria renal se producía hipertensión arterial. En 1956 Peart descubrió una sustancia peptídica que denominó angiotensina y el mismo año Skeggs encontró que dicha

\* Médico Internista. Profesor Asistente Departamento de Medicina Interna, Facultad Ciencias de la Salud, Universidad del Cauca, Popayán - Colombia.

sustancia era producida por la acción de una enzima que llamó Enzima Convertidora de la Angiotensina (ECA) y en 1968 Gross encontró que la angiotensina regulaba la liberación de la aldosterona. Un primer hito farmacológico se constituyó en 1971 con el descubrimiento de la salarazina, sustancia capaz de antagonizar los receptores de la angiotensina, pero su corta vida media y la necesidad de administración endovenosa la hizo poco conveniente y práctica. Posteriormente, Engel en 1972 sintetizó el teprotide, primer péptido capaz de inhibir la ECA y en 1977 apareció captopril, como segundo hito en la intervención farmacológica sobre el Sistema RA, siendo el primer inhibidor no-peptídico de la ECA, desarrollándose luego una gran cantidad de sustancias Inhibidoras de la Enzima Convertidora de Angiotensina (IECA), de las cuales contamos en la actualidad con más de diez.

La indiscutible eficacia y amplia seguridad de los IECA permitió ir más allá en la búsqueda de sustancias virtualmente libres de los ya escasos efectos indeseables que tenían éstos y fue así como en 1980 Carini y Duncia desarrollaron losartan como el primer bloqueador de los receptores de angiotensina II, constituyéndose en el tercer hito farmacológico alrededor del bloqueo de éste sistema. El estudio molecular permitió la clonación y caracterización de éstos receptores de angiotensina II por Murphy y Sasaki en 1992 y tres años después se inició el uso clínico de losartan y de otros bloqueadores

de receptores de angiotensina: valsartan, irbesartan, candesartan, telmisartan, eprosartan, etc.

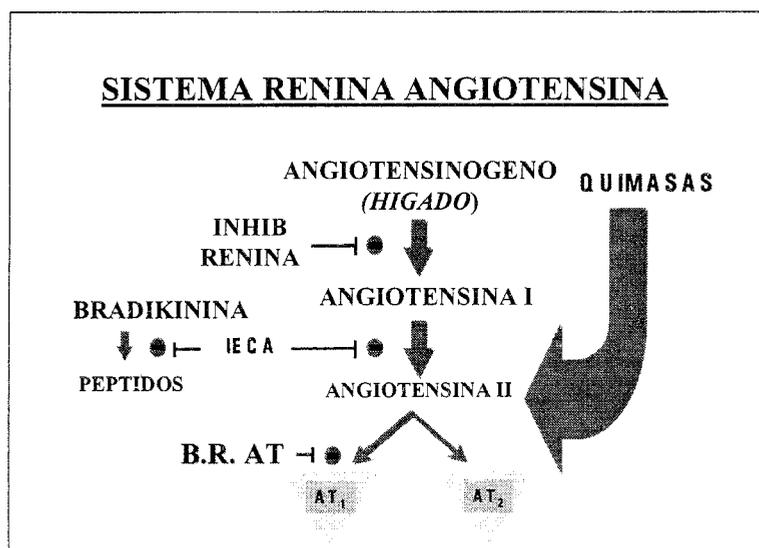
Los bloqueadores selectivos de los receptores de angiotensina II son también conocidos como BRATo ARA, por las siglas en inglés de Selective Angiotensin RecepTOr ANtagonists (SARTAN) y Angiotensina Receptor Antagonists (ARA) respectivamente, o bien, como BRAT (Bloqueadores de Receptores de AngioTensina), en español.

## SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA

Desde las épocas citadas anteriormente se conocen bien los mecanismos de éste importante sistema en la homeostasis del sodio, del volumen hídrico y del tono vascular, así como de su importante papel en la génesis de la HTA.

En el cuadro 1 podemos observar el SRA, sus vías metabólicas y los sitios susceptibles de ser bloqueados farmacológicamente para frenar la actividad de la angiotensina II.

El sistema se inicia con el angiotensinógeno, producido en el hígado, que es transformado en angiotensina I; este primer paso puede ser bloqueado por inhibidores de renina (no se dispone hasta el momento de sustancias adecuadas para un bloqueo a este nivel). La



**Cuadro 1.** Se muestra de manera esquemática el Sistema Renina-Angiotensina (SRA).

angiotensina I es hidrolizada y convertida en angiotensina II, un potente vasoconstrictor por la Enzima Convertidora de Angiotensina (ECA), enzima plasmática y tisular que a su vez se encarga de bloquear la conversión de bradikina en sus péptidos inactivos, así como el bloqueo de la degradación de la sustancia P, la taquinina y otros autacoides en sus respectivos péptidos inactivos. La bradikina actúa sobre la Oxido Nítrico Sintetasa (NOS) induciendo la producción de Oxido Nítrico (NO) y estimulando a su vez la producción de prostaglandinas con efecto antagonico a la angiotensina II. Aquí se explica la causa de la tos y de otros efectos colaterales inducidos por los IECA: se elevan los niveles de bradikina y de los péptidos autacoides arriba mencionados, generándose tos, la cual puede llegar a ser pertinaz y causar suspensión del IECA entre un 5% y 12% de los pacientes que los reciben.

## LOS RECEPTORES DE ANGIOTENSINA II

La angiotensina II preformada en los tejidos y en el plasma tiene una serie de receptores (siete descubiertos hasta el momento: AT1, AT2...AT7), de los cuales los receptores AT1 y los AT2 son los mejor conocidos y estudiados. Estos receptores están acoplados a la Proteína G y están formados por siete dominios transmembrana, cada uno de ellos con 20 a 28 aminoácidos hidrófobos dispuestos de manera helicoidal, en el centro de los cuales se hace el contacto con el ligando específico. Los receptores de angiotensina conectan el exterior con el interior de la célula mediante unas asas extracelulares (en las que se efectúa la glicosilación) y unas asas intracelulares en las cuales se verifica la fosforilación y el contacto con la Proteína G que transmite la señal al efector, actuando como un "segundo mensajero" que se difunde por el citoplasma y transporta la señal desencadenando las reacciones moleculares propias responsables del cambio funcional de la célula. En resumen, la angiotensina II interactúa con sus receptores en la membrana celular, activando un segundo mensajero (AMPC) para estimular los sistemas intracelulares: protein-kinasa que estimula la mitocondria para la producción de aldosterona, retículo endoplásmico para la vasoconstricción, los gránulos secretores para liberación de epinefrina y el mRNA para la síntesis proteica y crecimiento celular (*Timmermans PBM, Pancras WM, Wong PC, et al. Pharmacological Reviews 45(2), 1993*).

Los receptores AT1 de la angiotensina II son los mejor estudiados y median las siguientes acciones: vasoconstricción, proliferación vascular, activación de la secreción de aldosterona, inducción de efecto antinatriurético y aumento del flujo simpático; además, promueven la liberación de endotelina, un potente vasoconstrictor (1), estimulan la expresión de moléculas de adhesión del tipo de las VCAM-1A (2), liberan radicales libres del O<sub>2</sub> (3), poseen efecto protrombótico por aumento del Inhibidor de la Activación del Plasminógeno (PAI-I) en células del músculo liso vascular (4); además, aumentan la masa (hipertrofia) ventricular izquierda, estimulan y favorecen factores de crecimiento de los cardiomiocitos que causan fibrosis miocárdica por aumento de la producción y la expresión del colágeno a ese nivel. Los receptores AT1 están localizados preferencialmente en hígado, en mesangio, en riñón, en corteza suprarrenal, en pulmón y en terminaciones nerviosas.

De otro lado, los receptores AT2 de la angiotensina II, menores en cantidad y no conocidos totalmente en sus acciones, median procesos favorables y opuestos a los del receptor AT1: inducen vasodilatación, tienen efecto natriurético, inducen fenómenos de apoptosis y facilitan la síntesis y liberación de NO, un potente vasodilatador. Los tejidos fetales, la médula suprarrenal, el cerebro, los ovarios y el endotelio en general contienen receptores AT2. Estos receptores AT2, abundantes en la vida fetal, disminuyen notablemente después del nacimiento y persisten poco expresados en los órganos anotados; sin embargo, la expresión máxima de éstos receptores AT2 ocurre solo en presencia de lesión cardiovascular, a diferencia de los AT1 que están permanentemente expresados (5).

