

11227



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO
MEDICINA INTERNA

ESTADO DEL ARTE DE LOS INHIBIDORES DE LA ENZIMA
CONVERTIDORA DE ANGIOTENSINA II Y LOS
BLOQUEADORES DE LOS RECEPTORES DE ANGIOTENSINA
II EN EL TRATAMIENTO DE LA HIPERTENSION ARTERIAL
SISTEMICA

T E S I S I N A

PARA OBTENER EL TITULO DE
ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA

P R E S E N T A :

DRA. LUZ MARIA MALANCO HERNANDEZ

HOSPITAL GENERAL DE MEXICO



ASESOR: DR. CESAR RIVERA BENITEZ
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE POSTGRADO EN MEDICINA
INTERNA. UNAM, HOSPITAL GENERAL DE MEXICO

CIUDAD DE MEXICO;

AGOSTO 2005.

m348410



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO
MEDICINA INTERNA

**ESTADO DEL ARTE DE LOS INHIBIDORES DE LA ENZIMA CONVERTIDORA DE
ANGIOTENSINA II Y LOS BLOQUEADORES DE LOS RECEPTORES DE ANGIOTENSINA II EN
EL TRATAMIENTO DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL SISTÉMICA**

TESINA

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA:

PRESENTA: DRA LUZ MARÍA MALANCO HERNÁNDEZ

ASESOR: DR CÉSAR RIVERA BENITEZ
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE POSTGRADO EN MEDICINA INTERNA.
UNAM, HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO

Ciudad de México; agosto 2005.

**ESTADO DEL ARTE DE LOS INHIBIDORES DE LA ENZIMA
CONVERTIDORA DE ANGIOTENSINA II Y LOS BLOQUEADORES
DE LOS RECEPTORES DE ANGIOTENSINA II EN EL TRATAMIENTO
DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL SISTÉMICA**

PRESENTA:

DRA. LUZ MARÍA MALANCO HERNÁNDEZ
RESIDENTE DE MEDICINA INTERNA

ASESOR:

DR. CÉSAR RIVERA BENITEZ
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE POSTGRADO EN MEDICINA INTERNA.
UNAM, HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO



AGRADECIMIENTOS

A mi familia por su amor y ayuda constantes,

A mis amigos por sus consejos y su compañía,

A mis maestros: Dra María de la Luz Castillo Ayometzi, Dr. Antonio González Chávez y Dr. César Rivera Benitez por su enseñanza, paciencia y consejos en estos 4 años,

A aquellos que con sus conocimientos y dotes literarias han sido de enorme ayuda para este trabajo,

Y para terminar deseo expresar mi agradecimiento a todos los enfermos, por su paciencia, nobleza y gratitud durante el sinuoso camino del aprendizaje humano y médico.

NO SIRVE DECIR :
"HACEMOS LO MEJOR QUE PODEMOS"
PARA TRIUNFAR HAY QUE
HACER LO QUE SEA
NECESARIO

SIR WINSTON CHURCHILL

ÍNDICE.

• INTRODUCCIÓN.....	1
• MECANISMOS FISIOLÓGICOS: SISTEMA RENINA ANGIOTENSINA	1
• VÍAS DE SEÑALAMIENTO INTRACELULAR: SUBTIPOS DEL RECEPTOR PARA ANGIOTENSINA II: AT-1 Y AT-2	3
• INHIBIDORES DE LA ENZIMA CONVERTIDORA DE ANGIOTENSINA (IECA)	6
○ PRINCIPALES INDICACIONES TERAPEÚTICAS DE LOS IECA	8
○ EFECTOS ADVERSOS DE LOS IECA	10
• BLOQUEADORES DE LOS RECEPTORES DE ANGIOTENSINA II (BRA).....	11
○ EFECTOS ADVERSOS DE LOS BRA.....	17
• COMPARACIÓN ENTRE LOS INHIBIDORES DE LA ENZIMA CONVERTIDORA DE ANGIOTENSINA II (IECA) Y LOS BLOQUEADORES DE LOS RECEPTORES DE ANGIOTENSINA II (BRA)	17
• INDICACIONES FUTURAS	21
• REFERENCIAS	24

ABREVIATURAS:

- ABCD: Appropriate blood pressure control in diabetes
- AngI: angiotensina I
- AngII: angiotensina II
- ATP: fosfato del trifosfato de adenosina
- BHS-IV: British hypertension society-IV
- BRA: bloqueadores de los receptores de angiotensina II
- CAPP: Captopril prevention project
- ECA: enzima convertidora de angiotensina
- ELITE II: Evaluation of losartan in the elderly
- HOPE: Heart outcomes prevention evaluation
- HTAS: Hipertensión arterial sistémica
- IECA: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina
- IL-1: interleucina 1
- IRS-1: substrato del receptor proteico para insulina tipo 1
- IRS-4: substrato del receptor proteico para insulina tipo 4
- JNC 7: Joint national committee 7
- LDL: lipoproteínas de baja densidad
- LIFE: Losartan intervention for end point reduction in hypertension
- MAP-k: proteína cinasa mitogénica activada
- NHANES II: National health and nutrition examination survey II
- ONTARGET: Ongoing telmisartan alone and in the combination with ramipril global end point trial
- OPTIMAAL: Optimal therapy in myocardial infarction with the angiotensin II antagonist losartan
- PI3-k: fosfatidil-inositol-3 cinasa
- PAI-1: inhibidor del activador tisular del plasminógeno-1
- PGE2: prostaglandina E2
- PGI: prostaglandina I
- RALES: Randomized aldactone evaluation study
- RENAL: Reduction end point in non insulin dependent diabetes mellitus with the angiotensin II antagonist losartan
- SCOPE: Study on cognition and prognosis in the elderly
- SRA: sistema renina-angiotensina
- VALIANT: Valsartan in the acute myocardial infarction trial
- VALUE: Valsartan antihypertensive long term use evaluation

“ Estado del arte de los Inhibidores de la enzima convertidora de Angiotensina y los Bloqueadores de los receptores de Angiotensina II en el tratamiento de la hipertensión arterial sistémica “

Introducción.

En Estados Unidos se estima que se encuentran afectados por hipertensión arterial sistémica (HTAS) 1 de cada 4 personas. En Europa, Alemania alcanza el primer lugar con una prevalencia de 55%. En Francia 35% de las personas mayores de 35 años son tratadas por HTAS, diabetes mellitus y/o dislipidemia. ¹

Diversas clases de fármacos se encuentran disponibles para el tratamiento de la HTAS: antagonistas de los receptores beta-adrenérgicos, antagonistas de los canales de calcio, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), bloqueadores de los receptores de angiotensina (BRA), antagonistas alfa-adrenérgicos y drogas antihipertensivas de acción central. Entre estas siete clases de fármacos, solamente cinco: diuréticos, beta-bloqueadores, antagonistas de las canales de calcio, los IECA y los BRA son considerados para el tratamiento antihipertensivo de primera línea.

De acuerdo con las últimas guías norteamericanas y europeas, la tensión arterial sistólica está considerada como un predictor mayor de riesgo cardiovascular sobre la tensión arterial diastólica. Las modificaciones en el estilo de vida son la clave para la terapia antihipertensiva, pero son difíciles de lograr por lo cual la gran mayoría de los pacientes requieren al menos de 2 medicamentos para lograr cifras tensionales óptimas. Tanto en el Joint National Committee (JNC 7) y la European Society of Hypertension/European Society of Cardiology sugieren el uso combinado con dosis bajas de medicamentos para el tratamiento inicial de la HTAS, en situaciones tales como elevaciones de la tensión arterial mayores a 20/10mmHg sobre cifras normales. ^{1,2,3,7}

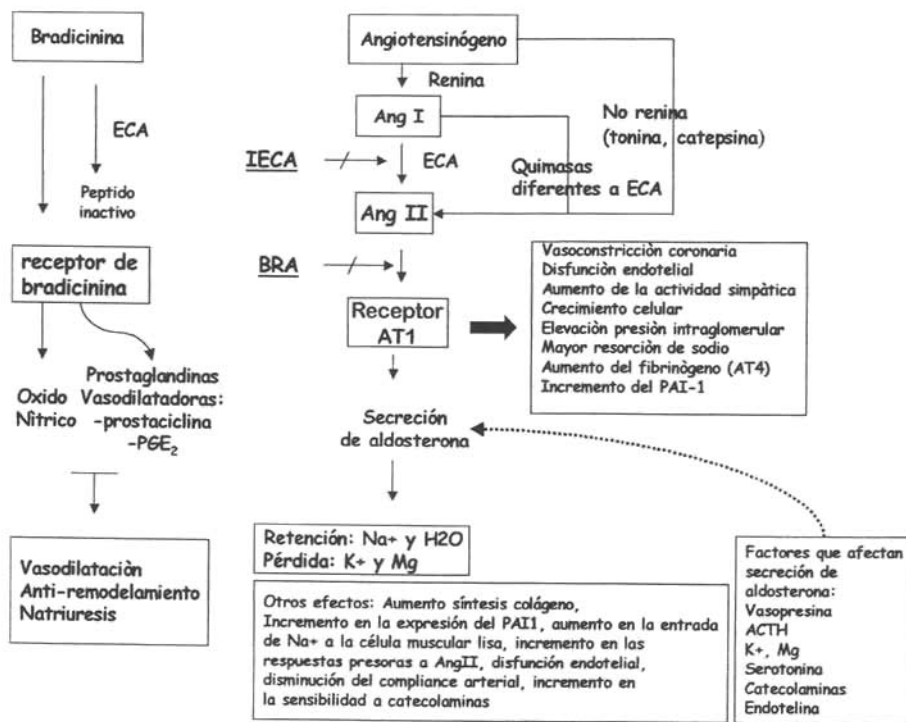
Los IECA fueron desarrollados como agentes terapéuticos para el control de las HTAS. Desde su aplicación inicial, han sido propuestos para el manejo de otros padecimientos: enfermedad renal, disfunción ventricular sistólica izquierda posterior al infarto del miocardio, insuficiencia cardiaca congestiva, aterosclerosis y diabetes. ³

Mecanismos Fisiológicos: Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona

El sistema Renina-Angiotensina (SRA) es uno de los más poderosos reguladores de la tensión arterial y de la homeostasis en mamíferos. La renina es una proteasa que se forma en las células yuxtglomerulares del riñón, los factores principales para su liberación son aumento de la actividad simpática beta adrenérgica, hipotensión arterial y menor resorción de sodio a nivel tubular. La renina estimula la producción en el hígado de una globulina denominada angiotensinógeno (sustrato de renina) para liberar un péptido de 10 aminoácidos, la angiotensina I (Ang I). La enzima convertidora de angiotensina (ECA) o cininasa II, es una metalopeptidasa carboxil dipeptidil bivalente que se encuentra unida a la membrana de las células endoteliales, células epiteliales y neuroepiteliales; además en forma soluble en la sangre circulante y otros líquidos corporales. La ECA escinde al dipéptido C-terminal de la Angiotensina I, de la bradicinina y a

varios otros péptidos de menor tamaño, a los cuales les falta el residuo prolina en la penúltima posición. La angiotensina II (AngII) es liberada entonces de la Ang I; actuando como potente vasoconstrictor directamente sobre las células de músculo liso, interactuando con las terminaciones nerviosas simpáticas a nivel central y periférico para incrementar el tono vascular, produciendo expansión de volumen y retención de sodio (vía aldosterona y vasoconstricción renal) y retención hídrica (vía hormona antidiurética), además estimula la liberación de hormona luteinizante e induce la supresión de la actividad vagal y potencializa los efectos beta adrenérgicos, con poder inotrópico y cronotrópico positivos.. En la Fig1 se muestran los sitios de acción de los IECA y BRA, así como los efectos de la activación del SRA y el sistema de bradicinina.^{3,5,6,7,9}

Figura 1.- Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona, sistema de bradicinina y sitios de acción de los Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina II (IECA) y los bloqueadores de los receptores de angiotensina II (BRA)



Abreviaturas: AngI: Angiotensina I, AngII: Angiotensina II, BRA: bloqueadores de los receptores de angiotensina II, IECA: Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina II; ECA: enzima convertidora de angiotensina; AT1, AT4: receptores para AngII tipo 1 y tipo 4, PAI-1: inhibidor del activador de plasminógeno, ACTH: hormona adrenocorticotropa, PGE2: Prostaglandina E2.

