

TRABAJOS DE REVISION

Unidad de Cuidados Intermedios
Hospital Universitario "Calixto García"
Ciudad de La Habana



ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES DE LA ANGIOTENSINA-II: REVISION DE ESTUDIOS MULTICENTRICOS

Dra. Verónica González García,¹ Dr. Luis Manuel Fernández Machín,² Dr. Antonio Ruibal León³ y Dra. Miriam Hernández Iglesias.⁴

RESUMEN

Se realizó una revisión bibliográfica de los antagonistas de los receptores de la angiotensina-II. Encontramos que los antagonistas de los receptores de la angiotensina-II influyen de forma favorable en la morbilidad y mortalidad de los pacientes con insuficiencia cardiaca y resultan tan efectivos en el tratamiento de la hipertensión como cualquier otra droga antihipertensiva, además de poseer efectos nefroprotectores. Son bien tolerados. Cuando se les compara con los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, son tan efectivos como estos, pero no los superan, por lo que constituyen una alternativa terapéutica para pacientes intolerantes a los mismos.

Palabras claves: antagonistas de los receptores de la angiotensina-II, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina-II, estudios multicéntricos.

¹ Especialista de II grado en Medicina Interna. Diplomada en Medicina Intensiva. Profesora Asistente.

² Especialista de II grado en Medicina Interna. Profesor Auxiliar.

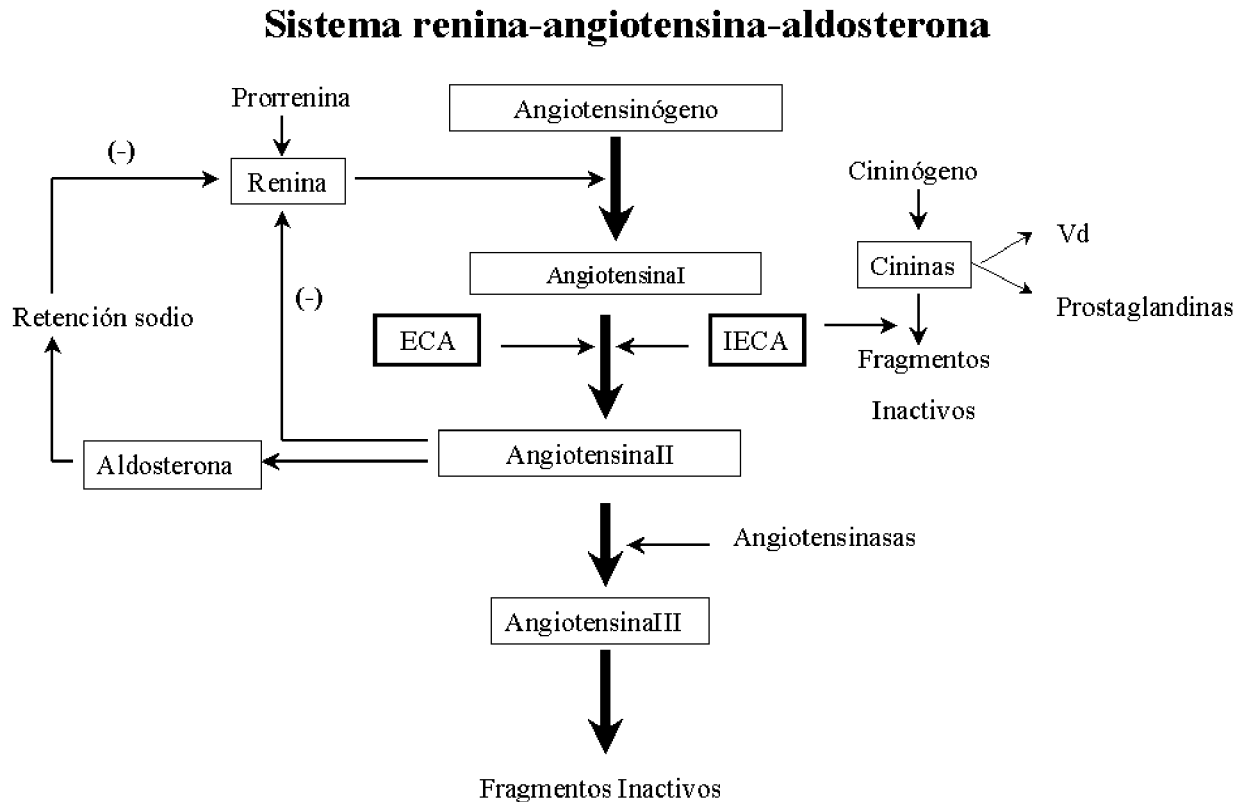
³ Especialista de II grado en Medicina Interna y en Medicina Intensiva y Emergencias. Profesor Auxiliar.

⁴ Especialista de I grado en Medicina Interna. Diplomado en Medicina Intensiva. Profesor Instructor.

ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES DE LA ANGIOTENSINA-II

El sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRA), es un elemento importante en la regulación hemodinámica, así como en la de líquidos y electrolitos.^{1,2} (figura 1)

La actividad enzimática de tipo renina, se descubrió hace más de 30 años en tejidos como pared arterial, útero y glándulas salivales. Hoy se conoce que la renina también se encuentra presente en la célula endotelial vascular, cerebro, miocardio, entre otros. Es posible que la renina o la angiotensina II (A-II) obtenidas del plasma, o de hecho, la A-II secretada por células musculares lisas del endotelio vascular, intervengan en la regulación del tono vascular. La existencia de sistemas locales de renina angiotensina, podría explicar las denominadas “actividades de inhibidores de la enzima convertidora no mediados por renina”. Los efectos inhibidores de esta enzima son proporcionales a la concentración de renina en el ambiente del plasma, pero está comprobado que no son los efectos a largo plazo.³⁻⁶



Vd- vasodilatadoras

IECA- inhibidores de la ECA.

ECA- enzima convertidora de angiotensina.

Para que la A-II produzca sus efectos, se une a un receptor. La A-II, produce un número de efectos en el cuerpo; constricción de vasos sanguíneos, incremento de la retención de sal y agua, activación del sistema nervioso simpático, estimula la fibrosis

de vasos sanguíneos y corazón y promueve el crecimiento de las células cardíacas, entre otros.⁷ La inducción de hipertrofia de músculo liso vascular y del miocardio, se atribuye a alteraciones estructurales en el órgano afectado y puede ser muy importante en la patogénesis de la enfermedad cardíaca crónica hipertensiva. También está envuelta en el proceso aterosclerótico y en el remodelado y reparación del miocardio después de un infarto miocárdico (IM) Además es un importante contribuidor de la activación neurohormonal que resulta deletérea en la insuficiencia cardíaca (IC).

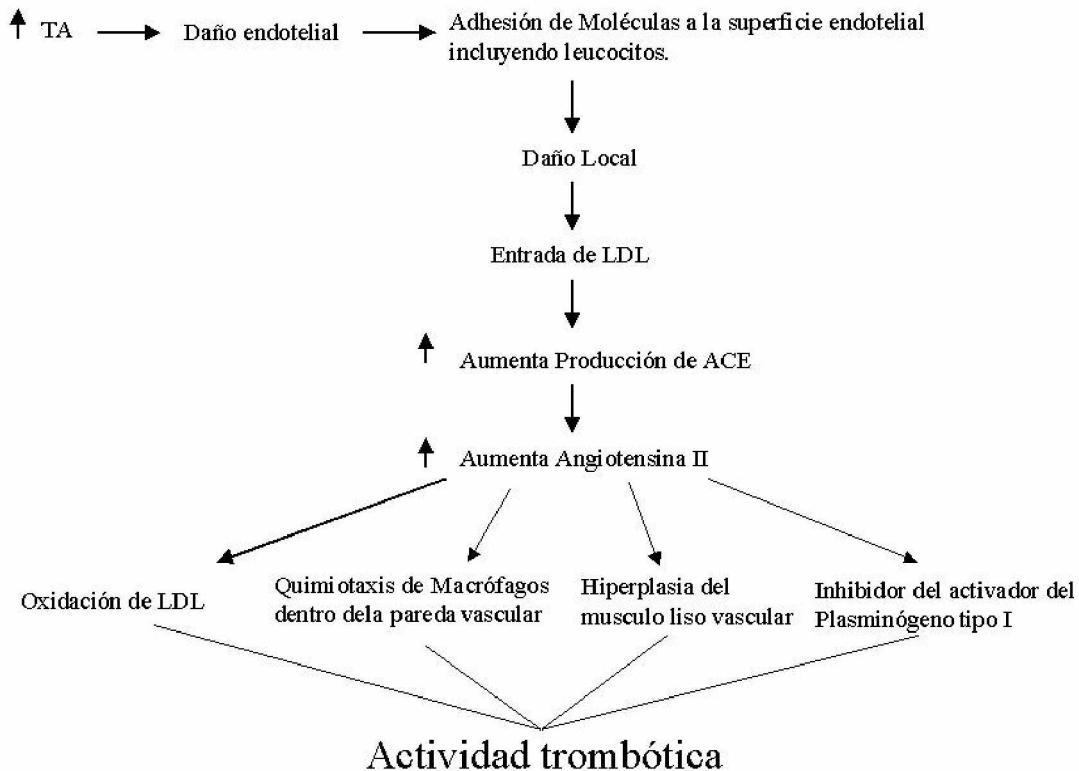
El remodelado ocurre después de:

1. Muerte celular por isquemia, tóxicos e inflamación. Ej: IM.
2. Sobrecarga hemodinámica del miocardio. Ej: estenosis aórtica.

El remodelado puede ocurrir como respuesta inicial de hipertrofia de miocitos viables, lo cual ayuda a mantener el volumen sistólico y el gasto cardíaco. Si la hipertrofia del miocito no puede soportar el volumen sistólico o la tensión de la pared, el ventrículo izquierdo (VI) comienza a fallar. Estos cambios (remodelado ventricular), son inicialmente adaptaciones que ayudan a preservar la función y mantener la presión del VI y el volumen sistólico, si el proceso de remodelado continúa, puede conducir a posterior dilatación e hipertrofia, declinando la función sistólica y diastólica y clínicamente sobreviene la IC.⁸ (figura 2)

ANGIOTENSINA II Y ATEROSCLEROSIS

Fig 2



A-II y Aterosclerosis

La A-II está envuelta en la patogénesis de la hipertensión arterial (HTA), daño de órgano diana, hipertrofia de VI (HVI), IC, e insuficiencia renal (IR). Es esencial en la fisiopatología de la aterosclerosis.