Fisiopatológicamente, entonces, bloquear selectivamente los receptores AT1, que tienen gran afinidad por la angiotensina II, respetando los receptores AT2 tendría un efecto neto benéfico en el control vascular pues se suprime la sobreestimulación noradrenérgica y además no se produce aumento de renina ni de angiotensina I y al no afectar la bradikina y los otros péptidos autacoides substratos de la ECA no se observan los efectos colaterales indeseables como la tos.

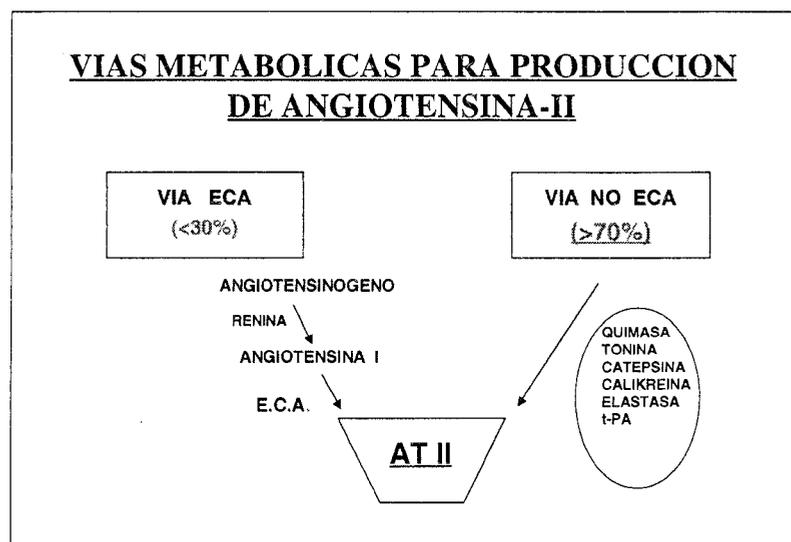
La mayor parte de la angiotensina II en el sistema circulatorio es producida por vías metabólicas no-dependientes de la ECA. De ésta manera podemos inferir que al inducir inhibición de la ECA con los agentes IECA solo

se logra inhibir entre un 13% a 30% de la misma. La razón es clara: más del 70% a 80% de la ECA es producida por otras vías que incluyen diferentes sustancias: quimasas, tonina, catepsina, calikreina, elastasas, t-PA, etc. La quimasa humana, denominada también angiotensina I-Convertasa es una enzima sumamente específica y eficiente formadora de angiotensina II que no es bloqueada por ninguno de los IECA disponibles actualmente (6).

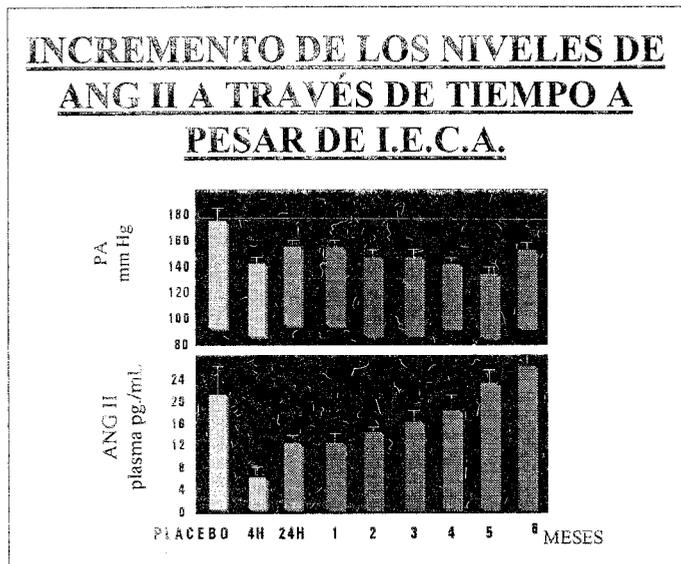
El Cuadro 2 permite ver esquemáticamente éstas vías metabólicas. Así, la mejor manera de bloquear el SRA consiste en bloquear selectivamente los receptores AT1 de la angiotensina II a nivel celular y no bloquear parcialmente la vía metabólica de la ECA, la cual no solo es insuficiente, sino que permite elevación de angiotensina I, de angiotensina II y de renina.

Las observaciones clínicas con los IECA en individuos hipertensos con falla cardiaca han permitido determinar que aunque el efecto antihipertensivo y hemodinámico de estos fármacos es inicialmente bueno, pierden efectividad a medida que pasa el tiempo; de igual manera, se ha comprobado que los niveles de angiotensina II son bloqueados inicialmente (desde las 4 horas), pero a medida que pasan los meses sus niveles se incrementan, regresando prácticamente a sus niveles basales a los 6 meses, como puede apreciarse en el cuadro 3.

Lo anterior deja ver que mediante el uso de los IECA no se logra un adecuado, completo y prolongado bloqueo del SRA, este fenómeno es el que se ha dado en llamar "Fenómeno de Escape": a pesar de la inhibición parcial de la ECA persisten altos niveles de renina, de bradikinina, de angiotensina II y de aldosterona con aumento secundario de la actividad noradrenérgica porque se continúa produciendo angiotensina II por la vía de las quimasas. Esta fue una de las razones fundamentales de los esfuerzos realizados para encontrar la manera segura, efectiva y selectiva de bloquear los receptores AT1 de la angiotensina II. Sin embargo, varios de los estudios multicéntricos efectuados con IECA han demostrado efectividad en reducir la mortalidad en individuos hipertensos con falla cardiaca en amplios rangos de disfunción ventricular, desde asintomáticos hasta Estado IV de NYHA (New York Heart Association) (7), como son: el CONSENSUS (Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study), el V-HeFT-I (Veterans's Administration Cooperative Vasodilator Heart Failure Trial), el SAVE (Survival And Ventricular Enlargement) y el SOLVD (Studies Of Left Ventricular Dysfunction). Así, los efectos benéficos demostrados por los IECA pueden ser aún mejorados por un bloqueo completo del SRA con los SARTAN.



**Cuadro 2.** Vías metabólicas para producción de angiotensina II



Cuadro 3. Incremento de los niveles de angiotensina II a través del tiempo a pesar de los IECA.

### LOS BLOQUEADORES DE RECEPTORES DE ANGIOTENSINA II (BRAT)

Son sustancias no-peptídicas con estructuras químicas diferentes entre sí. Así, candesartan, losartan, irbesartan y valsartan contienen en su estructura un grupo tetrazol-bifenil y telmisartan, losartan, valsartan y candesartan poseen un grupo carboxílico. Mientras que todos los demás son las verdaderas drogas activas, candesartan-cilexetil es una prodroga que debe transformarse en su forma químicamente activa y losartan potásico debe transformarse en el hígado en su metabolito activo conocido como EXP3174 (8). Candesartan, valsartan, telmisartan e irbesartan han demostrado producir un bloqueo "no-superable" de los receptores AT1 de angiotensina II (9), aunque candesartan puede causar interacción medicamentosa al usarse conjuntamente con warfarina y digoxina. Losartan, valsartan y eprosartan se consideran antagonistas competitivos de los receptores AT1 y tienen una vida media más corta, mientras que irbesartan, candesartan y telmisartan tienen duración de acción más prolongada. En general, existen más similitudes que diferencias entre ellos; todos tienen efectividad comparable a otros agentes antihipertensivos incluyendo a los beta-bloqueadores, calcio-antagonistas y los IECA, todos tienen un índice valle-pico superior al 50% y tienen las mismas indicaciones que los IECA, pero con menores efectos colaterales indeseables.

Aunque todos los BRAT bloquean selectivamente los receptores AT1 de la angiotensina II, pueden diferir en las características farmacológicas de su unión; con esta premisa, se pueden clasificar en bloqueadores competitivos (antagonismo sin reducción en la respuesta máxima de angiotensina II) y no-competitivos (antagonismo con reducción de dicha respuesta) de acuerdo con su habilidad para desviar a la derecha las curvas de concentración de angiotensina II / respuesta. También pueden clasificarse en términos de antagonismo superable ("surmountable", en inglés) y antagonismo no-superable ("insurmountable", en inglés). En el antagonismo superable el bloqueo por parte del antagonista se puede aventajar o superar con concentraciones progresivas de angiotensina II; el antagonista no-superable está ligado al receptor en forma semi-reversible y se libera del receptor lentamente con una disociación constante medicamento-receptor retardada. En últimas, un BRAT que sea bloqueador no-superable tiene pocas probabilidades de ser superado por altos niveles de angiotensina II circulante y tiene un periodo de acción más prolongado (6).