La AngII promueve la migración, proliferación e hipertrofia de las células de músculo liso, estos son efectos mediados a partir del subtipo del receptor para angiotensina: AT1. La ECA además de catalizar la formación de AngII, cataliza la degradación de bradicinina; ésta última ocasiona vasodilatación por síntesis de óxido nítrico y prostaciclina con efecto antiagregante plaquetario e incremento de la permeabilidad vascular, contracción del músculo liso por desplazamiento de iones calcio, en sistema respiratorio estimula la síntesis de prostaglandinas produciendo así como aumento de la secreción de moco; y a nivel renal ocasiona natriuresis a partir de efectos directos tubulares^{3,4,5,6,7} (fig.1)

Así, la ECA regula el balance entre las propiedades vasodilatadoras y natriuréticas de bradicinina y las propiedades vasoconstrictoras y retenedoras de sal de AngII. Los IECA alteran este balance al disminuir la formación de angiotensina II y la degradación de bradicinina que también altera la formación y degradación de otras sustancias vasoactivas como la sustancia P.

La AngII es un octapéptido cuya actividad es más importante a nivel del endotelio vascular del tejido pulmonar, pero también se puede identificar en todos los lechos vasculares, incluidas las arterias coronarias. Los principales estímulos para la liberación de renina son aumento de la actividad simpática beta, la hipoperfusión renal por disminución de la tensión arterial, menor resorción de sodio en el túbulo distal por baja ingesta de sodio o durante el tratamiento con diuréticos y estados de hipovolemia. La ECA contiene dos grupos zinc, cada uno de los cuales participa en el sitio de alta afinidad con el que interactúan con AngI y los IECA. La ECA no solo convierte a AngI en Ang II sino que también inactiva a la bradicinina, por lo que se le llama cininasa. La inhibición de la ECA tiene un efecto vasodilatador, pues disminuye la formación de AngII y al mismo tiempo aumenta la concentración de bradicinina. Se reconoció que otras enzimas son capaces de la generación AngII como las proteasas con actividad de quimasa, quimostatina sensible a la generación de la enzima angiotensinógeno (CAGE: chymostatin angiotensin generating enzyme), catepsina G, activador tisular del plasminógeno, elastasa, tonina y otras similares a la serina. En la Figura 2 se muestran los principales estímulos para la liberación de renina.^{1,3,8}

Vías de señalamiento intracelular: Subtipos del receptor para Angiotensina II: AT-1 y AT-2

La AngII actúa a través de su receptor AT1 para regular la presión arterial y el balance agua-sal. La actividad exagerada del complejo AngII-AT1 lleva a hipertensión, remodelación miocárdica, renal y vascular y una morbimortalidad substancial asociada a condiciones como infarto del miocardio, insuficiencia cardiaca congestiva, enfermedad cerebro vascular y diabetes mellitus tipo 2.⁹

La actividad del sistema de señales comienza cuando la angiotensina estimula a la fosfodiesterasa (fosfolipasa C) que transforma el bifosfato de fosfatidilinositol en trifosfato de inositol ($IP_3 = InsP_3$) y diacil glicerol. Estos últimos activan a una enzima especializada, la cinasa de proteína C, que transfiere un grupo fosfato del trifosfato de adenosina (ATP) a determinada proteína. El trifosfato de inositol actúa como mensajero final y favorece la liberación de calcio a partir de los retículos sarcoplásmicos y vasoconstricción subsecuente. El segundo mensajero es la cinasa de proteína C que estimula a protooncogenes. En el miocardio

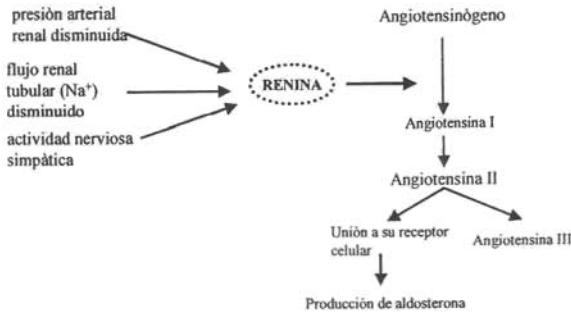
hay también receptores de AngII acoplados al sistema IP₃, con poco efecto inotrópico en la aurícula, pero no así en el ventrículo. La activación de la cinasa de proteína C desencadena hipertrofia ventricular.^{1,3,4,5}

Aún cuando otros receptores para AngII han sido caracterizados (AT2, AT4) virtualmente todos los efectos cardiovasculares y hemodinámicos están mediados por AT1. Pertenecen a la familia de receptores acoplados a Proteína G. Muchos de los efectos de AngII se producen por su unión a AT1 sobre la membrana celular. Estos receptores se encuentran sobre todo en el tejido vascular, miocardio, cerebro, riñón y las células glomerulares de las glándulas adrenales que producen aldosterona. Las acciones más importantes de AT1 son: vasoconstricción, retención de sodio, fibrosis, hipertrofia cardíaca y vascular, síntesis de radicales libres de O₂ y expresión de moléculas de adhesión; además estimulación de la síntesis y liberación de aldosterona, reabsorción de agua y sodio en el túbulo renal, incremento de la actividad adrenérgica del sistema nervioso autónomo simpático, estimulación para la liberación de vasopresina e inhibición de la renina renal. Los receptores AT2 se localizan en la médula adrenal y probablemente en SNC y tejido fetal; su acción sobre la homeostasis cardiovascular no es completamente entendida pero la evidencia sugiere que los receptores AT2 tienen parte en el desarrollo embriológico y diferenciación, estimulación de la apoptosis y regeneración tisular. La expresión de receptores AT2 en condiciones normales está regulada por las glándulas adrenales, riñón, útero, ovario, corazón y sobre regulada en ciertas condiciones patológicas como la HTAS. Los receptores, AT1 y AT2 podrían tener efectos contrarios sobre el crecimiento celular y diferenciación, tono vascular y liberación de arginina-vasopresina. En cada caso los receptores AT2 modulan la acción mediada por los AT1.^{6,7,8,9}

El receptor AT1 es el encargado de las principales respuestas de AngII. Actúa acoplado a proteína G que activa a la proteína Gq/11 con liberación de fosfato inositol y aumento del calcio intracelular. Abadía y colaboradores observaron en pacientes con HTAS que los monocitos eran activados por AngII probablemente producida por ellos, con estimulación de la liberación de citocinas y adhesión a las células endoteliales. Los monocitos de pacientes hipertensos y de los ratones con dislipidemia demostraron incremento en la adherencia al endotelio dependiente de AngII. Estos monocitos son los precursores de los macrófagos subendoteliales que almacenan colesterol y establecen la respuesta inflamatoria y las lesiones características del proceso de aterosclerosis. Los receptores AT1 se subdividen a su vez en los subtipos AT1a y AT1b. Los receptores AT2 son importantes en ciertas situaciones fisiopatológicas al presentar sobre regulación durante la hipertrofia ventricular y en la insuficiencia cardíaca. Los efectos de la AngII en padecimientos cardiovasculares se consideran por lo general adversos, como es la estimulación de la vasoconstricción, hipertrofia de miocitos y antagonismo de la natriuresis.

El SRA juega un papel clave en el control de la presión arterial y el equilibrio hidroelectrolítico. La reducción en la concentración de sodio a nivel de la mácula densa, la disminución en la presión de perfusión renal y la activación del sistema simpático estimulan la secreción de renina por la célula yuxtaglomerular, lugar principal de síntesis; como se muestra en la figura 2.^{4,6,9}

Fig.2.- Principales estímulos para la liberación de renina



En la vía del SRA, la liberación de renina se anula por el efecto directo de la AngII e indirectamente a través de la retención sodio, que es consecuencia del mayor nivel de aldosterona. La inhibición de aldosterona no es absoluta después de la terapia prolongada con los IECA. Este efecto tardío de “escape” no afecta al parecer el efecto antihipertensivo de los IECA, aunque sí puede ser un efecto que va en contra de su beneficio a largo plazo en el manejo de la insuficiencia cardíaca. En el estudio RALES (Randomized Aldactone Evaluation Study): al agregarse una dosis baja de espironolactona (25mg/día) a dosis máximas de diuréticos e IECA se redujo la mortalidad en 30%. En la insuficiencia cardíaca, la aldosterona plasmática aumenta hasta 20 veces su valor normal como reacción al incremento de la AngII y a la disminución de su depuración hepática. La aldosterona producida en cierta proporción a nivel local puede afectar de manera adversa la estructura del miocardio al favorecer la fibrosis cardíaca.^{6,7,10,11}

Los IECA tienen un efecto adrenérgico indirecto: Ang II favorece la liberación de noradrenalina de las terminaciones simpáticas de las neuronas y mantiene el tono adrenérgico por acción central y estimulación ganglionar. Los efectos vagomiméticos podrían explicar porqué la taquicardia está ausente a pesar de la vasodilatación periférica producida. La combinación de los mecanismos antiadrenérgicos y vagomiméticos podría contribuir a efectos antiarrítmicos con los IECA y a la disminución en la frecuencia de muerte súbita en diversos estudios sobre ICC sobre todo después de un infarto del miocardio.^{1,3,8}

La inhibición de la ECA produce un aumento de la formación local de bradicinina favoreciendo su acción sobre sus receptores en el endotelio vascular; como consecuencia hay mayor formación de óxido nítrico y un incremento en la conversión de ácido araquidónico en prostaglandinas vasodilatadoras: prostaciclina y prostaglandina E2 (PGE2). La formación de bradicinina, que tiene lugar a nivel local, durante la inhibición de la ECA participa en el efecto hipotensor de los IECA y podría actuar a través del óxido nítrico y prostaciclina como protector del endotelio y con efecto antiagregante plaquetario. La bradicinina podría explicar en parte porque los IECA pueden reducir la hipertrofia cardíaca a nivel experimental. Durante la administración de IECA hay un aumento de la síntesis local de bradicinina activa por el riñón.^{1,9,12}

Aunque los efectos hipotensores agudos de los IECA se pueden atribuir de manera muy clara a la disminución de los niveles circulantes de AngII con la administración crónica de estos medicamentos se observa un estado de hiperreninemia reactiva en relación con el aumento por segunda intención de los niveles de AngII y aldosterona. En consecuencia los IECA ejercen un efecto antihipertensivo sostenido, en parte debido a la formación de AngII en el órgano blanco, actuando así sobre el sistema tisular de renina-angiotensina. De manera similar hay un sitio de acción propuesto, además de la reducción de la tensión arterial, en la regresión de la hipertrofia del ventrículo izquierdo.^{10,12}

