

Sistema renina-angiotensina

Los estudios sobre el SRA, se iniciaron en el siglo XIX siendo la base de este sistema el descubrimiento de la renina por Tigersted y Bergman en 1898, el cual se convirtió en la base de la estructura de todo un sistema fisiopatológico, que además ha generado diversas familias de medicamentos antihipertensivos, para los cuales en una época lo importante era demostrar su eficacia hipotensora, pero con el paso de los años ha sido más importante el efecto protector de órganos blanco, independiente de su efecto hipotensor ya conocido.

Dentro de la historia del SRA haremos énfasis en las familias de medicamentos que han nacido de este sistema y de sus efectos cada vez mejor demostrados sobre el riñón, el corazón y, en general, sobre el sistema vascular

Renina

En el año de 1836, se empezaron a hacer las primeras observaciones que trataban de establecer una relación entre el riñón y el sistema cardiovascular. De esta manera, el inglés Richard Bright determinó que los pacientes que morían con los riñones pequeños frecuentemente tenían un "pulso firme" y presentaban hipertrofia cardíaca. Posteriormente Tigersted y Bergman realizaron un experimento basado en la inyección de extracto acuoso y alcohólico de la corteza renal de los conejos, aplicándolos a estos animales, teniendo una acción bifásica con un descenso inicial de la presión, seguido por una elevación de la misma. El llamó esta sustancia renina y publicó su estudio en 1898. Durante 30 años existieron pocas referencias en la literatura acerca del efecto presor de la renina, hasta que en 1925 el histólogo Ruyter describió la presencia de células granuladas productoras de renina en la pared de las arteriolas glomerulares, siendo esto la base para que en 1939, Goormaghtigh retomara el concepto de renina como hormona. Se pensó en esa época que la renina era la sustancia que producía directamente el efecto presor, de tal manera que en 1934, Goldblatt y cols produjeron una forma de HTA de origen renal en el perro que se asimilaba a la HTA esencial humana y de la que la renina era la directa responsable. Posteriormente, Page y Helmer en EE.UU. y Braun y Menéndez en Argentina demostraron que la renina era solamente una enzima que actuaba sobre un sustrato del plasma para producir un péptido inicialmente llamado hipertensina o angiotonina y posteriormente angiotensina, formando parte de un esquema global de renina-angiotensina-aldosterona responsable del desarrollo de HTA (Figura 1).

Actualmente se conoce que la renina es una endopeptidasa altamente específica con peso molecular de 40.000 daltons que es sintetizada principalmente en las células yuxtglomerulares de la arteriola glomerular aferente del

riñón, aunque también puede presentarse en este órgano como una hormona inactiva que puede ser activada por proteólisis. Sin embargo, a pesar de que la renina fue considerada por largo tiempo una enzima exclusivamente renal, se ha descubierto síntesis de la misma en diversos tejidos como glándulas salivares, útero, testículos, adrenales, vasos sanguíneos y cerebro, lo que conlleva el hecho que la AII producida a partir de la acción de la renina no debe ser más considerada una hormona exclusivamente tisular, sino también una neurohormona o neurotransmisor.

La acción principal de la renina es actuar sobre el angiotensinógeno para generar angiotensina I y de esta manera favorecer la formación de AU y por lo tanto de vasoconstricción.

Partiendo de esta base, Harber y cols en Boston y Poulsen y cols en Copenhagen han realizado diversos trabajos sobre inhibidores de renina. Los compuestos inicialmente desarrollados fueron los anticuerpos contra renina que no tuvieron éxito debido a que se observó que la inmunización pasiva producía compensación endógena en la producción de renina que hacía ineficaz la terapia.

Posteriormente se estudió la pentasina un pentapéptido natural derivado de los cultivos de actinomicetos y algunos análogos de la prorenina que finalmente mostraron ser inhibidores débiles de la renina. La investigación se dirigió entonces a la síntesis de análogos del angiotensinógeno, siendo el más potente el péptido inhibidor de renina, por lo cual tras lograr una buena potencia se buscó mejorar la biodisponibilidad, sintetizándose así los "kirenes", a los cuales poco a poco se les ha mejorado la biodisponibilidad oral, teniendo en la actualidad efectos muy parecidos a los ARA II.

Angiotensinógeno

El angiotensinógeno humano es una sustancia cuyo peso molecular varía entre 61.400 y 65.000 daltons. Inicialmente se consideraba que era de producción exclusivamente hepática, pero actualmente se sabe que se produce en diversos órganos como cerebro y pituitaria.

La concentración plasmática representa el equilibrio entre su síntesis principalmente hepática y su metabolismo. En condiciones normales, la síntesis es constante y en general en el hígado no hay depósitos significativos. Sin embargo, la síntesis hepática y las concentraciones plasmáticas están aumentadas por estrógenos, glucocorticoides y hormonas tiroideas.

Su importancia radica en que la concentración de angiotensinógeno limita la velocidad de su reacción con la renina, de tal manera que las variaciones en su concentración tienen importante influencia en la velocidad de pro-

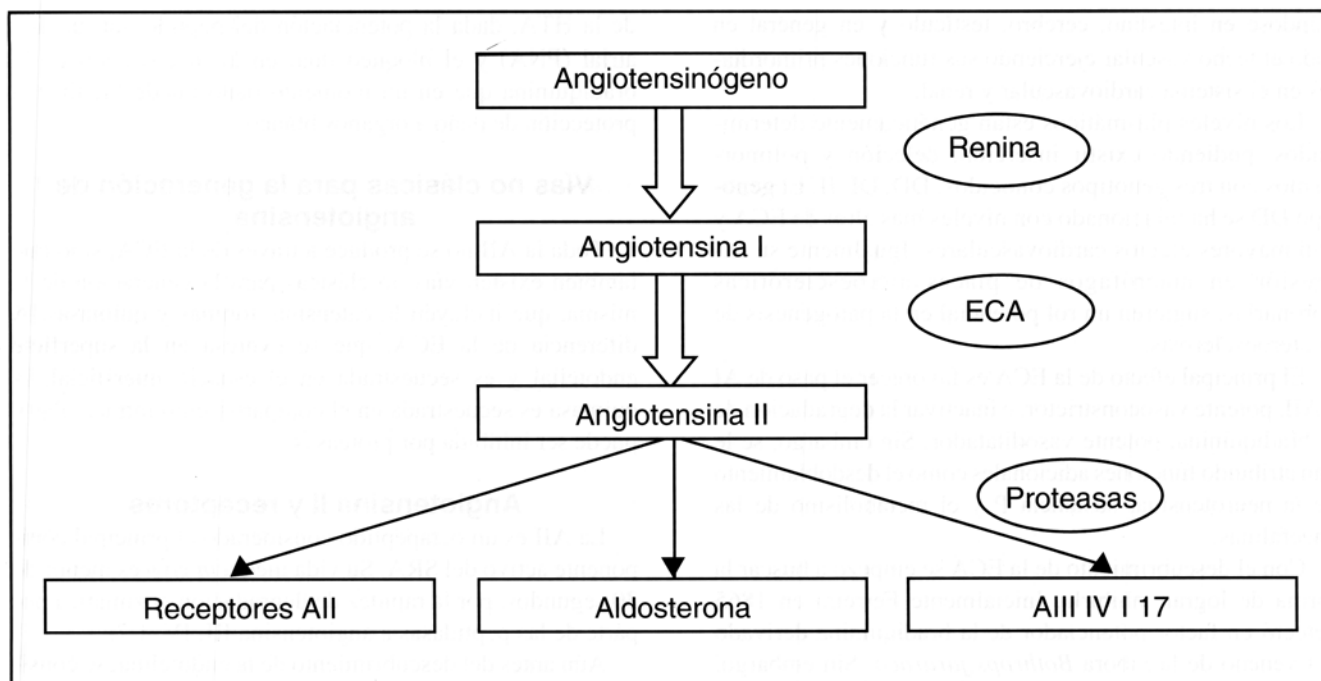


Figura 1. Sistema renina-angiotensina-aldosterona.

ducción de angiotensina y por lo tanto en la efectividad biológica del SRA *in vivo*.

Angiotensina

Posterior al descubrimiento de la renina por Tigersted en 1896, Elliot y Peart y Skeggs y cois en 1956, descubrieron que el producto de la acción de la renina era un decapeptido que requería de un desdoblamiento enzimático para formar un octapeptido con capacidad presora. Basados en estos resultados, los términos de angiotensina I, II y ECA fueron acuñados. El año siguiente se demostró que el sustrato sobre el cual actúa la renina es un tetradecapeptido que posteriormente fue denominado angiotensinógeno.

Como se mencionó, la angiotensina I es una prohormona decapeptídica producida por la acción de la renina sobre el angiotensinógeno.

No tiene acciones biológicas conocidas, aparte de ser sustrato de la ECA para la generación de AII.

La AII es un octapeptido que por muchos años fue el más poderoso vasoconstrictor del organismo, cediendo su paso sólo hace unos años a la endotelina. Inicialmente se pensó que era básicamente vascular pero hoy se conoce que se produce en riñón, corazón, endotelio, etc., formando parte de los sistemas tisulares de renina angiotensina. Sin embargo, en 1953, con el descubrimiento de la aldosterona, se estableció que el eje no terminaba con la producción de AII, de tal manera que Gross, en 1956, demostró que la cantidad de renina en el aparato yuxtglomerular era inversamente proporcional al balance de sodio, sugiriendo dos años más tarde que el SRA producía directamente incremento en la secreción de aldosterona. Igualmente,

Laragh encontró incremento en la excreción de aldosterona en el hombre durante la infusión de AII.

Posteriormente vino el descubrimiento de la angiotensina III, la cual se produce por la remoción de la porción N-terminal del ácido aspártico de la AII por la angiotensinasa 2, siendo su efecto presor la cuarta parte del efecto de su precursora, y las concentraciones en el humano realmente bajas comparadas con la de otras especies como la de los roedores.

A partir de estos hallazgos se sintetizó un antagonista de la AU, la saralasin, octapeptido similar a la angiotensina que desplaza a la misma del lecho vascular cuando se da en forma intravenosa. Sin embargo, poco después se pudo establecer que su acción agonista era débil y que además ejercía un efecto presor por sí misma al administrarla a sujetos con renina baja en quienes los receptores para AII estaban sólo parcialmente ocupados. Por lo tanto este medicamento sólo reduce la TA en estos sujetos previa deshidratación con diuréticos e incremento secundario de los niveles de renina.

Enzima convertidora de angiotensina (ECA)

La ECA también conocida como kininasa II o dipeptidasa, descubierta por primera vez en el plasma equino por Skeggs y cois en 1956, es una metalopeptidasa unida al zinc, con peso molecular de 150 kilodaltons. Existe una forma secretora localizada en el plasma y otra tisular, que se encuentra en la superficie luminal de las células endoteliales principalmente en el pulmón y en las células epiteliales del túbulo contorneado proximal (TCP). Sin embargo, su distribución en el organismo es amplia, encon-

trándose en intestino, cerebro, testículo y en general en todo el lecho vascular ejerciendo sus funciones primordiales en el sistema cardiovascular y renal.

Los niveles plasmáticos están genéticamente determinados, pudiendo existir inserción, delección y polimorfismos con tres genotipos conocidos, DD, DI, II. El genotipo DD se ha relacionado con niveles más altos de ECA y con mayores efectos cardiovasculares. Igualmente su expresión en macrófagos de placas ateroscleróticas coronarias, sugieren un rol potencial en la patogénesis de la aterosclerosis.

El principal efecto de la ECA es favorecer el paso de AI a AII, potente vasoconstrictor, e inactivar la degradación de la bradiquinina, potente vasodilatador. Sin embargo, se le han atribuido funciones adicionales como el desdoblamiento de la neurotensina, sustancia y el metabolismo de las encefalinas.

Con el descubrimiento de la ECA se empezó a buscar la forma de lograr inhibirla. Inicialmente Ferreira en 1865 detectó un factor potenciador de la bradiquinina derivado del veneno de la víbora *Bothrops jararaca*. Sin embargo, sus investigaciones no fueron aprobadas en la época, hasta que a finales de la década de los 60, Bakhl demostró que este derivado también inhibía la ECA siendo la actividad potenciadora de la bradiquinina explicada por la observación de que esta enzima era una inactivadora potente de la degradación de la misma. Así se sintetiza el primer inhibidor competitivo de la ECA, el teprotido, potente antihipertensivo, pero carente de actividad por vía oral. El Captopril, primer derivado de la ECA oralmente activo, fue desarrollado por Cushman y Ondetti en 1977. Estos medicamentos además de inhibir esta enzima, impidiendo la conversión de angiotensina I a II, incrementan las concentraciones de bradiquinina al inhibir su degradación, facilitando así la producción de ON y de prostaglandinas vasodilatadoras.

De esta manera se podría concluir que los IECA tienen efectos en la AU, ON, bradiquininas y prostaglandinas, los cuales tienen un efecto hipotensor, pero quizá lo más importante son los efectos antiproliferativos en tejido renal, vascular y cardíaco.

Un efecto limitante de los IECA es que el bloqueo en la producción de la AII no es completo debido a la formación de la misma por vías alternas como ya se mencionó; sin embargo, se constituyeron como los antihipertensivos de los noventa, dado su efecto protector sobre órganos blanco como corazón y riñón.

Otros de los medicamentos derivados a partir del estudio de la ECA fueron los inhibidores de la vasopeptidasa neutral, siendo el más importante el omapatrilat, el cual produce un bloqueo dual, tanto de la ECA, inhibiendo la producción de AII, como de la vasopeptidasa neutral, impidiendo la degradación de péptidos natriuréticos y facilitando la vasodilatación. Estos medicamentos permanecen más en el campo de la investigación; sin embargo por su mecanismo de acción parecen ser promisorios en el tratamiento

de la HTA, dada la potenciación del péptido natriurético atrial (PNA) y el bloqueo dual en la inactivación de la bradiquinina que en un momento dado puede facilitar la protección de daño a órganos blanco.

Vías no clásicas para la generación de angiotensina

Toda la AII no se produce a través de la ECA, sino que también existen vías no clásicas para la generación de la misma, que incluyen la catepsina, toninas y quimasas. A diferencia de la ECA, que se expresa en la superficie endotelial y es secuestrada en el espacio intersticial, la quimasa es secuestrada en el compartimento intracelular y puede ser inhibida por proteasas.

Angiotensina II y receptores

La AII es un octapéptido considerado el principal componente activo del SRA. Su vida media *in vivo* es menor de 30 segundos, por la rapidez de degradación enzimática por parte de las peptidasas a angiotensina III, IV, 1.7.

Aún antes del descubrimiento de la endotelina, se consideraba el más potente vasoconstrictor endógeno; sin embargo, también es un potente estimulante para la reabsorción de sodio en el TCP y distal, a través del estímulo para la producción de aldosterona. La AII también induce vasoconstricción postglomerular, incrementando la presión coloidosmótica en los capilares peritubulares, produciendo un descenso en la presión hidrostática, lo que resulta en una transferencia de sodio y agua del lumen tubular al capilar. Igualmente produce liberación de catecolaminas a partir de las terminales simpáticas, incrementando la contractilidad miocárdica. Es también el más potente dipsógeno conocido (Tabla 1).

Sin embargo, a pesar de estos beneficios en la regulación de la TA, la producción paracrina y autocrina de la AII, facilitada en situaciones de injuria vascular, estrés o turbulencia generan mecanismos de remodelamiento en el sistema cardiovascular y renal que finalmente pueden contribuir a la aparición de falla cardíaca y glomeruloesclerosis.

Existen diversos receptores a través de los cuales la AII ejerce sus acciones (Tabla 2). El receptor más importante

Tabla 1. Acciones de la angiotensina-II.

| Tejido | Acción |
|-----------------|---|
| Vascular | Vasoconstricción Hipertrofia muscular lisa |
| Corteza adrenal | Síntesis y secreción de aldosterona |
| Médula adrenal | Liberación de epinefrina |
| Riñón | Vasoconstricción aferente y eferente Inhibición de la liberación de renina Reabsorción de sodio |
| Corazón | Hipertrofia miocárdica |
| Cerebro | Estimula la secreción de ADH y la sed |

Tabla 2. Función y localización de los receptores AT1 y AT2 de la angiotensina II.

| | RECEPTOR AT1 | RECEPTOR AT2 |
|---|--|--|
| LOCALIZACIÓN Riñón, corazón, células de | músculo liso vascular, cerebro, glándulas adrenales, plaquetas, adipocitos y placenta. Abundantes en el feto | En el adulto se encuentran en bajas concentraciones en útero, glándula adrenal, sistema nervioso central, cardiomiocitos, fibroblastos y riñón. |
| EFECTO Vasoconstricción | (preferencialmente coronaria, renal y cerebral) Retención de sodio y agua Supresión de renina Hipertrofia de miocitos y músculo liso Fibrosis miocárdica y vascular inotropismo Efectos citotóxicos en el miocardio Aumento de la secreción de endotelina Aumento de la liberación de vasopresina/ADH Facilitación de la activación simpático-adrenérgica Estimulación de la formación de superanóxido Aumento de los niveles de inhibidor del activador del plasminógeno Alteración de la expresión génica | Vasodilatación Antiproliferación Inhibición del crecimiento celular Diferenciación celular Reparación tisular Apoptosis Desarrollo del tracto urinario y renal |

es el AT1, receptor de dominio transmembrana, acoplado a la proteína G. Sus efectores son la adenilatociclasa, las fosfolipasas C,D,A y los canales de calcio. Este receptor es constantemente expresado en el sistema cardiovascular y en otros tejidos a lo largo del organismo, favoreciendo no sólo la vasoconstricción sino los efectos de proliferación vascular al incrementar el factor de crecimiento de fibroblastos, el factor de crecimiento transformante beta y el factor de crecimiento derivado de las plaquetas contribuyendo de esta manera al remodelamiento cardiovascular. Sin embargo, su papel vá más allá, pues además de favorecer la proliferación muscular activa los macrófagos e incrementa su capacidad de adhesión a la pared vascular, facilitando el desarrollo de la placa aterosclerótica. Esto, lo hace gracias al estímulo de genes activadores de MCP-1 y VCAM, causando una alteración en el potencial de óxido-reducción que promueve la quimiotaxis de los monocitos y su adhesión a la pared del vaso.

El otro receptor de Ail bien estudiado hasta el momento es el AT2, el cual está unido a una proteína G diferente y tiene acciones totalmente opuestas al receptor AT1 cuando es estimulado. Así, podríamos decir que su activación produce vasodilatación, estímulo de la apoptosis, natriuresis e inhibición de la proliferación. Su expresión en la vida fetal es transitoria, pero el incremento en la expresión del mismo en la vida adulta puede producirse en situaciones de injuria vascular o falla cardíaca, donde hay marcada activación de catecolaminas, angiotensina, citoquinas y factores de crecimiento.

El receptor AT4 ha sido poco estudiado. Al parecer, se comporta como un factor de crecimiento o receptor de citoquinas. Se ha propuesto que a nivel de la circulación cerebral produce incremento del flujo a diferencia del receptor AT1 que causa una reducción del mismo.