En Colombia disponemos de los siguientes BRAT:

- LOSARTAN, comercializado en tabletas de 50 mg como: Cozaar®, Convertal®, Satoren®, Tensartan®. También existen en combinaciones fijas con 12.5 mg de hidroclorotiazida como Hizaar®, Convertal-H®,

Satoren-H® y Tensartan-HCT®. Losartan es un bloqueador competitivo, superable. Debe ajustarse su dosis en disfunción hepática e interactúa con citocromo P-450. El índice valle-pico es de 50% - 75%

- CANDESARTAN, en tabletas de 8 y 16 mg como: Blopres® y Atacand®. Es un bloqueador de receptores AT1 no-superable, aún a concentraciones muy bajas. En el tubo digestivo se hidroliza el candesartan-cilexetil a candesartan, el compuesto activo. Candesartan tiene larga acción, posee un índice valle-pico del 80% y no interactúa con el citocromo P-450.
- VALSARTAN, en cápsulas de 80 y 160 mg como Diovan® y en tabletas con combinación fija con 12.5 mg de hidroclorotiazida como Diovan-HCT-80® y Diovan-HCT-160®. Es un bloqueador no-superable del receptor AT1. Solo el 20% se metaboliza y el 80% se excreta sin modificación, sin requerir del citocromo P-450. Valsartan exhibe un índice valle-pico del 66%.
- TELMISARTAN, en tabletas de 40 mg, conocido como Micardis® y como Pritoral®, solo o en combinación fija con 12.5 mg de hidroclorotiazida. Produce un antagonismo no-superable de receptores AT1 y es de larga acción. Telmisartan tiene un índice valle-pico superior al 60% y es tal vez el más reciente de los BRAT que apareció en Colombia.
- IRBESARTAN, en tabletas de 150 y 300 mg, comercializado como Aprovel® y en combinación con dosis fija de 12.5 mg de hidroclorotiazida como Coaprovel-150® y Coaprovel-300®. Es un bloqueador del receptor AT1 no-superable. El metabolismo por la isoforma 2C9 del citocromo P-450 es la vía para su glucuronización hepática. Su índice valle-pico es de 58% - 74%
- EPROSARTAN, comercializado en E.U. como Tevetan®, aún no disponible en Colombia.
- TASOSARTAN, OLMESARTAN, SAPRISARTAN, ZOLASARTAN y otros, aún no disponibles en nuestro país.
- En este momento se encuentran en estudio alrededor de veinticinco compuestos tipo BRAT en fase de investigación, aunque solo unos pocos llegarán a comercializarse.

Como se expresó anteriormente, en general se acepta que existen más similitudes que marcadas diferencias de grupo entre éstos compuestos. Las diferencias en

sus parámetros farmacocinéticos, farmacodinámicos, de biodisponibilidad, su unión a proteínas, su volumen de distribución, su absorción oral, su conversión a metabolitos activos y su afinidad por el receptor AT1 no parece tener mayores implicaciones clínicas prácticas para tomar la decisión de la escogencia. El hecho de ser antagonista competitivo o no-competitivo no determina la eficacia antihipertensiva de un SARTAN, pero sí se relaciona con el tiempo de vida media del producto y la rata de disociación de la ocupación del receptor.

Como grupo, los SARTAN o BRAT, están formalmente contraindicados en el embarazo y en la lactancia. En el embarazo el bloqueo del Sistema Renina-Angiotensina es deletéreo para el desarrollo embriológico del cerebro y el riñón fetal y la contraindicación en la lactancia está también plenamente establecida (Shannon ME, Journal of Human Lactation, 16(2): 152-155, May 2000).

El Cuadro 4 presenta de manera resumida las pequeñas diferencias en términos de biodisponibilidad, vida media en horas, grado de unión a proteínas y la dosis diaria obtenida de varios estudios.

En la mayoría de los estudios internacionales realizados en las diferentes patologías se ha encontrado una tasa de efectos colaterales indeseables similares a los del placebo. Se reporta mareos, disgeusia, angioedema, cefalea, tos, infecciones respiratorias altas y leves trastornos digestivos entre 0.1% al 5.6 %, lo que refleja una alta seguridad terapéutica con estos compuestos.

## ¿EXISTEN DIFERENCIAS ENTRE LOS BRAT?

Desde el punto de vista práctico, ésta es una buena pregunta que nos remite a buscar entre las evidencias científicas una respuesta razonable. Aunque existen en la literatura muchos estudios comparativos entre los diferentes BRAT, el número de pacientes en cada uno de ellos no es lo suficientemente grande como para obtener conclusiones válidas y definitivas. La respuesta más aproximada y a la vez más actualizada para ésta pregunta aparece en los estudios publicados en un artículo de Conlin PR, Spence JD y cols. (10). Se trata de la mejor y más extensa revisión de eficacia clínica comparativa entre los BRAT en un metanálisis de 43 publicaciones, que reúnen un total de 11.281 pacientes que recibían losartan, valsartan, irbesartan y candesartan.

## FARMACOCINÉTICA DE ALGUNOS BRAT

Fármaco	(Metabolito activo)	(Biodisponibilidad)	Vida - media (h)	% Unión Proteica	Dosis diaria (mg)
Candesartan Cilexetil	(Candesartan)	15%	~12	> 99	8-16
Eprosartan	(No)	13%	5-9	98	300-600
Irbesartan	(No)	60-80%	11-15	90	75-300
Losartan	(EXP3174)	33%	2	98.7	25-100
Telmisartan	(No)	30-80%	24	> 98	40-80
Valsartan	(No)	25%	8	95	80-320

**Cuadro 4.** Farmacocinética de algunos BRAT.

• La inclusión de los estudios al metanálisis se basó en criterios metodológicos muy rigurosos: todos los pacientes de los estudios eran escogidos al azar, todos eran estudios aleatorizados, controlados con placebo, todos eran estudios doble-ciego, con criterios clínicos de excelente selección, seguidos clínicamente durante 4 a 6 semanas en las cuales se fue ajustando la dosis hasta llegar a las dosis máximas, así: losartan desde 50 mg/día hasta 100 mg/día; valsartan desde 80 hasta 160 mg/día; irbesartan desde 150 hasta 300 mg/día y candesartan desde 8 hasta 16 mg/día. En la medida en que era necesario se les adicionaba 12.5 mg/día de hidroclorotiazida. En intervalo de confianza (I.C.) exigido en el metanálisis era del 95% y los resultados mostraron para todos los BRAT comparados lo siguiente:

- Reducción de presión arterial diastólica en el “valle” a la dosis inicial (antes de la siguiente dosis) entre 8.2 y 8.9 mmHg.
- Reducción de la presión arterial diastólica en el “valle”, al ajustar las dosis entre 9.5 y 10.4 mmHg.
- Reducción de la presión arterial Sistólica en el “valle” a la dosis inicial de 10.4 a 11.8 mmHg.
- Reducción de la presión arterial Sistólica en el “valle” a hacer el ajuste de las dosis entre 12.4 y 14.7 mmHg.

Estas excelentes reducciones en las cifras tensionales nos demuestran que el efecto es dosis-dependiente y responden muy bien al ajustar progresivamente las dosis. De otro lado, en aquellos pacientes que no se lograban controlar con las dosis máximas señaladas para cada uno de los cuatro BRAT estudiados, al adicionar 12.5 mg/día de hidroclorotiazida se encontró los siguientes resultados:

- Reducción de presión arterial diastólica en el “valle” en 9.9 a 13.6 mmHg.
- Reducción de la presión arterial Sistólica en el “valle” de 16.1 a 20.6 mmHg.

Esto demuestra y comprueba las observaciones hechas desde años atrás con los IECA: la adición de dosis muy bajas de hidroclorotiazida (12.5 mg) es una segura, efectiva, económica y excelente estrategia para mejorar el control de cifras tensionales. Este metanálisis demostró una respuesta antihipertensiva de 50% con la monodosis inicial, que se aumenta al 55% con la monodosis ajustada a la dosis máxima y que se incrementa al 70% al adicionarle el diurético tiazídico.