El polimorfismo del gen de la ECA suele considerarse un posible factor genético que podría predisponer a los padecimientos cardiovasculares aunque las evidencias son todavía motivo de controversia. En una pequeña muestra de sujetos con presión arterial normal, el genotipo ECA DD (en donde D es delección) se relacionó con una mayor elevación de la tensión arterial después de la administración intravenosa de AngI en comparación con el genotipo ECA-II (I es inserción) y una respuesta todavía mayor a la administración intravenosa de enalapril. La respuesta clínica variable de un individuo a otro con la misma dosis del IECA podría tener una explicación genética.¹

Inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina (IECA)

En 1960, Ferreira y colaboradores encontraron en el veneno de serpientes de la familia de los crotálos factores estimuladores de la respuesta a la bradicinina; pertenecientes a una familia de péptidos inhibidores de la cininasa II que inactiva a la bradicinina. Posteriormente Erdos y colaboradores establecieron que la enzima convertidora de angiotensina (ECA) y la cininasa II son la misma enzima que cataliza la síntesis de angiotensina, y la destrucción de bradicinina. La primera descripción de los IECA se realizó en 1977 y desde entonces se han convertido en parte importante del tratamiento de la HTAS, insuficiencia cardíaca, y como protectores a nivel cardiovascular.^{3,4}

Los IECA actúan sobre una enzima fundamental presente en el endotelio de los vasos pulmonares; en tanto que los nuevos BRA lo hacen en forma directa sobre el subtipo de receptor que responde a la estimulación de la AngII. En la actualidad se sabe que los IECA dan protección primaria y secundaria a los sujetos con enfermedades cardiovasculares. Son protectores del endotelio por su efecto antihipertensivo y directamente al suprimir la aterogénesis y trombogénesis intravascular. Administrados al inicio de un infarto del miocardio mejoran la tasa de mortalidad en pacientes de alto riesgo. Mediante un efecto antiarrítmico pueden prevenir la muerte súbita posterior al infarto y al reducir la tensión de la pared del ventrículo mejoran el proceso de remodelación y disminuyen la incidencia de insuficiencia ventricular izquierda.^{7,8,9,13,14}

Los IECA sintetizados se clasifican en tres grupos con base en la composición química: 1) fármacos de clase I que contienen sulfhidrido, relacionados desde el punto de vista estructural con el **captopril**; 2) profármacos de clase II que contienen dicarboxilo similares en estructura con el **enalapril**: que se activan

solo cuando se convierten a diácidos por el metabolismo hepático y 3) fármacos de clase III que contienen fósforo y tienen semejanza estructural con **fosinopril**. Muchos de los IECA son profármacos que contienen un éster y de 100 a 1000 veces menos potentes inhibidores de la ECA que sus metabolitos activos pero que tienen mucho mejor biodisponibilidad oral que las moléculas activas. Difieren en potencia con respecto a la conversión de un profármaco en metabolito activo y a su farmacocinética. El **captopril** es el prototipo de los IECA que contienen radical sulfhidrilo y por su vida media plasmática más corta. Con excepción de fosinopril, trandolapril y espirapril, los IECA se eliminan vía renal principalmente; la mayoría son profármacos con metabolismo del primer paso a nivel hepático adquiriendo mayor biodisponibilidad. El principal sitio de inhibición de la ECA es el endotelio vascular, al cual tienen acceso todos estos medicamentos, sin importar si son o no liposolubles. Incluso el **ramipril**, el fármaco al cual, además se le atribuyen propiedades protectoras cardiovasculares según el estudio HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation).^{1, 3,4,5}

Los efectos de los IECA sobre el SRA son bloquear la respuesta presora a AngI pero no a AngII. Cuando los IECA son administrados por un periodo corto, los niveles de AngII y aldosterona disminuyen, mientras que la actividad de renina plasmática y AngI no; lo cual puede resultar en la degradación de AngI a Ang 1-7, un vasodilatador ó en la formación de AngII a través de vías alternas. Con la inhibición crónica de la ECA, los niveles de AngII y aldosterona tienden a regresar a sus concentraciones previas al inicio del tratamiento.^{7,8,15,16}

En pacientes normotensos y en hipertensos con función normal de ventrículo izquierdo, los IECA tienen poco efecto sobre el gasto cardiaco y la presión de enclavamiento pulmonar. A nivel renal aumentan el flujo sanguíneo y promueven la excreción de sal sin que se muestren cambios en la filtración glomerular. Disminuyen en forma efectiva las presiones arteriales media, sistólica y diastólica y atenúan las resistencias vasculares periféricas sin cambios en la frecuencia cardiaca. Al inicio del tratamiento el cambio brusco en el nivel de tensión arterial se correlaciona con la actividad de renina plasmática y los niveles de angiotensina previos al inicio del fármaco y las mayores reducciones tensionales se observan en sujetos con la mayor actividad de renina plasmática. Con el uso a largo plazo un mayor porcentaje de pacientes tratados presentan una reducción de la tensión arterial y el efecto antihipertensivo no se relaciona con la actividad de renina plasmática pretratamiento; el mecanismo de esta efectividad incrementada probablemente involucra al sistema caliceína-cinina y a la producción de prostaglandinas vasodilatadoras.^{5,8,9}

El proyecto CAPP (Captopril Prevention Project) evaluó el efecto del esquema antihipertensivo con **captopril** sobre la mortalidad cardiovascular y morbilidad asociada a HTAS. El CAPP es considerado el primer estudio intervencionista en evaluar los efectos de un IECA. Los resultados del análisis del grupo de pacientes con diabetes en el estudio CAPP sugieren que la opción antihipertensiva a elegir es de importancia cuando hay asociada una descompensación metabólica como en aquellos pacientes con escaso control glucémico y dislipidemia. Lo anterior apoya los resultados del estudio HOPE que demostró que los sujetos con múltiples factores de riesgo cardiovascular se benefician más con un IECA por su efecto terapéutico más allá de la acción antihipertensiva.^{11,17}

Una revisión de todos los estudios y ensayos clínicos sobre **ramipril** publicada en 1995 en *Drugs*, indica que es una pro-droga que hidrolizada in vivo a su metabolito ramiprilat le permite ser utilizado en monodosis por su vida media más larga, las dosis de 2.5 a 5.0mg/día son efectivas para lograr el control del 85% de los hipertensos. Su efecto sobre la tensión arterial se mantiene en los diabéticos y se logran beneficios adicionales sobre la protección renal en este grupo de alto riesgo. El ramipril es tolerado adecuadamente en la práctica clínica, con menos del 5% de los pacientes que suspenden el tratamiento a causa de efectos adversos. La literatura avala el tratamiento con ramipril a dosis de 2.5 a 5.0mg/día como opción adecuada para el control tensional en la mayoría de los hipertensos leves a moderados que se benefician con una monodosis y logran mantener un efecto antihipertensivo durante 24hs. En el estudio HOPE y en el MICROHOPE se observó, que comparado con placebo, el ramipril disminuyó significativamente un 22% el riesgo de infarto del miocardio, 33% para enfermedad cerebrovascular, y 37% para enfermedad cardiovascular.^{3,18,19}

Hessen y cols. evaluaron a través de un estudio prospectivo a doble ciego en 62 pacientes, el efecto a dos años del uso de **lisinopril** (10 a 40mg/día ó hasta alcanzar una tensión arterial sistólica por debajo de 160mmHg) sobre el daño a órgano blanco en pacientes con hipertensión arterial sistólica previamente no tratada. Con el tratamiento, la medición ambulatoria de la tensión arterial disminuyó significativamente con lisinopril así como el daño a órgano blanco entendido por la medición de la distensibilidad aórtica que ocurrió sobre todo entre 6 y 24 meses de iniciado el tratamiento así como la disminución de la masa ventricular izquierda. El estudio ELVERA (Effects of amlodipine and lisinopril on left ventricular mass and diastolic function) comparó los efectos de amlodipino (5-10mg/día) con lisinopril (10-20mg/día) en 166 pacientes geriátricos hipertensos previamente no tratados a través de un estudio a doble ciego con seguimiento a dos años. Los hallazgos indican que ambos medicamentos disminuyen la masa ventricular izquierda y mejoran la función diastólica en pacientes geriátricos recién diagnosticados con HTAS. En el cuadro 1 se muestran las principales características farmacológicas de los IECA.^{20,21}

Principales Indicaciones Terapéuticas de los Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA)

Las principales indicaciones terapéuticas para el uso de los IECA y de acuerdo con el JNC7 son: HTAS en pacientes de alto riesgo en estadios 1 y 2 (140-159/90-99mmHg y $\geq 160/\geq 100$ mmHg respectivamente) solos o en combinación con diuréticos del tipo tiazidas, así como bloqueadores beta adrenérgicos y bloqueadores de los canales de calcio. Otras indicaciones aprobadas son pacientes diabéticos con insuficiencia cardíaca en todos sus estadios, infarto del miocardio en las primeras 24hs para los pacientes de alto riesgo, y en la disfunción ventricular izquierda asociada que se presenta después de un infarto del miocardio, además están indicados en la prevención y tratamiento de la nefropatía, sobre todo de origen diabético y como protectores cardiovasculares, ya que ocasionan regresión de la hipertrofia ventricular izquierda y reducen la mortalidad en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva y aterosclerosis. De acuerdo a la Sociedad Británica de Hipertensión (BHS-IV) las indicaciones para el uso de los IECA son disfunción sistólica de ventrículo izquierdo posterior a infarto del miocardio, enfermedad arterial coronaria,

nefropatía asociada a diabetes tipo 1, prevención secundaria de enfermedad cerebrovascular; y como posibles indicaciones: enfermedad renal crónica, nefropatía asociada a diabetes tipo 2 y enfermedad vascular periférica.^{2,7,8,14,22,23,24,25,26}

Morgan y cols. reportaron los resultados de un estudio que investigó fármacos antihipertensivos con diferente mecanismo de acción para disminuir la tensión arterial sistólica en pacientes de edad avanzada con hipertensión arterial sistólica. Fueron en total 74 pacientes en un estudio cruzado, aleatorizado y balanceado en 5 períodos: placebo, IECA, beta bloqueador, bloqueador de los canales de calcio y diuréticos. Todos los fármacos demostraron reducción significativa de la tensión arterial comparada con placebo. El mayor resultado se observó con los bloqueadores de los canales de calcio (amlodipina o felodipina 5 a 10mg/día: -15mmHg), pero no difirió estadísticamente del efecto del diurético (hidroclorotiazida 25 a 50mg/día: -13mmHg. Los efectos de ambos IECA (enalapril 20-40mg/día o perindopril 4-8mg/día: -8mmHg) y beta bloqueador (atenolol 25-50mg/día: -5mmHg) fueron menos pronunciados que los obtenidos con diuréticos y los bloqueadores de los canales de calcio. La monoterapia secuencial alcanzó la tensión arterial sistólica objetivo (<140mmHg) en solo 29% de los pacientes, concluyéndose que la terapia combinada debe emplearse para disminuir adecuadamente los valores de la tensión arterial.²⁷

Otros beneficios del uso de los IECA son: atenuación de la activación nerviosa simpática, estimulación de la síntesis de óxido nítrico, mejoría de la función endotelial, la reserva coronaria e inhibición del proceso de aterosclerosis.^{7,11,14}

Un metanálisis reciente de los 4 principales ensayos que evalúan el uso de los IECA dentro de las primeras 24hs de evolución de un infarto del miocardio sospechado y seguidos por un mes, mostró una disminución en forma significativa del 7% sobre la mortalidad a 30 días postinfarto del miocardio y una disminución del 4% en el desarrollo de insuficiencia cardíaca. Los efectos fueron evidentes en pacientes de 55 a 75 años con tensiones arteriales sistólicas mayores de 100mmHg, frecuencias cardíacas mayores de 80 latidos por minuto e infarto en cara diafragmática. Los resultados fueron similares para pacientes diabéticos y no diabéticos. En pacientes con insuficiencia cardíaca post infarto del miocardio, los IECA disminuyen la dilatación ventricular y pueden revertir el remodelamiento ventricular por cambios en la precarga o postcarga por inhibición del efecto de Angiotensina II sobre los miocitos y al atenuar la fibrosis miocárdica inducida por aldosterona.¹⁹