Como vemos, mientras la estimulación del receptor AT 1 se asocia a vasoconstricción y crecimiento celular, la

estimulación de AT2 lleva a vasodilatación y diferenciación celular. Esta dicotomía se hace particularmente importante en pacientes tratados con ARA II. El bloqueo del receptor AT1 se acompaña de incremento en los niveles plasmáticos de AU, que se une a los receptores AT2 no ocupados. La resultante acción sin oposición del receptor AT2 tiene numerosos beneficios potenciales en pacientes con fisiología cardiovascular alterada, incluyendo atenuación de los efectos presores mediados por el receptor AT 1, reversión del remodelamiento cardíaco producido por la hipertensión y protección a órganos blanco, principalmente riñón.

Estudios experimentales indican que la AII puede tener efectos deseables a través de la estimulación del receptor AT2, que es sobre regulado en ciertas condiciones patológicas que producen daño tisular. Durante el tratamiento con un bloqueador selectivo AT1, el receptor AT2 es dejado sin bloqueo siendo así susceptible de ser estimulado por la AII. Al mismo tiempo, la ECA no es inhibida y puede catalizar la conversión de angiotensina I a AII. Más aún, la retroalimentación negativa en la formación de renina, vista normalmente debido a la estimulación del receptor AT1 se pierde, resultando en un incremento en los niveles de Ail y una estimulación intensa del receptor AT2.

El péptido angiotensina puede formarse tanto de la angiotensina I como II a través de las acciones de la endopeptidasa. Este péptido puede causar incremento del ON vía estimulación del receptor AT 1-7 específico o el receptor AT2. Más aún, a través del receptor AT1, la AII produce la formación de superanóxido que puede degradar el ON. Consecuentemente, durante el bloqueo del receptor AT1 está disponible más ON debido a que la formación de superanóxido está disminuida. Así, parece que el incremento de la actividad del ON vista con el tratamiento de IECA está presente también en el tratamiento con ARA II.

El sistema renina-angiotensina en la evolución

El SRA dentro de la evolución de la especie tuvo una gran importancia inicial en cuanto no se disponía fácilmente de agua y debían existir mecanismos de vasoconstricción y retención hidrosalina que le permitieran a los animales y al ser humano sobrevivir y acceder al consumo de líquidos. En la actualidad esta importancia no es primordial y quizás

algunos de sus efectos puedan ser deletéreos para el organismo, por ejemplo una vasoconstricción persistente o una proliferación y crecimiento celular excesivo, por lo cual se revisará brevemente el efecto directo del SRA en el corazón y en el riñón con el fin de determinar la importancia de los medicamentos que bloquean esta sustancia no sólo como hipotensores sino como protectores de daño a órganos blanco.

Antagonistas de los receptores AT1 (ARAII)

Estos medicamentos están formados por un núcleo común, unido a anillos de benceno, cuya porción imidazólica les confiere la habilidad de bloquear el receptor de angiotensina. Las cadenas sustitutivas de los antagonistas del receptor ATI difieren en forma marcada, lo cual les concede a cada uno de los medicamentos unas propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas propias. A diferencia de los IECA el bloqueo de la AII es total, por lo cual sus efectos pueden ser diferentes.

Los ARAII hasta ahora disponibles antagonizan específicamente el receptor ATI de la AII, ocupando espacio entre las hélices transmembrana de la proteína del receptor. Todos ellos atenúan las acciones circulatorias, renales, endocrinas y neurohumorales normalmente mediadas por la AII.

A diferencia del antagonista saralasin, estos nuevos agentes no tienen efectos agonistas parciales. Además, causan una elevación de la secreción de renina y por ende de la concentración de AII hasta tres veces.

Todos ellos están contraindicados en el embarazo, pues pueden producir falla renal, oligohidramnios, deformidades craneofaciales y de las extremidades e hipoplasia pulmonar.

Difieren entre ellos por su biodisponibilidad oral, absorción, distribución tisular, metabolismo y eliminación. Algunos actúan como prodrogas, que se convierten a medicamentos activos biológicamente. Se presentan aquí los más conocidos y existentes en Colombia: losartán, valsartán, irbesartán, telmisartán y candesartán (Tabla 3).

Tabla 3. Características farmacológicas de los ARA-II.

| Característica | Losartán | Valsartán | Irbesartán | Candesartán | Telmisartán |
|---------------------|----------|-----------|------------|-------------|-------------|
| Metabolito | EXP3174 | | | Candesartán | |
| Antagonismo AT1 | C, I | C | I | I | C |
| Biodisponibilidad % | 33 | 25 | 70 | 50 | 50 |
| Afectan alimentos | no | sí | no | no | poco |
| Unión proteínas % | 99 | 95 | 90 | 99 | 99 |
| Eliminación | 70% B, R | 80% B | 75% B | 60% R | 97% BP |
| Vida media (h) | 6-9 | 6 | 9 | 13 | 24 |
| Úricosúrico | sí | no | no | no | no |
| Presentación (mg) | 50, 100 | 80, 160 | 150, 300 | 8, 16 | 40, 80 |
| Dosis inicial | 50 | 80 | 150 | 16 | 40 |
| Dosis máxima | 100 | 160 | 300 | 32 | 80 |

C= Competitivo I=Insuperable B=Biliar R=Renal

Losartán

El potasio de losartán fue el primer ARA II aprobado para uso clínico. Su absorción por vía oral es buena y tiene una biodisponibilidad del 33%. En una hora se obtienen niveles pico, alcanzando una vida media de 6-9 horas. Su metabolismo de primer paso lo hace en el hígado el citocromo P-450, convirtiéndose un 50% en el metabolito EXP3174, que también es activo, y con una potencia hasta 30 veces superior a la del losartán, dando así cuenta de las mayores acciones de inhibición a la AII. Este metabolito tiene su pico a las cuatro horas y una vida media de nueve horas. Los alimentos no retardan la absorción del losartán.

El losartán ejerce un antagonismo competitivo contra la AII (es decir, causa una desviación hacia la derecha de la curva concentración-contracción sin afectar la respuesta presora máxima de la A II), mientras que su metabolito logra un antagonismo no competitivo (insuperable, por producir una desviación hacia la derecha de la curva pero con disminución de la acción presora).

La unión a proteínas es alta (99%) dejando una fracción libre que para el losartán es del 3% y para su metabolito de 0.2%. El volumen de distribución es de 34 l y el de su metabolito de 12 l. Cuatro por ciento se elimina intacto por orina mientras el metabolito lo hace en un 6%.

En insuficiencia renal la concentración sanguínea no se altera hasta una depuración de creatinina de 30 ml/min y prácticamente su metabolito no se modifica aun en pacientes en hemodiálisis, por lo que no se necesita ajuste de dosis en IRC. En insuficiencia hepática la biodisponibilidad es 2 veces mayor y el aclaramiento plasmático es 50% menor, por lo que cuando existe daño hepático, debe reducirse la dosis.

En cuanto a interacciones medicamentosas, no afecta la warfarina ni la digoxina. La administración concomitante con fenobarbital disminuye los niveles de losartán en un 20% y la administración de ketoconazol no afecta el paso de losartán a su metabolito activo. El fluconazol inhibe la formación del metabolito EXP3174 (por antagonizar al citocromo P-450).

Como los demás ARA II, la incidencia de tos es igual o menor que con placebo y la posibilidad de angioedema es muy baja, pero sí puede llevar a hiperkalemia. Goza de una particularidad especial, y es su efecto uricosúrico, el cual no es compartido por los otros ARA II.

La dosis inicial recomendada es de 50 mg, con una máxima de 100 mg. Se presenta en tabletas de 50 y 100 mg y debe tenerse presente que no se remueve mediante hemodiálisis.

Valsartán

Actúa como un antagonista competitivo del receptor ATI, pero no es una prodroga. La biodisponibilidad oral es del 23%, obteniendo a las tres horas una concentración pico en el plasma. Su máximo efecto hipotensor se logra a las

seis horas, pero desde las dos horas inicia la acción, que dura 24 horas. La vida media es de seis a siete horas y está unido a proteínas en 85 a 95%. La excreción determinada por isótopos se efectúa principalmente por heces (85.7%) y un 13.2% por orina, su mayoría sin cambios y sólo un 10% como metabolito valeril-4-hidroxi valsartán. Aunque no se elimina por riñón, se recomienda tener precaución en pacientes con insuficiencia renal. No se conocen interacciones medicamentosas de significado clínico importante. La dosis no requiere ajustes con la edad.

En insuficiencia hepática leve o moderada, la relación concentración plasmática versus tiempo forma un área bajo la curva aproximadamente el doble de la encontrada en voluntarios sanos; en insuficiencia renal no se encontraron efectos apreciables en las propiedades farmacocinéticas del medicamento. El volumen de distribución, al alcanzar el estado estable, es de 171. Se presenta en cápsulas de 80 y 160 mg, recomendando iniciarse con 80 mg, pudiendo llegar a una dosis máxima de 320 mg al día en una sola toma.

Irbesartán

Es un antagonista no competitivo del receptor de ATI, que no requiere biotransformación para ejercer su acción. Tiene una biodisponibilidad oral del 60 al 70%, y su absorción no se afecta por los alimentos. A las dos horas se obtienen niveles pico en el plasma y la vida media es de 13 horas (11 a 15 horas). La unión a proteínas es calculada en 90%, menor que para otros ARA II. Se metaboliza por oxidación y conjugación por el citocromo P-450, el 75% se elimina por bilis y un poco menos por riñón (20%). No se acumula en enfermedad renal o hepática, por ello no se requiere ajustar la dosis en tales casos, así como tampoco en ancianos. No es dializable. Se consigue en tabletas de 150 y 300 mg, siendo la dosis máxima 300 mg una vez al día. No tiene interacciones medicamentosas importantes.

Candesartán

Es un potente ARA II. Con el propósito de mejorar su pobre absorción oral se sintetizó la prodroga ester cilexetil, que se absorbe rápidamente en el tracto gastrointestinal. No hay alteración de su absorción en presencia de alimentos.

Su biodisponibilidad es del 42%, su unión a proteínas del 99.8% (principalmente la albúmina). Este medicamento tiene una afinidad muy alta por el receptor ATI. El pico sérico se alcanza a las cuatro horas y la vida media es de nueve horas (6.6 a 16). Su única interacción importante es que disminuye la concentración de warfarina, pero no afecta el tiempo de protrombina. La eliminación es predominantemente en forma intacta por heces (67%) y orina (33%), sólo el 20 al 30% se metaboliza en el hígado por los citocromos P450 y CYP2C.

En pacientes con alteración hepática no se requiere ajuste, pero sí en insuficiencia renal, pues con depuración de creatinina inferior a 30 ml/min puede doblarse la vida media, sin que sea dializable.

Se presenta en tabletas de 8 y 16 mg. La dosis máxima es de 32 mg una vez al día.

Telmisartán

La biodisponibilidad del telmisartán es de cerca del 50%; sin embargo, la ingestión de alimentos la reduce en un 15%. Cuando se toma con las comidas, la reducción en el área bajo la curva de concentración/tiempo en plasma varía de aproximadamente el 6% (dosis de 40 mg) al 19% (dosis de 160 mg); sin embargo, a las tres horas después de la administración, las concentraciones en plasma son similares si el medicamento se toma en ayunas o con las comidas.

Se une a las proteínas plasmáticas (>99.5%), principalmente a la albúmina, y a la glicoproteína alfa-1 ácida. El volumen aparente de distribución es aproximadamente de 500l.

Es metabolizado por conjugación al glucoronido del compuesto principal, pero no se ha demostrado ninguna actividad farmacológica para el conjugado. El 97% se elimina inalterado por bilis, sin que el citocromo P-450 intervenga en el metabolismo. La excreción urinaria acumulativa es menor al 2% de la dosis. El aclaramiento total plasmático es alto (aproximadamente 900 ml/min), comparado con el flujo sanguíneo hepático (cerca de 1500 ml/min).

Se caracteriza por una farmacocinética bioexponencial progresiva, con una vida media terminal de eliminación mayor de 20 horas. La concentración máxima en plasma y en pequeña parte, el área bajo la curva de concentración/tiempo en el mismo, aumenta desproporcionadamente con la dosis. No existe evidencia de acumulación importante del medicamento.

La farmacocinética no difiere entre pacientes jóvenes o ancianos. La vida media de eliminación no cambia en pacientes con insuficiencia renal ni hepática; sin embargo, en estos últimos puede haber un incremento de la biodisponibilidad hasta del 100%.

En cuanto a interacciones medicamentosas, puede producir incremento en los niveles de digoxina, por lo que deben monitorizarse.

Viene en tabletas de 40 y 80 mg, para administración una vez al día.

Calificación del nivel de evidencia

Grados de recomendación

- Clase I:* Condiciones para las que hay evidencia y/o acuerdo de que el tratamiento es útil y efectivo
- Clase II:* Evidencia en conflicto y/o divergencia en la opinión acerca de la utilidad/eficacia
- Ha: Peso a favor
- Iib: Utilidad/eficacia menos bien establecida
- Clase III:* Evidencia y/o acuerdo general de no efectividad y en algunos casos efectos nocivos.

Niveles de evidencia

- Nivel A:* Información derivada de múltiples experimentos clínicos controlados aleatorizados

Nivel B: Información proveniente de un único experimento clínico controlado aleatorizado o estudios no aleatorizados

Nivel C: La opinión de expertos es la fuente primaria de recomendación

Eficacia antihipertensiva de los ARA II

Numerosos estudios han evaluado la eficacia antihipertensiva de los ARA II en pacientes con HTA leve a severa. Losartán fue el primer fármaco disponible como hipotensor. Grandman en 1995 realizó un estudio aleatorizado, paralelo, doble ciego, en 576 pacientes con HTA leve a moderada, comparando la eficacia hipotensora de placebo, enalapril 20 mg/día y diferentes dosis de losartán 10, 25, 50, 100 y 150 mg/día, encontrando que los efectos hipotensores de este último son dependientes de la dosis, siendo la eficacia de 10 a 25 mg al día similar a la del placebo, mientras que el efecto de 50 mg día es similar al efecto hipotensor de 20 mg de enalapril. Sin embargo, la tos fue un efecto adverso en 8% de los pacientes que recibían enalapril y en 3% de los que recibían placebo y losartán. Un estudio muy similar realizado por Tikkanen mostró hallazgos similares.

Dahlof en 1995, comparó la eficacia de losartán versus atenolol 50 mg día en 202 pacientes con HTA leve a moderada durante 12 semanas, encontrando a las seis semanas una reducción de la TAD de 9,2 mm Hg con losartán y de 10,8 mm Hg con atenolol y a las 12 semanas de 8,3 y 10,1 mm Hg respectivamente. Ambos agentes fueron bien tolerados, aunque dos pacientes en el grupo de losartán y seis en el de atenolol abandonaron la terapia por efectos adversos. De este estudio se concluyó que el losartán es tan efectivo como el atenolol para reducir la TA. Chan en 1995 realizó un estudio interesante respecto a la utilidad de losartán como fármaco hipotensor en mayores de 80 años. Para esto diseñó un estudio paralelo, aleatorizado, doble ciego, donde comparó la eficacia y seguridad de losartán 50 mg día versus felodipino de larga acción 5 mg durante 12 semanas, sin encontrar diferencias en cuanto a reducción de la TA. Sin embargo, hubo mayor incidencia de cefalea y de edemas en el grupo de calcioantagonistas, mientras que la astenia fue el efecto secundario más común en el grupo que recibía ARA II.

Losartán también ha sido comparado con calcioantagonistas dihidropiridínicos tipo nifedipina. Weir, en un estudio paralelo, doble ciego, aleatorizó 223 pacientes a recibir losartán 50 mg versus nifedipina 30 mg los cuales se iban incrementando hasta alcanzar la meta de TA propuesta. Al cabo de 4, 8 y 12 semanas la reducción en la TAD fue comparable; 8.9, 11.6 y 12.7 mm Hg para el grupo de losartán y 9.3, 11 y 11.1 mm Hg para el grupo de nifedipina, con un mayor porcentaje de abandono de terapia en el grupo de calcioantagonistas comparado con losartán, debido principalmente a la presencia de edemas. De este estudio se concluyó que losartán tiene una eficacia hipotensora

similar a nifedipina, pero con mejor tolerabilidad. Recientemente, posterior a la reunión del consenso, se han publicado los resultados finales del estudio LIFE en el cual se comparó losartán contra un grupo activo el cual recibió atenolol demostrando comparable respuesta hipotensora, adecuada efectividad y mejor tolerabilidad en un grupo de 9.193 pacientes seguidos por al menos cuatro años.

Otro ARA II, valsartán también ha sido evaluado como agente hipotensor. Holwerda, en un estudio paralelo, doble ciego, aleatorizó 348 pacientes a recibir 20 mg de enalapril, 80 mg de valsartán o placebo durante ocho semanas. Al final de seguimiento, encontró que los dos tratamientos activos reducían la TAD en forma similar 9.5 vs 9.4 mmHg, siendo la incidencia de tos mayor en el grupo de IECA. Black comparó nuevamente este agente con otro IECA, lisinopril, en un estudio semejante en 734 pacientes, encontrando efectos similares.

Cifkova comparó la eficacia de valsartán y atenolol en 103 pacientes con hipertensión severa que fueron aleatorizados a recibir 160 mg de valsartán o 100 mg de atenolol durante cuatro semanas, encontrando una reducción de la TAS de 20 y 20.4 mmHg y en la TAD de 30 y 25.5 mmHg respectivamente.

Este ARA-II también ha sido comparado con tratamiento convencional con hidroclorotiazida 25 mg día en un estudio aleatorizado, doble ciego, realizado por Hegner, sin encontrar ninguna diferencia en cuanto a la eficacia. Igualmente ha sido comparado con amlodipino en el estudio realizado por Corea concluyendo que es tan eficaz como el calcioantagonista, pero mejor tolerado.

Los efectos hemodinámicos y bioquímicos de irbesartán en hipertensión también fueron estudiados por Van den Meiracker en 86 pacientes con HTA leve a moderada, quienes previamente sólo habían recibido tratamiento con dieta. Mediante un estudio doble ciego, paralelo, los pacientes fueron aleatorizados a recibir irbesartán (1, 25 o 100 mg) vs placebo. Con dosis de 1 mg, la TA no varió; sin embargo, con 25 mg/día, la tensión arterial sistólica y diastólica se redujo en 7 y 6 mm Hg respectivamente y con 100 mg de irbesartán 12 mmHg y 7.2 mmHg respectivamente. Sin embargo, sólo con esta última dosis el efecto hipotensor se mantuvo durante 24 horas.

Mimran comparó el efecto de irbesartán versus enalapril en 200 pacientes con HTA leve a moderada, a quienes aleatorizó a recibir irbesartán 75 mg o enalapril 10 mg, incrementando progresivamente la dosis durante 12 semanas hasta obtener un adecuado control de la TA. Al final del estudio se observó una reducción similar en los niveles de TA, al igual que en el porcentaje de pacientes en quienes se tuvo que incrementar la dosis de hipotensor, siendo la frecuencia de efectos adversos similar en ambos grupos. Larochelle en un estudio similar, pero en pacientes con HTA severa, obtuvo hallazgos semejantes.