BENEFICIOS DE INHIBIR EL SRA

Sobre el corazón:

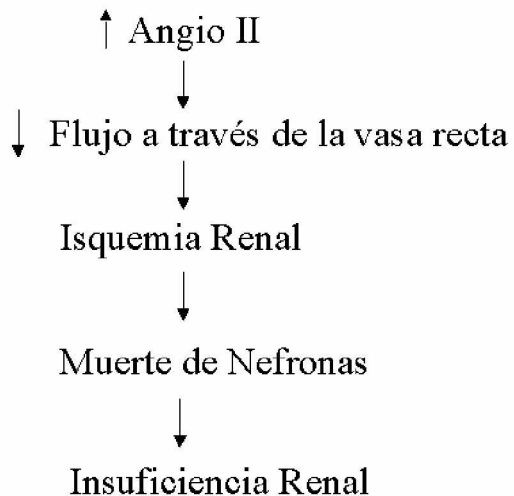
Inhibiendo el SRA, disminuye la hipertrofia independientemente del descenso de la tensión arterial (TA), y también tiene efecto cardioprotector y propiedades cardioreparativas que afectan el desarrollo de fibrosis patológicas, lo cual afecta la circulación de la arteria coronaria, la rigidez miocárdica y arritmogénesis. Los eventos isquémicos se afectan por varios mecanismos:

1. Disminuye la rigidez de la pared coronaria.
2. Protección endotelial.
3. Mejoría de la reserva coronaria.
4. Disminuye la agregación plaquetaria.

Sobre el riñón:

La A-II constriñe las arteriolas aferente y eferente y afecta directamente la excreción de sodio y bicarbonato, además controla la función de la célula mesangial y la liberación de renina. El principal factor que controla la hemodinámica renal es la presión arterial sistémica y la resistencia de las arteriolas aferente y eferente. Las prostaglandinas y la A-II, son los principales determinantes de la resistencia arteriolar renal. Las prostaglandinas son potentes vasodilatadores de las arteriolas aferentes y eferentes. La A-II es un potente constrictor de la arteriola eferente y menos de la aferente. El bloqueo del SRA tiene varias ventajas en la función renal, su inhibición dilata las arterias y disminuye la presión arterial sistémica. En los riñones, la disminución de la resistencia en la arteriola eferente, mas baja que la presión intraglomerular, resulta en una disminución de la excreción de albúmina con lo que disminuye la progresión de la IR crónica.⁹ (figura 3)

ANGIO II Y ENFERMEDAD RENAL



En 1980, los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA), mostraron ser altamente efectivos en el alivio de los síntomas y mejoría de los índices hemodinámicos y la tolerancia al ejercicio en pacientes con IC.¹⁰ El beneficio hemodinámico y la reducción de la mortalidad que se logra con estas drogas ha sido atribuida a la reducción de los niveles de A-II. Sin embargo esta supresión a largo plazo puede no ser mantenida. Existen grandes evidencias de vías alternativas para la conversión de angiotensina I en A-II, incluyendo vías químicas que pudieran restaurar los niveles pretratamiento o incluso mayores, durante la terapia a largo plazo. Este fenómeno, conocido como fenómeno de escape de A-II se debe a la existencia de enzimas como la quimasa, catepsina 6 y quimostatina, que pueden formar A-II a partir del angiotensinógeno y otros sustratos peptídicos. Este modo de generación de A-II es independiente de la enzima convertidora de la angiotensina (ACE) y puede sobrerregularse con la inhibición de ésta enzima, desconociéndose por qué ocurre. A pesar de fuertes evidencias que soportan el concepto de escape de A-II en la IC, el escape para la reducción del efecto de los IECA en la TA no ha sido descrito. Si el escape de A-II es evidente en la práctica clínica, no es sobre la base de pérdida de control de la TA, sino que esta pudiera ser consecuencia de protección tisular subóptima.¹¹⁻¹⁵

Muchos pacientes son intolerantes a los IECA, lo cual ha sido atribuido en parte a la acumulación de bradiquinina.^{16, 17}

Los IECA son la piedra angular del tratamiento de la HTA y la IC y también son usados regularmente en la prevención de la nefropatía diabética, o limitan su progresión. Aunque son medicamentos seguros, tienen varias limitaciones que condujeron al desarrollo de los antagonistas de los receptores de la A-II (ARA). Los ARA, bloquean directamente el receptor AT1 de la A-II, sin que se produzca acúmulos de bradiquinina, por lo que estas drogas deben proveer beneficios similares a los IECA en el bloqueo de los peligrosos efectos de la A-II, con pocos efectos secundarios. El bloqueo directo de los receptores AT1 bloquea la A-II, independientemente de si se genera por la vía

de la ECA o por otra vía y permite la estimulación de receptores AT2, lo cual pudiera teóricamente prevenir el remodelado ventricular asociado a la progresión de la IC. Los ARA pueden ofrecer una inhibición más completa de la A-II que los IECA, además pudieran tener mayores beneficios clínicos que estos en pacientes con IC. Algunos estudios plantean ventajas con la combinación de IECA y ARA, en la terapéutica de la IC. Los ARA pueden ejercer efectos protectores en la nefropatía diabética, ofrecen una alternativa en el manejo de HTA, especialmente en los intolerantes a los IECA. No obstante, los IECA, continúan siendo las drogas de elección para pacientes con IC, disfunción del VI post infarto del miocardio (IM) y nefropatía diabética.⁹

Pylypchuck¹⁸ demostró que ARA ofrecen una alternativa para pacientes que presentan tos mientras toman IECA, pues ellos no afectan el metabolismo de las cininas, sin embargo su rol en el caso de pacientes que han presentado angioedema con IECA no es bien conocido, debe ser estudiado, por lo que en estos casos debe iniciarse el tratamiento con ARA cautelosamente. La selectividad de los ARA puede ser considerada una limitación, pues los receptores tipo 2 quedan no bloqueados y no protegidos.