Cuadro 1.- Características farmacológicas de los principales inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) aprobados para su uso clínico en la Hipertensión arterial sistémica (HTAS)

	Captopril	Enalapril	Lisinopril	Benazepril	Quinapril	Ramipril	Trandolapril	Moexipril	Fosinopril
Ligando del zinc	SH	carboxil	carboxil	carboxil	carboxil	carboxil	carboxil	carboxil	fosinopril
Profármaco	no	sí	no	sí	sí	sí	sí	sí	sí

γ max fármaco activo (h)	0.7-0.9	2-8	6-8	1-2	2	3	4-10	1.5	3
$T_{1/2}$ eliminación fármaco (h)	4-6	11	12	10-11	1.8-2.5	9-18	10	2-9	12
Vía de eliminación	riñón	riñón	riñón	riñón	riñón	riñón	riñón, hígado	riñón	riñón hígado
Dosis total (mg)/día (ICC, HTAS)	6.25-300	2.5-40	5-40	5-80	5-80	1.25-20	1-8	7.5-30	10-80
Dosis antihipertensiva (mg)	25-100 2-3 v/día	5-20 1-2v/día	10-40 1v/día	10-40 1-2v/día	10-40 1-2v/día	10 1-2v/día	0.5-4mg 1-2 v/día	7.5-30 1-v/día	10-40 1-2v/día
Biodisp. (%)	75-91	60	6-60	>37	>60	50-60	70	13	36

Modificado: BROWN Nancy J MD; Vaughan DE MD *Angiotensin-converting enzyme inhibitors. Circulation* 1998; 97: 1411-1420; . Abreviaturas: SH: radical sulfhidrilo; (h):horas; γ max: tiempo de máxima acción; $T_{1/2}$: vida media de eliminación, HTAS: Hipertensión arterial sistémica, ICC: insuficiencia cardiaca congestiva, Biodisp.: biodisponibilidad oral.

Efectos adversos de los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA)

Los efectos adversos de los IECA se dividen en aquellos específicos para la clase entera y aquellos relacionados con la estructura química, específicamente relacionados con la presencia del radical sulfhidrilo. Como los demás antihipertensivos, ocasionan hipotensión, la cual es mayor en los estados dependientes de renina, así como durante la ingesta baja de sodio y el uso de diuréticos, por lo que se recomienda comenzar con dosis menores. Otro efecto adverso es la hiperkalemia debida a una disminución de la secreción de aldosterona, lo que no es significativo en pacientes con función renal normal; pero en aquellos con daño renal o quienes toman suplementos de potasio, sí puede ocurrir. Cualquier medicamento, incluyendo los IECA que interfiera con el SRA tiene el potencial de ocasionar hiperkalemia por bloqueo en la liberación de aldosterona.

Ocasionalmente también una disminución reversible de la función renal en el marco de una perfusión renal disminuida o si esto es debido a estenosis bilateral de la arteria renal, insuficiencia cardiaca congestiva severa o depleción de volumen. Cuando la presión de perfusión glomerular o la presión de la arteriola aferente están disminuidas, la filtración glomerular se mantiene por la vasoconstricción de la arteriola eferente, que es un efecto de AngII y quizás el incremento en la formación de bradicinina ocasiona vasodilatación selectiva de la arteriola eferente con una disminución de la filtración glomerular.^{27,28}

La tos es probablemente de los efectos adversos más importantes y que puede obligar al médico a la suspensión y sustitución del medicamento. El mecanismo puede estar relacionado con los niveles de

bradicinina o substancia P y la estimulación vagal de fibras C; es más frecuente en mujeres, suele ser en accesos y no productiva.^{1,3,5,22,27,28}

El angioedema se asocia con niveles circulantes altos de bradicinina; se calcula en 1-2 por 1000 habitantes en las poblaciones de sujetos blancos. El riesgo de presentación es mayor al inicio de la terapia, sin embargo puede ocurrir varios años después. Los IECA administrados durante el segundo o tercer trimestre del embarazo pueden ocasionar oligohidramnios, hipoplasia calvaria fetal, hipoplasia pulmonar fetal, retardo del crecimiento y muerte fetal, anuria y muerte neonatal.^{27,28}

Los efectos relacionados con el grupo radical sulfhidrido son: neutropenia, síndrome nefrótico y reacciones exantemáticas. La neutropenia ocurre en <0.05% de los pacientes y la incidencia aumenta con la presencia de daño renal o enfermedad de la colágena. La reacción en piel ocurre en 1% de los pacientes y usualmente consiste en una erupción máculopapular o una dermatitis exfoliativa; y parece estar relacionado directamente proporcional a la dosis.^{5,22,27,28}

Bloqueadores del receptor de Angiotensina II (BRA)

Son derivados del imidazol, y altamente efectivos en el tratamiento de todos los grados de HTAS y en la insuficiencia cardiaca. Antagonizan el efecto de AngII por bloqueo selectivo del receptor AT1 con un aumento resultante en los niveles circulantes de AngII que entonces se une a AT2. A pesar del hecho de que la mayoría de los efectos de AT2 parecen benéficos, podría haber efectos indeseables con el uso crónico de los BRA. Ofrecen una alternativa a la inhibición del SRA. La identificación de una cininasa funcionante en humanos capaz de generar AngII independientemente de la ECA da razón para inhibir las acciones deletéreas de la AngII sobre AT1. Los hallazgos de otros receptores para AngII con efectos favorables sobre la función cardiovascular y estructural apoyan la hipótesis de que los BRA ofrecen beneficios clínicos más allá de aquellos alcanzados por los IECA.^{17,29}

Existen siete bloqueadores de los receptores de angiotensina II que han sido aprobados para el tratamiento de diferentes grados de HTAS y de acuerdo con el orden de aparición en el mercado son: LOSARTÁN, CANDESARTÁN, IRBESARTÁN, TELMISARTÁN, VALSARTÁN, OLMESARTÁN y EPROSARTÁN. Son selectivos para los receptores AT1 e inducen inhibición dosis dependiente de la respuesta a la AngII exógena. También se usan en el tratamiento de la insuficiencia cardiaca congestiva, y en diferentes estudios se evalúa su uso en la nefropatía diabética y en la HTAS no complicada en el anciano. Las principales características farmacocinéticas y de farmacodinamia en este grupo de medicamentos se detalla en el cuadro 2.

Cuadro 2.-Características farmacocinéticas de los principales bloqueadores de los receptores de angiotensina II (BRA) y dosis para el tratamiento de la Hipertensión arterial sistémica (HTAS)

	Losartán potásico	Candesartán cilexetilo	Irbesartán	Valsartán	Telmisartán	Eprosartán	Olmesartán
Absorción	25-30%	como metabolito activo en el TGI	60-80%	10-35%	depende de la ingestión c/a 6-20%	25%	26%
Unión a PP	98%	99%	90%	95%	99%	95%	99%
VD (L/kg)	0.68	0.13	1.06-1.86	0.340	10	15	17
T_{1/2} elimin. (h)	6-9	9	11-15	6	24	9	13
Vía de eliminación	40%renal 60%bilis	s/c bilis y heces	75%bilis 25%renal	17%renal 83%bilis y heces	97% heces	renal, biliar	renal, biliar
Profármaco	sí	sí	no	no	no	no	sí
Biodisponibilidad	efecto mínimo c/a (30%)	no modifica c/a	alta	modifica c/a; Cmax:<50%	modifica c/a (6-20%)	no modifica c/a	no modifica c/a (26%)
Dosis total (mg) Antihipertensiva (mg) (v/día)	25-100 DI:50mg	8-32 DI:16	150-300mg s/c IRC, IH moderadas	80-320mg	20-80mg	400-800 s/c IRC, IH moderadas	20-40 s/c IRC, IH moderadas
Dosis Antihipertensiva (mg) (v/día):	12.5-50mg 1-2v/día DI:50mg	4-16mg 1-2v/día DI:16mg	150-300 1v/día	80-320 1v/día	20-80 1v/día	400-800 1-2v/día	20-40 1v/día
Precauciones	hipovolemia IH (50% dosis)	hipovolemia (50% dosis) s/c IRC leve, IH	hipovolemia (50% dosis) s/c IRC moderada, IH	hipovolemia, IRC moderada, IH (50% dosis)	hipovolemia, IHM (50% dosis)	hipovolemia	hipovolemia,

Modificado : The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. The National Heart , Lung , and Blood Institute (NHLBI) - National Institutes of Health 2003, 3(5233)

Abreviaturas: c/a: con alimento, Cmax: concentración máxima en suero, DI: dosis inicial, IH: insuficiencia hepática, IRC: insuficiencia renal crónica, PP: proteínas plasmáticas, VD: volumen de distribución.: (v/día): veces al día, s/c: sin cambios; TGI: tracto gastrointestinal

A la AngII se le conoce también como “asesino molecular” por sus graves efectos adversos en corazón, circulación coronaria y a nivel glomerular. Una ventaja de los BRA sobre los IECA es la incidencia mucho más baja de tos (<1%), que se debe a la liberación de bradicinina y prostaglandinas. Los BRA podrían también, evitar el “escape” hormonal (hiperreninemia y aumento de la AngII) que se da durante la

administración prolongada de los IECA y un mejor efecto sobre los tejidos en donde las vías independientes de la ECA se consideran predominantes como a nivel vascular. 5,9.

Puesto que los IECA tienen sus principales efectos mediante la supresión de la formación de Ang II, es fácil entender porqué los BRA tienen en cierta forma muchos o los mismos efectos que los IECA, sin embargo los nuevos BRA, cuyo prototipo es el losartán, se emplean con frecuencia cada vez mayor. En la HTAS tienen la capacidad de disminuir la tensión arterial con menos efectos adversos, sobre todo tos y angioedema. Revierten la microalbuminuria e hipertrofia del ventrículo izquierdo. En el estudio LIFE (Losartan Intervention for endpoint reduction in hypertension) se postuló que el losartán reduce la mortalidad de manera más efectiva que atenolol, con un efecto hipotensor similar. Se sabe que los BRA son mejores que el atenolol para atenuar la hipertrofia ventricular izquierda. ⁴

De acuerdo con las guías de la OMS-IS se aceptó el uso de los BRA en 1999. EL JNC 7 recomienda el uso de un IECA o un BRA para estadios de HTAS 1 o 2, solos o en combinación con beta-bloqueadores o bloqueadores de los canales de calcio. La Sociedad Británica de Hipertensión (BHS-IV 2004) propone como indicaciones principales de los BRA: HTAS, nefropatía asociada a diabetes mellitus tipo 2, hipertrofia de ventrículo izquierdo, insuficiencia cardíaca, el estado posterior a un infarto del miocardio e intolerancia a IECA. Como indicaciones posibles: intolerancia a otros antihipertensivos y enfermedad renal con proteinuria. Las contraindicaciones: embarazo y enfermedad renovascular. ^{2,4,23,26}