Stumpe también evaluó la eficacia de irbesartán versus atenolol en 231 pacientes en un estudio doble ciego,

aleatorizado, sin encontrar diferencias en cuanto a la reducción de cifras tensionales, pero sí en cuanto al abandono de terapia a favor de irbesartán.

Telmisartán también ha sido evaluado como hipotensor en un estudio aleatorizado, doble ciego, placebo controlado realizado por Neutel, en el que se aleatorizaron los pacientes a recibir telmisartán 20, 40, 80, 12,160 mg o placebo, encontrando una reducción promedio de 3.3 a 11.7 mmHg para la TAS comparada con placebo y de 6.9 a 10.5 mmHg para la TAD, efecto que se mantuvo por más de 24 horas, sin encontrarse beneficio adicional cuando se suministraban dosis superiores a 80 mg de telmisartán al día. Este mismo autor comparó este medicamento con enalapril, encontrando reducciones similares en la TA.

Candesartán, un ARA II de última generación, también ha sido probado como medicamento hipotensor con una efectividad dosis dependiente, según el estudio realizado por Elmfeldt, en el que con un total de 1.482 pacientes, se probó la efectividad del fármaco con dosis que fluctúan entre 4 y 16 mg/día, eficiencia que fue semejante a la del enalapril según el estudio realizado por Zanchetti.

Se concluye que los ARA II son hipotensores tan efectivos como los IECA, calcioantagonistas, betabloqueadores y diuréticos (**Recomendación I-Nivel de evidencia A**). En monoterapia, inducen un descenso en la TA, similar en jóvenes, ancianos, mujeres y hombres. Administrados como monoterapia, al igual que los IECA, son menos efectivos para reducir la TA en individuos de raza negra, pero su acción se potencia con el uso concomitante de diuréticos.

La eficacia hipotensora de los ARA II se ve potenciada con el uso de diuréticos tiazídicos (**Recomendación I. Nivel de evidencia A**).

Existen algunos estudios que sugieren la superioridad de algunos ARA II como fármacos hipotensores. El estudio de Kassler, realizado en 1998, fue un estudio doble ciego, realizado en 567 pacientes, los cuales fueron aleatorizados a recibir placebo (138), losartán 100 mg/día (131), irbesartán 150 mg/día (129), irbesartán 300 mg/día (134) durante ocho semanas. El efecto hipotensor de 100 mg de losartán y de 150 mg de irbesartán fue comparable; sin embargo, en el grupo de 300 mg de irbesartán se obtuvo una reducción de 5.1 mm Hg mayor en la TAS y de 3 mmHg en la TAD comparada con los otros grupos ($p < 0,01$). Todas las terapias fueron bien toleradas; sin embargo, el grupo de 300 mg de irbesartán fue el que reportó menor número de efectos adversos.

El estudio de Oparil, un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, comparó el efecto hipotensor de 150 mg de irbesartán versus 50 mg de losartán, en 432 pacientes con una TAD entre 95 y 115 mmHg. Al cabo de cuatro semanas si la TAD era superior a 90 mmHg, se duplicaba la dosis del fármaco que se venía administrando, y si a las ocho semanas la TAD permanecía superior a esta cifra, se adicionaba hidroclorotiazida 12,5 mg/día. A la semana oc-

tava, los pacientes que venían recibiendo irbesartán tuvieron una reducción mayor de la TAD (10,2 mmHg) comparada con los que venían recibiendo losartán como monoterapia (7,9 mm hg). A la semana 12 la reducción en la TAS y TAD fue nuevamente mayor en el grupo de irbesartán con una diferencia estadísticamente significativa, 13,8 y 10,8 mmHg para la TAS y 18 y 13,9 mmHg para la TAD. Ambos regímenes fueron bien tolerados.

Sin embargo, un metaanálisis reciente publicado por Conlin mostró una eficacia similar de los ARA II en cuanto a reducción de la TA

Este metaanálisis comparó la eficacia antihipertensiva de losartán, valsartán, candersartán e irbesartán a partir de 43 estudios aleatorizados controlados, que involucraban la comparación de ARA II con placebo, con otros hipotensores y directamente con otros medicamentos de la misma clase. El estudio incluyó 11.281 pacien-

tes, siendo la reducción promedio en TAS (10,4 a 11,8 mmHg) y TAD (8,2 a 8,9 mmHg) comparable para todos los ARA II que se utilizaron en el metaanálisis. El porcentaje de respuesta a monoterapia con ARA II fue de 48 a 55 % y el incremento en la misma después de aumentar la dosis fue de 53 a 63%. La adición de hidroclorotiazida, produjo una reducción sustancial en la TAS (16,1 a 20,6 mmHg) y en la TAD (9,9 a 13,6 mmHg), incrementando la respuesta a terapia combinada a un 56 a 70%. Los resultados recientes del estudio LIFE no fueron incluidos en este metaanálisis.

A pesar de que existen estudios que muestran la superioridad de algunos ARA II como agentes hipotensores, otros muestran una eficacia similar que se potencia en forma sustancial con el uso de hidroclorotiazida, por lo cual el consenso no recomienda un ARA II específico para el control de la TA.

Sistema renina-angiotensina y corazón

En 1956 se demostró que los pacientes con infarto agudo de miocardio (IAM) tenían un incremento en la cantidad de aldosterona excretada. Treinta años más tarde se comprobó que el SRA tenía un pico de estimulación a los tres días del infarto, estableciéndose finalmente en 1972 que pacientes con HTA esencial y renina baja tenían un riesgo menor de enfermedad coronaria. En 1965 se evidenció que la All, tenía un efecto inotrópico positivo, que frecuentemente estaba enmascarado por el incremento en la postcarga. Así mismo, fueron descubiertos los efectos deletéreos de la All al producir en conejos de experimentación necrosis miocárdica multifocal después de la inyección de angiotensina.

En 1975 se demostró que la liberación de renina estaba modulada por los receptores cardiopulmonares. Estudios adicionales mostraron presencia de natriuresis mediante la inyección de péptido natriurético en ratas. Como resultado de estos estudios se logró aislar el PNA, encontrándose que modulaba la liberación de renina según dosis, balance de sodio y función renal.

A partir de estos estudios surgieron dos conceptos; la función miocárdica está influenciada por el SRA en una forma directa y no solamente a través de las funciones que ejerce en la tensión arterial. Segundo, el corazón es capaz de modular la liberación de renina a través del PNA y por lo tanto realiza un papel fundamental en la homeostasis del

volumen intravascular y en el balance de sodio. Se podría decir, por lo tanto, que existe un fenómeno causa-efecto, entre presión, incremento de volumen y corazón que finalmente conlleva un incremento en la producción de All con remodelamiento y reestructuración del sistema cardiovascular (Figura 2).

Se revisará a continuación la evidencia existente respecto al uso de los ARA II en hipertrofia ventricular izquierda, insuficiencia cardíaca e IAM.

Hipertrofia ventricular izquierda (HVI)

La HVI en la HTA suele ser el primer trastorno estructural cardiovascular clínicamente objetivable y establece el nexo patogenético con la disfunción cardíaca, la isquemia miocárdica y los trastornos del ritmo. Su regresión con fármacos parece depender del grupo empleado y ha demostrado asociarse con un mejor pronóstico.

En la actualidad, los resultados disponibles de estudios con ARA II indican que poseen una capacidad de hacer regresar la HVI hipertensiva similar a la demostrada por los IECA o los betabloqueadores, con regresión del remodelamiento miocárdico hipertensivo (reducción del volumen miocitario y de la fibrosis intersticial y regresión de las alteraciones funcionales y estructurales de la microcirculación coronaria), que determinan una mejoría

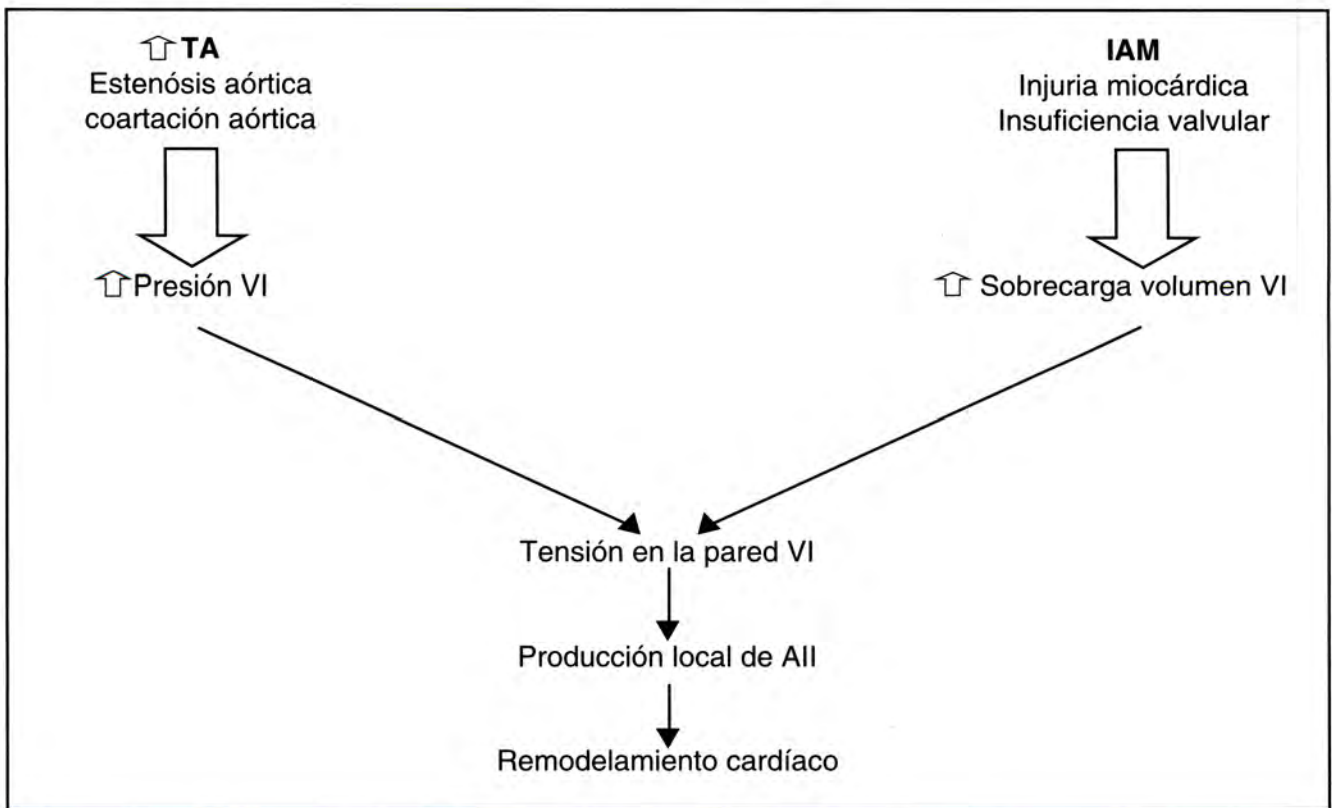


Figura 2. Angiotensina II y corazón. (Modificado de Dzau VJ. *Drugs* 1994; 47: 1-13).

de la función, la perfusión y las propiedades eléctricas del miocardio.

Los pacientes hipertensos con HVI tienen un riesgo sustancialmente elevado de complicaciones cardiovasculares, incluyendo muerte, comparado con los pacientes hipertensos sin hipertrofia. La mortalidad a cinco años en pacientes con hipertensión y signos electrocardiográficos de HVI puede ser tan alta como del 30%, mientras que es cercana al 1% en aquellos con hipertensión no complicada. Se cree que la activación del SRA contribuye de manera fundamental al desarrollo de HVI.

En presencia de incrementos sostenidos en la postcarga, el miocardio sufre una serie de adaptaciones para mantener su función. Por ejemplo, el incremento en el volumen de fin de diástole estira las fibras miocárdicas, que responden con incremento en la contractilidad por la vía del mecanismo de Frank Starling. Los mecanismos neurohumorales, incluyendo la liberación de norepinefrina por los nervios cardíacos adrenérgicos y la activación del SRA, también aumentan la contractilidad miocárdica. Finalmente, las fibras miocárdicas se hipertrofian en un proceso que compromete un continuo de eventos que incluye cambios en las fibras musculares, el tejido conectivo intersticial y la vasculatura. De manera temprana en este proceso, el miocardio revierte a lo normal si el estrés es removido, pero eventualmente el incremento fisiológico en el tamaño de la fibra muscular se hace patológico.

Se ha sugerido que la All desempeña un papel primordial en el desarrollo de hipertrofia miocárdica patológica. Los efectos benéficos de la inhibición ECA en inducir la regresión de la hipertrofia ventricular pueden estar dados por bloqueo de los efectos directos de esta hormona no relacionados con el control de la presión arterial. Puede alcanzarse regresión de la hipertrofia en dosis de IECA que no afectan las cifras tensionales. La remodelación cardíaca inducida por la angiotensina está dada en parte por la influencia de la angiotensina en las vías celulares y los factores de crecimiento mediados a través del receptor ATI. Por ejemplo, actuando a través del receptor ATI, la All sobreexpone protooncogenes, incluyendo *c-fos*, *c-jun*, *jun-B*, *Egr-1* y *c-myc*. La sobreexpresión de estos genes en células miocárdicas de ratas produce hipertrofia ventricular independiente de la presión arterial.

IECA

En algunos metaanálisis, la inhibición ECA ha mostrado ser superior a otros medicamentos antihipertensivos en términos de reducción de la HVI, que va más allá de sus efectos sobre la reducción de la presión arterial (**Recomendación I. Nivel de evidencia A**).

ARA II

Debido a que los bloqueadores de los receptores de ATI podrían ser más eficaces que los inhibidores ECA en blo-

quear los efectos deletéreos de la AI; por ejemplo, en el miocardio y las paredes vasculares tienen el potencial de ser iguales o superiores a los inhibidores ECA en términos de regresión de la HVI y la fibrosis miocárdica.

En un estudio aleatorizado doble ciego realizado por Thurmann, 69 pacientes con HTA y hallazgos ecocardiográficos de HVI, 56 de los cuales no habían recibido tratamiento previo, fueron asignados a valsartán o atenolol. Luego de ocho meses de tratamiento, el índice de masa ventricular izquierda de los pacientes tratados con valsartán disminuyó 21g/m^2 en relación con el basal, comparado con una reducción de 10g/m^2 en el grupo de atenolol ($p < 0.05$). Debido a que los dos grupos experimentaron reducciones similares en la presión arterial sistólica y diastólica, esta evidencia sugiere que la remodelación cardíaca fue revertida en pacientes tratados con el ARAII y que el valsartán tuvo un efecto farmacológico significativo más allá de la reducción de la presión arterial.

Los efectos de los bloqueadores de los receptores ATI, en comparación con la terapia antihipertensiva tradicional, en morbilidad y mortalidad en pacientes hipertensos fue evaluada por Dahlöf y colaboradores en el estudio LIFE (*Losartan Intervention for Endpoint reduction in hypertension study*), que tuvo como objetivo primario establecer si el losartán mejoraba la HVI más allá de reducir la presión arterial, y en forma consecuente disminuir la morbilidad cardiovascular y la muerte. Para tal fin, se realizó un experimento clínico aleatorizado, con doble enmascaramiento, de grupos paralelos en 9.193 pacientes entre 55 y 80 años con diagnóstico de HTA (presión sistólica sentada 160-200/95-115 mmHg) e HVI determinada por electrocardiograma. Los pacientes fueron asignados a losartán o atenolol por al menos cuatro años. Los investigadores observaron un descenso en la presión arterial de 30.2/16.6 mmHg y 29.1/16.8 mmHg en el grupo de losartán y atenolol, respectivamente. El desenlace principal compuesto (muerte, infarto de miocardio o evento cerebrovascular) ocurrió en 508 pacientes con losartán (23.8 por 1,000 pacientes-año) y en 588 pacientes con atenolol (27.9 por 1.000 pacientes-año; riesgo relativo (RR) 0.87, IC95% 0.77-0.98; $p = 0.021$). El riesgo de mortalidad fue similar en ambos grupos (RR 0.89; IC95% 0.73-1.07; $p = 0.206$), así como el de infarto (RR 1.07 IC95% 0.88-1.31; $p = 0.491$). Hubo un menor porcentaje de eventos cerebro vasculares en el grupo que recibió losartán (RR 0.75 IC95% 0.63-0.89; $p = 0.001$). La incidencia de diabetes mellitus *de novo* también fue menos frecuente en los pacientes tratados con losartán.

Los ARA II son fármacos que tienen capacidad de reducir la HVI independientemente de su efecto hipotensor (**Recomendación I - Nivel de evidencia A**). No hay resultados disponibles a la fecha de estudios clínicos que comparen los bloqueadores de los receptores ATI y los inhibidores ECA con respecto a la regresión de la hipertrofia ventricular izquierda.

Estudios en curso

El VALUE (*Valsartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation*) es un estudio doble ciego aleatorizado que incluirá 14.400 pacientes hipertensos con edad mayor o igual a 50 años que posean al menos un factor de riesgo adicional para mortalidad cardiovascular. El objetivo primario es evaluar el efecto del valsartán comparado con amlodipino en mortalidad cardíaca y los objetivos secundarios incluyen hospitalización por falla cardíaca e infarto de miocardio.

El estudio SCOPE (*Study on Cognition and Prognosis in Elderly*) incluye pacientes entre 70 y 89 años, con presión arterial de 160-179/90-99 mmHg y un puntaje de Mini Mental de más de 24, aleatorizados a tratamiento con candesartán, cilexetil o placebo. El punto final primario es cualquier evento cardiovascular mayor y los puntos finales secundarios incluyen el puntaje de Mini Mental y la calidad de vida.

Como se mencionó anteriormente en fecha posterior a la reunión del consenso se presentaron en el ACC y fueron publicados los resultados del estudio LIFE en el cual se incluyeron 9.193 pacientes hipertensos comparando losartán contra tratamiento activo con atenolol buscando demostrar mayor impacto en disminución de puntos finales (daño de órgano blanco) con un seguimiento no menor de cuatro años. En este estudio se demostró disminución del 13% en el punto final combinado (muerte, ECV e IM) ($p = 0.021$), disminución de ECV de 24.9% ($p = 0.001$), regresión significativa y comparable de hipertrofia ventricular izquierda y disminución de un 25% en la aparición de nuevos casos de diabetes mellitus ($p = 0.001$). Luego de estos resultados junto con los resultados previamente comentados se espera que haya un replanteamiento en las guías de manejo de hipertensión arterial con respecto al posicionamiento del uso de estos medicamentos en un futuro cercano.

Falla cardíaca

La falla cardíaca es un problema preponderante a nivel de salud poblacional tanto en Colombia como en el mundo, y su incidencia va en ascenso debido al aumento en la esperanza de vida y la mejoría en el tratamiento de entidades como la enfermedad coronaria que incrementan en forma consecuente la sobrevida a largo plazo. Por lo anterior, se constituye en la actualidad en uno de los mayores retos terapéuticos en cardiología. Es la principal causa de morbilidad y mortalidad en Estados Unidos, con una prevalencia aproximada de 4.6 millones de pacientes y una incidencia anual de cerca de 550.000. De acuerdo con un estudio poblacional en Escocia, casi el 8% de los individuos entre los 25 y los 74 años tienen una fracción de eyección ventricular izquierda menor del 35%.