Las conclusiones de dicho metanálisis (10) permiten afirmar:

- La efectividad de losartan, valsartan, candesartan e irbesartan es alta y muy similar, mostrando una curva dosis/respuesta constante.
- La monoterapia con ajuste de la dosis tiene un efecto limitado y se debe utilizar hasta la dosis máxima indicada para cada uno de ellos.
- La monodosis máxima indicada de los cuatro BRAT estudiados se potencializa significativamente en su respuesta cuando se le adiciona una dosis baja de tiazida.
- El enorme volumen de pacientes (11.281) aportado por las 43 publicaciones estudiadas en el metanálisis permite fortalecer la hipótesis que no existen diferencias significativas de clase en la eficacia entre los BRAT estudiados.

- La efectividad antihipertensiva es del orden del 70% con las dosis recomendadas cuando se les adiciona hidroclorotiazida.
- El análisis crítico del metanálisis permite tener la EVIDENCIA de NIVEL I, GRADO A para el uso de Bloqueadores de Receptores de Angiotensina II (BRAT o SARTAN) en HTA.

## BRAT – LA EVIDENCIA

Los medicamentos IECA utilizados por algo más de 20 años han dejado una huella de eficacia que no se ha limitado solo a su indicación original como antihipertensivos. Así, los beneficios han sido demostrados en otros aspectos de la patología cardiovascular: insuficiencia cardíaca, reducción de la proteinuria, protección post-infarto miocárdico, nefropatía diabética, protección orgánica en arteriosclerosis, síndrome dismetabólico cardiovascular (Síndrome "X"), disfunción endotelial y reducción de la progresión de la insuficiencia renal crónica terminal. La pregunta racional es: ¿Si tienen los BRAT las mismas indicaciones de los IECA y estos han demostrado eficacia clínica en las patologías anteriormente mencionadas, qué evidencia existe de la eficacia de los BRAT en dichas patologías?

A continuación se presenta una a una la evidencia actualizada existente de los BRAT en hipertensión arterial, insuficiencia cardíaca, nefropatía diabética, disfunción endotelial, en sistema fibrinolítico y de homeostasis vascular, en insuficiencia renal crónica y en el estado post-infarto miocárdico.

## BRAT EN HIPERTENSIÓN ARTERIAL - LA EVIDENCIA

Existen en la actualidad muchos tipos de agentes antihipertensivos con demostrada eficacia y razonables márgenes de seguridad. Son ampliamente conocidos los paradigmas que confirman que menos de la mitad de los hipertensos saben que son hipertensos; de los hipertensos, menos de la mitad están recibiendo tratamientos antihipertensivos y, de los que lo reciben, la mitad están insuficientemente controlados o abandonan el tratamiento por falta de adherencia. Una de las principales causas de falta de adherencia al tratamiento está constituido por los efectos colaterales y por el hecho de tomarlos en varias dosis a lo largo del día. La mayoría

de estudios con los agentes BRAT han demostrado una tolerabilidad comparable al placebo, más similitud que diferencias entre ellos, una mejor adherencia por la utilización de monodosis, una facilidad y seguridad para su combinación con otros fármacos antihipertensivos incluyendo a los IECA, pocas contraindicaciones y una excelente eficacia antihipertensiva comparable a los otros agentes antihipertensivos en todos los tipos de pacientes hipertensos solos o complicados con diabetes mellitus, disfunción ventricular izquierda, enfermedad arterial coronaria, dislipidemia, insuficiencia renal, etc. Los siguientes son solo algunos de los grandes estudios multicéntricos que demuestran y confirman la efectividad, seguridad y tolerabilidad de los BRAT en HTA:

- Estudio LIFE (Losartan In Hypertension For End-point Reduction: Estudio de losartan para la reducción de las metas en hipertensión arterial). Se trata de un estudio doble-ciego, al azar con 9.194 hipertensos para comparar la mortalidad, morbilidad y regresión de la hipertrofia ventricular Izquierda. Se compara losartan frente a atenolol. Se espera que esté completo para su publicación a finales del año 2001 o a inicios de 2002 (11).
- Estudio VALUE (Valsartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation: Estudio a largo plazo para la evaluación antihipertensiva de valsartan). Es un enorme estudio cooperativo, multicéntrico con 14.400 pacientes mayores de 50 años en 30 países, seguidos a cuatro años. Pretende evaluar comparativamente en sujetos hipertensos con al menos otro factor de riesgo cardiovascular la eficacia de valsartan frente a amlodipino en términos de mortalidad, insuficiencia cardíaca y tasa de hospitalización de esos pacientes. El estudio estará terminado en unos cuatro años (12).
- Estudio SCOPE (Study on Cognition and Prognosis in Elderly: Estudio sobre el pronóstico y factores cognitivos en la vejez). En éste estudio suizo prospectivo, multicéntrico, doble-ciego, al azar participan 4.964 ancianos hipertensos manejados con candesartan, para evaluar morbilidad cardiovascular y por todas las causas, mortalidad cardiovascular y por todas las causas, así como la calidad de vida con relación al estado cognitivo determinado por el Mini-mental test. Los resultados están para publicación en el año 2002 (13).
- Estudio CASTLE (Candesartan: Amlodipine Safety and Tolerability Efficacy: Estudio de eficacia, seguridad y tolerabilidad entre candesartan y amlodipino). Este fue un estudio de la Universidad del Sur de California,

multicéntrico, doble-ciego, paralelo, al azar que comparó estos dos antihipertensivos en 251 pacientes hipertensos seguidos a ocho semanas, con dosis entre 5 y 10 mg de amlodipino y 16 hasta 32 mg de candesartan, encontrándose una eficacia antihipertensiva de candesartan de 79% con su dosis máxima frente a 87% con amlodipino. Sin embargo, la tolerabilidad y seguridad con candesartan fueron superiores: solo el 3.3% de pacientes en candesartan suspendieron el tratamiento por efectos indeseables, frente a 9.4% en el grupo amlodipino (14).

- Estudio EFFECT (Antihypertensive EFFECTs of CandesarTan Cilexetil-Comparison with the ACE Inhibitor: Efecto antihipertensivo de candesartan cilexetil comparado con un IECA). Es un estudio doble-ciego, al azar en 395 pacientes entre 20 y 80 años comparando candesartan 8-16 mg/día frente a enalapril 10 a 20 mg/día. El BRAT fue superior en el control tanto de la presión arterial sistólica (13.5 mmHg) como la diastólica (8.7 mmHg) a las 8 semanas de tratamiento comparado con el IECA. Se documentó que el efecto antihipertensivo de candesartan dura hasta 36 horas (15).
- Estudio ICE (Irbesartan Compliance Evaluation: Evaluación de aceptación de irbesartan) Se trata de una gran base de datos multinacional para evaluar la adherencia a varios tratamientos antihipertensivos: 2.416 pacientes hipertensos recién diagnosticados en Alemania, Francia y Reino Unido. Los pacientes en monoterapia con irbesartan fueron comparados con las monoterapias de otros antihipertensivos, incluyendo diuréticos, beta-bloqueadores, calcio-antagonistas, IECA y losartan fueron seguidos a 12 meses. Se encuentra que la elección de la monoterapia inicial afecta en gran manera la adherencia a largo plazo; que los BRAT fueron superiores en la adherencia al compararlos con otros antihipertensivos y que el 60.8% de los pacientes con Irbesartan como monoterapia la continuaron a un año de seguimiento, frente al 44.2% de las otras monoterapias; adicionalmente, solo el 16.1% de los pacientes en irbesartan requirieron de otro medicamento para control tensional, frente al 25.3% con otros tratamientos (16).
- Una revisión reciente del tema en la Universidad Centrooccidental Alvarado de Barquisimeto, Venezuela (17) concluye que, en general, los BRAT tienen una eficacia como monoterapia del 40-50% y que al adicionar dosis bajas de hidroclorotiazida, de 12.5 mg se aumenta a 60-70%. Estos datos son comparables al trata-

miento con IECA, con diuréticos, con beta-bloqueadores y con calcio-antagonistas. Concluyen también que son muy bien tolerados y se indican en los pacientes que están bien controlados con IECA, pero que presenten tos, angioedema y otros efectos colaterales indeseables.

## BRAT EN INSUFICIENCIA CARDIACA LA EVIDENCIA

La insuficiencia cardiaca es el estado funcional deteriorado del miocardio producido por la carga hipertensiva crónica y/o por la enfermedad coronaria determinada, habitualmente, por la misma HTA sumada a los otros factores de riesgo cardiovascular: dislipidemia, diabetes, tabaquismo, edad, sedentarismo, etc. La insuficiencia cardiaca en los países desarrollados y aún en vía de desarrollo tiene una muy alta prevalencia. Tan solo en Estados Unidos se estima en 4'800.000 el número de personas con falla cardiaca y se reportan 400.000 casos nuevos cada año, de los cuales el 50% fallecerá en los siguientes cinco años. El costo anual en Estados Unidos para el tratamiento de la insuficiencia cardiaca se estima en US\$ 22.5 Billones, de los cuales el mayor costo corresponde a las hospitalizaciones por esta causa. Cualquier tratamiento que logre reducir los costos en general, los costos por hospitalización y logre prolongar la vida en estos pacientes es más que racional para usarlo en términos costo/beneficio.