El **losartán** es el prototipo de los BRA, el primero en desarrollarse. Su efecto es gradual y de larga duración sobre las tensiones arteriales sistólica y diastólica. Su biodisponibilidad vía oral es de 30% y después de una única dosis los niveles pico en plasma se alcanzan en una hora. La absorción no se afecta por presencia de alimento. Sufre efecto del primer paso en el hígado y su metabolito activo es el ácido 5-carboxílico con una vida media de 6-9hs que contribuye a su efecto hipotensor de larga duración. Su unión a proteínas plasmáticas es de 98%. Se depura vía renal y hepática. La dosis de inicio ordinaria es de 50mg una vez al día con incrementos hasta de 100mg en caso necesario, hasta dos veces al día, el aumento de la dosis suele ser menos efectivo que agregar bajas dosis de un diurético para lograr el control tensional. El principal efecto antihipertensivo se da en una semana y el máximo efecto tarda entre tres y seis semanas y se favorece por la acción de diuréticos; es el único BRA con efecto uricosúrico. Las contraindicaciones para la combinación de un BRA/Hidroclorotiazida son: embarazo, depleción del volumen intra-vascular, insuficiencia hepática o hipersensibilidad a un agente., y no deberán administrarse en pacientes que toman litio. En el estudio ELITE II (Evaluation of losartan in the Elderly) diseñado en ancianos se observó una reducción de la mortalidad casi equiparable a la alcanzada con captopril lo que permitió recomendar el uso de losartán en vez de captopril, cuando éste no fuera tolerado. ^{1,9}

El estudio LIFE es el más grande y prospectivo aleatorizado a doble ciego, hasta la fecha que compara los efectos cardiovasculares del antagonismo del receptor AT1 para AngII y el tratamiento convencional antihipertensivo en pacientes con hipertrofia de ventrículo izquierdo: El resultado más importante fue que el esquema con losartán (50mg) y/o combinado con hidroclorotiazida; una vez al día disminuyó la hipertrofia de ventrículo izquierdo hasta 5 años después de iniciado el tratamiento comparado con atenolol (50-100mg/día)^{13,30}

Valsartán no tiene metabolitos activos, los alimentos incrementan su disponibilidad en 50%, y puede suministrarse con o sin éste. Su biodisponibilidad es de 23% y su unión a proteínas plasmáticas de 95%. La vida media es menor que la de irbesartán (6hs), la dosis administrada es única al día (80-320mg). El inicio del efecto antihipertensivo se da en 2hs y el efecto máximo antihipertensivo se observa a la 4ª semana de tratamiento. Después de la administración oral 17% se excreta con la orina y 83% por bilis. Requiere ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal o hepática sin colestasis. Al igual que otros fármacos de su tipo, se obtienen mejores resultados con la adición de un diurético. Existe una presentación comercial combinada que contiene una dosis fija de 12.5mg de hidroclorotiazida con 80-160mg de valsartán. El estudio VALUE (Valsartan antihypertensive long-term use evaluation) comparó valsartán vs amlodipino en 15245 pacientes con HTAS y enfermedad cardiovascular documentada ó con múltiples factores de riesgo cardiovascular. La tensión arterial basal fue de 155/88mmHg, cuando se inició monoterapia con valsartán 80mg o amlodipino 5mg con elevación en un mes a 160mg (valsartán) ó 10mg (amlodipino) si no se había alcanzado <140/90mmHg; en forma subsecuente y a intervalo de un mes, se agregó hidroclorotiazida 12.5 y posteriormente 25mg. La duración media de seguimiento fue de 4.2 años. Al final 25% de los pacientes en el grupo de valsartán y 24% en el de amlodipino estaban tomando hidroclorotiazida; la reducción tensional en la última visita en el grupo con valsartán fue de -15/-8mmHg y de -17/-10mmHg en amlodipino. A diferencia de los estudios LIFE y SCOPE (Study on cognition and prognosis in the elderly) se observó un incremento en el riesgo de presentación de evento isquémico cerebral de 15% (p=0.08) en el grupo con valsartán.^{1,9} Así mismo los resultados del estudio VALUE confirmaron la importancia de controlar rápidamente la tensión arterial (en un periodo de 3 meses) para optimizar la prevención cardiovascular.^{1,13,30}

En un estudio comparativo a doble ciego del efecto de valsartán y captopril y su uso combinado sobre la mortalidad en pacientes con infarto del miocardio complicado con disfunción sistólica del ventrículo izquierdo, insuficiencia cardiaca o ambas; se encontró que valsartán a dosis de 160mg dos veces al día es tan efectivo como un régimen probado de captopril.³¹

El **Candesartán cilexetilo** es un profármaco, la forma activa se produce durante la absorción a nivel del aparato gastrointestinal y tiene una vida media de 9hs y se une a proteínas plasmáticas en 99%. Su eliminación es por bilis y heces, sin sufrir metabolismo hepático. No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal o hepática leve. No hay modificación si se administra con los alimentos. En la HTAS la dosis de inicio habitual es de 16mg al día, hasta una dosis máxima diaria de 32mg, la cual se administra en una o dos dosis con un inicio del efecto a las 2hs. Sin embargo cuando el candesartán se administra una sola vez al día (16mg) a las 48hs todavía se pueden detectar dos terceras partes de efecto observado a las 24hs. Debe reducirse la dosis a 50% en hipovolemia. El estudio SCOPE (Study on cognition and prognosis in the elderly) evaluó candesartán versus placebo en 4964 pacientes ancianos con HTAS. La dosis inicial de candesartán fue de 8mg y después de un mes se elevó a 16mg si $\geq 160/90$ mmHg. Si al cabo de tres meses esta meta no se lograba se agregaba hidroclorotiazida 12,5mg/día u otro antihipertensivo. Con una media de seguimiento de 3.7 años; 59% de los pacientes se encontraban tomando hidroclorotiazida en el grupo con candesartán comparado con 62% en el grupo placebo. En el grupo con candesartán la tensión arterial disminuyó de 166/90mmHg a 145/80mmHg (-21/-10mmHg) y en el grupo placebo de una basal de 166/90 a

148/82mmHg (-18/-8mmHg) El riesgo de muerte cardiovascular, infarto del miocardio o evento isquémico cerebral se redujo en 11% (p=0.19) Se encuentra en varios protocolos para evaluar su uso en la insuficiencia cardiaca. Produce su efecto antihipertensivo al disminuir las resistencias vasculares periféricas sin afectar la frecuencia cardiaca, el volumen sistólico y el volumen minuto. El candesartán tiene efectos benéficos a nivel renal, con aumento del flujo renal, mantenimiento del índice de filtración glomerular con disminución de la resistencia vascular renal y de la fracción de filtración; no afecta la glucosa sérica ni el perfil de lípidos. Su efecto es dosis dependiente.^{1,9}

El **Irbesartán** que fue descubierto por Sanofi y posteriormente desarrollado por Bristol Myers Squibb, no tiene metabolitos activos, como antihipertensivo se administra en una sola dosis diaria de 150 a 300mg. Su efecto máximo se logra después de unas semanas y la mejor respuesta se consigue mediante la adición de un diurético en lugar de incrementar la dosis. Tiene características similares con otros BRA, pero bloquea a AT1 en un modo más selectivo y específico (10 veces más potente que losartán) Su biodisponibilidad vía oral es mayor que la de los demás BRA con 60-80% y no se afecta su absorción por la presencia de alimento. Su tiempo de vida media de eliminación es relativamente largo (11-15hs) lo que permite su administración una vez al día. No requiere de ajuste en pacientes con insuficiencia renal o hepática. Su unión a proteínas plasmáticas es de 90% y su eliminación se da en un 75% por bilis y 25% por orina; su eliminación no se afecta por la hemodiálisis. Una proporción pequeña de eliminación se da a nivel renal, pero sobre todo en hígado combinado con oxidación del citocromo P2C9. Debido a su alta afinidad por los receptores AT1 y la larga duración de sus niveles en plasma tiene un alto índice de efectividad, con alta aceptación por el paciente. Después de su uso a largo plazo no hay efecto de rebote tras la suspensión y no se desarrolla tolerancia.^{1,9,39}

Irbesartán a dosis de 160mg/día no fue aprobado para su uso clínico en un estudio de casos y controles en Francia. En este análisis los diuréticos fueron la clase más efectiva en disminuir la tensión arterial sistólica seguido de los antagonistas de los canales de calcio e IECA. La eficacia resultante de los agentes BRA: losartán, valsartán, irbesartán y candesartán fue similar.^{1,31}

El **Telmisartán** con características farmacocinéticas similares al resto del grupo, resulta muy adecuado para administrarse una vez al día a dosis de 20 a 80mg debido a que tiene una vida media larga de 24hs y no posee metabolitos activos. Su efectividad es equiparable a los diferentes agentes antihipertensivos como amlodipino, atenolol y enalapril. Más aún comparado con otros BRA, telmisartán parece ser más efectivo que losartán y valsartán y un eficaz antihipertensivo en dosis combinadas con hidroclorotiazida. En un estudio por Stergiou, G.S. y cols se comparó al telmisartán con lisinopril en relación a su efecto sobre la tensión arterial y la presión de pulso y se encontró que no hubo diferencias significativas, lo cual sugiere para ambos medicamentos un efecto antihipertensivo adecuado de duración de 24hs.^{32,33}

En un estudio aleatorizado realizado a 12 semanas, se reportó que la dosis recomendada para iniciar el tratamiento antihipertensivo con **Olmesartán medoxomil** a dosis de 20mg/día fue más efectiva que dosis iniciales con losartán (50mg/día), valsartán (80mg/día) o irbesartán 150mg/día para disminuir la tensión arterial diastólica en pacientes con HTAS. El grupo con olmesartán mantuvo cifras tensionales diastólicas y sistólicas a niveles menores en un período de 24hs comparado con los otros BRA. El tratamiento con

irbesartán resulto en disminuciones más sostenidas de las tensiones sistólica y diastólica en las primeras horas; pero olmesartán mantuvo reducciones más prolongadas de 5-15hs y en las últimas 5hs del período de dosificación. Todos los BRA probados mantuvieron disminuidas las cifras tensionales por 24hs de acuerdo con reportes previos; sin embargo olmesartán logró una reducción de las tensiones arteriales sistólica y diastólicas de aproximadamente 3-5mmHg comparado con valsartán y losartán^{22,32,39}.