Se conocen seis ARA: Losartan, Valsartan, Irbesartan, Candesartan, Eprosartan y Telmisartan.

Los ARA, incluyen derivados imidazólicos con estructura bifeniltetrazole, excepto Eprosartan. Los IECA y los ARA controlan la HTA tan bien como las drogas antihipertensivas. Los IECA disminuyen la incidencia de Stroke, revierten la hipertrofia del VI y mejoran la sintomatología de la IC y la mortalidad y disminuye la progresión de enfermedad glomerular renal. Los ARA revierten la hipertrofia del VI, también mejoran la sintomatología y la mortalidad, disminuye la ocurrencia de enfermedad vascular aterosclerótica y enlentece la progresión de IR en diabéticos tipo 2 con nefropatía. Los IECA y los ARA, deben considerarse como drogas de primera línea en la HTA.¹⁹

Con respecto a la IC, los ARA son efectivos y bien tolerados, pero no hay estudios que demuestren convincentemente la disminución de la mortalidad con su uso, aunque se ha visto que reducen las hospitalizaciones por IC, claramente se requieren nuevos estudios²⁰. En las guías publicadas recientemente, se recomienda que no deban usarse como terapia de primera línea para la IC en cualquier estadio, reservándose para pacientes que no toleran los IECA, por severa tos o angioedema. Algunos estudios han demostrado que los ARA son tan eficaces como los IECA, pero no superiores.²¹⁻²³

Varios estudios se han realizado en diferentes líneas:

1. Directamente comparados con IECA.
2. Adición a pacientes que ya estaban recibiendo IECA.
3. En pacientes intolerantes a IECA.
4. En pacientes con síntomas de IC y FE normal.

ESTUDIOS MULTICÉNTRICOS

Se realiza un estudio randomizado de Candesartan cilexetil en el tratamiento de pacientes con IC, con historia de intolerancia a los IECA, y se encontró que esta droga fue bien tolerada por esta población¹⁶. El estudio incluyó un total de 270 pacientes portadores de IC, con una fracción de eyección (FE) menor de 35% e historia de abandono de tratamiento con IECA por intolerancia; 179 pacientes fueron designados para recibir Candesartan en una dosis inicial de 4 mg /día, la cual se fue incrementando hasta 16 mg según la tolerancia por un período de 12 semanas y un total de 91 pacientes recibieron placebo. El objetivo primario era determinar la tolerancia de Candesartan en intolerantes a los IECA. Los resultados fueron los siguientes:

- La dosis tope de 16 mg/día fue posible en 69% de los pacientes.
- La frecuencia de muerte y morbilidad no fue significativamente diferente entre Candesartan y placebo.
- La mortalidad con Candesartan fue 3.4% en tanto fue 3.3% con placebo.
- Empeoramiento de la IC: 8.4% Candesartan; 13.2% placebo.
- IM-2.8% Candesartan; 5 % placebo.
- Hospitalización por cualquier causa: 12.8% Candesartan; 18.7% placebo.
- Muerte por IC- 11.7% Candesartan; 14.3% placebo.

Conclusiones. Candesartan fue bien tolerado por esta población.

STRETCH: síntomas, tolerancia y respuesta al ejercicio de Candesartan en IC.²⁴

Se estudiaron un total de 844 pacientes, con IC clase funcional II-III NYHA y una FE entre 30 y 40 %. La droga utilizada fue el Candesartan a las dosis de 4 mg (208 pacientes), 8 mg (212 pacientes) y 16 mg (213 pacientes) por un período de 4 semanas, 211 pacientes recibieron placebo. El objetivo primario era conocer la capacidad al ejercicio.

Resultados: aumento estadísticamente significativo de la capacidad al ejercicio en el grupo de 16 mg. La mejoría se relacionó con la dosis.

Fue estadísticamente significativo la mejoría de la disnea y fatiga, con tendencia hacia la mejoría de la clase funcional.

Conclusiones: Candesartan demostró mejoría significativa en la tolerancia al ejercicio, índice cardiotorácico y síntomas y signos de IC y fue bien tolerado.¹⁶

SPICE: estudio de pacientes intolerantes a IECA.²⁰

Se estudiaron un total de 270 pacientes intolerantes a los IECA, con IC clase funcional II-IV NYHA y una FE menor de 35%. La droga utilizada fue Candesartan 4 mg y hasta 16 mg por un período de 12 semanas. El objetivo primario era ver la tolerabilidad.

Resultados: No hubo diferencias significativas en eventos cardiovasculares mayores y clase funcional NYHA.

Otros estudios enfocaron sus objetivos hacia la superioridad de los ARA sobre los IECA.