Los estudios con BRAT en insuficiencia cardiaca se refieren a los causados por cardiopatía isquémica-aterosclerótica y a los de origen hipertensivo. No hay estudios con cardiopatías valvulares, congénitas ni en cardiomiopatías.

La cardiopatía hipertensiva se caracteriza por la hipertrofia ventricular izquierda como un mecanismo compensatorio transitorio; sin embargo, si la excesiva presión continúa aparece la dilatación cardiaca con insuficiencia cardiaca; este proceso se denomina remodelación ventricular. Es claro que el uso de los BRAT en Insuficiencia Cardiaca (ICC) parte de los amplios, exitosos y abundantes estudios con los IECA en esta misma patología. Se cita a continuación la evidencia actual de algunos de los grandes estudios con BRAT en falla cardiaca ya desarrollados y algunos que están en proceso para próximas conclusiones.

- Estudio ELITE-II (Effect of Losartan v/s Captopril In MorTality in patients with symptomatic heart failure: Efectos de losartan v/s captopril en pacientes sintomáticos con falla cardíaca). Es un estudio piloto multicéntrico, doble-ciego, al azar, con 3.152 pacientes con falla cardíaca, en el que se comparó losartan frente a captopril en términos de reducción de la morbilidad y mortalidad. El estudio está en proceso y se espera demostrar una reducción de morbi-mortalidad por falla cardíaca en un 25% en los pacientes con losartan (18).
- Estudio Val-HeFT (Valsartan in Heart Failure Trial: Estudio de valsartan en falla cardíaca). Se trata de un enorme estudio prospectivo, doble-ciego, al azar, multicéntrico con 5.011 pacientes de 16 países, seguidos a 3.5 años comparando morbi-mortalidad y hospitalizaciones por falla cardíaca en pacientes que recibían valsartan o terapia convencional, que incluía diuréticos, digital y aún IECA. Se demostró en el grupo valsartan reducción de la mortalidad en 13%, reducción de las hospitalizaciones en 27.5%, con un descenso muy significativo en términos de costos y mejoría significativa de la fracción de eyección ventricular izquierda (19).
- Estudio CHARM (Candesartan in HeArt failure Reduction in Mortality and morbidity: Reducción de la mortalidad y morbilidad en falla cardíaca con candesartan). Estudio internacional que se encuentra en proceso. Compara 6.500 pacientes entre candesartan y otros tratamientos para falla cardíaca, con mala función ventricular izquierda (FE<40%). Estará para publicación de conclusiones el año 2002 (20).
- Estudio OPTIMAAL (Optimal Trial In Myocardial infarction Antagonist II Losartan: Estudio de optimización post-IMA con losartan). Es un estudio multicéntrico, doble-ciego, comparativo entre losartan y captopril en 5.477 pacientes post-IMA. Demostró una reducción de más de 20% entre morbilidad por falla cardíaca y mortalidad por causas cardiovasculares en los pacientes en losartan, con una excelente tolerabilidad (21).
- Estudio ARCTIC (Assesing Response patients with Congestive Heart failure with Telmisartan in Canada: Evaluación de la respuesta con telmisartan en pacientes con falla cardíaca en Canadá). Este estudio canadiense evaluó la efectividad de telmisartan en 82 pacientes con falla cardíaca en estados funcionales II y III de NYHA. Se demostró reducción importante, sostenida y dosis-dependiente de la presión arterial sistémica, así como de la presión de la cuña pulmonar y de la presión arterial pulmonar, medidas con catéter de Swan-Ganz (22).
- Estudio ADEPT (Adition Eprosartan Therapy of Heart failure: Adición de eprosartan a la terapia de falla cardíaca). Estudio realizado en Glasgow con cerca de 90 pacientes con falla cardíaca estados II y III, tratados con IECA, a los que se les adicionó eprosartan. Demuestra que la adición de eprosartan a pacientes en falla cardíaca que venían recibiendo IECA produce adicionales beneficios hemodinámicos, sin aumentar los efectos colaterales indeseables (23).

## BRAT EN NEFROPATÍA DIABÉTICA LA EVIDENCIA

Este es un punto particularmente crítico, por los costos que implica el manejo del paciente diabético con riñón terminal: cualquier esfuerzo que se realice para evitar que el paciente diabético tipo 1 ó tipo 2 pase en su nefropatía a un Estado V con insuficiencia renal crónica terminal es válido y es costo/efectivo.

La principal causa de muerte en sujetos hipertensos con nefropatía diabética es la enfermedad cardiovascular. La medición de la microalbuminuria constituye un importante predictor de enfermedad cardiovascular y nefropatía en pacientes diabéticos. Previamente se abrió una inquietante y esperanzadora posibilidad cuando los estudios con captopril demostraron regresión de la proteinuria en individuos diabéticos tipo 1, independientemente que fueran hipertensos o normotensos, constituyéndose en el estándar terapéutico en diabéticos tipo 1 con cualquier nivel de proteinuria.

Estos estudios iniciales fueron la base científica para los estudios con BRAT; así, en 1994 Gansevoort en Holanda publicó uno de los primeros estudios (24) comparativos entre enalapril 10-20 mg/día frente a losartan 50-100 mg/día en 11 sujetos no-diabéticos, hipertensos, con proteinuria, seguidos a 8 meses. Se documentó reducción de la proteinuria en 46.3% en el grupo losartan frente a 51.6% en el grupo enalapril. Estos resultados iniciales abrieron las puertas a infinidad de estudios posteriores.

En *Journal of Hypertension 1998(Suppl)*, Sept;16(7):S17-S22, Ritz E y col. presentan un anticipo del gran estudio multicéntrico y aleatorizado IDNT

que se iniciaba para la evaluación definitiva del papel de los BRAT en la progresión de la nefropatía diabética. Luego, una publicación de Muirhead N en *Therapeutic Research* 60(12): 650 Dec 1999 compara valsartan frente a captopril en la reducción de la proteinuria en sujetos diabéticos con proteinuria, independientemente de ser o no hipertensos; la eficacia fue exactamente igual para valsartan que para captopril, con menores efectos colaterales indeseables para valsartan.

- Estudio IDNT (Irbesartan type-2 Diabetes Nephropathy Trial: estudio de irbesartan en nefropatía diabética). Este estudio multicéntrico desarrollado en Chicago evaluó el efecto de irbesartan frente a amlodipino y a placebo en 1.650 individuos entre 30 y 70 años, diabéticos tipo 2 con 15 +/- 9 años de duración de la enfermedad, con nefropatía definida con proteinuria promedio de 4.2 g/24 horas, creatinina de 1.7 +/- 6 mg%, y HbA1c de 8.1% seguidos a dos años. Los pacientes eran obesos, con un IMC promedio de 31 +/- 7 Kg/m<sup>2</sup>. Los resultados finales acaban de ser publicados en julio de 2001 (25,26).
- Estudio IRMA II (Irbesartan in type-2 diabetes with MicroAlbuminuria: irbesartan en diabéticos tipo-2 con microalbuminuria). Es un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble-ciego, controlado comparando irbesartan a dosis de 150 y de 300 mg /día frente a placebo en individuos diabéticos tipo 2 con microalbuminuria nocturna entre 20 y 200 mcg/ml y creatinina menor de 1.5 mg% en hombres y de 1.1 mg% en mujeres y un I.M.C. menor de 40 Kg/m<sup>2</sup>. Las medidas de desenlace final fueron el tiempo transcurrido para llegar a hacer proteinuria clínica importante o un incremento del 30% de la microalbuminuria (26).
- Estudio MARVAL (Microalbuminuria Reduction with VALsartan: reducción de la microalbuminuria con valsartan). Es un estudio multicéntrico, aleatorio, doble-ciego, con control activo y de grupo paralelo en que se compararon 169 individuos diabéticos tipo 2 con valsartan y 163 individuos diabéticos tipo 2 con amlodipino con microalbuminuria, seguidos a 24 semanas. Se demostró una reducción final de la microalbuminuria en solo 10% con amlodipino, mientras que con valsartan fue de 50% al final del estudio (Wheeldon NM et al, *American Journal of Hypertension*, 16, May 17, 2001).
- Otros estudios, menores en número de pacientes, pero no menos importantes han demostrado que los BRAT son tan efectivos como los IECA en evitar la progre-

sión de la nefropatía diabética, pero con menos efectos colaterales indeseables (Muirhead N, *Therapeutic Research* 60(12): 650, Dec 1999; y otro más reciente: Rodgers JE, *Am Journal Health Sist Pharm* 58(8): 617, April 2001).