Un estudio previo comparó las dosis recomendadas de olmesartán (20mg/día) y amlodipino (5mg/día) en el control de la tensión arterial y demostró que ambos medicamentos producían reducciones similares de las cifras basales en la toma ambulatoria de 24hs de las tensiones arteriales diastólica y sistólica. Sin embargo con olmesartán se redujo significativamente la diastólica por debajo de 85mmHg y la sistólica por debajo de 130mmHg que con amlodipino.³⁴

Un estudio aleatorizado a doble ciego con olmesartán en combinación con hidroclorotiazida (12.5mg) demostró una reducción de la tensión arterial de 81.0% comparada con 38.1% de placebo. Para telmisartán los rangos de respuesta para la dosis más baja (40mg) con 12.5mg de hidroclorotiazida fue de 63% contra 29% en el grupo placebo. **Eprosartán** se encuentra aprobado para el tratamiento de la HTAS en varios países europeos. Hay poca información disponible sobre sus características farmacocinéticas, aún cuando comparte fragmentos estructurales con losartán. A dosis de 600mg junto con 12.5mg de hidroclorotiazida se reportó una respuesta antihipertensiva de 73.2%. La ausencia de cambios en la farmacocinética de eprosartán con la administración simultánea de fluconazol, sugiere que el citocromo CYP29C no está involucrado en el metabolismo del citocromo de eprosartán CYP4502C. En pacientes con insuficiencia hepática la disminución de la depuración y la unión a proteínas plasmáticas llevó a un 40% más del área bajo la curva de concentración plasma-tiempo para la porción unida a proteínas plasmáticas y 50% más para la porción no unida. Estos datos sugieren un 30% de contribución del metabolismo oxidativo en la degradación de eprosartán. Aún no se han identificado los metabolitos activos de eprosartán. Los nuevos BRA parecen tener mayor efectividad en reducir la tensión arterial sin embargo faltan ensayos por definirlo, así como para **tasosartán**.^{2,8,9,22,23,26,39}

En pacientes con HTAS renino dependiente, los BRA serán más efectivos, que en pacientes hipertensos dependientes de volumen; pues inhibirán los efectos vasoconstrictores de la AngII. Las recomendaciones generales para el uso de los BRA en la HTAS son la reducción de la dosis en casos de hipovolemia, vigilar la presencia de complicaciones renales, descartar la presencia de hiperkalemia y no deberán ser utilizados durante el embarazo y en presencia de estenosis bilateral de la arteria renal. El efecto antihipertensivo esperado se da a la semana y el efecto máximo después de tres a seis semanas y en caso necesario será mejor añadir un diurético, en lugar de elevar la dosis. Las dosis combinadas de los BRA e hidroclorotiazida son eficaces como terapia inicial para pacientes en quienes la tensión arterial es mayor de 20/10mmHg sobre las cifras óptimas.^{1,9,22,27,28,36,39}

A pesar de que son medicamentos que no deben utilizarse en pacientes con insuficiencia renal crónica (índice de filtración glomerular <20ml/min) pueden ser benéficos en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada. Cuando hay tasas de filtración glomerular menores de 30ml/min deberán revisarse niveles de creatinina sérica y potasio aproximadamente una semana después de iniciado el tratamiento³

Efectos adversos de los bloqueadores de los receptores de angiotensina (BRA)

Incluyen a los que resultan del bloqueo de las acciones de la AngII, como la hipotensión ortostática, sobre todo en aquellos pacientes en quienes su tensión arterial depende altamente de AngII, incluyendo pacientes con depleción de volumen, hipertensión renovascular, insuficiencia cardiaca, y cirrosis hepática. La hiperkalemia está presente en aquellos pacientes con alteraciones en la homeostasis del potasio como en la insuficiencia renal crónica y/o terapia con fármacos ahorradores de potasio. Otros son cefalea, mareo, reacción cutánea, aumento de alanino amino transferasa, pero son menos intensos que con los IECA (<1%) No producen tos pues no elevan los niveles de bradicinina o sustancia P. Deben ser usados con precaución en el inicio del tratamiento de la insuficiencia cardiaca ya que la sal y la depleción de agua que se observa con el uso de diuréticos pueden inducir una mayor reducción de la tensión arterial ocasionando hipotensión.^{1,27,28}

La hiperkalemia en pacientes con nefropatía diabética y disminución de la función renal se observó en 1.9% de pacientes tratados con irbesartán; 0.5 y 0.4% con amlodipino y placebo respectivamente. En el estudio RENAAL (Reduction of Endpoints in non insulin – dependent diabetes mellitus with the Angiotensin II Antagonist Losartan) la hiperkalemia ocurrió en 1.1% de los pacientes tratados con losartán comparado con 0.5% de aquellos con placebo.^{1,22}

Comparación entre los Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y los Bloqueadores de los receptores de angiotensina (BRA)

La supresión de la producción de AngII por los IECA reduce la activación de ambos subtipos de receptores AT1 y AT2, mientras que los BRA preferentemente bloquean AT1 y dejan libre a AT2, la administración a largo plazo de BRA resulta en un incremento varias veces de los niveles plasmáticos de AngII con una posible sobreestimulación de AT2 y la observación de los efectos benéficos resultantes sobre el aparato cardiovascular.⁵

Los efectos de la actividad del SRA sobre la HTAS y la insuficiencia cardiaca dependen de la estimulación de AngII a través del receptor AT1 que los BRA suprimen de manera específica, lo cual es un mecanismo seguro para inhibir la formación de la ECA con lo que se inhiben los efectos de AngII sobre todo cuando se tiene en mente el riesgo de síntesis de AngII por vías independientes de la ECA El receptor AT2 no se suprime y puede seguir respondiendo a las concentraciones crecientes de AngII como resultado de la administración de bloqueadores del receptor AT1. La falta de antagonismo sobre la actividad del receptor AT2, conduce a la formación de bradicinina con efecto protector y vasodilatador. Dzau y cols consideran que la estimulación del receptor AT2 por AngII tiene un posible efecto cardioprotector. Las vías distintas a la ECA pueden ser de gran relevancia para la producción de AngII sobre todo a nivel vascular. Los receptores vasculares AT1 pueden mostrar sobreestimulación por la insulina ó por lipoproteínas de baja densidad (LDL) y por tanto podrían acentuar la sensibilidad a la AngII en la circulación. La supresión completa de los

receptores AT1 podría producir aumento del flujo renal. En la HTAS la combinación de 50mg de losartán con 10mg de enalapril fue más efectiva para reducir la tensión arterial y aumentar la renina en plasma que lo logrado duplicando la dosis de enalapril. Uno de los posibles defectos de los BRA es que AngI y AngII pueden degradarse hasta fragmentos de menor magnitud que estimulan a los receptores de la AngIV y con esto, la producción del inhibidor del activador de plasminógeno 1 (PAI-1). En pacientes obesos con HTAS, el fibrinógeno plasmático y la resistencia a la insulina disminuyeron con perindopril, pero no con losartán.^{6,9,17.}

Los estudios LIFE, SCOPE Y VALUE son los únicos que tomaron en cuenta a la HTAS como la patología primaria subyacente. En el estudio LIFE en 9193 pacientes hipertensos con evidencia electrocardiográfica de hipertrofia ventricular izquierda y que no habían recibido tratamiento previo o habían suspendido el manejo antes de iniciar con losartán 50mg o atenolol 50mg; la meta inicial fueron cifras tensionales menores de 140/90mmHg y los valores iniciales fueron de 174/98mmHg; si a los dos meses de terapia no se había logrado el objetivo, se aumentaba al doble la dosis de ambos y se agregaba hidroclorotiazida 12.5mg/día; si después de estos dos meses no había respuesta adecuada, se agregaba un antagonista de los receptores beta-adrenérgicos. Con este régimen se logró una disminución de -30/-17mmHg y -29/-17mmHg en los grupos respectivos para losartán y atenolol. Se logró reducir la mortalidad cardiovascular por infarto del miocardio o infarto cerebral un 13% (p=0.021) en el grupo con losartán.

El estudio HOPE incluyó a pacientes mayores de 55años con antecedentes de coronariopatía, enfermedad vascular cerebral, enfermedad vascular periférica o diabetes con al menos un factor de riesgo cardiovascular asociado y demostró una significativa reducción de la mortalidad cardiovascular con ramipril comparado con placebo. Un subestudio con 38 pacientes del estudio HOPE reveló que aquellos quienes recibieron ramipril tuvieron una tensión arterial menor con reducción en 10 y 4mmHg respectivamente, que aquellos en el grupo placebo; las diferencias entre ambos estudios pueden estar en relación a la forma de la toma de la tensión arterial, en el primero dentro del consultorio y en el segundo en forma ambulatoria y con administración del medicamento por la noche y con la toma de la tensión arterial 10-18hs después.²

El estudio evaluativo aleatorizado de las estrategias para la disfunción ventricular izquierda comparó enalapril con candesartán en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva y encontró ambos agentes comparables en términos de remodelación ventricular. Los IECA como los BRA parecen tener similares efectos cardioprotectores; debe ser señalado sin embargo, que en los estudios ya citados los BRA fueron consistentemente asociados con un rango mucho menor de efectos adversos. Los estudios RESOLVD Y ELITE II (Evaluation of losartan in the elderly) compararon candesartán y enalapril en la insuficiencia cardíaca congestiva sin diferencia significativa mostrada. El estudio OPTIMAAL (Optimal therapy in myocardial infarction with the angiotensin II antagonist Losartan) comparó el uso de losartán y captopril en el infarto del miocardio sin mostrar diferencias. El estudio VALIANT (Valsartan in acute myocardial infarction trial) comparó valsartán y captopril en el infarto del miocardio con resultados aún pendientes así como el ONTARGET (Ongoing Telmisartan alone and in combination with ramipril global end-point trial) que evalúa el impacto de ramipril vs telmisartán vs su combinación en >25000 pacientes (2/3 de ellos no diabéticos) en la prevención de la diabetes y varias complicaciones vasculares. Diversos estudios han comparado los IECA con los bloqueadores de los canales de calcio y otros agentes activos. De lo anterior el estudio ABCD (Appropriate

Blood Pressure control in diabetes) describió un riesgo mucho menor para infarto del miocardio en pacientes con diabetes y que estuviesen tomando enalapril, comparado con nisoldipino. Una protección similar se observó con captopril al compararlo con una combinación de beta bloqueador/diurético. Y lo mismo para fosinopril cuando se comparó con amlodipino. Analizados juntos, estos tres estudios demostraron una reducción del riesgo significativa para los eventos cardiovasculares. Los IECA son renoprotectores en pacientes con diabetes mellitus y enfermedad renal así como en aquellos pacientes no diabéticos con enfermedad renal y proteinuria $>0.5\text{g/d}$. Ambos previenen la progresión de microalbuminuria a albuminuria en la diabetes mellitus. ^{2,3,13,34,35}

La disfunción renal que acompaña a la terapia antihipertensiva es resultado de una disminución de la presión arterial y es independiente del agente utilizado. Los IECA y los BRA se han asociado más con esta complicación; dado que cualquier disminución en la presión intraglomerular por descenso de las cifras tensionales estará potencializada por una vasodilatación concomitante del lado de la circulación eferente glomerular. La disminución de la presión intraglomerular y la reducción de la proteinuria están entre los mecanismos protectores renales de ambos grupos de fármacos. Cuando hay una elevación del 30% de la creatinina sérica en mediciones repetitivas, se recomienda suspender su uso. ¹⁵

Los BRA pueden ocasionar disfunción renal por un mecanismo similar al de los IECA. Ocasionan vasodilatación por bloqueo de los receptores AT1 para AngII que están localizados primariamente sobre la arteriola eferente. Su uso se asocia también a niveles mayores de AngII; así la vasodilatación eferente (del bloqueo de los receptores AT1) combinado con la vasodilatación aferente (estimulación de los receptores AT2) puede permitir que el filtrado glomerular se mantenga en personas con cifras tensionales bajas. Los factores de riesgo para una falla renal aguda inducida por IECA o BRA son: estenosis de la arteria renal, enfermedad renal poliquística, disminución absoluta o efectiva del volumen circulante, uso de antiinflamatorios no esteroideos, ciclosporina y el estado de sepsis. ^{15,28}