ELITE: evaluación de Losartan en el paciente anciano.²⁵

Se estudiaron un total de 722 pacientes mayores de 65 años con IC clase II-IV NYHA y una FE menor de 40%. Las drogas utilizadas fueron: Losartan y Captopril. El objetivo primario era conocer la tolerabilidad de Losartan, con respecto a: función renal, hipotensión, aparición de tos, hiperpotasemia, muerte y/u hospitalización por IC.

Resultados: Losartan fue bien tolerado. No hubo diferencias estadísticamente significativas con respecto a la ocurrencia de disfunción renal persistente, hiperpotasemia, hipotensión, y muerte y/o hospitalización por IC. La tos, menos frecuente, fue estadísticamente significativa. Fuera de los objetivos se encontró que Losartan disminuyó la mortalidad de cualquier causa significativamente menos que Captopril.

Partiendo de estos resultados, se realiza el estudio ELITE II, para confirmar si Losartan es superior a Captopril en reducir la mortalidad y si es mejor tolerado.

ELITE II: estudio de Losartan en la supervivencia de IC.²⁶

Se estudiaron 3152 pacientes, de 60 años o más, con una FE menor o igual a 40%. Las drogas utilizadas fueron Losartan y Captopril por un período de 555 días. El objetivo primario fue determinar la mortalidad de cualquier causa, la muerte súbita y/o arresto cardíaco resucitado y la admisión hospitalaria por IC.

Resultados: la mortalidad de cualquier causa en el grupo Losartan fue 17.7% siendo en el grupo Captopril-15.9%, diferencia no significativa estadísticamente. Tampoco la hubo en cuanto a resucitación por arresto cardíaco y/o muerte súbita por IC. Losartan fue mejor tolerado, sólo 9.7% abandonó el tratamiento por efectos adversos (9.7 vs 14.7%).

Conclusiones: Losartan no fue superior a Captopril.

La adición de ARA a IECA puede tener efecto aditivo.

RESOLV: evaluación randomizada de estrategias para la disfunción de VI.^{19, 20}

Se estudiaron un total de 768 pacientes con IC clase funcional II- IV NYHA y una FE menor de 40%. Las drogas utilizadas fueron: Candesartan- 4, 8 y 16 mg; Enalapril-20 mg y Candesartan-4 mg u 8 mg más Enalapril-20 mg.

Los objetivos primarios fueron: conocer la distancia recorrida en 6 min, FE, volumen ventricular, niveles neurohormonales, calidad de vida y clase funcional NYHA.

Resultados: no hubo diferencias estadísticamente significativas en la distancia recorrida en 6 minutos, clase funcional, calidad de vida.

Grupo Candesartan + Captopril: Aumento de los volúmenes sistólico y diastólico menores que en los grupos Enalapril solo o Candesartan solo.

La FE, aumenta en la terapia combinada, fundamentalmente a mayores dosis de Candesartan, también se obtiene mayor modulación de la actividad neurohormonal. No hubo diferencias estadísticamente significativas en la recuperación clínica.

Val-He FT: Valsartan en IC.²⁷

Se estudiaron un total de 5 010 pacientes con IC grado funcional II, III, IV NYHA el 93 % de los pacientes estaban recibiendo IECA, 35% Beta- bloqueadores.

La droga utilizada fue Valsartan. 2 511 pacientes a la dosis de 160 mg 2 veces al día y placebo; 2499 pacientes. El objetivo primario era conocer la mortalidad y morbilidad.

Resultados: la mortalidad fue igual en los dos grupos, la causa de muerte también fue igual.

Muerte súbita de causa cardiovascular: 262 en el grupo Valsartan, 125 en el grupo placebo.

Reducción estadísticamente significativa en el grupo Valsartan, 13.2% de reducción del riesgo, 24% de reducción de hospitalización por empeoramiento de la IC, 27.5% reducción de riesgo de hospitalización por IC, mejoría de la clase funcional NYHA- 23.1% con Valsartan.

Conclusiones: Valsartan fue bien tolerado

Los resultados de este estudio generaron dudas acerca de los pacientes que recibían triple terapia, lo que llevó a la realización de otro estudio:

CHARM: Candesartan en IC, valoración de mortalidad y morbilidad.²⁸

En este caso a los pacientes portadores de IC crónica, que ya recibían IECA y Beta-bloqueadores, se adicionó ARA (triple terapia). Una alternativa de CHARM, fue adicionar ARA en pacientes intolerantes a IECA. Se probó que Candesartan proveía efectos positivos sobre la mortalidad y eventos subsecuentes. Los resultados de CHARM con respecto a las dudas surgidas en Val-He FT en cuanto a la triple terapia demostraron que las mismas eran falsas. En las dos modalidades de CHARM, se demostró la eficacia de ARA.

Posteriormente surge la duda en cuanto a la efectividad de los ARA en pacientes post-infarto del miocardio (post IM) con disfunción del VI.

OPTIMAAL: ensayo óptimo en IM con antagonistas de la angiotensina II, Losartan.²⁹

Comparó un IECA (Captopril-150 mg), con ARA (Losartan- 50 mg), en pacientes con IMA y alto riesgo de insuficiencia. Al igual que ELITE II, sus resultados fueron controvertidos, Losartan no demostró beneficios en la supervivencia cuando se le comparó con IECA. (OPTIMAAL).