La incidencia de falla cardíaca aumenta con la edad, en una tasa aproximada de 10 por 1.000 habitantes luego de los 65 años. Son antecedentes importantes la HTA y el IAM; pueden identificarse cifras elevadas de presión arterial

en el 75% de los casos y hasta un 22% de los hombres y un 46% de las mujeres que sobreviven a un IAM desarrollarán falla cardíaca en seis años. La mortalidad a cinco años es de 50% y la muerte súbita es seis a nueve veces más frecuente en estos pacientes. Se calcula que los costos directos e indirectos que acarrea el manejo de esta enfermedad al sistema de salud en Estados Unidos en el año 2000 fue de alrededor de 22.5 billones de dólares.

La importancia del SRA en la fisiopatología de la falla cardíaca crónica está claramente establecida. Los cambios fisiológicos incluyen alteraciones en el flujo sanguíneo miocárdico y la activación neurohormonal. La activación del SRA contribuye a la vasoconstricción excesiva y la retención de sodio y agua. Además, en respuesta a la reducción del gasto cardíaco, los mecanismos neurohormonales compensadores, incluyendo cambios tanto en el sistema nervioso simpático como en el SRA, pueden contribuir en la disfunción ventricular izquierda progresiva. En pacientes con falla cardíaca, la activación neurohormonal (incremento en la norepinefrina plasmática, la renina plasmática y el péptido atrial natriurético) está relacionada con la severidad de la disfunción ventricular izquierda independiente de la clase funcional o la terapia farmacológica.

IECA

Los IECA son la piedra angular en el tratamiento de la falla cardíaca. Los estudios clínicos muestran que estos agentes disminuyen las tasas de morbilidad y mortalidad de esta enfermedad e inducen mejoría de los síntomas.

La inhibición del SRA por los inhibidores ECA es el tratamiento recomendado de primera línea en disfunción sistólica ventricular izquierda (fracción de eyección menor de 35-40%), independiente de los síntomas de falla cardíaca por la *American Heart Association* y la *European Society of Cardiology*. Por lo anterior, casi el 10% de la población adulta puede ser candidata a tratamiento con inhibidores ECA (**Grado de recomendación I, nivel de evidencia A**).

La evidencia que soporta el papel de la inhibición del SRA en pacientes con falla cardíaca proviene de cuatro estudios clínicos principales. El primero de ellos, el estudio CONSENSUS (*Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study*) evaluó los efectos del enalapril comparado con placebo en 253 pacientes con falla cardíaca severa (clase funcional IV de la NYHA) que recibían tratamiento médico convencional. Este estudio fue terminado de manera temprana debido a una reducción significativa de la mortalidad en los pacientes tratados con enalapril. El estudio de tratamiento SOLVD (*Studies of Left Ventricular Dysfunction*) evaluó los efectos del enalapril adicionado a la terapia convencional en 2.569 pacientes con clase funcional II y III de la NYHA y fracción de eyección <35%. Los resultados de este estudio demostraron una reducción de la mortalidad y de hospitalizaciones por falla cardíaca comparado con placebo. El estudio de prevención SOLVD evaluó el enalapril en 4.228 pacientes con disfunción

ventricular izquierda asintomática y fracciones de eyección <35% y encontró una reducción significativa en la incidencia de falla cardíaca y en la tasa de hospitalizaciones relacionadas. Además, los datos mostraron una tendencia no significativa en la reducción del número de muertes cardiovasculares. Los investigadores del estudio SOLVD fueron los primeros en sugerir que la activación neurohumoral precede el desarrollo de síntomas. El estudio V-HeFET (*Vasodilators in Heart Failure Trial*) II demostró un efecto más favorable en la sobrevida a dos años en los pacientes tratados con enalapril que con la combinación de hidralazina y dinitrato de isosorbide, aunque esta última mejoró la tolerancia al ejercicio.

Un metaanálisis de 32 estudios aleatorizados, placebo controlados que evaluó la efectividad de los IECA en 7.105 pacientes con falla cardíaca sintomática (clase funcional II a IV de la NYHA) mostró que dichos medicamentos redujeron el riesgo de hospitalización y muerte, esta última atribuida principalmente a falla cardíaca progresiva.

A la luz de esta evidencia, el consenso recomienda que los IECA sean considerados en todos los pacientes con falla cardíaca sintomática así como en pacientes con disfunción ventricular izquierda asintomática.

Niveles de evidencia y grados de recomendación

Tipo I: Pacientes en estadio A con historia de enfermedad vascular aterosclerótica, diabetes mellitus o HTA asociada a factores de riesgo cardiovascular (**Nivel de evidencia B**)

Tipo I: Pacientes en estadio con historia de IAM (**Nivel de evidencia A**)

Tipo I: Pacientes en estadio con fracción de eyección disminuida independiente de que haya tenido IAM (**Nivel de evidencia B**)

Tipo I: Todos los pacientes en estadio C a menos que esté contraindicado (**Nivel de evidencia A**)

ARAI

Pese a que los efectos de los IECA sobre la capacidad física, la morbilidad y la mortalidad en pacientes con disfunción sistólica ventricular izquierda están ampliamente documentados, estos agentes son utilizados en menos del 30% de los pacientes con falla cardíaca sintomática y en pacientes con disfunción sistólica asintomática el porcentaje es aún menor. Un factor que contribuye de manera importante a esta baja prescripción de acuerdo con un estudio británico es el temor existente entre los médicos a la posible aparición de efectos secundarios, especialmente hipotensión y falla renal. Por lo anterior, es probable que un agente libre de efectos adversos pero de eficacia similar a los IECA podría ser usado de forma más amplia.

Estudios a corto plazo conducidos en pacientes con falla cardíaca indican que los bloqueadores de los receptores de ATI son bien tolerados y tienen efectos hemodinámicos benéficos.

El estudio STRETCH (*Symptom, Tolerability, Response to Exercise Trial of Candesartan Cilexetil in Heart Failure*) evaluó la tolerancia al ejercicio y los síntomas en 844 pacientes con falla cardíaca y FE 30-45%. Los pacientes fueron aleatorizados a candesartán 4 mg (n=208), 8 mg (n=212), 16 mg (n=213) o placebo (n=211) por doce semanas. El desenlace primario fue el tiempo total de ejercicio por bicicleta ergométrica; los desenlaces secundarios fueron la aparición de signos o síntomas de falla cardíaca, la clase funcional, el índice cardiorácico, los niveles de renina, angiotensina II, aldosterona, adrenalina y noradrenalina. Los resultados mostraron un incremento en el tiempo total de ejercicio en los pacientes que recibieron 16 mg de candesartán comparados con placebo (47.2 vs 30.8 segundos; $p=0.046$). El candesartán en todas las dosis produjo una mejoría más frecuente en la disnea, la clase funcional y el índice cardiorácico. Los niveles de adrenalina y noradrenalina no se modificaron, pero hubo una leve disminución en la aldosterona y un aumento de la renina y la angiotensina II. El porcentaje de efectos adversos fue similar en los dos grupos (suspensión por eventos adversos en 4.3%, 1.9%, 4.7% y 5.6%, respectivamente).

El ELITE (*Evaluation of Losartán in the Elderly Study*) es un experimento clínico controlado multicéntrico aleatorizado doble ciego, de grupos paralelos en 125 países cuyo objetivo es evaluar la seguridad y eficacia del tratamiento con losartán a una dosis de 50 mg/d en más de 700 pacientes mayores de 65 años con falla cardíaca en clase funcional II-IV (NYHA) y fracción de eyección < 40% comparado con Captopril 50 mg tid por 48 semanas. El desenlace primario es la tolerabilidad medida por incremento persistente de la creatinina en 26.5 mmol/l o más (>0.3 mg/dl); el desenlace secundario es la combinación de muerte y/u hospitalización por falla cardíaca, mortalidad total, clase funcional, infarto agudo de miocardio o angina inestable. Los investigadores no encontraron diferencias en la incidencia de disfunción renal persistente en los dos grupos (10.5%). El losartán fue mejor tolerado y se asoció con una disminución en las tasas de mortalidad por todas las causas (4.8% vs 8.7%, $p<0.05$, reducción del riesgo relativo de 46%), y una reducción del riesgo relativo de 32% para muerte u hospitalización por falla cardíaca. Hubo un porcentaje análogo de ingresos por insuficiencia cardíaca en ambos grupos (5.7%), así como de mejoría de la clase funcional respecto a la situación basal. No obstante, debido al reducido número de muertes y a que la mortalidad no era el objetivo primario del estudio este resultado debe interpretarse con precaución.

Con base en los resultados del estudio ELITE, se diseñó el estudio ELITE II (*Effect of losartán compared with Captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure*), cuyo objetivo primario era evaluar si el losartán era superior al Captopril en términos de reducción de la mortalidad y tolerabilidad en pacientes con falla cardíaca.

Se realizó un experimento clínico aleatorizado multicéntrico en 3.152 pacientes con edad >60 años y falla cardíaca sintomática (clase funcional II-IV de la NYHA) con FE<40% no tratados previamente con IECA o ARAII. Se comparó el losartán 50 mg/d vs Captopril 50 mg tid. El desenlace principal fue la mortalidad por todas las causas y los desenlaces secundarios, muerte súbita o paro resucitado, mortalidad u hospitalización por cualquier causa. El seguimiento promedio fue de 555 días. No hubo diferencias significativas entre los dos grupos de tratamiento en la mortalidad por todas las causas (11.7 vs 10.4%, *hazard ratio* 1.13; IC95% 0.95-1.35) o muerte súbita o paros resucitados (9.0 vs 7.3%; *hazard ratio* 1.25; IC95% 0.98-1.60); sin embargo, hubo menos pacientes asignados a losartán que interrumpieron la terapia por efectos adversos (9.7% Captopril vs 2.7% losartán).

Niveles de evidencia y grados de recomendación

Tipo Ha: Pacientes con falla cardíaca estadio C en tratamiento con betabloqueador, digital y diuréticos que no toleran IECA (**Nivel de evidencia A**)

Tipo III: Usar un ARAII en vez de un IECA en pacientes con falla en estadio C que pueden tolerar un IECA (**Nivel de evidencia B**)

Tipo III: Usar ARAII antes de un betabloqueador en pacientes con falla cardíaca que toman un IECA (**Nivel de evidencia A**)

Estudios de ARA II en curso

El CHARM (*Candesartan in Heart Failure-Assessment of reduction in mortality and morbidity*) es un programa diseñado para investigar la utilidad clínica del candesartán cilexetil en un amplio espectro de pacientes con falla cardíaca sintomática. Se incluyen pacientes con disfunción sistólica tolerantes o intolerantes a los IECA y pacientes con función sistólica preservada. Más específicamente, el programa CHARM consiste en tres estudios independientes, paralelos, placebo controlados en pacientes con: 1. FEVI<40% tratados con IECA (n=2300); 2. FEVI<40% intolerantes a los IECA (n=1700); 3. FEVI>40% no tratados IECA (n=2500). Los tres estudios serán combinados para evaluar el efecto del candesartán en la mortalidad por todas las causas. El objetivo primario en cada estudio es evaluar los efectos del desenlace combinado de mortalidad cardiovascular u hospitalización por falla cardíaca. Otros desenlaces incluyen los efectos en el infarto de miocardio, hospitalización por todas las causas y utilización de recursos. En el estudio, iniciado en marzo de 1999, participan 26 países de Europa, EE.UU., Canadá, Suráfrica y Australia.

Terapia combinada con IECA Y ARA II en falla cardíaca

Aunque los regímenes terapéuticos actuales que incluyen IECA han mejorado en forma significativa el pronóstico de los pacientes con falla cardíaca crónica, la progresión de este

síndrome continúa; esto puede ser debido a que los IECA proporcionan un bloqueo incompleto por la producción de All por las vías alternas.

Teóricamente puede ser benéfico combinar el bloqueo de los receptores ATI y la inhibición ECA, especialmente si existe la preocupación de que el ARA II solo no asegura los efectos positivos de la inhibición ECA derivados de una disminución de la degradación de bradiquinina. Sin embargo, también es posible que la terapia combinada sea menos efectiva que el ARA II solo, debido a que puede llevar a la formación de menos All, causando a su vez menor estimulación del receptor AT2 de la que se produciría con la terapia exclusiva con ARA II. Más aún, la terapia combinada puede causar los mismos efectos secundarios que los IECA solos.

Varios estudios han documentado la presencia de vías alternas para la producción de angiotensina II dentro del miocardio. El incremento en la actividad de estas vías en pacientes con falla cardíaca crónica puede causar activación del receptor de All independiente de la ECA.

Aunque los IECA pueden ser menos efectivos en bloquear el SRA, también retardan la degradación de bradiquinina. Los estudios de investigación básica sugieren que esta sustancia puede ser responsable de algunas de las acciones vasodilatadoras y antitrópicas de estos fármacos. De este modo, la inhibición combinada de los IECA y el bloqueo de los ARA II, al retener los efectos de la bradiquinina y el antagonismo distal del receptor, puede actuar en forma sinérgica para mejorar el pronóstico de los pacientes con falla cardíaca.

Hay pocos informes de estudios clínicos de terapia combinada. Pitt y colaboradores realizaron un estudio en 119 pacientes con falla cardíaca sintomática crónica, realizando un seguimiento de seis semanas, encontrando que la terapia combinada con losartán y enalapril mostraba mayores efectos en términos de supresión de la aldosterona y la norepinefrina comparada con la monoterapia con enalapril 20 mg y 40 mg/día. Dicha diferencia no fue estadísticamente significativa. La terapia combinada fue segura y bien tolerada.

El estudio V-HeFT, multicéntrico, doble ciego, placebo controlado, de dosis respuesta evaluó los efectos hemodinámicos y neurohormonales del valsartán en pacientes en tratamiento estándar incluyendo IECA. Fueron aleatorizados 42 sujetos con falla cardíaca sintomática estable, en clase funcional II a IV de la NYHA a recibir tratamiento con valsartán 80 mg dos veces al día, 160 mg dos veces al día o placebo. Se administró una dosis única de lisinopril en los días del estudio para asegurar inhibición ECA sostenida. Se efectuó cateterismo derecho, y se monitorizaron las presiones durante doce horas luego de la primera dosis del medicamento de estudio en el día uno y la última dosis en el día 28. Se observaron reducciones en la presión capilar pulmonar, la presión diastólica de la arteria pulmonar, la presión arterial sistólica y diastólica en el

grupo de valsartán 160 mg comparado con placebo al día 28. Luego de cuatro semanas, las dos dosis de valsartán produjeron una disminución estadísticamente significativa en los niveles de aldosterona plasmática ($p < 0.001$) y una tendencia a la supresión de norepinefrina plasmática. Estos datos también indicaron que los niveles fisiológicamente activos de angiotensina II persisten a pesar de la inhibición de la ECA y soportan la hipótesis de que el bloqueo de los receptores ATI pueden aumentar los efectos hemodinámicos de la inhibición ECA.

En un estudio de 12 semanas, Tonkon y colaboradores encontraron que la adición de irbesartán al tratamiento convencional para la falla cardíaca, incluyendo IECA, fue bien tolerada y al menos igual al placebo en términos de capacidad de ejercicio y fracción de eyección ventricular izquierda en 109 pacientes con falla cardíaca leve a moderada.

El estudio RESOLVD (*Randomised Evaluation of Strategies for Left Ventricular Dysfunction*) incluyó 768 pacientes con falla cardíaca sintomática, los cuales se aleatorizaron a uno de seis brazos: candesartán cilexetil en tres dosis diferentes (4, 8 y 16 mg/día), una combinación de candesartán en dos diferentes dosis (4 y 8 mg/día) más enalapril 10 mg dos veces/día, o enalapril 10 mg dos veces/día por 43 semanas. De manera subsecuente algunos pacientes fueron también aleatorizados a metoprolol o placebo adicional. El objetivo del estudio fue evaluar los efectos de los diferentes regímenes terapéuticos en la capacidad de ejercicio medida por la prueba de caminata de seis minutos, seguridad y tolerabilidad, niveles neurohormonales, función ventricular, calidad de vida y síntomas. El estudio fue interrumpido prematuramente luego de 43 semanas de seguimiento por la sospecha de un efecto negativo del candesartán en comparación con el enalapril ($p = 0.15$). No hubo diferencias en la capacidad de ejercicio, clase funcional o calidad de vida. La fracción de eyección incrementó más en el grupo de candesartán + enalapril (0.025 ± 0.004) que con candesartán solo (0.015 ± 0.004) o enalapril solo (0.015 ± 0.005), pero esta diferencia no fue estadísticamente significativa. Los resultados de este estudio no permiten formular conclusiones con respecto a los efectos del candesartán en mortalidad y morbilidad en pacientes con falla cardíaca. Estos resultados parecen contradecir los del estudio ELITE, lo que ha causado un debate sobre las diferencias potenciales entre los bloqueadores del receptor ATI. Sin embargo, estas diferencias pueden ser debidas al azar, por lo cual la única conclusión que puede formularse de estos resultados es que se necesitan estudios de mayor tamaño para evaluar mortalidad en pacientes con falla cardíaca antes de determinar el papel de los bloqueadores de los receptores ATI en esta entidad.

El estudio Val-HeFT (*Valsartán in Heart Failure Trial*) cuyo objetivo fue evaluar la efectividad del valsartán en pacientes con manejo pleno para falla cardíaca, incluyó 5.010 pacientes sintomáticos, en clase funcional II a IV, que estuvieran clínicamente estables, con una fracción de

eyección <40%, un diámetro de fin de diástole mayor de 2.9 cm/m² y que recibieran al menos en las últimas dos semanas un régimen terapéutico fijo que podía incluir IECA, diuréticos, digoxina y betabloqueadores, aleatorizándolos a valsartán 160 mg o placebo dos veces al día. Los desenlaces primarios fueron mortalidad y el punto final combinado de mortalidad y morbilidad, esta última definida como la incidencia de paro cardíaco con resucitación, hospitalización por falla cardíaca o haber recibido terapia inotrópica o vasodilatadora por vía intravenosa al menos cuatro horas. En los resultados, la mortalidad global fue similar en los dos grupos. La incidencia del desenlace combinado, sin embargo, fue 13% menor con valsartán (riesgo relativo 0.87; IC95% 0.77-0.97; p=0.009), predominantemente debido a un número menor de pacientes hospitalizados por falla cardíaca: 455 (18.2%) en el grupo placebo y 346 (13.8%) en el grupo de valsartán (p<0.001). El tratamiento con valsartán también se tradujo en mejoría significativa de la clase funcional, la fracción de eyección, los signos y síntomas de falla cardíaca y la calidad de vida comparado con placebo (p<0.01). En un análisis *post hoc* del desenlace combinado y la mortalidad en subgrupos definidos según el tratamiento de base (IECA o betabloqueadores), el valsartán tuvo un efecto favorable en pacientes que no recibían ninguno de estos dos medicamentos, pero un efecto adverso en pacientes que recibían los dos tipos de fármacos. Los autores concluyeron que el valsartán reduce en forma significativa el desenlace combinado de morbilidad y mortalidad y mejora los signos y síntomas de falla cardíaca cuando se adicionan a la terapia prescrita. Sin embargo, la observación de un efecto adverso en la morbilidad y la mortalidad en el subgrupo que recibía valsartán, un IECA y un betabloqueador cuestiona la seguridad potencial de esta combinación específica.

