

*Jorge H Altamirano, Jose L Cacharrón,
Guillermo Hernandez, Virginia Altamirano*

Palabras clave

Angiotensina II, Receptor tipo 1, Antagonistas de receptor AT1, Hipertensión Arterial, Presión Arterial Central, Taquiflaxia.

Abreviaturas utilizadas

ACV: accidente cerebrovascular
Ag II: angiotensina II
ARA II: antagonistas de los receptores de la angiotensina II
ERO: especies reactivas de oxígeno
FA: fibrilación auricular
HTA: hipertensión arterial
IECA: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina II
PA: presión arterial
PAC: presión arterial central
PAS: presión arterial sistólica
RAPG: receptores acoplados a proteína G
 rAT1 : receptor específico de angiotensina II tipo 1
 rAT2 : receptor específico de angiotensina II tipo 2
SRA: sistema renina angiotensina

Síntesis Inicial

Los antagonistas de los receptores de la angiotensina II son fármacos de uso oral, cuya acción se ejerce a través de su acción selectiva (competitiva o no), bloqueando al receptor tipo I de la angiotensina II.

Están indicados para el tratamiento de la hipertensión arterial, como monoterapia o en terapia combinada cuando no son tolerados los IECA, aunque los ensayos clínicos le adicionan otras indicaciones independientes de esta indicación inicial: diabetes, enfermedad renal, insuficiencia cardiaca, cardiopatía isquémica, enfermedad cerebro vascular. Reducen la incidencia de fibrilación auricular y la aparición de diabetes. Participan en la regresión de hipertrofia cardiaca y en el remodelamiento ventricular izquierdo y vascular, mejoran la función endotelial y disminuyen la presión arterial central.

MECANISMO DE ACCIÓN DE LOS ARAII

El SRA regula, a través de sus receptores rAT1 y rAT2 , la PA, la homeostasis de los fluidos corporales y desempeña un papel clave en la fisiopatología de varias enfermedades cardiovasculares tales como HTA, hipertrofia cardiaca, insuficiencia cardiaca congestiva, arritmias y diabetes (fig. 118-1).

La Ag II induce activación del rAT1 por la vía de la proteína G (receptor acoplado a proteína G), produciendo vasoconstricción y participando en el desarrollo de enfermedades metabólicas. Además promueve la progresión tumoral y la

formación de metástasis a través de su acción de crecimiento proangiogénica.^{1,2} La sobreexpresión de la proteína G favorece la hipertrofia y disfunción ventricular izquierda.

Por una vía independiente de la proteína G, la Ag II activa la NAD(P)H de membrana, produciendo ERO (anión superóxido y peróxido de hidrogeno) que se asocia con la expresión de genes proinflamatorios y proliferativos. Las ERO también actúan como segundos mensajeros, mediando de la respuesta inotrópica de la Ag II.

Hay evidencias de una interacción entre el sistema adrenérgico y el SRA. Estos pueden actuar en forma sinérgica

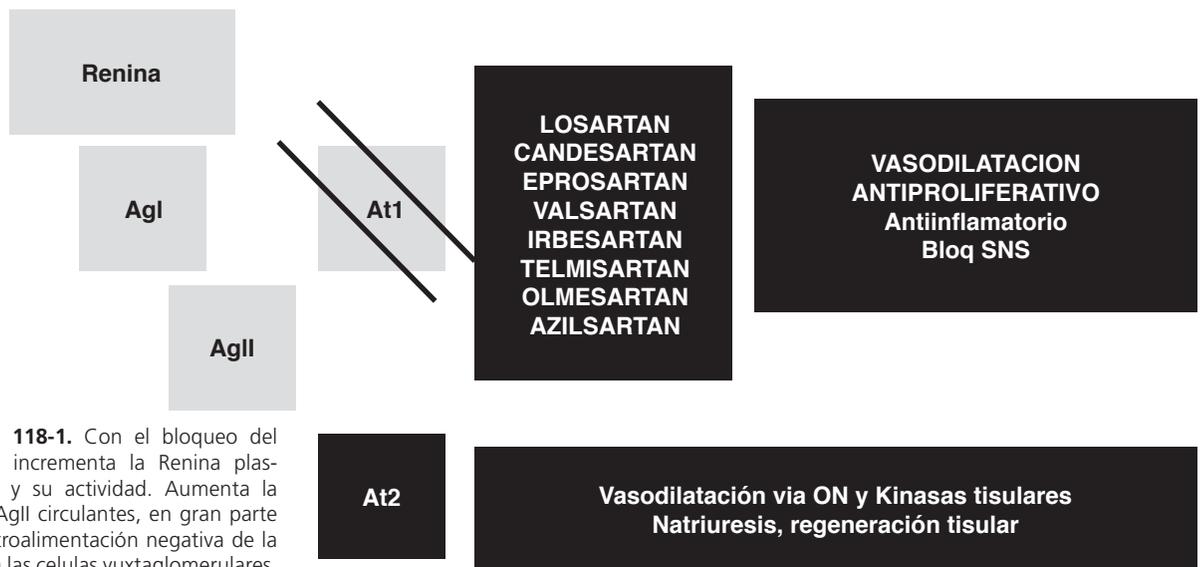


Figura 118-1. Con el bloqueo del $rAT1$ se incrementa la Renina plasmática y su actividad. Aumenta la AgI y AgII circulantes, en gran parte por retroalimentación negativa de la AgII en las células yuxtaglomerulares.

o bien pueden inhibirse el uno al otro (cross-talk). El SRA también modula la función simpática, facilitando la liberación de noradrenalina desde las terminales adrenérgicas. Otras interacciones, como la que se presenta con la vía dependiente de β -arrestina, estarían relacionadas con la migración y proliferación celular en el músculo liso vascular.