## BRAT Y DISFUNCIÓN ENDOTELIAL LA EVIDENCIA

El importante y vital papel que juega el endotelio en el mantenimiento de la homeostasis vascular y, en consecuencia su disfunción como factor clave para el desarrollo de arteriosclerosis es motivo de abundantes y más profundos estudios. Aunque se conoce desde los años sesenta la estrecha relación que guardan la hiperlipidemia (hipercolesterolemia), la resistencia insulínica y la hipertensión arterial con la disfunción del endotelio, los mecanismos últimos en su génesis no están totalmente aclarados. El endotelio es un órgano dispuesto a todo lo largo de los vasos arteriales de la economía y en el adulto llega a pesar hasta 3 Kg. Es un órgano con un altísimo nivel metabólico en donde se produce, entre otras muchas sustancias, el factor relajante dependiente del endotelio que es el mismo Oxido Nítrico (NO).

Se ha demostrado el importante factor protector que ejercen sobre el endotelio los IECA, los antioxidantes, los inhibidores de la HMGCoA-Reductasa (estatinas) y la terapia de reemplazo hormonal con estrógenos en postmenopáusicas. De estas evidencias parten los estudios con los BRAT para evaluar su eficacia sobre la reversión de la disfunción endotelial.

Una manera fácil y actualmente popularizada en el uso clínico para demostrar disfunción endotelial es determinar la respuesta vasodilatadora con acetilcolina en la arteria braquial y cómo esta puede mejorarse o potencializarse con diferentes sustancias vasodilatadoras.

- Un par de publicaciones recientes (*Park JB, JRAAS, 1:40-45, 2000* y la de *Schiffrin EL, Circulation; 101: 1653-1659, 2000*) demostraron que losartan logra mejorar la respuesta del músculo liso de la pared arterial a la infusión de acetilcolina en sujetos hipertensos, mejorando también algunos cambios estructurales arteriales relacionados con la disfunción endotelial.
- Como ya se explicó al principio de esta revisión, la angiotensina II tiene un efecto proinflamatorio por

generación de radicales libres del oxígeno, aumento de la expresión de moléculas inflamatorias tipo VCAM-1 y oxidación del colesterol-LDL; todos estos efectos son mediados por el receptor AT1. Al menos dos estudios recientes han logrado demostrar que los BRAT revierten estos fenómenos (Griedling KK, *Circ Res*, 74:1141, 1994 y el artículo de Li DY, *Circulation*, 100:899-902, 1999).

- En un estudio norteamericano publicado en *Journal of the American Society of Nephrology*; 10 (Suppl 11), Jan 1998 se demostró que losartan y candesartan aumentaron en 77% y en 63% respectivamente la liberación de NO y disminuyeron la vasoconstricción de arteriolas intrarrenales.
- La disfunción eréctil se ha correlacionado estrechamente con la disfunción endotelial y, de hecho, se la considera como un indicador clínico de disfunción endotelial. Los estudios de Fogari R. en Italia a principios del año 2001 han demostrado que valsartan mejoró la disfunción eréctil en 160 sujetos hipertensos (Fogari R, *American Journal of Hypertension*; 14:27-31, Jan 2001).
- Otro estudio escandinavo reciente (Olsen MH, Andersen VB, Wachtell K, Ibsen H, Diege-Petersen H, *Blood Press* 9(2-3):132-139, 2000) plantea el papel de los BRAT en la reducción de la resistencia insulínica, factor clave en la disfunción endotelial.

### BRAT EN FIBRINOLISIS Y HOMESOSTASIS VASCULAR LA EVIDENCIA

El sistema de la coagulación conlleva en sí mismo los procesos de coagulación y los de anticoagulación, llamado también sistema fibrinolítico. Como quiera que el largo desarrollo de la arteriosclerosis involucra como eventos finales la formación de un coágulo obstructivo en la íntima arterial disfuncionante, las sustancias que sean capaces de revertir el proceso en uno o varios pasos actuando en el sistema fibrinolítico han sido utilizados con fines terapéuticos en las patologías isquémicas arteriales: aspirina, heparinas, warfarina, estreptokinasa (STK), activador tisular del plasminógeno (r-TPA), inhibidores de proteína IIA-IIIB, etc.

Se ha demostrado que la angiotensina II juega un papel fundamental en este sistema; así, estimula la producción de PAI-I (inhibidor del inhibidor de la activación del plasminógeno) por las células endoteliales y por el músculo liso de la pared vascular, donde existen también receptores AT4. Estudios a nivel molecular (*Journal of Molecular Cell Cardiol*, 32: 73-83, 2000 y *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 85: 336-344, 2000) habían demostrado que el bloqueo del sistema de la ECA ayuda a disminuir la expresión del PAI-I y aumentar la capacidad fibrinolítica del plasma. Basados en dichas premisas existen evidencias del papel benéfico de los BRAT en el sistema fibrinolítico:

- En dos estudios de investigación clínica (Goodfield N, *Circulation*, 99: 2983, 1999 y el de López-Farre A, *Nephrology, Dialysis and Transplantation*, 16 (Suppl 1): 45-49, May 2001) se demostró que losartan mejoraba los parámetros hemodinámicos y el estado de fibrinólisis en individuos con falla cardíaca y redujo así mismo la agregación plaquetaria inducida por tromboxano A2.
- Roberto Fogari en Italia, uno de las autoridades mundiales en el bloqueo de receptores de angiotensina II, publicó a comienzos del año 2001 (*Current Therapeutic Research*, 62(1): 68, Mar 2001) un interesante estudio comparativo con varios BRAT en mujeres hipertensas post-menopáusicas. Encontró que a las dosis terapéuticas antihipertensivas habituales de losartan, valsartan e irbesartan se lograba reducir significativamente los niveles de PAI-I, pero no con candesartan. El significado clínico real y práctico de este estudio requiere aún de mayores investigaciones.
- En otro estudio aún más reciente por Sironi, (Sironi L, *Journal of Hypertension*, 37(3): 961-966, Mar 2001) encontró que las dosis antihipertensivas habituales de valsartan lograban inhibir de una manera dosis-dependiente los niveles de PAI-I.
- Por último, en otro estudio se demostró que el bloqueo selectivo de receptores AT1 de la angiotensina producía efecto de "barrido" de los radicales libres del oxígeno, además de modificación de la estructura del colesterol-LDL e inhibición de la prostaciclina, dando como efecto neto, al menos "in-vitro", un potencial antiaterogénico por los BRAT (Zhang H, *Cardiovascular Research*, 44: 215, 1999).

## BRAT EN INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA (IRC) LA EVIDENCIA

La insuficiencia renal crónica es el estado terminal de muchas patologías que incluyen la nefropatía diabética, la glomerulonefrosclerosis hipertensiva, las glomerulopatías de todos los tipos, las nefropatías tóxicas, etc. Constituyen la principal causa de muerte de los diabéticos, una causa importante de mortalidad de individuos hipertensos y además conllevan una morbilidad muy alta durante muchos años, así como unos costos enormes para los sistemas de salud en todo el mundo. Se ha demostrado por largos años que un juicioso y estricto cumplimiento del tratamiento antihipertensivo es la mejor manera de retrasar la llegada a procedimientos dialíticos terapéuticos con elevados costos económicos y de vida de los pacientes.

A continuación se citan unos cuantos estudios pequeños con BRAT en los que se demuestra su papel benéfico en individuos con insuficiencia renal crónica y por último un comentario sobre grandes estudios que se están llevando a cabo actualmente para su publicación o que hace pocas semanas se han publicado y que constituyen una evidencia aún más contundente.