El consenso concluye que se necesitan más estudios para establecer el papel de la combinación de IECA y ARA II en el tratamiento de la falla cardíaca.

ARA II en infarto de miocardio

Luego de IAM, se produce una intensa activación del SRA tanto sistémico como tisular. Esta respuesta es fisiológica y puede ser benéfica, pero este mecanismo adaptativo puede ser deletéreo a largo plazo, contribuyendo al desarrollo de algunas de las complicaciones vistas en el IAM. La falla cardíaca postinfarto es un problema clínico común que se asocia con un incremento al doble en la mortalidad tanto intrahospitalaria como a un año.

IECA

La terapia con IECA ha sido un elemento central en el tratamiento de la falla cardíaca y realiza un papel crítico en la prevención de la remodelación post IAM. El beneficio pronóstico de emplear IECA postinfarto de miocardio es incuestionable en presencia de disfunción ventricular sintomática y asintomática como lo demostraron los estu-

dios SAVE, TRACE y AIRE, y en los pacientes con infartos anteriores, sometidos o no a tratamiento con fibrinolíticos (estudios CATS y SMILE) (**Grado de recomendación I, nivel de evidencia A**).

ARAI

La inhibición de los receptores ATI a nivel vascular en pacientes con aterosclerosis parecen mejorar la vasomotricidad de las arterias coronarias epicárdicas durante el estrés, probablemente a través de la mejoría en la disfunción endotelial.

En la actualidad se promueve la realización de un tratamiento agresivo para disminuir la mortalidad asociada a IAM. Debido a que los ARA II también inhiben el SRA, pero por un mecanismo diferente que los IECA, las acciones y los efectos de estos agentes pueden ofrecer beneficios similares o incluso adicionales cuando son administrados a pacientes en el postinfarto inmediato. Para dar respuesta a los interrogantes, están en curso dos experimentos clínicos controlados: el estudio OPTIMAAL y el estudio VALIANT.

El estudio OPTIMAAL (*Optimal trial in Myocardial Infarction with the Angiotensin II Antagonist Losartán*) aleatorizó a 5.000 pacientes post IAM que presentaron signos o síntomas de falla cardíaca y/o fracción de eyección ventricular izquierda menor o igual a 5% y/o diámetro ventricular izquierdo >65 mm, y/u onda Q anterior en el electrocardiograma. Los pacientes fueron asignados a losartán hasta alcanzar una dosis de 50 mg/d o Captopril hasta una dosis de 50 mg tres veces al día. El desenlace primario es la mortalidad por todas las causas; los desenlaces secundarios son muerte súbita de origen cardíaco (y/o paro cardíaco resucitado) e IAM fatal o no fatal. Está diseñado para determinar una reducción de la mortalidad mayor o igual al 20% en el grupo de losartán.

El estudio VALIANT (*Valsartán in Acute Myocardial Trial*) es un estudio multicéntrico, doble ciego, aleatorizado, de tres grupos paralelos con controles activos que compara la eficacia y seguridad del tratamiento a largo plazo con valsartán, Captopril y su combinación en pacientes de alto riesgo luego de un IAM. Incluye una población de 14.500 pacientes con falla cardíaca y/o disfunción sistólica ventricular izquierda post IAM. El desenlace primario de interés es la mortalidad por todas las causas y el desenlace secundario es la combinación de muerte cardiovascular, tratamiento de emergencia u hospitalización por falla cardíaca de novo o empeoramiento de la falla cardíaca previamente establecida. Está diseñado con un poder de 86% para detectar una reducción del 15% en la tasa de mortalidad con cualquiera de las dos modalidades de utilización del valsartán (solo o combinado con Captopril) vs Captopril solo. Se planea su finalización para el año 2003.

El consenso espera resultados de estos estudios para brindar una recomendación respecto al uso de ARA II en pacientes con IAM

Conclusión general

Los ARA II ofrecen una variedad de beneficios dentro de los que se incluyen la especificidad a nivel molecular, el bajo porcentaje de eventos adversos y la reversión de la remodelación que ocurre en los órganos blanco afectados por los efectos crónicos de la HTA. Tanto los estudios de investigación básica como los experimentos clínicos han mostrado la eficacia de los ARA II en reducir la hipertrofia miocárdica y mejorar la hemodinamia en la falla cardíaca

aguda y crónica. Aunque dicha evidencia requiere validación, estos estudios sugieren que la inhibición del SRA a través del bloqueo del receptor ATI puede proveer beneficios a los pacientes con falla cardíaca, hipertrofia ventricular izquierda e IAM de alto riesgo.

Deben esperarse los resultados de los experimentos clínicos mencionados para definir el papel de los ARA II en el manejo de los pacientes con disfunción sistólica asintomática y postinfarto de miocardio.

Sistema renina-angiotensina y riñon

La IRC terminal es la vía final común de las nefropatías crónicas proteinúricas o no, independiente de la causa inicial que haya producido el daño. El punto de partida es el incremento de la presión capilar glomerular que altera la permeabilidad de la membrana glomerular a las proteínas, permitiéndoles su llegada al túbulo proximal. Estas proteínas filtradas son reabsorbidas al intersticio, activando vías intracelulares y genes que van a permitir la liberación de mediadores vasoactivos y proinflamatorios, que finalmente van a conducir a glomeruloesclerosis.

Efectos de la AII sobre el riñon

El efecto principal de la A II a nivel renal es inducir hipertensión glomerular, de lo cual se derivan los siguientes efectos:

Efectos directos

- Aumento de la permeabilidad a macromoléculas
- Incremento de proteinuria
- Aumento de la reabsorción de proteínas
- Inflamación intersticial

Efectos indirectos

- Ensanchamiento mesangial
- Aumento de factores de crecimiento
- Aumento de matriz extracelular
- Glomeruloesclerosis

Todo lo anterior favorece la presencia de cicatrización renal, concluyéndose que la A II desempeña un papel primordial en la progresión de enfermedad renal (Figura 3).

A partir del estudio REIN se estableció la importancia de la proteinuria como predictor de progresión a IRC terminal, ya que pacientes con proteinuria menor de 2.5 gramos/24 horas tenían poco deterioro de la filtración glomerular (FG) a los tres años de seguimiento, mientras aquellos con

proteinuria mayor de 4.3 gramos/día, tuvieron un descenso de la FG de 10 ml/min/año y una progresión a IRC terminal mayor del 50% a los tres años.

Disfunción endotelial y daño renal

Dado que la principal causa de IRC en el mundo es la diabetes mellitus (DM), el comportamiento del SRA, al igual que la disfunción endotelial, ha sido particularmente estudiado en esta población.

Las enfermedades micro y macrovasculares son las causas principales de morbilidad y mortalidad en pacientes con DM 1 y DM 2. En el desarrollo de estas complicaciones se implicó a la disfunción endotelial como el fenómeno básico.

Múltiples estudios *in vitro* demostraron que los vasos obtenidos de pacientes con DM 1 y DM 2 o de modelos experimentales de diabetes, presentan una respuesta vasodilatadora dependiente de endotelio disminuida. Estudios clínicos en los que se utilizó la valoración de la respuesta vasodilatadora a estímulos dependientes de endotelio, también han demostrado que pacientes con DM 1 que cursan con microalbuminuria, presentan una función vasodilatadora endotelial alterada, al igual que pacientes con DM2 en los cuales siempre coexisten otros factores que afectan la función endotelial como HTA, dislipidemia u obesidad.

Los posibles mecanismos por los cuales la vasodilatación dependiente de endotelio se encuentra disminuida en los pacientes con DM se relacionan con:

- a) Producción endotelial disminuida de ON.
- b) Inactivación aumentada de ON especialmente por radicales libres de oxígeno.
- c) Difusión alterada del ON a las células musculares lisas vecinas.
- d) Sensibilidad disminuida del músculo liso vascular al ON.

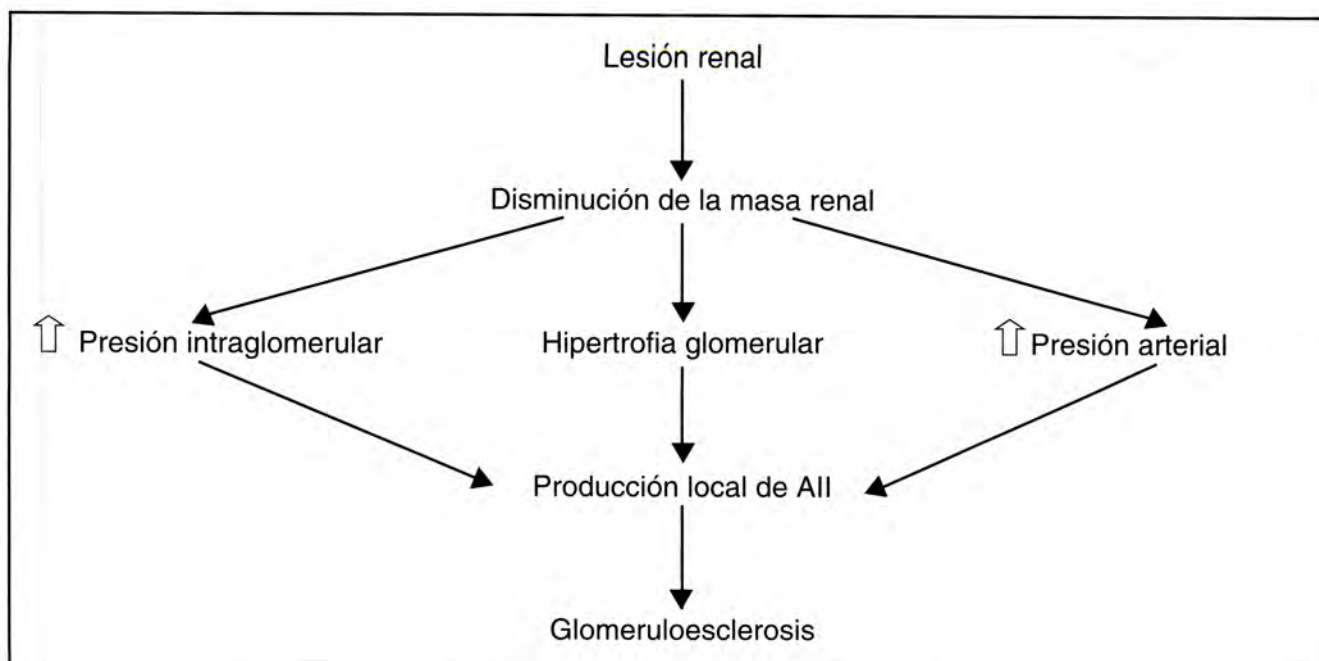


Figura 3. Angiotensina II y riñón. Modificado de Weir MR. *Primary Care* 1991; 18: 525-544.

e) Generación endotelial aumentada de factores vasoconstrictores.

Es interesante la demostración de Sobrevia y Mann que células endoteliales de diferentes lechos vasculares presentan diferencias estructurales y metabólicas que determinan una respuesta particular a la hiperglicemia.

A continuación se destacan los argumentos más sólidos que soportan la participación de cada uno de los mecanismos anteriores. A favor de la producción menor de ON se demostró que en modelos animales existe una marcada reducción de los niveles séricos de L-arginina. La administración exógena de arginina restaura la vasodilatación dependiente de endotelio en algunos estudios pero no en todos, discrepancia que podría relacionarse con la conocida acción de la arginina de estimular la secreción de insulina la cual tiene un efecto vasodilatador.

También la menor producción de ON en pacientes diabéticos se relaciona con un incremento en las concentraciones plasmáticas de ADMA en los pacientes con DM 2, situación que podría explicar también el mayor riesgo de eventos cardiovasculares que presentan dichos pacientes.

A favor de la mayor inactivación de ON por el radical superóxido está la demostración que la superóxido dismutasa (SOD) en las arterias de ratas diabéticas restablece la relajación vascular dependiente de ON. La DM se asocia con mayor generación de radicales libres de oxígeno a causa de la autooxidación de la glucosa, de la formación de los productos finales de glicosilación (AGEs) y por la estimulación del metabolismo de los eicosanoides. La administración de barredores de radicales libres de oxígeno, como SOD y catalasa, normalizan la vasodilatación depen-

diente de endotelio en diferentes modelos de DM, o durante la exposición a concentraciones aumentadas de glucosa y la administración crónica de antioxidantes previene y revierte la disfunción endotelial. Estos son argumentos que soportan el concepto que la DM ocasiona disfunción endotelial al aumentar la inactivación de ON por producción excesiva de O_2^- . Sin embargo, otros estudios no encontraron ningún efecto benéfico de los antioxidantes en la función endotelial en modelos experimentales o clínicos de diabetes.

Hiperglicemia, endotelio y complicaciones renales

La hiperglicemia es el evento clave en la patogénesis de las complicaciones de la diabetes que induce cambios importantes en el metabolismo intracelular, como activación de la vía de los polioles, activación de la proteincinasa C del diacilglicerol, aumento del estrés oxidativo y alteraciones crónicas en la estructura y formación de macromoléculas a través de la formación de AGEs.

Recientemente Kawano y cols estudiaron individuos con intolerancia a la glucosa, con DM 2 o controles sanos y demostraron que la vasodilatación mediada por flujo (VMF) se reduce rápidamente luego de una sobrecarga de glucosa y que da lugar a una correlación negativa entre VMF y concentraciones plasmáticas de insulina. Estos resultados indican que una alta concentración de glucosa induce disfunción endotelial y resistencia a la insulina.

La función endotelial se normaliza luego de dos horas de administrada la sobrecarga de glucosa en los controles normales, mientras que se mantiene disminuida por mayor tiempo en los pacientes con intolerancia a la glucosa o con

DM 2, lo que explica el papel que la hiperglicemia tiene en el desarrollo de aterosclerosis. Además, en el estudio de Kawano y cols se observó que la VMF disminuyó en relación con el aumento en los niveles plasmáticos de sustancias reactivas del ácido tiobarbitúrico, un marcador de estrés oxidativo. Los niveles séricos de nitritos y nitratos no variaron luego de la sobrecarga de glucosa, lo que sugiere que la alteración de la VMF se debió a la mayor inactivación del ON por los radicales libres de oxígeno generados por la hiperglicemia aguda. Es importante destacar que los cambios en los niveles séricos de hiperglicemia que se observan luego de una comida copiosa afectan agudamente la VMF. El mecanismo por el cual la hiperglicemia produce mayor estrés oxidativo podría relacionarse con el aumento en los niveles séricos de insulina que se observa en respuesta a la sobrecarga de glucosa.

Estos resultados soportan la visión de que el estrés oxidativo durante la exposición a elevados niveles de glucosa realiza un papel importante en el mayor riesgo de ECV que se observa en los pacientes con DM y que se relaciona con disfunción endotelial resultado de la menor bioactividad del ON.

La glucosa es capaz de unirse no enzimáticamente a aminoácidos, proteínas y lípidos, a través de una serie de reacciones oxidativas y no oxidativas, reduciendo en forma irreversible los AGEs los cuales se acumulan en los tejidos a lo largo del tiempo. El concepto de modificación de proteínas por glucosa se amplió recientemente para incluir a los compuestos carbonil reactivos que son capaces de formar AGEs bajo la denominación de estrés carbonilo. Si bien la formación de AGEs ocurre durante el proceso normal de envejecimiento, ésta es marcadamente acelerada durante la diabetes como consecuencia del incremento crónico en los niveles de glucosa y al mayor estado de estrés oxidativo que caracteriza a la enfermedad. Este proceso se agrava por la capacidad que tienen los AGEs para generar radicales libres de oxígeno. Además, los AGEs quelan e inactivan al ON.

Angiotensina II y endotelio en daño renal

Es bien conocido el papel que la All tiene en la producción de radicales libres de oxígeno, pues a través de la acción del receptor ATI produce activación de la NADPH oxidasa endotelial, con el consecuente aumento en la generación de superóxido.

Todos los fenómenos de disfunción endotelial y estrés oxidativo favorecen la aparición de nefropatía en el paciente diabético. Por lo tanto, los medicamentos que bloquean el SRA tienen un efecto benéfico en la estabilización de la función renal, tales como la reducción de la tensión arterial, disminución de la presión capilar glomerular, estimulación de la degradación de la matriz extracelular, descenso de proteinuria, atenuación de la infiltración de monocitos-macrófagos en los glomérulos y menor producción de radicales superóxido

Los estudios comparativos han demostrado que tanto los IECA como los ARA II tienen efectos antihipertensivos similares; sin embargo, en el metaanálisis de Hollenberg se demostró un mayor incremento del flujo sanguíneo renal con el uso de ARA II comparado con IECA, facilitando la natriuresis y de modo indirecto el control de la tensión arterial.

Así mismo, se destaca en diversos estudios la excelente tolerabilidad de estos medicamentos, con efectos adversos que incluso pueden ser menores comparados con los del placebo.

Los estudios clínicos y experimentales han demostrado que los IECA reducen la presión capilar glomerular mediante vasodilatación de la arteriola eferente gracias a la disminución en la síntesis de angiotensina II e inhibición de la degradación de bradiquinina, mientras que los ARA II disminuyen la presión glomerular por sus efectos en la presión arterial sistémica y en la disminución de la All.

La reducción de la proteinuria también es otro punto importante en la mejoría de la función renal, pues ya se ha visto que su presencia puede activar el complemento produciendo cambios inflamatorios intersticiales que facilitan la glomeruloesclerosis. Igualmente, conduce a anomalías lipídicas que favorecen la enfermedad vascular comprometiendo el riñón.

Nefroprotección en diabetes mellitus

La DM es una enfermedad de alta prevalencia que padece cerca de 8% de la población mundial, 6,5% en EE.UU. y 7% en Colombia y que puede coexistir en 60 a 65% de los casos con HTA.

La DM es responsable de 35% de los casos de IRC terminal que llevan a diálisis y trasplante y es un factor de riesgo importante para el desarrollo de enfermedad cardiovascular. La HTA es dos a tres veces más frecuente en diabéticos, causando 30 a 75% de las complicaciones. Cerca del 35% de los pacientes de diálisis y trasplante son diabéticos con incremento de nuevos casos de IRC del 23 a 35% desde 1982 hasta hoy.

En EE.UU. hay más de 50.000 diabéticos en diálisis crónica y en Colombia más de 8.500 pacientes en diálisis en el año 2002, de los cuales cerca de 3.000 son diabéticos.

No es clara la razón por la cual algunos pacientes con DM desarrollan nefropatía y otros no la presentan. Favorecen su aparición la predisposición genética a la HTA, el mal control metabólico, la hiperfiltración glomerular, el aumento de la permeabilidad vascular, de la hormona de crecimiento, de la prorenina plasmática, de la actividad de la aldosa reductasa y finalmente se relaciona con la ingesta elevada de sal y proteínas, con HTA y tabaquismo.