VALIANT: Valsartan, Captopril o ambos en IM complicado por IC, disfunción de VI o ambos.^{30, 31}

Se estudiaron un total de 14 808 pacientes alto riesgo, con evidencias clínicas y radiológicas de IC, disfunción del VI o ambas después de IMA. Las drogas utilizadas fueron Valsartan-160 mg, 2 veces al día, Captopril-50 mg 3 veces al día o ambos, Valsartan-80 mg 2 veces al día; Captopril 50 mg 3 veces al día. El objetivo primario fue conocer la mortalidad por cualquier causa.

Resultados: mortalidad Valsartan-19.9%, Captopril- 19.5%. Ambos: 19.3%.

Conclusiones: se demostró que Valsartan y Captopril fueron equivalentes en término de mortalidad global. Los efectos adversos fueron menos frecuentes con monoterapia, la combinación ocasionó más efectos adversos, sin mejoría de la supervivencia global.

Dado que las experiencias con ARA son menores, se prefiere el IECA como droga de primera línea en este grupo de pacientes y los ARA como alternativa en casos intolerantes a IECA.

Los IECA, son beneficiosos en diabéticos, sean o no hipertensos. En pacientes con nefropatía diabética con proteinuria, que usan insulina, inequívocamente, Captopril retarda la progresión de la IR, también previene la progresión de microalbuminuria a proteinuria. Este efecto también lo ejercen en los diabéticos tipo 2. Con respecto a los ARA, su rol en la IR está comenzando a investigarse, hay pocos estudios y sus resultados hablan a favor del efecto beneficioso. La generación de stress oxidativo, puede jugar una parte en el desarrollo de complicaciones diabéticas. Recientemente se ha demostrado que los pacientes con nefropatía diabética tienen una respuesta celular antioxidante defectuosa contra el stress oxidativo generado por hiperglicemia, que los predispone al daño del órgano. Dado este defecto, inhibiendo la generación de stress oxidativo puede ser particularmente ventajoso en pacientes con diabetes que son propensos al desarrollo de nefropatía. La angiotensina genera radicales libres, los IECA y Losartan e Irbesartan inhiben esta actividad, así se puede argumentar que estos últimos tienen efecto protector por sus propiedades indirectas antioxidantes.³²

IRMA-2: efecto de Irbesartan sobre el desarrollo de nefropatía diabética en pacientes diabéticos tipo 2.³³

Se estudiaron un total de 590 pacientes diabéticos tipo 2 con microalbuminuria, hipertensos. La droga utilizada fue Irbesartan 150 mg y 300 mg por años. El objetivo primario fue el tiempo para el debut de la nefropatía diabética (albuminuria persistente

en muestras nocturnas con una eliminación de albúmina mayor de 200 mcg/min y/o 30% mayor que el nivel basal).

Resultados:

	Pacientes	Albuminuria	TA promedio
Irbesartan-300 mg	194	10 (5,2 %)	141/83
Irbesartan-150 mg	195	19 (9.7%)	143/83
Placebo	201	30 (14.9%)	143/83

Los efectos adversos fueron menores en los grupos Irbesartan.

Conclusiones:

- Irbesartan es renoprotector, independientemente de la reducción de la TA en diabéticos tipo 2 con microalbuminuria.
- Irbesartan disminuye la excreción de albúmina.
- Irbesartan-300 mg-38%, significativamente.
- 150 mg-24%; menos en el grupo 150

La restauración de normoalbuminuria menor de 20 mcg/min, fue mas frecuente con altas dosis de Irbesartan:

Irbesartan-300 mg	34 %
Irbesartan-150 mg	24 %
Placebo	21 %

Los valores de hemoglobina glicosilada se incrementaron en el mismo rango en los 3 grupos.

Efectos adversos severos: Irbesartan-15.4%; placebo-22.8%.

Los eventos cardiovasculares no fatales fueron mas frecuentes en el grupo placebo: 8.7%, en comparación con Irbesartan 300 mg.³⁴

Otro estudio fue enfocado hacia los efectos de Irbesartan en pacientes con nefropatía debida a diabetes tipo 2 en pacientes que estaban tomando un bloqueador de los canales del calcio: Amlodipino.

Se estudiaron un total de 1 715 pacientes, hipertensos con nefropatía secundaria a diabetes tipo 2. La droga utilizada fue Irbesartan-300 mg/día, por un período de 2.6 años, Amlodipino-10 mg/día y placebo.

El objetivo primario era alcanzar cifras de TA 135/85 o menos en todos los grupos.

Se compararon los 3 grupos con respecto al tiempo en duplicarse la concentración de creatinina sérica, partiendo de los niveles basales, desarrollo de enfermedad renal en estadio final, muerte por cualquier causa.

Secundario: Aparición de enfermedad CV.

Resultados: TA-130/85

Irbesartan: 20% menor que con placebo y 23% menor que con Amlodipino.

Duplicación de los niveles séricos de creatinina.

Irbesartan: 33% menos que con placebo y 37% menos que con Amlodipino.

Irbesartan se asoció con menos riesgo relativo de desarrollar enfermedad renal en estadio final que fue 23% menor que con los otros dos grupos. Estas diferencias no se explican por diferencias en las cifras de TA alcanzadas. Los niveles séricos de creatinina se incrementaron 24% más lentamente en el grupo Irbesartan en comparación con placebo y 21% que Amlodipino. No hubo diferencias significativas en los porcentos de muerte por cualquier causa o en enfermedad CV.