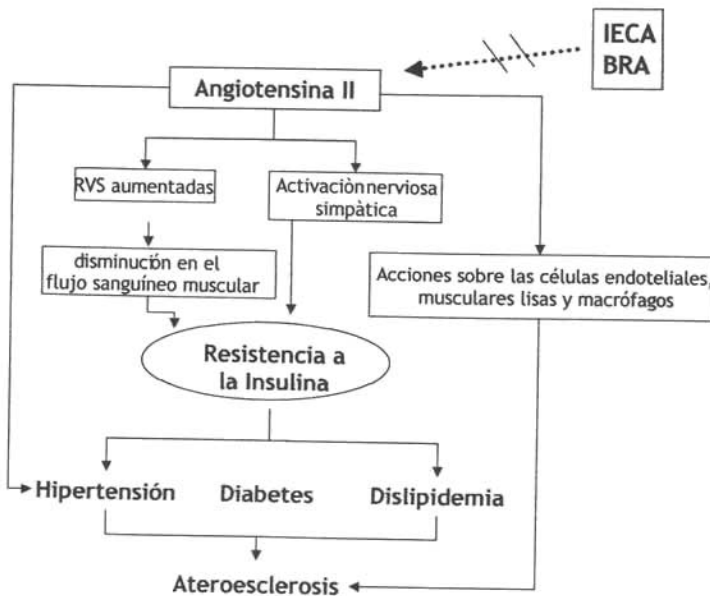
Los IECA y los BRA alteran la excreción urinaria de potasio por interferir con el efecto estimulado de AngII sobre la secreción de aldosterona en la glándula adrenal. La hiperkalemia se desarrolla tanto en pacientes que utilizan IECA o BRA en alguna de las siguientes situaciones: disminución de la descarga de sodio a la nefrona distal, deficiencia de aldosterona, función anormal del túbulo colector. La hiperkalemia se ha asociado en 10 a 38% de los pacientes hospitalizados en el tratamiento con IECA ó BRA. Su frecuencia ha aumentado al incrementar las dosis de ambos grupos de medicamentos y su utilización combinada. En los pacientes ambulatorios suele observarse al año de iniciado el tratamiento. Los grupos de alto riesgo son los pacientes diabéticos y con enfermedad renal crónica. de otra manera es un efecto adverso infrecuente. Dado que de un tercio a una mitad de los pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva tienen insuficiencia renal crónica, el riesgo de hiperkalemia es mayor. Aumenta su presentación si se añade al tratamiento un antagonista de los receptores de aldosterona. Se recomienda posterior a iniciado el tratamiento un control seriado de potasio sérico semanal y vigilar incrementos no mayores de 5.5mmol/L y discontinuar su uso en su caso. ^{27,28}

La población geriátrica es de alto riesgo para el desarrollo de hiperkalemia con el tratamiento de los IECA y BRA, debido a que presentan alteraciones en la liberación de renina. En un estudio comparativo

**ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA**

entre IECA y diuréticos como agentes antihipertensivos, en un total de 6083 paciente, 3783(62%) previamente tratados y 2300 (38%) no tratados se observó que en el grupo de edad geriátrica, el inicio del esquema terapéutico con IECA produjo mejores resultados. 65% de los sujetos tratados con IECA y 67% de los tratados con diurético recibieron esquema con monoterapia. En 6% de los que recibieron esquema con monoterapia de un IECA y en 5% de los que recibieron monoterapia con diurético, se tuvieron que utilizar tres agentes farmacológicos (calcio antagonistas, beta bloqueadores y bloqueadores de los receptores de AngII). A un año de seguimiento, la tensión arterial disminuyó 20/9mmHg en el grupo con IECA y 22/9mmHg en el grupo con diurético y al quinto año para ambos grupo 26/12mmHg. El patrón de reducción de la tensión arterial con los dos tratamientos fue similar entre hombres y mujeres y el beneficio se reflejo en la disminución de la frecuencia total de los eventos cardiovasculares o muerte por cualquier causa con una reducción particular de los eventos no fatales. Los hombres tienen un riesgo cardiovascular mayor que las mujeres y el tratamiento con IECA puede ser de particular ventaja en sujetos de alto riesgo debido a los factores que influyen en el proceso de aterosclerosis como la estabilidad de la placa y la función endotelial, como se muestra en la figura 3. ^{14,31}

Figura 3.- Sitio de acción de los Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y los bloqueadores de los receptores de angiotensina II (BRA) en la patogenia de la aterosclerosis



Abreviaturas: IECA: Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, BRA: Bloqueadores de los receptores de angiotensina II; RVS: resistencias vasculares sistémicas

El uso conjunto de antiinflamatorios no esteroideos, heparina y antifúngicos (ej. ketoconazol) interfieren con la disposición de aldosterona y pueden conducir a un estado de hiperkalemia. El riesgo se incrementa con un filtrado glomerular por debajo de 30ml/min. En un estudio multicéntrico que comparó la eficacia antihipertensiva dada por la adición de indometacina (50mg tres veces/día) a valsartán (80-160mg/día) ó a lisinopril (10-20mg/día) en pacientes hipertensos con osteoartritis crónica (OA), se observó una pérdida de la eficacia de ambos antihipertensivos y un aumento de la actividad de la renina plasmática con una disminución y un aumento en AngII circulante en el grupo con lisinopril y en el grupo con valsartán respectivamente en ambos grupos; sugiriendo que las prostaglandinas (sobre todo a nivel renal: prostaglandinas E2 e I2) pueden jugar un papel en el mecanismo antihipertensivo de los antagonistas de AngII. Con respecto a lisinopril, está probado que la indometacina es capaz de reducir la acción antihipertensiva de los IECA y apoya la hipótesis de que las prostaglandinas al menos parcialmente median el efecto hipotensor de estos fármacos. La habilidad de los IECA para incrementar la concentración de bradicina por inhibición de la actividad de cininasa puede también contribuir a la acción dependiente de prostaglandinas de los IECA y consecuentemente la inhibición de prostaglandinas por indometacina puede reducir esa parte del efecto antihipertensivo de IECA asociado a prostaglandinas. Y en cuando al efecto antihipertensivo de valsartán sugiere que puede estar relacionado con el sistema de prostaglandinas endógeno. El bloqueo de AT1 se acompaña de un incremento en la concentración de AngII, con el resultado posible de estimulación de otros receptores para AngII no bloqueados sobre todo de tipo AT2, sin embargo, en los adultos los AT2 se encuentran expresados en baja densidad por lo cual la producción de bradicina tiene un papel menos importante en el efecto hipotensor de los BRA a diferencia de los IECA, lo cual está en relación con la pérdida del efecto hipotensor en menor grado de valsartán comparado con lisinopril (2.12/1.87mmHg vs 5.45/3.22mmhg respectivamente)^{28,12}

Las siguientes son recomendaciones para minimizar la hiperkalemia inducida por IECA y BRA: discontinuar los fármacos conocidos que interfieren con la secreción renal de potasio, prescribir una dieta baja en potasio, la utilización de diuréticos tipo tiazida o de asa, el uso de bicarbonato de sodio para tratar la acidosis metabólica, disminuir la dosis de IECA o la utilización de un IECA con un componente de excreción hepática^{15,27}.

Los IECA y BRA han probado tener beneficios más allá de la reducción de la tensión arterial, sobre todo en pacientes con diabetes y deben formar parte del esquema terapéutico de este grupo de pacientes. Ambas clases de fármacos preservan la función del riñón en pacientes con enfermedad renal crónica.^{15, 27}

Indicaciones futuras:

La aparición de diabetes y síndrome metabólico fueron menos frecuentes en pacientes tratados con candesartán cilexetilo. La reducción en la aparición de diabetes mellitus con BRA en relación con otros antihipertensivos también han sido notados con losartán y valsartán. Se observó en los estudios LIFE, SCOPE y VALUE una reducción en la presentación de diabetes mellitus que ocurrió en el grupo con BRA. En el estudio LIFE se demostró una disminución del 8% en el grupo con atenolol comparada con 6% en el grupo

con losartán; mientras que en el análisis de SCOPE ocurrió en 5.3% comparado con placebo de 4.3%. En el estudio VALUE la reducción en el desarrollo de diabetes fue de 16.4% con el uso de amlodipino y de 13.1% con valsartán.²²

El estado de resistencia a la insulina y la hiperinsulinemia se encuentran implicados en la patogénesis de la HTAS, obesidad, diabetes y aterosclerosis. Se sabe que a concentraciones normales, la insulina tiene acciones vasodilatadoras y antiinflamatorias mediadas en parte por la liberación de óxido nítrico e inhibición de la transcripción del factor nuclear kappa-B; la pérdida de estas acciones resulta de respuestas celulares anormales a la insulina, que son mediadas por la vía de fosfatidil inositol-3 cinasa (PI3-k) y la activación de la protein-cinasa mitógeno activada (MAP-k); ésta última que promueve la proliferación celular y es dependiente a su vez de la fosforilación de tirosina de los substratos 1 y 2 del receptor para insulina (IRS1, IRS2)^{14, 17}

Por lo tanto, la vía de PI3-k media los efectos vasodilatadores y antiinflamatorios de la insulina por activación de la sintetasa de óxido nítrico. La resistencia a la insulina se caracteriza por un desequilibrio entre la activación anormal de la vía de PI3 cinasa y una preservación de la vía de MAP cinasa lo cual produce un balance a favor de las acciones aterogénicas de insulina. La resistencia a la insulina induce la generación de radicales superóxido con liberación de ácidos grasos libres del tejido adiposo por activación de la MAP e inhibición de PI3 con disminución de los niveles de óxido nítrico y un aumento en la síntesis de endotelina, prostanoides vasoconstrictores y AngII.^{17,37}

El estrés oxidativo disminuye la disponibilidad de óxido nítrico y junto con la dislipidemia llevan a una sobrerregulación de factores de transcripción tales, como: FN-kappa B e interleucina 1 (IL-1) y una respuesta anormal del endotelio a los vasodilatadores. En el tejido adiposo se encuentran componentes del SRA (Angiotensinógeno, ECA y el receptor tipo 1 para AngII: AT-1); la regulación del SRA se encuentra asociada al grado de obesidad pudiendo modularse el flujo sanguíneo al tejido adiposo y por ende su crecimiento y metabolismo mediante la acción de AngII. Así, un estado de sobrerregulación del SRA a nivel del tejido adiposo puede tener efectos deletéreos locales y sistémicos en los pacientes obesos y contribuir a perpetuar el estado de obesidad e HTAS.^{14,17,37}

La inhibición del SRA por acción de los IECA ó los BRA, parece aumentar las concentraciones plasmáticas de adiponectina, una adipocitocina con propiedades antiateroescleróticas en pacientes con HTAS. Las interacciones celulares que comparten el SRA y las vías de señalamiento para insulina, incluyen: PI3-cinasa, MAP-cinasa y tirosin-fosforilación del IRS-1 e IRS-2. La activación del SRA puede inhibir las acciones metabólicas de insulina mediante inactivación de la vía del PI3 cinasa con sobrerregulación sobre MAP-cinasa. Más aún la hiperglucemia y la insulina activan el SRA por aumento en la expresión de angiotensinógeno, AngII y su receptor AT-1 ; además de promover el desarrollo de HTAS en pacientes con resistencia a la insulina. Los IECA pueden mejorar la sensibilidad a la insulina y el control glucémico en pacientes con diabetes mellitus, como se observó en el proyecto CAPP una disminución del 19% en la incidencia de diabetes con el uso de captopril. Junto con los BRA, los IECA son agentes terapéuticos de primera línea en el tratamiento de pacientes con HTAS, diabetes mellitus y síndrome metabólico; además de

disminuir las complicaciones macro y microvasculares de la diabetes y su desarrollo en personas con HTAS, una población con una alta prevalencia de resistencia a la insulina ^{14,17,40}

El objetivo de la terapia antihipertensiva en pacientes con HTAS no complicada es lograr cifras por debajo de 140/90mmHg y en aquellos con diabetes concomitante o enfermedad renal crónica cifras tensionales menores de 130/80mmHg; meta que en la práctica clínica suele ser difícil de alcanzar. A pesar de que se ha logrado un incremento en el control de la tensión arterial como lo demuestra el NHANES II (National Health and Nutrition Examination Survey-II) de un 10% a 34% en el NHANES 1999-2000; muchos pacientes continúan descontrolados⁹

La modificación en el estilo de vida es una de las medidas terapéuticas en la HTAS; sin embargo ante la falta de apego adecuado, la gran mayoría de los pacientes requiere de un esquema antihipertensivo combinado. Los IECA representan uno de los mayores avances en la terapéutica cardiovascular en los últimos 20 años, aún antes de 1995 eran los únicos fármacos disponibles para antagonizar al SRA; posteriormente y siguiendo el desarrollo de los IECA, los sustitutos de benzyl-imidazoles fueron investigados para un bloqueo más específico del SRA y a mediados de la década de los 80's surgieron los BRA que con su efecto antihipertensivo de mayor duración y sobre todo la menor incidencia de efectos adversos, se colocaron sobre los IECA, sin embargo el difícil acceso a una parte de la población por su alto costo y la efectividad antihipertensiva equiparable con los IECA, permite que éstos últimos permanezcan vigentes en el cuadro básico de tratamiento antihipertensivo de la mayoría de las poblaciones a nivel mundial, con adecuación de las dosis y las combinaciones farmacológicas para cada caso en particular, como la adición de un diurético a bajas dosis a la dosis establecida del IECA o BRA.