La historia natural de la nefropatía diabética (ND) ha sido descrita en diversas publicaciones, siendo mejor conocida en DM 1 debido al inicio agudo y a la más fácil detección de la misma. Es raro que se desarrolle ND con microalbuminuria (MA) antes de cinco años de evolución

de la DM 1; después su incidencia aumenta hasta alcanzar un pico hacia los 15 a 17 años de evolución de la DM, cuando tiene una incidencia anual de 3%. En DM 2, la MA puede estar presente al momento del diagnóstico.

La ND se refleja en la sobrevida a largo plazo: sólo 10% de pacientes con proteinuria sobreviven más de 40 años, comparado con más del 70% de los pacientes sin proteinuria.

Antes del desarrollo de la diálisis y el trasplante, la uremia era la causa de muerte de 60% de los pacientes con DM 1; ahora predominan las causas cardiovasculares.

La nefropatía en DM 1 definida como proteinuria persistente, incrementa el riesgo de mortalidad cardiovascular nueve veces y el de enfermedad coronaria 15 veces. Independiente de la causa, la mortalidad a los 45 años en diabéticos tipo 1 con proteinuria es 20 a 40 veces mayor a la reportada en aquéllos sin proteinuria, siendo esta última sólo dos veces la de la población no diabética.

En DM2 la prevalencia de proteinuria se incrementa con la duración de la DM, de 7 a 10% en los que tienen DM por menos de cinco años a 20 a 35% en los diabéticos de más de 20 a 25 años.

En el tratamiento de la ND se contemplan diversos aspectos, tales como la dieta, control de la glicemia, de la TA y de los lípidos, todo encaminado a proteger la función renal y a disminuir la morbimortalidad cardiovascular. Sin embargo, debemos tener presente que en la actualidad contamos con diversos fármacos hipotensores cuyo papel nefroprotector va más allá del control de la TA.

Nefroprotección en diabetes mellitus tipo 1-IECA

El estudio más representativo fue el estudio publicado por Lewis en 1993, cuyo objetivo era determinar las propiedades nefroprotectoras del Captopril independiente de su efecto hipotensor en DM 1. Es un estudio en 409 pacientes, aleatorizado, controlado, con seguimiento a tres años que comparó el efecto de este IECA contra placebo en diabéticos tipo 1 con proteinuria mayor de 500 mg/dl y creatinina mayor de 2,5 mg/dl, siendo el 75% de la población hipertensa. Al final del estudio, 25 pacientes en el grupo de Captopril y 43 en el de placebo, doblaron creatinina, siendo esta diferencia altamente significativa ($p=0,007$). La reducción total de riesgo fue de 48%, siendo de 76% en el subgrupo de creatinina de 2 mg/dl, de 55% en el de 1,5 mg/dl y de 17% en el de creatinina de 1 mg/dl. El descenso en la depuración de creatinina fue de $11 \pm 21\%$ por año en el grupo de Captopril y de $17 \pm 20\%$ en el de placebo ($p=0,003$). En el grupo de pacientes con creatininas superiores a 1,5 mg/dl el descenso fue de $37 \pm 25\%$ por año en el grupo de captopril, comparado con $37 \pm 25\%$ en el grupo de placebo ($p=0,01$).

El tratamiento con Captopril se asoció con una reducción en el riesgo de puntos finales de muerte, diálisis o trasplante que fue independiente del control de la TA entre los dos grupos.

Laffel evaluó la eficacia nefroprotectora del Captopril en 143 sujetos normotensos con DM 1 y MA. Para esto,

realizó un estudio prospectivo, doble ciego, que aleatorizó a los pacientes a recibir Captopril 50 mg día versus placebo. A los dos años de seguimiento, 6% de los pacientes que recibieron Captopril y 18,6% de los que recibieron placebo progresaron a proteinuria, presentándose un incremento anual en la excreción de proteínas del 11,8% en el grupo de placebo, mientras que en el grupo de IECA se redujo en 17,9% ($p=0,004$). La depuración de creatinina permaneció estable en el grupo de Captopril, pero disminuyó 4,9 ml/min/año en el grupo placebo ($p=0,039$). No hubo correlación entre los cambios en la TA y la reducción en la excreción de proteínas.

A partir de este estudio, se concluyó que el Captopril disminuye la progresión de MA en pacientes diabéticos tipo 1, independientemente de su efecto en la TA.

Nefroprotección en diabetes mellitus tipo 1-ARA II

Recientemente Andersen realizó un estudio doble ciego, aleatorizado en 16 pacientes con DM 1 hipertensos, comparando la eficacia nefroprotectora de enalapril y losartán. El estudio fue dividido en cinco períodos de dos meses cada uno, en los que los pacientes recibieron losartán 100 mg, losartán 50 mg, enalapril 10 mg, enalapril 20 mg o placebo, encontrando que los dos medicamentos reducen la albuminuria ($p<0,05$) y la FG ($p<0,05$), mientras que la FG permanece estable. La albuminuria se redujo en 33% (95% IC, 12 a 51) con losartán 50 mg, 44% (95% IC, 23 a 61) con losartán 100 mg, 45% con 10 mg de enalapril y 59% con 20 mg (95% IC, 39 a 72). No hubo diferencias significativas entre 20 mg de enalapril y 100 mg de losartán, aunque la incidencia de hiperkalemia fue mayor con el uso de IECA.

Nefroprotección en diabetes mellitus tipo 2- IECA

En diabéticos tipo 2 también se ha demostrado el efecto nefroprotector de los IECA. Para tal fin, se desarrolló el estudio MICRO-HOPE (*Microalbuminuria, Cardiovascular, and Renal Outcomes [MICRO] in the HOPE [Heart Outcomes Prevention Evaluation] Study*), derivado del estudio HOPE, que evaluó el efecto de ramipril y vitamina en la prevención de nefropatía diabética y enfermedad cardiovascular en pacientes con DM 2, y MA. Un total de 3.657 pacientes, de los cuales 1.129 tenían MA, fueron aleatorizados a recibir ramipril 2,5 mg/día por una semana, seguidos de 5 mg día por tres semanas y 10 mg en adelante, más vitamina versus placebo. El punto primario fue la progresión de ND en pacientes con o la aparición de ésta en quienes no la tenían. Otros puntos secundarios fueron ECV, muerte cardiovascular o IAM.

En cuanto a nefroprotección, 225 (20%) de los participantes con MA y 41(2%) de los pacientes sin MA, desarrollaron nefropatía manifiesta. Ramipril redujo el riesgo de desarrollar nefropatía manifiesta en 16% tanto en los pacientes que tenían MA basal, como en los que no la tenían;

sin embargo, en estos últimos la reducción de aparición de MA no se redujo en forma significativa.

Ravid realizó un estudio aleatorizado, controlado en 94 pacientes normotensos, diabéticos tipo 2, con MA. Los sujetos fueron aleatorizados a recibir enalapril 10 mg día o placebo durante cinco años. Posteriormente, por dos años más, en un seguimiento abierto, se dio la opción de recibir o no el IECA. En los pacientes que recibieron enalapril, la MA permaneció constante durante los siete años de seguimiento, pero en los que recibieron placebo, se incrementó de 123 ± 58 a 310 ± 67 mg/24 horas durante los primeros cinco años, con un incremento adicional de 393 ± 23 g/24 horas después de los siete años. Igualmente, la administración de enalapril redujo el riesgo absoluto de desarrollar nefropatía en un 42% durante el período de seguimiento (95%IC, 15% a 69%; $<.001$). Dos años más tarde, el mismo autor en otro estudio comprobó la eficacia nefroprotectora del enalapril en diabéticos tipo 2, normotensos, sin MA.

Nefrotección en diabetes 2-ARA II

Más recientemente han sido publicados varios estudios que muestran que los ARA II pueden disminuir la MA, así como regresarla, al igual que disminuir la progresión de la nefropatía diabética en DM 2.

Dentro de los estudios que muestran el efecto de estos fármacos en MA se encuentran el IRMA y el MARVAL.

El estudio MARVAL (*Micro-Albuminuria Reduction with Valsartán*), aleatorizó 332 pacientes hipertensos, diabéticos tipo 2 a recibir valsartán 80 a 160 mg/día versus amlodipino 5 a 10 mg/día, con la adición de doxazosin o bendruofluoazida en aquellos pacientes que lo requirieran para alcanzar una TA de 135/85 mmHg. La excreción urinaria de albúmina disminuyó de 58 a 32 mg/min en los dos grupos, con regreso de la MA en 30% de los pacientes que recibieron valsartán versus 15% de los que recibían amlodipino. El efecto obtenido fue independiente del control de la TA.

El estudio IRMA 2 (*The Effect of Irbesartan on the Development of Diabetic Nephropathy in Patients with Type 2 Diabetes*) es un estudio doble ciego, placebo controlado que aleatorizó 592 pacientes con DM 2, HTA y MA a recibir irbesartán 150 o 300 mg día versus placebo durante dos años. El punto primario fue la aparición de nefropatía manifiesta, definida como la conversión a proteinuria, con incrementos de por lo menos 30% el valor basal. Al final del estudio, 10 de los 194 pacientes que recibían 300 mg de irbesartán (5.2%) y 19 (9.7%) de los que recibían 150 mg, alcanzaron el punto primario, comparado con 30 (14.9%) de los 201 pacientes que recibieron placebo (OR 0.30, IC 95%, 0.14-0.61; $p < 0.001$). La TA promedio durante el estudio fue de 144/83 en el grupo placebo, 143/83 en el grupo que recibió 150 mg de irbesartán y 141/83 en el que recibió 300 mg ($P=0.004$ para la TAS entre el grupo placebo y los grupos de irbesartán). Los efectos adversos fueron menos frecuentes en los pacientes que recibieron irbesartán que en los que recibieron placebo ($p=0.02$).

De este estudio se concluyó que el irbesartán no sólo es nefroprotector en pacientes con DM 2 con MA independiente de su efecto en la reducción de la TA, sino que tiene la capacidad de revertir la MA en la población descrita.

Igualmente también se han efectuado estudios con ARA II en pacientes con nefropatía diabética establecida en DM 2.

El estudio RENAAL (*Effects of Losartán on Renal and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes and Nephropathy*), diseñado para determinar el papel del losartán en pacientes hipertensos con DM 2 y nefropatía, aleatorizó 1.513 pacientes en un estudio doble ciego que comparó el efecto del losartán (50-100 mg/día) con placebo, ambos dentro de un tratamiento hipotensor convencional que podía incluir cualquier antihipertensivo diferente al IECA, durante un período de 3.4 años. El punto primario fue duplicación de creatinina, progresión a IRC terminal o muerte. Los puntos secundarios incluyeron la morbimortalidad cardiovascular, proteinuria y rata de progresión de enfermedad renal. Un total de 327 pacientes en el grupo de losartán alcanzaron el punto primario y 359 en el grupo placebo (RR 16% $p=0.02$). Losartán redujo la incidencia de duplicación de creatinina (RR 25%; $p=0.006$) y la progresión a enfermedad renal terminal (RR 28% $p=0.002$), pero no tuvo influencia en la mortalidad. El beneficio obtenido fue independiente del control de la TA. El punto combinado de morbimortalidad cardiovascular, fue similar en los dos grupos, pero la primera hospitalización por IC fue significativamente inferior en el grupo de losartán (RR 32%; $p=0.005$). El grado de proteinuria disminuyó en un 35% con losartán ($p < 0.001$).

El estudio IDNT (*Renoprotective Effect of the Angiotensin-Receptor Antagonist Irbesartan in Patients with Nephropathy Due to Type 2 Diabetes*) aleatorizó 1.715 pacientes hipertensos con nefropatía secundaria a DM 2 (proteinuria mayor a 900 mg/día, er 1-3 mg/dL) a recibir tratamiento con irbesartán 300 mg/día versus amlodipino 10 mg día o placebo. El punto primario fue duplicación de creatinina, progresión a IRCT o muerte de cualquier causa. El tiempo de seguimiento fue de 2.6 años, al cabo de los cuales el desarrollo del punto primario fue 20% menor en el grupo que recibía irbesartán comparado con el que recibía placebo ($p=0.02$) y 23% inferior comparado con el grupo que recibía amlodipino ($p=0.006$). El riesgo de doblar creatinina fue 33% menor en el grupo que recibía irbesartán comparado con el placebo ($p=0.003$) y 37% menor que en el grupo de amlodipino ($p < 0.001$). Igualmente, el tratamiento con irbesartán se asoció con un riesgo relativo de progresión a IRCT que fue 23% menor que en los otros dos grupos ($p=0.007$). El efecto del ARA II fue independiente del control de la TA. No se encontró diferencias en cuanto a mortalidad cardiovascular.

Combinación de IECA y ARA II

El estudio CALM (*Randomised controlled trial of dual blockade of renin-angiotensin system in patients with*

hypertension, microalbuminuria, and non-insulin dependent diabetes: the candesartan and lisinopril microalbuminuria), comparó el efecto de candesartán, lisinopril o su combinación en la reducción de proteinuria y control de la TA en diabéticos tipo 2, con hipertensión y MA. Se efectuó un estudio paralelo, prospectivo, doble ciego, en el que se aleatorizaron 199 pacientes a recibir monoterapia con candesartán 16 mg/día, lisinopril 20 mg/día por 12 semanas seguidos por 12 semanas de monoterapia o combinación de los dos medicamentos. A las 12 semanas, se encontró reducción de la TAD de 9,5 mmHg (7.7 mmHg a 11.2 mmHg, $P<0.001$) y 9,7 mmHg (7.9 mmHg a 11.5 mmHg, $P<0.001$) y una reducción en el radio albúmina: creatinina de 30 (15% a 42%, $P<0.001$) y 46% (35% a 56%, $P<0.001$) para candesartán y lisinopril respectivamente. A las 24 semanas, la reducción de la TAD con la combinación fue (16.3 mmHg, 13.6 mmHg a 18.9 mmHg, $P<0.001$, mayor que con candesartán (10.4 mmHg, 7.7 mmHg a 13.1 mmHg, $P<0.001$) o lisinopril (promedio 10.7 mmHg, 8.0 mmHg a 13.5 mmHg, $P<0.001$). Igualmente, la reducción del radio albúmina: creatinina con el tratamiento combinado (50%, 36% a 61%, $P<0.001$), fue mayor que con candesartán (24%, 0% a 43%, $P=0.05$) y lisinopril (39%, 20% a 54%, $P<0.001$), siendo bien tolerados todos los tratamientos.

Se concluye que 16 mg de candesartán son tan efectivos como 20 mg de lisinopril en cuanto a disminución de TA y MA en pacientes diabéticos tipo 2 hipertensos. La combinación es bien tolerada y más efectiva en reducción de TA.

Niveles de evidencia y grados de recomendación

- Tipo I:** IECA como agentes de primera elección en pacientes diabéticos tipo 1 hipertensos o no con MA o proteinuria manifiesta (**Nivel de evidencia A**)
- Tipo I:** Irbesartán o losartán como agentes de primera línea en diabéticos tipo 2 hipertensos, con o proteinuria manifiesta (**Nivel de evidencia A**)
- Tipo I:** ARA II en diabéticos tipo 1 intolerantes a los IECA (**Nivel de evidencia A**)
- Tipo I:** Combinación de IECA y ARA II para potenciar la reducción de proteinuria en DM tipo 2 (**Nivel de evidencia B**)

Metas del tratamiento antihipertensivo

Diversas publicaciones han revisado el manejo de la HTA en el diabético, especialmente en cuanto se refiere a la necesidad de prevenir el daño de los órganos blanco y de disminuir la morbimortalidad de los pacientes, brindando a su vez una buena calidad de vida y manejando en forma simultánea otros factores de riesgo asociados.

El tratamiento debe ser agresivo, llevando las cifras tensionales a valores normales, con una buena estrategia terapéutica y siendo vigilantes de buscar las causas de resistencia al tratamiento, cuando no se logre normalizar la TA.

De acuerdo con el VI JNC, la TA en el paciente diabético debe ser menor o igual a 130/85 mmHg, cifra que ofrece una protección cardiovascular mayor incluso que un nivel óptimo de hemoglobina glicosilada.

El estudio HOT (*Hipertensión Optimal Treatment*), en cuyo grupo el 8% eran diabéticos, mostró reducción del 51% en eventos cardiovasculares mayores, cuando se buscó como meta una TAD menor o igual a 80 mmHg, siendo la cifra promedio 82,6 mmHg.

El estudio UKPDS 38 (*United Kingdom Diabetes Study*) en DM 2, mostró que la reducción de la TA a cifras de 144/82 redujo muerte, ECV y desarrollo de complicaciones microvasculares.

El análisis de un subgrupo del estudio MDRD (*Modification Diet on Renal Disease*) realizado en hipertensos con IRC en el cual 3% eran diabéticos tipo 1, sugiere llevar la TA a niveles inferiores a 125/75 mmHg en pacientes con creatinina elevada y proteinuria mayor a un gramo en 24 horas.

Con base en lo anterior, el consenso recomienda llevar la TA de los pacientes diabéticos a cifras inferiores de 130/80 mmHg, usando los medicamentos ya descritos. En caso de proteinuria mayor a 1 gr/día, la meta de TA debe ser 125/75 mmHg (**Recomendación I, Nivel de evidencia A**).

Uso de IECA en nefropatía no diabética

Una vez Lewis publicó su estudio de IECA en nefropatía diabética, Maschio aleatorizó 583 pacientes con IRC de diversas etiologías a recibir benazepril o placebo. Después de tres años de seguimiento, se encontró un 53% de reducción en el punto primario de duplicación de creatinina o necesidad de diálisis, asociado con el uso de IECA. Sin embargo, no se pudo reconocer el efecto protector de los mismos independiente de la TA. Por esto, se realizó el estudio REIN (*Randomised placebo-controlled trial of effect of ramipril on decline in glomerular filtration rate and risk of terminal renal failure in proteinuric, non-diabetic nephropathy*) cuya finalidad no sólo era determinar la importancia de la proteinuria como predictora de progresión de enfermedad renal, sino también establecer la superioridad de los IECA como nefroprotectores independientemente de su efecto en la TA. Este estudio aleatorizado, doble ciego, incluyó 352 pacientes con nefropatía no diabética y diversos grados de proteinuria a recibir tratamiento hipotensor convencional más ramipril o placebo. El descenso de la FG por mes fue significativamente inferior en el grupo de ramipril comparado con placebo (0.53 [0.081 vs 0.88 [0.13] ml/min, $p=0.03$). Igualmente en los pacientes que recibieron ramipril, se encontró reducción de la proteinuria que se correlacionó en forma inversa con el deterioro de la FG ($p=0.035$), prediciendo el riesgo de duplicar creatinina o de llegar a IRC terminal (18 ramipril vs 40 placebo, $p=0.04$). La disminución en el riesgo de progresión a IRC fue independiente del control de la TA, pero no de la reducción en la proteinuria.

A partir de este estudio se concluyó que el ramipril reduce la proteinuria y el deterioro de la función renal, en aquellas nefropatías crónicas que cursan con proteinuria mayor de 3 gr en 24 horas, independiente del control de la TA.

