

Notas Farmacológicas: Bloqueantes de los receptores de la Angiotensina II o AT1 (BRAII)

Indicaciones:

Pacientes que requieren específicamente un inhibidor de la enzima de conversión (IECA), pero que desarrollan tos durante el tratamiento.

Mecanismo de acción:

La angiotensina 2 actúa a través de 2 receptores de membrana, los tipo 1 y tipo 2. Los AT1 median la mayoría de las acciones que afectan el aparato cardiovascular de la angiotensina II, como vasoconstricción, estimulación del sistema nervioso simpático y liberación de aldosterona. Los inhibidores de la enzima convertidora disminuyen la producción de angiotensina 2 y el metabolismo de la bradiquininas, sustancias que contribuyen a los efectos hemodinámicos de los IECA pero también pueden causar algunos de sus efectos adversos como tos, hipotensión, disfunción renal y angioedema. Los BRAII carecen de algunos efectos colaterales que presentan los IECA atribuidos al aumento de las bradiquininas. También, aumentan los niveles de renina y disminuyen los de aldosterona, de esta manera la retención hidrosalina generada por ésta es menor.

Algunos datos de revisión de la evidencia:

Todos son más eficaces que el placebo en disminuir la presión arterial y su eficacia para las dosis recomendadas es similar. Un solo ensayo clínico controlado aleatorizado mostró superioridad de irbesartan sobre losartan.¹

No hay estudios a largo plazo que demuestren una reducción de eventos cardiovasculares secundarios a la hipertensión². Existe por lo menos un ECCA (ensayo clínico controlado y aleatorizado) en marcha que comparará la morbimortalidad en 14.400 hipertensos de 32 países tratados con amlodipina contra la de valsartan con un seguimiento de 4 años.³

Dos ECCA recientes han demostrado que el captopril (el IECA más utilizado en los EEUU) disminuye los eventos cardiovasculares totales en forma semejante a tiazidas y betabloqueantes en 10.985 pacientes hipertensos⁴ y similar a atenolol en 1.148 pacientes con diabetes tipo 2⁵. En 3 ECCA con pacientes hipertensos⁶ y diabéticos hipertensos⁷⁻⁸, los pacientes tratados con IECA tuvieron menor incidencia de eventos cardiovasculares que los tratados con bloqueantes de los canales de calcio tipo dihidropiridinas.

En una revisión sistemática de la literatura se identificaron 17 ECCA comparando los BRAII con inhibidores de la enzima convertidora (IECA) en una sola toma diaria para observar los efectos sobre la presión arterial. Cuando los resultados de estos ECCA se evalúan conjuntamente (3238 pacientes) se observa una diferencia significativa pero pequeña de 2 mm de Hg a favor de los IECA.¹

Insuficiencia cardíaca: Sobre la base de ECCA como el SAVE y el SMILE, se ha recomendado el uso de IECA en todos los pacientes ancianos luego de un infarto que tengan insuficiencia cardíaca, infarto anterior o fracción de eyección de < 40%. En el ECCA ELITE se compararon captopril y losartan en pacientes de más de 65 años con insuficiencia cardíaca: Los puntos finales primario y secundario (persistencia de creatinina elevada y admisiones por fallo cardíaco) fueron similares pero hubo un inesperado descenso de la mortalidad en el grupo losartan (RRA: 3,9%, NNT: 26) El Elite II es un ECCA diseñado para valorar si realmente el losartan disminuye la mortalidad en pacientes ancianos con insuficiencia cardíaca comparado con captopril.⁹

Hipertrofia ventricular izquierda: como con otros antihipertensivos, hay evidencia de reducción de la hipertrofia ventricular.¹⁰