Los IECA son efectivos como monoterapia antihipertensiva en la mayoría de los grupos poblacionales, con solo unos cuantos efectos adversos y contraindicaciones y son en general bien tolerados. Son efectivos en pacientes con diferentes causas de hiperreninemia. El uso de un diurético como medicamento antihipertensivo, se beneficia cuando se combina con un IECA ó BRA, ya que éstos últimos contrarrestan el incremento de la actividad de la renina plasmática y los niveles de AngII, producidos por el diurético. En cuanto a los BRA, continúan los estudios sobre su efectividad en el tratamiento de la HTAS, insuficiencia cardíaca y nefropatía. En general no se ha demostrado que los BRA sean mejores significativamente que los IECA en el control de las variables mencionadas, incluida la HTAS. ^{4,5,7}

La ventaja de ofrecer junto con la terapia antihipertensiva de los IECA y BRA, un efecto que va más allá de la acción antihipertensiva se observa para las siguientes condiciones comórbidas: insuficiencia cardíaca congestiva, en la fase temprana del infarto agudo del miocardio, la disfunción asintomática del ventrículo izquierdo en pacientes después de infarto o con alguna otra enfermedad, prevención y reducción de la progresión de la nefropatía diabética y no diabética, en la profilaxis cardiovascular en grupos de alto riesgo; prevención y menor presentación de nuevos casos de diabetes, prevención del desarrollo de la enfermedad aterosclerótica, resistencia a la insulina y las complicaciones microvasculares y macrovasculares de la diabetes. La inhibición de la ECA en términos tangibles ha dado lugar a una investigación constante hacia los mecanismos moleculares y celulares de la enfermedad cardiovascular .

REFERENCIAS

- 1.- Baguet Jean-Philippe; Robitail S; Boyer L; Debensason D; Auquier P. A Meta-analytical approach to the efficacy of antihypertensive drugs in reducing blood pressure. *Am J Cardiovasc Drugs* 2005; 5(2): 131-140
- 2.- The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. The National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) - National Institutes of Health 2003, 3(5233)
- 3.- Brown Nancy J MD; Vaughan DE MD Angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Circulation* 1998; 97: 1411-1420.
- 4.- Contreras D. Role of Angiotensin At1 receptor blockers in the treatment of arterial hipertensión. *Am J Therapeutics* 2003; 10: 401-408
- 5.- Opie H.L.; Yusuf S.; Philip A.; Wilson-Poole; Pfeffer, M. Inhibidores de la enzima conversora de angiotensina (ECA), bloqueadores del receptor de angiotensina II (BRA) y antagonismo contra la aldosterona. Opie, Gersh en "Fármacos en Cardiología" 5ª ed. Mc-Graw-Hill Interamericana, México.
- 6.- Levy Bernard PhD Can Angiotensin II type 2 receptor have deleterious effects in cardiovascular disease? Implications for therapeutic blockade of the renin – angiotensin system. *Circulation* 2004; 109: 8-13.
- 7.- Beri T. Angiotensin converting enzyme inhibitors versus AT1 receptor antagonist in cardiovascular and renal protection: The case of AT1 receptor antagonist. *Circulation* 2004; 15(1),
- 8.- Thurman JM MD; Schrier RW MD. Comparative effects of angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers on blood pressure and the kidney. *Am J Med* 2003; 114(7): 588-598.
- 9.- Thomas Walter G PhD. Double Trouble for type I angiotensin receptors in Atherosclerosis. *N Engl J Med* 2005; 352(5): 506-508
- 10.- Miller Alan B MD; Srivastava P MD. Angiotensin receptor blockers and aldosterone antagonists in chronic heart failure. *Cardiology Clinics* 2001; 19(2):
- 11.- Niskanen Leo MD; Hedner T MD; Hansson L; Alnek J MD; et.al. Reduced cardiovascular morbidity and mortality in hypertensive diabetic patients on first-line therapy with an ACE inhibitor compared with a diuretic/Beta Blocker-based treatment regimen. *Diabetes Care* 2001, 24(12): 2091-2096.
- 12.- Fogari Roberto; Zoppi A; Carretta R; et.al. Effect of indomethacin on the antihypertensive efficacy of valsartan and lisinopril: a multicentre study. *J Hypertens* 2002; 20(5): 1007-1014.
- 13.-Gerds E MD PhD; Papademetriou V MD; Palmieri V MD; Boman K MD; et.al. Correlates of pulse pressure reduction during antihypertensive treatment (losartan o atenolol) in hypertensive patients with electrocardiographic left ventricular hypertrophy (the LIFE study) *Am J Cardiol* 2002; 89(4): 399-402.
- 14.-Halkin Amir MD; Keren G MD. Potential indications for angiotensin-converting enzyme inhibitors in atherosclerotic vascular disease. *Am J Med* 2002; 112(2): 126-134.
- 15.- Palmer B F Renal Dysfunction complicating the treatment of Hypertension. *N Engl J Med* 2002; (347)16: 1256-1261.

- 16.- Ball Stephen G MD PhD; White W B MD. Debate: Angiotensin-converting enzyme inhibitors versus angiotensin II receptor blockers-a gap in evidence-based medicine. *Am J Cardiol* 2003; 91(10A): 15G-21G.
- 17.- Prasad Abhiram MD MRCP; Quyyumi A MD, FRCP. Renin-Angiotensin System and Angiotensin receptor blockers in the Metabolic Syndrome. *Circulation*; 2004. 110(11): 1507-1512.
- 18.- Frampton JE; Peters DH. Ramipril: An updated review of its therapeutic use in essential hypertension and heart failure. *Drugs*, 1995. 49(3), 440-66.
- 19.- Klein, Liviu MD; Gheorghiane M MD. Management of the patient with diabetes mellitus and myocardial infarction: clinical trials update. *Am J Med* 2004; 116 Suppl. 5A: 475-635.
- 20.- Heesen Wilfred F; Beltman Frank W; Smith Andries J; et,al. Reversal of pathophysiologic changes with long term lisinopril treatment in isolated systolic hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 2001; 37: 512-521.
- 21.- Terpstra Willem F; May J F; Smit AJ. Long term effects of amlodipine and lisinopril on left ventricular mass and diastolic function in elderly, previously untreated hypertensive patients: The ELVERA trial. *J Hypertens* 2001; 19(2): 303-309.
- 22.- Kjeldsen Sverre E; Os I; Hoieggan A; Beckey K; et,al. Fixed-Dose Combinations in the Management of Hypertension. *Am J Cardiovasc Drug* 2005; 5(1): 17-22.
- 23.- 2003 World Health Organization (WHO)/International Society of Hypertension (ISH) statement on management of hypertension (Guidelines and recommendations) *J Hypertens* 2003, 21(11): 1983-1992.
- 24.- Garg Jay MD; Bakris GL. Inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina o antagonistas de los receptores de angiotensina en pacientes con diabetes tipo 2 y nefropatía. *Current Hypertension reports*. 2002, 1(3):77- 83.
- 25.- Hilgers Karl F; Mann JFE. ACE inhibitors versus AT1 receptor antagonist in patients with chronic renal disease. *J Am Soc Nephrology* 2002; 13(4): 1100-1108.
- 26.- Williams Bryan; Poulter NR; Brown, MJ; Davis, M; et,al. British Hypertension Society guidelines for hypertension management 2004 (BHS-IV): summary. *BMJ* 2004; 328: 634-640.
- 27.- Vidt Donald G. MD Update in Nephrology and Hypertension. *Ann Intern Med* 2005; 142(6):433-438
- 28.- Palmer, Biff F. MD. Managing hyperkalemia caused by inhibitors of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System. *N Engl Med* 2004; 351(6): 585-592
- 29.-Undon MH Wing MB BS; Reid Christopher M PhD; Ryan P MB BS; Bellin LJ MD; et,al. A comparison of outcomes with Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibitors and Diuretics for Hypertension in the Elderly. *N Engl J Med* 2003; 348(7): 583-592.
- 30.- Devereux RB MD; Björn D MD, PhD; Gerds E. MD,PhD; et,al. Regression of hypertensive left ventricular hypertrophy by losartan compared with atenolol: The Losartan Intervention for Endpoint Reduction in Hypertension (LIFE) trial. *Hypertension* 2004, 110(11): 1456-1462
- 31.-Pfeffer Marc A MD PhD; McMurray JJV MD; Velazquez EJ MD; Rouleau J-L MD; et,al. Valsartan, Captopril or both in myocardial infarction complicated by Heart Failure, Left Ventricular Dysfunction or Both. *N Engl J Med* 2003; 349(20): 1893-1906

- 32.- Smith David HG; Dubiel R; Jones M. Use of 24-hour ambulatory blood pressure monitoring to assess antihypertensive efficacy: A comparison of Olmesartan medoxomil, Losartan potassium, Valsartan and Irbersartan. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2005; 5(1):41-50.
- 33.-StergiouGeorge S MD; Stamatis PE; Leonidas GR, MSc; Mountokalakis TD MD. Blood Pressure- and Pulse Pressure-Lowering Effects, trough: Peak Ratio and Smoothness Index of Telmisartan compared with Lisinopril. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2003 42(4)
- 34.- Dei Cas Livio MD; Metra M MD; Nodari S MD; Dei Cas, A. MD; et.al. Prevention and management of chronic heart failure in patients at risk. *Am J Cardiol* 2003; 91(9A): 10F-17F
- 35.-Frigerio Maria MD; Oliva, F MD; Turraza RO MD; Bonow RO MD. Prevention and management of chronic heart failure in management of asymptomatic patients. *Am J Cardiol*. 2003, 91(9A):
- 36.-Chrysant SG; Marbury TC, Robinson TD. Antihypertensive Efficacy and safety of Olmesartan medoxomil compared with amlodipine for mild-to-moderate hypertension. *J Hum Hypertens* 2003; 17(6): 425-32
- 37.-Marrero Mario B; Fulton D; Stepp, D; Stern DM. Angiotensin II-Induced Insulin resistance and protein Tyrosine Phosphatases. *Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology*. 2004, 24(11):2009-2013
- 38.-Mayor Outcomes in High-Risk Hypertensive patients randomized to Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic. The Antihypertensive and Lipid –Lowering Treatment to prevent Heart Attack Trial (ALLHAT) *JAMA* 2002; 288(23): 2981-1997.
- 39.- SCHMIDT Boris, Drexler H, Schieffer B. Therapeutic effects of angiotensin (AT1) receptor antagonists. *Am J Cardiovasc Drugs* 2004. 4(6) 361-8.
- 40.- Furuhashi Masato, Ura N., Higashiurak K., Murakami H.; et.al. Blockade of the rennin angiotensin system increases adiponectin concentrations in patients with essential hypertension. *Hypertension* 2003; 42: 76-81