Finalmente, el metaanálisis de Jafar incluyó 11 estudios aleatorizados, controlados, que comparaban la eficacia de un régimen antihipertensivo que incluyera un IECA, con aquéllos que no lo tuvieran con el fin de examinar la eficacia de estos medicamentos en nefropatía no diabética. Se analizaron los datos de 1.860 pacientes, con un promedio de seguimiento de 2,2 años. Los pacientes que recibieron IECA tuvieron un mejor control de la TA comparado con el grupo que no lo recibía (4.5 mmHg [95% IC, 3.0 a 6.1 mmHg]) y 2.3 mmHg [IC, 1.4 a 3.2 mmHg], respectivamente), al igual que una mayor reducción en la proteinuria (0.46 g/d [CI, 0.33 a 0.59 g/d]). Sin embargo, una vez se hicieron los ajustes en estas dos variables, el RR de progresión a IRC terminal, fue 0.69 (CI, 0.51 a 0.94) y 0.70 (CI, 0.55 a 0.88). Los pacientes con mayor excreción de proteínas se beneficiaron más de la terapia con IECA, siendo el beneficio no muy bien definido en pacientes con proteinuria menor de 0.5 gramos día.

A partir de este estudio se concluyó que los regímenes que incluyen un IECA son más efectivos para reducir la progresión a IRC en el tratamiento de nefropatía no diabética, con un beneficio que va más allá del control de la TA y de disminución de la proteinuria.

El consenso recomienda el uso de IECA para el tratamiento de pacientes con nefropatía no diabética y presencia de proteinuria (**Recomendación I. Nivel de evidencia A**).

Uso de los ARA II en otras nefropatías no diabéticas

Progresión de enfermedad renal

A la fecha no existen trabajos que demuestren la capacidad de los ARA II para disminuir la progresión de la enfermedad renal en pacientes con falla renal crónica diferente a la generada por nefropatía diabética.

Disminución de proteinuria

Existen diversos estudios que muestran la capacidad de los ARA II para disminuir la proteinuria en casos de HTA y nefropatía Ig A. Perico, en un estudio paralelo, doble ciego, aleatorizó 20 pacientes con nefropatía Ig A y proteinuria a recibir 20 mg de enalapril versus 100 mg de irbesartán durante 28 días. Al final del estudio, el IECA redujo la proteinuria en 61% y el ARA II en 55%, sin producir cambios en la FG. Toto, en 51 pacientes con HTA e IRC leve (FG de 30-60 ml/minuto) y en 33 pacientes con IRC moderada a severa (FG 10-29 ml/minuto) evaluó la utilización del losartán una vez/día en dosis entre 50 y 100 mg durante 12 semanas, encontrando una reducción significativa de las presiones arteriales sistólica y diastólica, como también de la proteinuria en un 23% en promedio. Plum, en un estudio pequeño, aleatorizado,

doble ciego, placebo controlado, evaluó el efecto del valsartán 80 mg día versus placebo en pacientes con IRC moderada a severa, encontrando después de seis meses no sólo mejoría en las cifras de TA, sino un descenso de la proteinuria de 396 ± 323 mg/24 h ($26 \pm 18\%$), respecto a los niveles basales ($p < 0.005$), en cambio, en el grupo de placebo hubo un incremento de la misma de $30 \pm 43\%$.

Con base en lo anterior, podríamos concluir que los ARA II tienen capacidad de disminuir la proteinuria en forma semejante a los IECA (**Recomendación I. Nivel de evidencia B**).

Efecto antiproteinúrico aditivo de los ARA II a los IECA

Se propone que dado que los IECA y los ARA II actúan en diferentes niveles, probablemente tengan un efecto nefroprotector aditivo, minimizando las respuestas contrarreguladoras del SRA. Russo, en un estudio pequeño con pacientes con nefropatía Ig A, normotensos, proteinuria no nefrótica (1 a 3 g/día) y discreta reducción en la depuración de creatinina (69 a 119 ml/min), evaluó la capacidad del enalapril y el losartán como monoterapia o en terapia combinada para reducir la proteinuria. Los pacientes fueron sometidos a tratamiento con IECA solo (Cilazapril 5 mg o enalapril 10 mg) o ARA II solo (losartán 50 mg/día) por 12 semanas, luego se les ofreció tratamiento combinado IECA+ARA II por cuatro semanas, los resultados arrojados fueron una reducción de la proteinuria del 38% con IECA y 30% con ARA II como monoterapia, observándose que con la terapia doble la reducción fue de 73% ($p < 0.05$). El mismo grupo de investigadores realizó otro estudio para determinar si el efecto antiproteinúrico de los IECA y de los ARA II es dependiente de la dosis y relacionado con la TA. Para esto, inicialmente se administró enalapril 10 mg/día o losartán 50 mg día como monoterapia y luego en terapia combinada. Así mismo, se dobló las dosis de los medicamentos tanto en monoterapia como al administrarlos en forma conjunta. La reducción de la proteinuria con ambos medicamentos como monoterapia fue similar, sin obtenerse efecto benéfico adicional al doblar la dosis. Sin embargo, cuando los dos medicamentos se dieron en forma simultánea, hubo una mayor reducción de la proteinuria que se potenció al doblar la dosis en terapia combinada. Igualmente, se encontró que la reducción en la proteinuria se correlacionaba con la reducción en la TAD.

Teniendo en cuenta estos estudios y el estudio CALM realizado en nefropatía diabética, se podría concluir que los IECA y los ARA II, tienen un efecto antiproteinúrico aditivo (**Recomendación I. Nivel de evidencia B**).

Seguridad de los ARA II en pacientes con IRC y depuración de creatinina mayor de 30 ml/min

El *Vakl-K study group* realizó un estudio con el fin de comparar los efectos del valsartán versus lisinopril en el potasio sérico. Para esto, se hizo un estudio cruzado,

multicéntrico, aleatorizado que incluyó 35 pacientes con potasio de 4.4 ± 0.1 mEq/l y una FG de 65 ± 5 ml/min/ 1.73 m². Los puntos primarios fueron cambio en el potasio sérico, niveles de aldosterona y FG. El subgrupo con FG menor o igual a 60 ml/min que recibió lisinopril, presentó un incremento del potasio sérico de 0.28 mEq/L por encima del valor basal ($p=0.004$), que se acompañó de manera simultánea de reducción en la aldosterona plasmática ($p=0.003$). El grupo que recibió valsartán mostró un incremento de 0.12 mEq/L por encima del nivel basal ($p=0.1$), que fue significativamente menor comparado con el incremento producido por el IECA, éste no se asoció con un descenso significativo en la aldosterona. De este estudio se concluyó que el uso de valsartán no incrementa el potasio de la misma manera que lo hace el lisinopril, debido posiblemente a una menor supresión de la aldosterona.

El consenso concluye que los ARA II, pueden suministrarse a pacientes con FG mayores a 30 ml/min, con un riesgo muy bajo de presentar hiperkalemia (**Recomendación I. Nivel de evidencia B**).

Combinación de ARA II e IECA en pacientes con FG mayor de 20 ml/min

Una investigación reciente realizada por Ruilope con el Grupo Europeo para la investigación de valsartán en renales crónicos, trató de determinar la seguridad y la tolerancia del tratamiento con benazepril y valsartán en pacientes con

IRC moderada. Para esto, se realizó un estudio multicéntrico, controlado, en el que se aleatorizaron 108 pacientes con depuración de creatinina entre 20 y 45 ml/min con o sin proteinuria e HTA a recibir valsartán 160 mg/día, valsartán 80 mg/día más benazepril 5 o 10 mg/día o valsartán 160 mg/día más benazepril 5-10 mg/día. Después de cinco semanas de seguimiento, la creatinina se incrementó en los tres grupos: 11 micromol/l en el grupo 1, $p=0.045$; 9 micromol/l en el grupo 2, $p=0.030$; 15 micromol/l en el grupo 3, $p=0.0006$. El potasio se incrementó igualmente en los tres grupos (0.28 mmol/l en el grupo 1, $p=0.28$; 0.48 mmol/l en el grupo 2, $p=0.0008$; 0.36 mmol/l en el grupo 3, $p=0.02$). Así mismo, la reducción de la TA fue mayor en el grupo 3, con un cambio en la TAD y TAS así: -2.0 y -11.5 mmHg en el grupo 1; -7.6 y -15.4 mmHg en el grupo 2; -12.6 y -21.6 mmHg en el grupo 3. La reducción de proteinuria también fue mayor con la terapia combinada. El total de pacientes con efectos adversos fueron 10 (45.5%), 14 (33.3%) y 11 (25%) en los grupos 1, 2 y 3, respectivamente. Sólo el 5.6% discontinuó la terapia por estos efectos y únicamente un paciente en cada grupo de terapia combinada tuvo que abandonar el tratamiento por hiperkalemia, ninguno por deterioro de la función renal o necesidad de hospitalización.

Por lo anterior, el consenso considera segura la combinación de ARA II e IECA en pacientes con IRC moderada, siempre y cuando se monitorice la creatinina y el potasio sérico (**Recomendación I. Nivel de evidencia B**).

Bibliografía

1. Abbasi F, Asagmi T, Cooke Jp, et al. Plasma concentration of asymmetrical dimethylarginine are increased in patients with type 2 diabetes mellitus. *AMJ Cardiol* 2001; 88:1201-1203
2. Adams MA, Bobik A, Korner PL. Enalapril can prevent vascular amplifier development in spontaneously hypertensive rats. *Hypertension* 1990;16:252-260.
3. American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1995 Guidelines for the Evaluation and management of Heart Failure). ACC/ AHA Guidelines for the Evaluation and management of Chronic Heart Failure in the Adult: Executive Summary. *J Am Coll Cardiol* 2001 ; 2101-2113.
4. Anderson S, Tarnow L, Rössing , Hansen EV, Parving HH. Renoprotective effects of angiotensin II receptor blockade in type 1 diabetic patients with diabetic nephropathy. *Kidney Int* 2000; 57:601-606.
5. Bakris G, Siomos M, Richarson D y cols. ACE inhibition or angiotensin receptor blockade: Impact on potassium in renal failure. *Kidney Int* 2000 58:2084-2090.
6. Baruch L, Anand I, Cohen IS, Ziesche S, Judd D, Cohn JN, for the Vasodilator Heart Failure Trial (V-HeFT) Study Group: 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; 96: 2397-2406.
7. Baynes JW, Thorpe SR. Role of oxidative stress in diabetic complications. A new perspective on an old paradigm. *Diabetes* 1999;48:1-9.
8. Beckman JS, Beckman TW, Chen J, Marshall PA, Freeman BA. Apparent hydroxyl radical production by peroxynitrite: implications for endothelial injury from nitric oxide and superoxide. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990;87:1620-1624.
9. Bech Laurensen J, Rajagolapan S, Galis Z, Tarpey M, Freeman BA, Harrison DG. Role of superoxide in angiotensin II-induced but not catecholamine-induced hypertension. *Circulation* 1997;95:588-593.
10. Benedict CR, Johnstone DE, Weiner DH, Bourassa MG, Bittner V, Kay R, et al. Relation of neurohumoral activation to clinical variables and degree of ventricular dysfunction: A report from the Registry of Studies of Left Ventricular Dysfunction. SOLVD Investigators. *J Am Coll Cardiol* 1994; 23: 1410-1420.
11. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH, Remuzzi G, Snapinn SM, Zhang , Shahinfar S. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *Engl J Med* 2001; 345:861-869.
12. Bucala R, Tracey KJ, Cerami A. Advanced glycosylation products quench nitric oxide and mediate defective endothelium-dependent vasodilation in experimental diabetes. *J Clin Invest* 1991;87:432-438
13. Califf RM, Cohn JN. Cardiac protection: The evolving role of ARBS. *Am Heart J* 2000; 139: S15-S22.

14. Carson , Giles T, Higginbotham M, Hollenberg , Kannel W, Siragy HM. Angiotensin Receptor Blockers: Evidence for Preserving Target Organs. *Clin Cardiol* 2001; **24**: 183-190
15. Carson PE. Rationale for the use of combination angiotensin-converting enzyme inhibitor/angiotensin II receptor blocker therapy in heart failure. *Am Heart J* 2000; **140**: 361-366.
16. Cerlello A. Hyperglycemia: the bridge between non-enzymatic glycation and oxidative stress in the pathogenesis of diabetic complications. *Diabetes Nutr Metab* 1999; **12**:42-46.
17. Cifkova R, Peleska J, Hradec J. Valsartan and atenolol in patients with severe primary hypertension. *J Hum Hypertens* 1998; **12**: 563-567
18. Clarkson P, Celermajer DS, Donald AE, et al. Impaired vascular reactivity in insulin-dependent diabetes mellitus is related to disease duration and low density lipoprotein cholesterol levels. *J Am Coll Cardiol* 1996; **28**:573-579.
19. Cleland S. The renin-angiotensin system and the heart: a historical review. *Heart* (Supplement 3) 1996; **76**:7-12
20. Cohn JN, Tognoni G for the Valsartan Heart Failure Trial Investigators. A randomized trial of the angiotensin receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *Engl J Med* 2001 ; **345**: 1667-1675
21. Cohn JN. Vasodilators in heart failure: conclusions from V-HeFT II and rationale for V-HeFT III. *Drugs* 1994; **47** (suppl 4): 47-58
22. Conlin P, Spence J, Williams B, Ribeiro A, Saito I, Benedict C, Bunt A. Angiotensin II antagonists for hypertension: are there differences in efficacy? *M. Am J Hypertens* 2000; **13**(4 Pt 1):418-426
23. CONSENSUS trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure: results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival study (CONSENSUS). *Engl J Med* 1987; **316**: 1429-1435
24. Corea L, Cardoni O, Fogari R. Valsartan, a new angiotensin II antagonist for the treatment of essential hypertension: a comparative study of the efficacy and safety against amlodipine. *Clin Pharmacol Ther* 1996; **60**: 341-346.
25. Crozier I, Ikram H, Awan et al. Losartan in heart failure. Hemodynamic effects and tolerability. *Circulation* 1995; **91**: 691-697.
26. Csajka C. Pharmacokinetic-pharmacodynamic profile of angiotensin II receptor antagonists. *Clin Pharmacokinet* 1997; **32**:1-29
27. Dahlöf B, Devereux R, Kjeldsen SE, Julius S, Beevers G, de Faire U, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention for Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002; **359**: 995-1003.
28. Dahlöf , Keller S, Makris L. Efficacy and tolerability of losartan potassium and atenolol in patients with mild to moderate essential hypertension. *Am J Hypertens* 1995; **8**: 578-583
29. Dahlöf , Pennert , Hansson L. Reversal of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients -a meta-analysis of 109 treatment studies-. *Am J Hypertens* 1992; **5**: 95-110
30. Dahlöf , Devereux R., Kjeldsen S., et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE) a randomised trial against atenolol. *The Lancet* 2002; **359**:995-1003
31. De Vriese AS, Verbeuren TJ, Van de Voorde J, Lameire NH, Vanhoutte PM. Endothelial dysfunction in diabetes. *Br J Pharmacol* 2000; **130**:963-974.
32. Dickstein K, Kjekshus J. Comparison of baseline data, initial course, and management: Losartan versus Captopril following Acute Myocardial Infarction (The OPTIMAAL Trial). *Am J Cardiol* 2001; **87**: 766-771.
33. Dohi Y, Hahn AWA, Boulager CM, Buhler FR, Luscher TF. Endothelin stimulated by angiotensin II augments contractility of spontaneously hypertensive rat resistance arteries. *Hypertension* 1992; **19**:131-137.
34. Elmfeldt D, George M, Hubner R. Candesartan cilexetil, a new generation angiotensin II antagonist, provides dose dependent antihypertensive effect. *J Hum Hypertens* 1997; **11**: S49-S53
35. Folkow B. Physiological aspects of primary hypertension. *Physiol Rev* 1982; **62**:347-504.
36. Fraticelli A, Serrano CV Jr, Bochner BS, Capogrossi MC, Zweier JL. Hydrogen peroxide and superoxide modulate leukocyte adhesion molecule expression and leukocyte endothelial adhesion. *Biochem Biophys Acta* 1996; **1310**:251-259.
37. Garg R, Yusuf S, for the Collaborative Group on ACE Inhibitor trials. Overview of randomized trials of angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality and morbidity in patients with heart failure. *JAMA* 1995; **273**: 1450-1456
38. Gary A. Dual Inhibitors of Angiotensin-Converting Enzyme and neutral Endopeptidase: Design and Therapeutic Rationale. Hypertension Pathophysiology, Diagnosis and Management. Second Edition. New York 1995
39. Gibbons GH, Pratt RE, Dzau VJ. Vascular smooth muscle cell hypertrophy vs. hyperplasia: autocrine transformin growth factor-β, expression determines response to angiotensin II. *J Clin Invest* 1992; **90**:456-461
40. GISEN Group. Randomised placebo-controlled trial of effect of ramipril on decline in glomerular filtration rate and risk of terminal renal failure in proteinuric, non-diabetic nephropathy. *Lancet* 1997; **349**: 1857-1863
41. Gisterfer AAT, Peach MJ, Owens GK. Angiotensin II induces hypertrophy, not hyperplasia of cultured rat aortic smooth muscle cells. *Cir Res* 1988; **62**:749-756
42. Giugliano D, Ceriello A, Paolisso G. Oxidative stress and diabetic vascular complications. *Diabetes Care* 1996; **19**:257-267.
43. González-Juanatey JR. ¿Sustituyen los antagonistas de los receptores de la angiotensina II a los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina en el tratamiento de la hipertensión arterial? *Rev Esp Cardiol* 2000; **53**: 4-12.
44. González-Juanatey JR. ¿Sustituyen los antagonistas de los receptores de la angiotensina II a los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina en el tratamiento de la hipertensión arterial? *Rev Esp Cardiol* 2000; **53**: 4-12
45. Gradman A, Arcuri K, Goldberg A. A randomized, placebo-controlled, double-blind, parallel study of various doses of losartan potassium compared with enalapril maleate in patients with essential hypertension. *Hypertension* 1995; **25**: 1345-1350.
46. Griffin SA, Brown WCB, MacPherson F, et al. Angiotensin II causes vascular hypertrophy in part by a nonpressor mechanism. *Hipertensión* 1991; **17**:626-635
47. Gryglewski RJ, Palmer RMJ, Moneada S. Superoxide anion is involved in the breakdown of endothelium-derived relaxing factor. *Nature* 1986; **320**:454-456.
48. Hansson L, Lithell H, Skoog I, Baro F, Banki CM, Breteler M, et al. Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE): baseline characteristics. *Blood Press* 2000; **9**(2-3): 146-151
49. Hansson L, Zanchett A, Carruthers SG, et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin on patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomized trial. *Lancet* 1998; **351**:1755-1762.
50. Hattori Y, Kawasaki H, Abe K, Kanno M. Superoxide dismutase recovers altered endothelium-dependent relaxation in diabetic rat aorta. *Am J Physiol* 1991 ; **261**:H1086-H 1094.
51. Haudenschild CC, Precott MF, Chobanian AV. Effects of hypertension and its reversal on aortic intima lesions on the rat. *Hypertension* 1979; **2**:33-44.
52. Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Study Investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE study. *Lancet* 2000; **355**:253-259.
53. Hegner G, Faust G, Freytag F. Valsartan, a new angiotensin II antagonist for the treatment of essential hypertension: efficacy and safety compared to hydrochlorothiazide. *Eur J Clin Pharmacol* 1997; **52**: 173-177
54. Hollenberg NK, Fisher ND, Price DA. Pathways for angiotensin II generation in intact human tissue: evidence from comparative pharmacological interruption of the renin system. *Hypertension* 1998; **32**:387-392.
55. Hollenberg NK. Hypertension, small arteries, and pathways for angiotensin II generation. *Circulation* 2000; **101**:1641-1642.
56. Houghton AR, Cowley AJ. Why are the angiotensin converting enzyme inhibitors underutilised in the treatment of heart failure by general practitioners? *Int J Cardiol* 1997; **59**: 7-10
57. Ikram H. The renin-angiotensin system and the heart. *Heart* (Supplement 3) 1996; **76**:3-6
58. Jafar TH, Schmid CH, Landa M, Giatras I, Toto R, Remuzzi G, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and progression of nondiabetic renal disease. A meta-analysis of patient-level data. *Ann Intern Med* 2001 ; **135**:73-87
59. Jan Danser A. Is there an internal cardiac renin-angiotensin system?. *Heart* (Supplement 3) 1996; **76**:28-32
60. Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. The sixth report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure (JNC VI). *Arch Int Med* 1997; **157**:2413-2446.
61. Kassler-Taub K, Littlejohn T, Elliott W, Ruddy T, Adler . Comparative efficacy of two angiotensin II receptor antagonists, irbesartan and losartan in mild-to-moderate hypertension. Irbesartan/Losartan Study Investigators *Am J Hypertens* 199; **11**(4 Pt 1):445-453
62. Kawano H, Motoyama T, Hirashima O, et al. Hyperglycemia rapidly suppresses flow-mediated endothelium-dependent vasodilation of brachial artery. *J Am Coll Cardiol* 1999; **34**:146-154.
63. Klahr S, Levey AS, Beck GJ, et al. for the Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) Study Group. The effects of dietary protein restriction and