Referencias

1. Therapeutics Letter, issue 28, January/ February/ March 1999. <http://www.ti.ubc.ca/pages/letter28.htm>
2. Wright JM, Lee CH. A systematic review of the effectiveness and efficacy of anti-hypertensive therapies: Does the evidence assist in choosing a first-line drug? Can Med Assoc J 1999 (in press)
3. Mann J, Julius S The Valsartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation (VALUE) trial of cardiovascular events in hypertension. Rationale and design. Blood Press, 1998 May; 7:3, 176-83
4. Hansson L, Lindholm LH. Effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Captopril Prevention Project (CAPPP) randomized trial. Lancet 1999; 353:611-16.
5. UK Prospective Diabetes Study Group. Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 39. BMJ 1998; 317: 713-20
6. Study Group on Long-term Antihypertensive Therapy. A 12 month comparison of ACE inhibitor and CA antagonist therapy in mild to moderate essential hypertension- The Glant Study. Hypertens Res 1995; 18:235-244
7. Estacio, RO, Jeffers MS. The effect of nisoldipine as compared with enalapril on cardiovascular outcomes in patients with non-insulin-dependent diabetes and hypertension. NEJM 1998; 338:645-52
8. Tatti P, Phor M. Outcome results of the fosinopril vs amlodipine cardiovascular events randomized trial (FACET) in patients with hypertension and NIDDM. Diabetes Care 1998; 21: 597-603.
9. Wilbert S. Aronow. The ELITE Study. What are its Implications for the Drug Treatment of Heart Failure?
10. Petra A, Turmann, Peter Kenedi. Influence of the Angiotensin II Antagonist Valsartan on Left Ventricular Hypertrophy in Patients With Essential Hypertension. Circulation; November 10, 1998.
11. Benz J, Oshrain C. Valsartan, a new angiotensin II receptor antagonist: a double blind study comparing the incidence of cough with lisinopril and hydrochlorothiazide. J. Clin Pharmacol 1997; 37: 253-57.
12. Chan P, Tomlinson B. Double-blind comparison of losartan, lisinopril, and metolazone in elderly hypertensive patients with previous angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced cough. J Clin Pharmacol 1997; 37: 253-57.
13. Karen L. Goa and Antona J. Wagstaff. Losartan Potassium. Drugs 1996; 51 (5): 820-45
14. Anthony Marklam and Karen L. Goa. Valsartan. A review of its Pharmacology and Therapeutic Use in Essential Hypertension. Drugs 1997; 54 (2): 299-311
15. Karen McClellan and Karen L. Goa. Candsartan Cilexetil. A review of its use in Essential Hypertension. Drugs 1998; 56 (5): 847-69.

Tos: Cuando los pacientes que desarrollaron tos por IECA fueron aleatorizados a recibir BRAII, tiazidas o un IECA la tos se resolvió en 81, 80 y 19% respectivamente.¹¹⁻¹²

Datos útiles para la prescripción:

BRAII	Rango dosis usual	Alteración comidas	Ajuste dosis	Metab. activos	Ruta de inactivación	Vida media
Losartan	25 a 100 mg	No	IH: 25 mg	Si	Hígado	5
Valsartan	80 a 160 mg	-	IH	No	Hígado	6
Irbesartan	75 a 300 mg			No	Hígado	13
Candesartan	4 a 16 mg	No	IH - IR: 4 mg	Si	Hígado y riñón	10

Ref: IH: insuficiencia hepática severa, IR: insuficiencia renal

Características generales: Los BRAII no modifican los niveles de lípidos ni la glucemia, el ácido úrico ni la kalemia, disminuyen la proteinuria en hipertensos, ancianos con o sin diabetes y pacientes con compromiso de la función renal. No disminuyen la función renal y no se necesita ajuste de dosis en insuficiencia renal (si en insuficiencia hepática severa). El efecto antihipertensivo se observa a la semana de uso y es máximo a las 6 semanas.¹³⁻¹⁴⁻¹⁵

Efectos adversos: La incidencia de tos seca y suspensión por efectos adversos es significativamente más baja con los BRAII que con los IECA (1 versus 5,5% y 4,8 vs 7,9% respectivamente). Puede ocurrir hipotensión con la primera dosis, y cefalea. En general los efectos reportados son similares que con placebo. Los efectos indeseables raros y severos incluyen: hepatotoxicidad, edema angioneurótico y síntomas neurosiquiátricos.

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

Contraindicaciones: Esta contraindicado su uso en embarazo, o casos de hipersensibilidad.

Comentarios: Los BRAII son eficaces en el tratamiento de la hipertensión arterial ya que presentan la mayoría de las ventajas de los IECA con un perfil de tolerancia aún mejor; es decir: comparten la neutralidad de los efectos sobre los lípidos y la glucemia, parecen ser seguras en la insuficiencia renal y aún la hepática en grados leves y tienen menores efectos indeseables relacionados al aumento de bradiquininas, como la tos. Es interesante remarcar que la eficacia antihipertensiva general es similar a dosis usuales de antihipertensivos viejos conocidos como la hidroclorotiazida, y la tos que producen los IECA también es resuelta por esta última droga, a un costo mucho menor. Aunque el losartan ya tiene varios años en el mercado, sería beneficioso contar con más datos sobre la seguridad a largo plazo.

Por esto es importante resaltar las indicaciones en aquellos pacientes con indicación precisa de IECA que desarrollan tos u otras intolerancias a los mismos. La impresión clínica general es que la frecuencia de aparición de tos es más elevada que los porcentajes que arroja la literatura. Queda aún observar con otros ECCA los efectos de los BRAII sobre la morbimortalidad general, ya que, la reducción reportada en pacientes con insuficiencia cardíaca es muy alentadora.

Dra. Marcela Botargues

Unidad de Medicina Familiar y Preventiva. Hospital Italiano de Buenos Aires.