- En un estudio muy reciente publicado en Junio de 2001, se escogieron pacientes hipertensos con insuficiencia renal crónica con proteinuria moderada que venían manejándose con lisinopril y se les adicionó 50 mg/día de losartan a dicho tratamiento. La respuesta fue un incremento significativo de la tasa de filtración glomerular, pero no se documentó efecto adicional sobre la proteinuria. El estudio sugiere que el bloqueo del receptor AT1 es más sensible y precoz para los cambios hemodinámicos renales, así como para los cambios neurohumorales. Adicionalmente, se encontró un significativo y benéfico efecto uricosúrico (Agarwal R, *Kidney International*, 59(6): 2282-2289, Jun 2001).
- Uno de los primeros estudios de seguridad de eprosartan con 200 mg/día en hipertensos con insuficiencia renal y en hipertensos con función renal normal demostró un excelente perfil de seguridad en las pruebas de función renal sin necesidad de reajustar dosis (*Journal of Clinical Pharmacology*, 38(2): 129-137, Feb 1998).
- Igualmente, en términos de seguridad farmacológica, un estudio con telmisartan a dosis de 120 mg/día en

individuos urémicos manejados con Diálisis Peritoneal Ambulatoria Continua (CAPD) corroboró su seguridad plena (Stangier J, *Journal of Clinical Pharmacology*, 40(12): 1365-1372, Dec 2000).

- En el estudio VAL-K (VALsartan – K in Chronic Renal Insuficiencia: Valsartan y K+ en falla renal crónica) se comparó valsartan con lisinopril en individuos con insuficiencia renal definida como filtración glomerular menor de 60 ml/min. para evaluar el comportamiento del potasio. Se encontró menor hiperkaliemia en los pacientes con el BRAT que en los pacientes con el IECA (27).
- Varios estudios multicéntricos han demostrado no solo el excelente perfil de seguridad de los BRAT sino su efecto benéfico en términos de la función renal; sin embargo, se insiste en tener las precauciones necesarias y la vigilancia clínica y de laboratorio en sujetos hipertensos con estenosis de arteria renal y en aquellos con depleción de volumen. Estas afirmaciones pueden ser consultadas en: *American Journal of Kidney Diseases*, 36(49): 837, Oct. 2000, así como en *Journal of Cardiovascular Pharmacology*, 33 (Suppl 1): s37-s40, 1999, y en *Postgraduate Medicine*, 109 (4), April 2001. Una muy reciente publicación de Burgess E. revisa los efectos renales de los antagonistas de los receptores AT1 de la angiotensina II (*Blood Press* 10(Suppl 1): 17-20, 2001).
- Los estudios IDNT y el IRMA-II citados y analizados en sus resultados anteriormente (25,26) han marcado un hito en términos de evitar la progresión de la nefropatía y de la mortalidad comparando irbesartan frente a amlodipino.
- Otros dos estudios multicéntricos doble-ciego, aleatorizados se encuentran en curso y serán publicados en los próximos meses. Pretenden demostrar la seguridad de los BRAT y su efecto nefroprotector a largo plazo al prevenir las consecuencias deletéreas de los niveles excesivos de angiotensina II. Son ellos: ABCD (Appropriate Blood Pressure Control in Diabetes with Valsartan: control adecuado de la presión arterial en diabéticos con valsartan) y el LORPS (Losartan Renal Protection Study: estudio de protección renal con losartan) (28).

El Cuadro 5 resume los aspectos de la intervención terapéutica comparativa entre los IECA y los BRAT y su utilización conjunta en el curso y la progresión de la nefropatía diabética.

Obsérvese en las abscisas la Tasa de Filtración Glomerular (TFG) y en las ordenadas el periodo de sobrevida en término de años de un individuo con falla renal crónica. Es fácil apreciar que sin tratamiento farmacológico específico de la nefropatía, la TFG decae de manera lineal y en pocos años ha llevado al paciente a la insuficiencia renal crónica terminal. Se puede observar también que con los IECA se modifica la curva, prolongándose en varios años la sobrevida; sin embargo, la intervención con los BRAT o SARTAN no solamente retarda el descenso de la función renal sino que aumenta la sobrevida en término de varios años, particularmente cuando se usan estos agentes conjuntamente con los IECA.

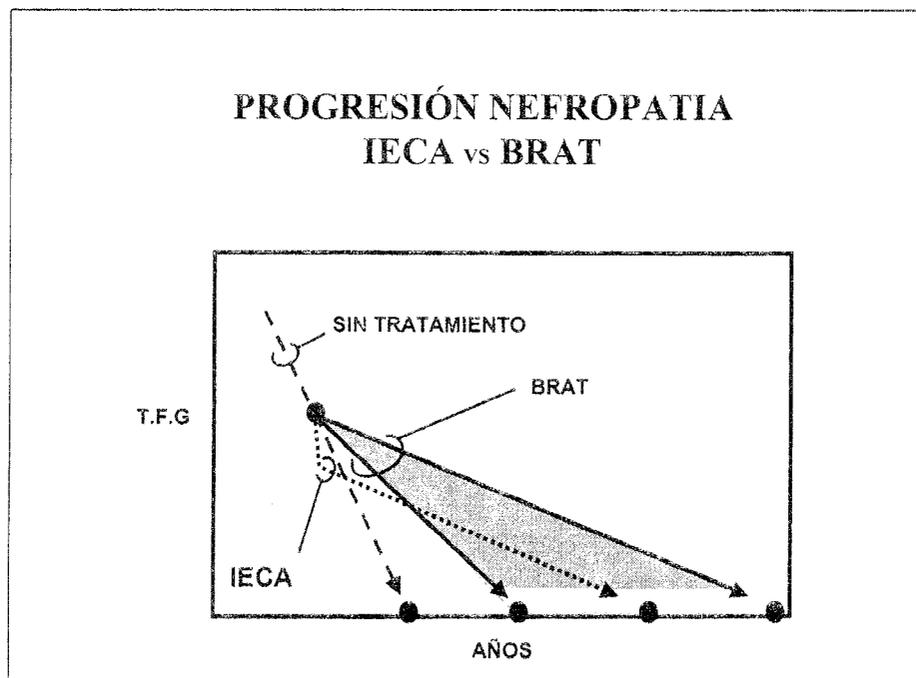
### BRAT EN POST-INFARTO MIOCÁRDICO LA EVIDENCIA

Es bien conocido cómo la mejoría en la sobrevida a un evento coronario agudo, tipo Infarto Agudo de Miocardio (IAM) en los últimos treinta años se ha debido a varios factores: la oportuna atención prehospitalaria, el desarrollo de unidades de cuidados coronarios, el mejor co-

nocimiento de la placa ateromatosa y la disfunción endotelial, la temprana revascularización miocárdica percutánea y quirúrgica, la utilización de agentes antiarrítmicos, de antiagregantes plaquetarios, de agentes trombolíticos, de anticoagulantes, de betabloqueadores, de IECA, etc. Después de un evento isquémico miocárdico sobreviene una etapa de remodelación ventricular, de disfunción ventricular con insuficiencia cardíaca y finalmente la muerte.

Cualquier intervención que revierta o retrase la llegada a esta etapa final del denominado "continuum cardiovascular" tendrá un efecto en la sobrevida que cause un impacto importante. Los IECA han demostrado efectos benéficos en el post-IMA, particularmente en términos de sobrevida por insuficiencia cardíaca post-IMA, como se dejó claro al principio de esta revisión con los estudios citados: CONSENSUS, V-HeFT-I, SOLVD y el SAVE (9).

- Sin embargo, el estudio que mejor demostrará el impacto estará listo para su publicación en el año 2002. Se trata del estudio VALIANT (VALsartan In Acute



**Cuadro 5.** Progresión de la nefropatía y la intervención terapéutica con IECA y BRAT

Myocardial infarction Trial: estudio de valsartan en Infarto Agudo del Miocardio). El pasado 17 de mayo de 2001 se terminó de reclutar el último de los pacientes. En este estudio multicéntrico, aleatorio, doble-ciego en 14.500 pacientes se comparan los resultados con valsartan, con captopril solo y con captopril + valsartan iniciados tempranamente en el curso del evento isquémico agudo, teniendo como punto primario todas las causas de mortalidad. Para mayor ilustración en el diseño metodológico del estudio se remite al lector a: Pfeffer MA, American Heart Journal 139(1): s23-s28, Jan 2001.