- blood pressure control on the progression of chronic renal disease. *Engl J Med* 1994;330:877-884.
64. Laffel LMB, McGill JB, Gans DJ, and the North American Microalbuminuria Study Group (NAMSG). The beneficial effect of angiotensin-converting enzyme inhibition with Captopril on diabetic nephropathy in normotensive IDDM patients with microalbuminuria. *Am J Med* 1995; 99:497-504.
 65. Laragh J. Concept of Anti-Renin System Therapy. Historic Perspective. *Am J Med* 1984;77:1-6
 66. Laragh J. Converting Enzyme, Angiotensin II and Hypertensive Disease. *Am J Med* 1978; 64:147-159
 67. Laroche P, Flack J, Marbury T. Effects and tolerability of irbesartan versus enalapril in patients with severe hypertension: Irbesartan Multicenter Investigators. *Am J Cardiol* 1997; 80: 1613-1615.
 68. Lekakis J, Papamichael C, Anastasiou H, et al. Endothelial dysfunction of conduit arteries in insulin-dependent diabetes mellitus without microalbuminuria. *Cardiovasc Res* 1997;34:164-168.
 69. Levy D. Left ventricular hypertrophy. Epidemiological insights from the Framingham Heart Study. *Drugs* 1988; 35 (Suppl 5): 1-5.
 70. Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rohde RI for the Collaborative Study Group. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. *Engl J Med* 1993;329:1456-1462.
 71. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl T, Pohl MA, Lewis JB, Ritz , Atkins RC, Rohde R, Raz I. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *Engl J Med* 2001; 345:851-860.
 72. Limas C, Westrum B, Iwai J, Limas CJ. Aortic morphology in salt-dependent genetic hypertension. *Am J Pathol* 1982;107:378-394
 73. Lin L, Mistry M, Stier CT, Nasjletti A. Role of prostanoids in renin-dependent and renin-independent hypertension. *Hypertension* 1991 ;17:517-525.
 74. López-Jaramillo , López C, Ruano Nieto C. El doble papel del óxido nítrico en la génesis y las complicaciones vasculares crónicas de la diabetes mellitus. *Endocrinología* (España) 1995;42:58-64
 75. López-Jaramillo P, Terán E, Rivera J, López C, Cervantes J, Narváez F. Oxido nítrico y diabetes: etiología y complicaciones. *Endocrinología Bolivariana* 1994;3:7-16.
 76. López-Jaramillo P. Bioquímica del endotelio vascular: indicaciones fisiológicas. 5ª edición, 2001. Horizonte Impresores, Bogota. 137-148.
 77. MacAllister RJ, Calver AL, Collier J, et al. Vascular and hormonal responses to arginine: provision of substrate for nitric oxide or non-specific effect. *Clin Sci* 1995;89:183-190.
 78. Mann J, Julius S, for the Value trial group. The Valsartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation (VALUE) trial of cardiovascular events in hypertension. Rationale and design. *Blood Pressure* 1998; 7: 176-183.
 79. Mark A. The rennin-angiotensin-aldosterone system and the cardiac natriuretic peptides. *Heart* (Supplement 3) 1996;76: 36-44
 80. Maschio G, Alberti D, Janin G, Locatelli F, Mann JFE, Motolese M. Effect of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor benazepril on the progression of chronic renal insufficiency. *Engl J Med* 1996;334:939-945.
 81. Matthew R. The Renin-Angiotensin-Aldosterone System: A Specific Target for Hypertension Management. *AJH* 1999;12: 205S-213S
 82. Mayhan WG, Patel KP, Sharpe GM. Effect of L-arginine on reactivity of hamster cheek pouch arterioles during diabetes mellitus. *Int J Microcirc* 1997;17:107-112.
 83. Mazayev VP, Fomina IG, Kazakov EN, Sulimov VA, Zvereva TV, Lyusov VA, et al. Valsartan in heart failure patients previously untreated with an ACE inhibitor. *Int J Cardiol* 1998; 65: 239-246.
 84. McDonagh TA, Morrison CE, Lawrence A, Ford I, Tunstall-Pedoe H, McMurray JJ, et al. Symptomatic and asymptomatic left-ventricular systolic dysfunction in an urban population. *Lancet* 1997; 350: 829-833.
 85. McKelvie RS, Yusuf S, Pericak D, Avezum A, Burns RJ, Probstfield J, et al. Comparison of candesartan, Enalapril, and their combination in Congestive Heart Failure. Randomized evaluation of strategies for left ventricular dysfunction (RESOLVD) Pilot Study. *Circulation* 1999; 100: 1056-1064.
 86. Ménard J. La bioquímica del Sistema Renina-Angiotensina. Programa Educacional ACE. Editor: J.I.S. Robertson 1984, pp 6-52
 87. Mimran A, Ruilope L, Kerwin L. A randomised, double-blind comparison of the angiotensin II receptor antagonist, irbesartan, with the full dose range of enalapril for the treatment of mild-to-moderate hypertension. *J Hum Hypertens* 1998;12: 203-208
 88. Ministerio de Salud. Mortalidad y años de vida ajustados por discapacidad como medida de la carga de la enfermedad: Colombia 1985-1995. Bogotá D.C.: Imprenta Nacional, 1999. p. 97.
 89. Miyata T, Van Ypersele, De Strihou C, Kurokawa K, Baynes JW. Alterations in nonenzymatic biochemistry in uremia: origin and significance of "carbonil stress" in long-term uremic complications. *Kidney Int* 1999;55:389-399.
 90. Mogensen C, Neldman S, Tikkanen I, cols. Randomised 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.
 91. Nathan DM, Meigs JB, Singer DE. The epidemiology of cardiovascular disease in type 2 diabetes mellitus: how sweet it is or is it? *Lancet* 1997;350:S14-S19.
 92. Neutel J, Smith D, Reilly P. The efficacy and safety of telmisartan compared to enalapril in patients with severe hypertension. *Int J Clin Pract* 1999; 53:
 93. Oparil S, Guthrie R, Lewin A, Marbury T, Reilly K, Triscari J, Witecher J. An elective-titration study of the comparative effectiveness of two angiotensin II-receptor blockers, irbesartan and losartan. Irbesartan/Losartan Study Investigators. *Clin Ther* 1998;20:398-409
 94. Oparil S. Renin Inhibitors. W.B: Saunders Company. EEUU. 2000 646-650
 95. Oskarsson HJ, Heistad DJ. Oxidative stress produced by angiotensin too. Implications for hypertension and vascular injury. *Circulation* 1997;95:557-559.
 96. Palmer AM, Gopaul N, Dhir S, Thomas CR, Poston L, Tribe RM. Endothelial dysfunction in streptozotocin-diabetic rats is not reversed by dietary probucol or simvastatin supplementation. *Diahetologia* 1998;41:157-164.
 97. Palmer AM, Thomas CR, Gopaul N, et al. Dietary antioxidant supplementation reduces lipid peroxidation but impairs vascular function in small mesenteric arteries of the streptozotocin-diabetic rat. *Diahetologia* 1998;41:148-156.
 98. Parving HH, Lehnert H, Brochner-Mortensen J, Gomis R, Andersen S, Arner P. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *Engl J Med* 2001 ; 345:870-878, 2001.
 99. Perico , Remuzzi A, Sangalli F y cols. The antiproteinuric effect of angiotensin antagonism in human IgA nephropathy is potentiated by indomethacin. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9: 2308-2314.
 100. Pfeffer MC, McMurray J, Leizorovicz A, Maggioni AP, Rouleau JL, Van de Werf F, et al. Valsartan in Acute Myocardial Infarction Trial (VALIANT): rationale and design. *Am Heart J* 2000; 140: 727-734.
 101. Pieper GM, Peltier BA. Amelioration by L-arginine of a dysfunctional arginine/nitric oxide pathway in diabetic endothelium. *J Cardiovasc Pharmacol* 1995;25:397-403.
 102. Pitt B, Dickstein , Benedict C, et al. Combined treatment with losartan and enalapril vs enalapril on neurohormonal activation in patients with heart failure. *Circulation* 1996; 94: 1-428
 103. Pitt B, Poole-Wilson PA, Segal R, et al. Effect of losartan compared with Captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: Randomized trial -the Losartan heart failure Survival Study ELITE II. *Lancet* 2000; 355: 1582-1587.
 104. Pitt B, Segal R, Martinez FA, Meurers G, Coulew AJ, Thomas I, et al. Randomized trial of losartan versus Captopril in patients over 65 with heart failure (Evaluation of Losartan in the Elderly Study, ELITE I). *Lancet* 1997; 349:747-752
 105. Plum J, Bunten B, Nemeth R, et al. Effects of the angiotensin II antagonist valsartan on blood pressure, proteinuria, and renal hemodynamics in patients with chronic renal failure and hypertension. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9: 2223-2234.
 106. Prasad A, Halcox JPJ, Waclawiw MA, Quyyumi AA. Angiotensin Type 1 Receptor Antagonism reverses Abnormal Coronary Vasomotion in Atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 1089-1095.
 107. Puri PL, Avantiaggiati ML, Burgio VL, et al. Reactive oxygen intermediates mediate angiotensin II-induced c-jun, c-fos heterodimer DNA binding activity and proliferative hypertrophic responses in myogenic cells. *J Biol Chem* 1995;270:22129-22134.
 108. Rajagopalan S, Kurz S, Munzel T, Tarpey , Freeman BA, Griending KK, Harrison DG. Angiotensin II-mediated hypertension in the rat increases vascular superoxide production via membrane NADH/NADPH oxidase activation: contribution to alteration of vasomotor tone. *J Clin Invest* 1996;97:1916-1923.
 109. Randall M. Are There Differences Among Angiotensin Receptor Blockers? *AJH* 1999; 231S-235 S
 110. Ra vid M, Brosh D, Levi , Bar-Dayan Y, Ra vid D, Rachmani R Use of enalapril to attenuate decline in renal function in normotensive, normoalbuminuric patients with type 2 diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 1999;128:982-988
 111. Ravid M, Lang R, Rachmani R, Lishner M. Long-term renoprotective effect of angiotensin-converting enzyme inhibition in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 1996; 156:286-289.

112. Remme WJ, Swedberg K. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure. Task Force for the diagnosis and treatment of chronic heart failure, European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2001; **22**: 1527-1560.
113. Riegger GAJ, Bouzo H, Petr P, Münz J, Spacek R, Pethig H, et al. for the Symptom, Tolerability, response to Exercise Trial of Candesartan Cilexetil in heart Failure (STRETCH) Investigators. Improvement in Exercise Tolerance and Symptoms of Congestive heart Failure during treatment with candesartan Cilexetil. *Circulation* 1999; **100**: 2224-2230.
114. Robertson J. El Sistema Renina-Angiotensina: su importancia en Fisiología y Medicina. Programa Educacional ACE. Editor: J.J.S. Robertson 1984, pp 1-36
115. Ruilope L, Aldigier J, Ponticelli C y cols. Safety of the combination of valsartan and benazepril in patients with chronic renal disease. *J Hypertension* 2000; **18**:89-95.
116. Russo D, Minutolo R, Pisani A y cols. Coadministration of losartan and enalapril exerts additive antiproteinuric effect in IgA nephropathy. *Am J Kidney Dis* 2001; **38**:18-26
117. Russo D, Pisani A, Balletta M y cols. Additive antiproteinuric effect of converting enzyme inhibitor and losartan in normotensive patients with IgA nephropathy. *Am J Kidney Dis* 1999; **33**: 851.
118. Schiffrin EL, Deng LY, Laroche P. Effects of a b-blocker or a converting enzyme inhibitor on resistance arteries in essential hypertension. *Hypertension* 1994; **23**:83-91.
119. Schiffrin EL, Park JB, Intengan HD, Touyz RM. Correction of arterial structure and endothelial dysfunction in human essential hypertension by the angiotensin receptor antagonist losartan. *Circulation* 2000; **101**:1653-1659.
120. Schneider RE, Schlaich MP, Klingbeil AU, Martus P. Update on reversal of left ventricular hypertrophy in essential hypertension (a meta-analysis of all randomized double-blind studies until December 1996). *Nephrol Dial Transplant* 1998; **13**: 564-569.
121. Schmidt AM, Yan SD, Wautier JL, Stern D. Activation of receptor for advanced glycation end products. A mechanism for chronic vascular dysfunction in diabetic vasculopathy and atherosclerosis. *Circ Res* 1999; **84**:489-497
122. Skyrme-Jones RAP, Berry KL, Luo M, O'Brien RC, Meredith IT. Impaired endothelial function in insulin-dependent diabetes is related to LDL particle size and LDL vitamin E. *J Am Coll Cardiol* 2000; **35**:292-299.
123. Skyrme-Jones RAP, O'Brien RC, Berry KL, Meredith IT. Vitamin supplementation improves endothelial function in type 1 diabetes mellitus: A randomized, placebo-controlled study. *J Am Coll Cardiol* 2000; **36**:94-102.
124. Sobrevia L, Mann GE. Dysfunction of the endothelial nitric oxide signalling pathway in diabetes and hyperglycaemia. *Exp Physiol* 1997; **82**:423-452.
125. Stern N, Golub M, Nozawa K, Berger M, Knoll Y, Yanagawa Y, Natarajan R, Nadler JL, Tuck ML. Selective inhibition of angiotensin II mediated vasoconstriction by lipoxygenase blockade. *Am J Physiol* 1989; **257**:H434-H443.
126. Stumpe K, Haworth D, Hoglund C. Comparison of the angiotensin II receptor antagonist irbesartan with atenolol for treatment of hypertension. *Blood Press* 1998; **7**: 31-37
127. Sundaresan M, Yu ZX, Ferrans VJ, Irani K, Finkel T. Requirement for generation of H₂O₂ for platelet-derived growth factor signal transduction. *Science* 1995; **270**:296-299.
128. Swedberg K, Pfeffer M, Granger C, Held P, McMurray J, Ohlin G, et al. Candesartan in heart failure-assessment of reduction in mortality and morbidity (CHARM): Rationale and design. *J Card Fail* 1999; **5**:276-82.
129. Tabibiazar R. Formulating Clinical Strategies for Angiotensin Antagonists: A Review of Preclinical and Clinical Studies. *The Am Jour of Med* 2001; **110**:471-480.
130. The SOLVD Investigators: Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. *Eng J Med* 1992; **327**: 685-691.
131. The SOLVD Investigators: Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *Eng J Med* 1991; **325**: 293-302.
132. Thürmann PA, Kenedi P, Schmidt A, Harder S, Rietbrock N. Influence of the angiotensin II antagonist valsartan on left ventricular hypertrophy in patients with essential hypertension. *Circulation* 1998; **98**: 2037-2042.
133. Tikkanen I, Omvik P, Jensen HA. Comparison of the angiotensin II antagonist losartan with the angiotensin converting enzyme inhibitor enalapril in patients with essential hypertension. *J Hypertens* 1995; **13**: 1343-1351.
134. Tonkon M, Awan N, Niazi I et al. Irbesartan combined with conventional therapy, including angiotensin converting enzyme inhibitors, in heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1998; **31**: 188A.
135. Toto R, Shultz P, Raji L y cols. Efficacy and tolerability of losartan in hypertensive patients with renal impairment. *Hypertension* 1998; **31**: 684-687.
136. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes. UKPDS 38. *BMJ* 1998; **317**:703-713.
137. Urata H, Kinoshita A, Misono K, Bumpus FM, Hussain A. Identification of a highly specific chymase as the major angiotensin II-forming enzyme in the human heart. *J Biol Chem* 1990; **265**:22348-22357.
138. van den Meiracker A, Admiraal P, Janssen J, Kroodsmas J, de Ronde W, Boomsma F, Sissmann J, Blankstijn P, Mulder P, Man In 't Veld A. Hemodynamic and biochemical effects of the ATI receptor antagonist irbesartan in hypertension. *Hypertension* 1995; **25**:22-29.
139. Vogel RA, Corretti MC, Plotnick GD. Effect of a single high-fat meal on endothelial function in healthy subjects. *Am J Cardiol* 1997; **79**:350-354.
140. Weber M. Interrupting the Renin-Angiotensin System: The role of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin II Receptor Antagonists in the treatment of Hypertension. *AHJ* 1999; **12**:189S-194S.
141. Weir M, Elkins M, Liss C. Efficacy, tolerability, and quality of life of losartan, alone or with hydrochlorothiazide, versus nifedipine GITS in patients with essential hypertension. *Clin Ther* 1996; **18**: 411-428.
142. White CR, Brock TA, Chang LY, et al. Superoxide and peroxynitrite in atherosclerosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; **91**:1044-1048.
143. Wolff SP, Dean RL. Glucose autooxidation and protein modification. The potential role of oxidative glycosylation in diabetes. *Biochem J* 1987; **245**:243-250.
144. Yan SD, Schmidt AM, Anderson GM, et al. Enhanced cellular oxidant stress by the interaction of advanced glycation end products with their receptors/binding proteins. *J Cell Biol* 1994; **269**:9889-9897.
145. Zanchetti A, Omboni S, DiBaggio C, on behalf of the Study Group. Candesartan cilexetil and enalapril are of equivalent efficacy in patients with mild to moderate hypertension. *J Hum Hypertens* 1997; **11** (suppl 2): S57-S59.