Conclusiones: Irbesartan es efectivo en proteger contra la progresión de nefropatía debida a diabetes tipo 2, lo cual es independiente de la reducción de las cifras de TA.

NIDDM: efectos de Losartan sobre la función renal y cardiovascular en pacientes con diabetes tipo 2 y nefropatía.³⁵

Se estudiaron un total de 1 513 pacientes.

La droga utilizada fue Losartan: 50 mg/día y 100mg/día y placebo, conjuntamente con los antihipertensivos de base.

El objetivo primario fue conocer la duplicación de los niveles basales de creatinina sérica, enfermedad renal en estadio final, mortalidad.

El objetivo secundario conocer la morbilidad CV, proteinuria, progresión de la enfermedad renal.

Resultados: Losartan; Reducción de los niveles de creatinina, reducción del riesgo grupo Losartan: 16%.

Incidencia de la duplicación: Reducción del riesgo grupo Losartan: 25%.

Enfermedad renal en estadio final: Reducción del riesgo grupo Losartan.

No tuvo efecto sobre la mortalidad. Estos efectos fueron independientes del control de la TA. Tampoco sobre la morbilidad CV, aunque el número de ingresos por IC fue

significativamente menor en el grupo Losartan (reducción del riesgo 32%. Los niveles de proteinuria disminuyeron en 35% con Losartan.

Conclusiones: Losartan confiere beneficios significativos en pacientes diabéticos tipo 2 y es bien tolerado, independientemente del control de la TA.

CALM: Candesartan y Lisinopril para la microalbuminuria.³⁶

Se estudiaron un total de 199 pacientes con DM tipo 2 después de 12 semanas de monoterapia con Candesartan o Lisinopril.

La reducción en la orina de la albúmina y de la creatinina con la combinación de Candesartan (16 mg/día) y Lisinopril (20 mg/día) fue significativamente mayor que con la monoterapia: Candesartan 24%; Lisinopril 39%.

También los valores de TA fueron menores con la combinación.

A pesar de estos resultados, debe seguir investigándose.

Más recientemente el estudio LIFE (estudio de intervención de Losartan en reducción de la hipertensión), fue completado en pacientes asintomáticos con hipertensión e hipertrofia del VI en el electrocardiograma. Losartan disminuye la morbilidad CV y aumenta la supervivencia, también disminuye la incidencia de diabetes cuando se le comparó con el beta-bloqueador Atenolol. Esto pone en evidencia que los ARA son una alternativa razonable de los IECA.³⁷

1. Los antagonistas de los receptores de la A-II, tienen influencias favorables en los pacientes con insuficiencia cardíaca.
2. Son tan eficaces en el control de hipertensión arterial como cualquier otra droga antihipertensiva.
3. Previenen y/o revierten la nefropatía diabética.
4. No superan a los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina.
5. Constituyen una alternativa terapéutica en pacientes intolerantes a los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Garrison JC. Histamine, bradykinin, 5 hidroxtryptamine and their antagonist: Goodman Gilman's the pharmacological basic of the therapeutics. Ed. Mc Graw Hill 1991.749-63.
2. Juncos LI. Inhibidores de la enzima de conversión en: Rodicio JL, Romero JC, Ruilope LM, Tratado de hipertensión. Madrid: Fundación para el estudio de las enfermedades cardiovasculares 1993; 611-27.
3. Asaad MM, Antonaccio MJ: vascular wall renin in spontaneously hypertensive rats: Potential relevance to Hypertension maintenance and antihypertensive effect of captopril. Hypertension 1982; 4 : 487.

4. Dzau VJ: Implications of local angiotensin production in cardiovascular physiology and pharmacology. *Am J Cardiol* 1987; 59-59^a.
5. RE RN: Cellular biology of the renin angiotensin systems. *Arch Internal Med* 1984; 144: 2037-9.
6. Thurston HS , Wales JD. Blood pressure response of nephrectomized hypertensive rats to converting enzyme inhibitions: Evidence for persistent vascular renin activity. *Clin. Sci* 1977; 52-299.
7. Steven G.T. Angiotensin Receptor Blockers: *Circulation* 2003; 107: 215-16.
8. Rodgers JE, Patterson JH: Angiotensin II receptor Blockers: Clinical Relevance and Therapeutic Role. *Am J Health- Syst* 2001;58 (8): 671-83.
9. Maisch B. Ventricular remodeling. *Cardiology* 1996;87 (Supp 1):2-10.
10. González García VM, Fernández Machín LM, Ruibal León AJ, Duran Torres G. Inhibidores de la enzima convertora de angiotensina. Revisión de estudios multicéntricos. *Rev Cub Med* 2002; 41 (5).
11. Jay N. And Gianni T: A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker Valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001; 345 (23): 1667-75.
12. Baruch L, Anad I, Cohen IS, Ziesche S, Judd D, Cohn JN; Augmented short and long term hemodynamic and hormonal effects of an Angiotensin Receptor Blocker Added to Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor Therapy in Patients with Heart Failure. *Circulation* 1999; 99: 2658-64.
13. Urata H, Healy B, Stewart RW, Bumpus FM, Husain A. Angiotensin II- forming pathways in normal and failing human hearts *Cir Res* 1990; 66: 883-90.
14. Okunishi H, Oka Y, Shiota N, Kawamoto T, Song K, Miyazaki M. Marked species difference in the vascular angiotensin II formig pathways: human vs rodents, *Jpn J Pharmacol* 1993; 62: 207-10.
15. Balcells E, Meng QC, Johnson WH, Oparil S, Dell'Italia LJ. Angiotensin II formation from ACE and chymase in human and animal hearts: methods and spicies considerations. *Am J Physiol* 1997; 273: H 1769-74.
16. Granger CB, Ertl G, Kuch J, Maggioni AP, Mc Murray J, Raileau JL, Stevenson LW, Swedberg K, Young J,. Randomized trial of Candesartan cilexetil in the treatment of patients with congestive heart failure and history of intolerance to angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Am Heart J* 2000; 139 (4): 609-17.
17. Halta E, Maruyama R, Marshall ST, Imamura M, Levi R. Bradyquinin promotes ischemic norepinephrine release in human hearts. *J Pharmacol Exp Ther* 1999; 288:919-27.
18. Pylypchuck GB. ACE inhibitor versus Angiotensin II blocker induced cough and angioedema. *Ann Pharmacother* 1998; 32: 1060-6.
19. Michael A, Moore MD. Drugs that Interrupt the Renin- Angiotensin System Should be among the Preferred Initial Drugs to Treat Hypertension. *J Invasive Cardiol* 2003;5 (2): 137-44.
20. Michael T, Catherine D, Mckelvie RS. The role of Angiotensin II Receptor Blockers in the treatment of Heart Failure Patients CHF 2003; 9(1):29-34.
21. Havranek K, Thomas I, Smith WB. Dosed-relted beneficial long term hemodynamic and clinical efficacy of Irbesartan in heart failure. *J am Coll Cardiol* 1999; 33: 1174-81.