## BRAT Y CANCER INDICIOS DE EVIDENCIA

El conocimiento de la génesis de las neoplasias permanece siendo aún un desafío a la investigación médica y de biología molecular. Un estudio retrospectivo (Lever et al "Do inhibitors of Angiotensin-I-Converting enzyme protect against risk of cancer?"- Lancet 1998; 352: 179-184) ha planteado resultados serios e inquietantes en el sentido que los pacientes que recibían IECA tuvieron un riesgo reducido de cáncer. Se ha especulado que debido a que la angiotensina II estimula la expresión de protooncogenes como el c-fos y c-jun, así como la neovascularización para el crecimiento tumoral y estimula también factores de crecimiento como el TGF- $\beta$ 1, el factor de crecimiento derivado de las plaquetas y el factor básico de crecimiento de los fibroblastos y la replicación celular mediada por receptores AT1, el bloqueo de este sistema por los BRAT reduciría por consiguiente el riesgo de cáncer. Estos resultados parciales, pero prometedores deberán ser complementados con investigaciones más profundas a futuro.

## CONCLUSIÓN

Los agentes Bloqueadores Selectivos de los Receptores de Angiotensina II, conocidos como SARTAN y como BRAT son medicamentos seguros y efectivos en diferentes patologías cardiovasculares como hipertensión arterial, insuficiencia cardíaca de origen hipertensivo e isquémico, nefropatía diabética y disfunción endotelial, entre otras, como se ha podido evaluar en la presente revisión de medicina basada en la evidencia.

## BIBLIOGRAFÍA:

1. **Ito H, Hirata Y, Adachi S et al.** Endothelin-1 is an autocrine/paracrine factor in the mechanism of AngiotensinII-induced hypertrophy in cultured rat cardiomyocytes. *J Clin Invest* 92(1): 398-402, Jul 1993.
2. **Tummala PE, Chen XL, Sundell et al.** Angiotensin II induces vascular cell adhesion molecule-1 expression in rat vasculature: A potential link between the Renin-Angiotensin System and atherosclerosis. *Circulation* 100(11): 1223-1229, Sept 14 1999.
3. **Rajagopalan S, Kurz S, Munzel T, Tarpey M, Freeman BA, Griedling KK, Harrison DG.** Angiotensin II-mediated hypertension in the rat increases vascular superoxide production via membrane NADH/NADPH oxidase activation. Contribution to alterations of vasomotor tone. *J Clin Invest* 97(8):1916-1923, April 15 1996.
4. **Sironi L, Calvio AM, Arnaboldi L, Parolari A, deGasparo M, Tremoli E, Mussoni L.** Effect of Valsartan on angiotensin II-induced plasminogen activator inhibitor-1 biosynthesis in arterial smooth muscle cells. *Hypertension* 37(3): 961-966, Mar 2001.
5. **Weir MR, Dzau VJ.** The renin-angiotensin-aldosterone system: a specific target for hypertension management. *Am J Hypert* 12 (12, Part 3): s205-s213, Dec 1999.
6. **McConnaughey MM, McConnaughey JS, Ingenito AJ.** Practical considerations of the Pharmacology of angiotensin receptor blockers *J Clin Pharmacol* 39(6): 547-559, Jun 1999.
7. **Parmley WW.** Evolution of Angiotensin-converting enzyme inhibition in hypertension, heart failure, and vascular protection *Am J Med*, 105 (1A): s27-s31, Jul 6 1998.
8. **Israili ZH.** Clinical Pharmacokinetics of Angiotensin II (AT1) receptor blockers in Hypertension *J Hum Hypert* 14 (Suppl 1): s73-s86, April 2000.
9. **Himmelman A, Keinanen-Kiukaanniemi S, Wester A et al** Third International Symposium on Angiotensin II Antagonism-2000. The effect duration of Candesartan cilexetil once daily, in comparison with Enalapril once daily, in patients with mild to moderate Hypertension. *Blood Press*; 10(1):43-51, 2001.
10. **Conlin PR, Spence JD, et al.** Angiotensin II Antagonists in the Treatment of Hypertension: More similarities than Differences. *J Clin Hypert*, 2(4): 253-257, 2000.
11. **Dahlof B, Devereaux RB, Julius S et al.** Characteristics of 9.184 patients with left ventricular hypertrophy: The LIFE Study. Losartan Intervention For End-point

- Reduction in Hypertension. *Hypertension* 32(6): 989-997, Dec 1998.
12. **Mann J, Julius S.** The Valsartan Antihypertensive Long-Term Use Evaluation (VALUE) trial of cardiovascular events in Hypertension. Rationale and Design. *Blood Press* 7(3): 176-183, Nov 1998.
  13. **Hansson L, Lithell H, Skoog et al.** Study on Cognition and Prognosis in Elderly Patients (SCOPE). Baseline characteristics. *Blood Press* 9 (2-3): 146-151, 2000.
  14. **Kloner RA, Weinberger M, Pool JL, et al.** Comparative effects of Candesartan and Amlodipine in patients with mild systemic hypertension. Comparison of candesartan and Amlodipine for Safety, Tolerability and Efficacy (CASTLE) Study Investigators *Am J Cardiol* 2001 Mar 15; 87(6): 727-731.
  15. **Mimmermann A, et al.** The Effect duration of Candesartan Cilexetil once daily, in comparison with Enalapril once daily, in patients with mild to moderate Hypertension- EFFECT Study. *Blood Pressure*, 10(1): 43-51, 2001.
  16. **Joerg Hasford et al.** Maintaining Blood pressure control. Focus on the Irbesartan Compliance Evaluation – ICE Study. [www.sanofi-synthelabo.co.za/cug/html/aiira3.html](http://www.sanofi-synthelabo.co.za/cug/html/aiira3.html)
  17. **Hernández-Hernández R, Velasco M, Armas-Hernandez MJ, Armas-Padilla MC** Angiotensin II receptor antagonists in Arterial Hypertension. *Journal of Hum Hypertension* 2000 April; 14 (Suppl 1):S69-S72.
  18. **Pitt B, Poole-Wilson PA, Segal R, Martinez FA, Dickstein K, Camm AJ et al** Effect of Losartan compared with Captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: randomised trial-The Losartan Heart Failure Survival Study – ELITE-II. *Lancet* 355(9215): 1582-1587, May 6 2000.
  19. **Cohn JN et al.** Valsartan in Heart failure trial (ValHeFT). *J of Card Failure* 5:155-160; 1999.
  20. **Swedberg K et al.** Exploring new treatment Strategies in heart Failure. *Blood Press* (Suppl); 1:44-48, 2000.
  21. **Dickstein K, Kjekshus J.** Comparison of baseline data, initial course, and management Losartan v/s Captopril following acute myocardial infarction (The OPTIMAAL Trial). OPTIMAAL Trial Steering Committee and Investigators. Optimal Trial in Myocardial Infarction with the Angiotensin II Antagonist Losartan. *Am J Cardiol* 87(6); 766-771. Mar 15 2001.
  22. **Parker AB, Azevedo ER, Baird MG et al.** ARCTIC: Assessing response patients with congestive heart failure with Telmisartan: a multicentre dose-ranging study in Canada. *Am Heart J*, 138(5):843, Nov 1999.
  23. **Murdoch DR., McDonagh TA, Farmer R, et al.** ADEPT: Addition of the AT1 receptor antagonist Eprosartan to ACE inhibition therapy in chronic heart failure trial: hemodynamic and neurohumoral effects. *Am Heart J*, 141(5):800-807, May 2001.
  24. **Gansevoort RT et al.** Is the antiproteinuric effect of ACE inhibition mediated by interference in the Renin-Angiotensin system?. *Kidney Int*, 45:861-867, Mar 1994.
  25. **Rodby RA, Rohde RD, Clarke WR, et al.** The Irbesartan type-2 Diabetic nephropathy Trial (IDNT): Study design and baseline patient characteristics. For the Collaborative Study Group. *Nephrol Dial Transp*; 15(4):487-497; 2000 April.
  26. **Coats AJ.** Angiotensin receptor blockers. Finally the evidence is coming in IDNT and RENAAL. *Int J Cardiol*. 79(2-3): 99-102; 2001 July.
  27. **Bakris GL, Siomos M, Richardson D, Janssen I et al.** ACE Inhibition of angiotensin receptor blockade: impact on potassium in renal failure. VAL-K Study Group. *Kidney Int* 58(5): 2084-2092, Nov 2000.
  28. **Toto R.** Angiotensin II Subtype 1 receptor blockers and renal function *Arch Int Med*, 161(12): 1492-1499, June 2001.

### Correspondencia:

Alonso Ruíz Perea  
Departamento de Medicina Interna,  
Hospital Universitario San José. Carrera 6 No. 9N-02,  
Popayán, Colombia. email: [alruiz@caucanet.net.co](mailto:alruiz@caucanet.net.co)