22. Pitt B, Poole-Wilson PA, Segal R. Effects of Losartan compared with symptomatic heart failure: randomised trial- the Losartan Heart Failure Survival Study ELITE II. *Lancet* 2000; 355: 1582-7
23. Pitt B, Segal R, Martínez FA. 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.
24. Riegger GA, Bouzo H, Petr P, Munz J, Spacek R, Pethig H, von Behre George M, Arens H. Improvement in exercise tolerance and symptoms of congestive heart failure during treatment with Candesartan cilexetil .Symptoms, Tolerability, response to Exercise Trial of Candesartan Cilexetil in Heart Failure (STRETCH)'S Study Investigators. *Circulation* 2000; 102 (25): E 187-8.
25. Pitt B, Segal R, Martínez FA, Meurers G, Cowley AJ, Thomas I, Deedwania PC, Ney DE, Snively DB, Chang PI. Randomised Trial of Losartan versus Captopril in patients over with heart failure (Evaluation of Losartan in the Elderly Study ELITE) .*Lancet* 1997; 349 (9054): 747-52.
26. Pitt B, Segal R, Martínez FA, Dickstein K, Camm AJ, Konslam MA, Riegger G, Klinger GH, Neaton J. Effect of Losartan compared with symptomatic heart failure: randomized trial Losartan heart failure Survival Study ELITE II. *Lancet* 2000; 355: 1582-87.
27. Cohn JN, Tognoni G.A Randomized Trial of the Angiotensin- Receptor Blocker Valsartan in Chronic Heart Failure. *N Engl Med* 2001;345 (23): 1667-75.
28. Mc Murray JJ, Ostergren J, Swedberg K. Effects of Candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left- ventricular systolic function taking angiotensin converting enzyme inhibitors: the CHARM-ADDED TRIAL. *Lancet* 2003; 362: 767-71.
29. Dickstein K, Kjekshus J. Effects of losartan and captopril on mortality and morbidity in high risk patients after acute myocardial infarction: the OPTIMAAL randomized trial. *Lancet* 2002; 360: 752-60.
30. Pfeffer MA, Mc Murray JJ, Velazquez EJ. Valsartan, Captopril or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. *N Engl J Med* 2003; 349: 1893-906.
31. Velazquez EJ, Weaver D, Armstrong PW. Heart failure and/or left ventricular systolic dysfunction complicating myocardial infarction is common and accounts for the majority of in- hospital myocardial infarction mortality. Results of the VALIANT registry Program and abstracts from the American College of Cardiology 62 nd Annual Scientific Sessions 2003; Chicago, Illinois. Abstract No.1038.
32. Correspondence. Angiotensin-Receptor blockers, type 2 Diabetes and Renoprotection. *N Engl J Med*.2002; 346 (9):704-05.
33. Hans-Henrik P, Hendrik L, Jens BM, Ramon G, Steen A and Peter A. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001; 345: 870-8.
34. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl J, Pohl MA, Lewis JB, Ritz E, Atkins RC, Rohde R and Raz I.: Renoprotective effect of the angiotensin receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl Med*.2001; 345 (12): 851-60.
35. Brenner BM, Cooper ME, Keane WF, Mitch WE, Parving HH, Remuzzi G. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001;345:861-9.

36. Mogensen CE, Neldam S, Tekkanen I. Randomized controlled trial of dual blockade of renin-angiotensin system in patients with hypertension, microalbuminuria and non insulin dependent diabetes: the Candesartan and lisinopril microalbuminuria (CALM) Study. *BMJ* 2000; 321: 1440-44.
37. Dahlof B, Devereux RB, Kjeldsen SE. Cardiovascular morbidity and mortality in the losartan intervention for endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomized trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359: 995-1003.