Los niveles elevados de Ag II durante tiempo prolongado por el empleo de ARA II, disminuyen la intensidad de la respuesta y de la expresión de los $rAT1$. Este fenómeno se conoce como desensibilización homóloga o taquifilaxia. La recuperación de la sensibilidad y de expresión del $rAT1$ es paulatina, habiéndose demostrado que el endotelio juega un papel importante en el mismo.

Concepto de Selectividad funcional

El $rAT1$ de la Ag II resulta un modelo para el concepto emergente que los receptores pueden alcanzar varios estados activos, diferenciados con sus resultados funcionales. La regulación de la PA, vasoconstricción y secreción de aldosterona son respuestas rápidas y son mediadas por la vía dependiente de la proteína G. La activación de cascadas de quinasas (por ejemplo las proteinquinas activadas por mitógeno) y reclutamiento de proteínas de andamiaje ("scaffold proteins") pueden ser mediadas tanto por la vía dependiente como la independiente de proteína G y pueden tardar de minutos a horas (respuestas lentas). Estas quinasas están implicadas en el desarrollo de apoptosis, hipertrofia cardíaca, remodelado vascular, inducción de hiperplasia y migración celular y producción de matriz extracelular.³ El concepto previamente no apreciado de "selectividad funcional" hace que esta estrategia exacta y posible, puede producir mejores medicamentos para la terapia cardiovascular.⁴

El $rAT1$ es el más estudiado. Se encuentra en corazón, vasos sanguíneos, riñón, hígado, glándulas adrenales, cerebro y pulmón y es el efector principal del sistema. Existen dos subtipos indistinguibles desde un punto de vista

farmacológico: el $rAT1A$ y el $rAT1B$. Respuestas adaptativas secundarias a alteraciones hemodinámicas, como el efecto vasoconstrictor, hipertrofia de la pared vascular e hipertrofia ventricular izquierda en individuos hipertensos, están mediados por la Ag II vía el $rAT1$. La acción bloqueante sobre este receptor anula en forma global el SRA.

Además de su papel en la enfermedad cardiovascular y renal, un agonista inducido por la activación del $rAT1$ también participa en el desarrollo de enfermedades metabólicas y promueve la progresión tumoral y la metástasis a través de sus actividades de promoción del crecimiento y proangiogénico.

Los $rAT1$ y $rAT2$ tienen diferentes mecanismos de regulación.⁵ La densidad del $rAT1$ es regulada en el sistema cardiovascular por varios agonistas, factores de crecimiento y citoquinas. La regulación del $rAT1$ puede explicar, al menos en parte, la relación entre algunos estados patológicos como la hiperlipidemia o la hiperinsulinemia con la HTA. El LDL colesterol, insulina, progesterona y eritropoyetina, parecen regular en más (*up-regulation*) el receptor, lo que podría relacionarse con HTA. Las estatinas, la hormona tiroidea, el óxido nítrico y los estrógenos, tienen un efecto regulador en menos (*down-regulation*) del $rAT1$, lo cual explicaría el efecto pleiotrópico de estos fármacos.⁶

EFFECTOS MEDIADOS POR EL $rAT2$

El primer agonista del $rAT2$ capaz de ser administrado por vía oral fue denominado compuesto 21 (C21).⁷ La relación entre el $rAT2$ y el $rAT1$ está inclinada francamente hacia una mayor expresión de los segundos, excepto en tejidos fetales, donde la relación se invierte. En los adultos el $rAT2$ puede aumentar su densidad en ciertos tejidos como corazón, cerebro o piel en respuesta a una lesión, por ejemplo un infarto de miocardio, un accidente cerebrovascular o una herida cortante de piel.

Efectos a nivel cardiovascular: se ha postulado que el $rAT2$ media los efectos contrarios al $rAT1$. Se sabe que su expresión en el sistema cardiovascular del adulto es muy escasa.

La utilización de C21 no modifica los valores de PA cuando se administra en forma oral, incluso en modelos experimentales de HTA. Utilizando un modelo de infarto agudo de miocardio en ratas, se observó que el C21 disminuía los marcadores de inflamación, el estrés oxidativo y la apoptosis y mejoraba la función del miocardio aunque sin provocar variaciones en la PA. De este modo, el beneficio que tendría la estimulación del α AT2 en pacientes hipertensos no estaría en relación con la disminución de la PA sino con sus efectos antihipertróficos y antifibróticos. La sobreexpresión cardiaca del α AT2 atenúa el remodelado ventricular izquierdo tras el infarto de miocardio, mientras que la estimulación directa por medio de C21 no produce el mismo efecto.⁸

Efectos a nivel renal: el α AT2 a nivel renal parece mediar la liberación de óxido nítrico, inhibe la liberación de renina y aumenta la excreción de sodio. Estos mecanismos podrían tener significado clínico como responsables de la mejoría en la función renal.⁹

ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES AT1 DE LA ANGIOTENSINA II

Los ARA II, se han posicionado como terapia de primera línea en HTA tanto en monoterapia como en terapia combinada. Han mostrado ser eficaces en la reducción de la PA, con un buen perfil de seguridad y menor incidencia de eventos adversos, comodidad de posología (una vez al día). A su vez, muestran beneficios en protección de órganos blanco y son coadyuvantes en el control de factores de riesgo asociados. En la tabla 118-1 se puede observar la farmacocinética, farmacodinamia, tiempo máximo de concentración, vida media, volumen de distribución y eliminación de los ocho antagonistas aprobados en nuestro país.

ARA II y Presión Arterial.

Tres estudios multicéntricos, *VALUE* (*Valsartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation*),¹⁰ *LIFE* (*Losartan Inter-*

vention For Endpoint Reduction in Hypertension)¹¹ y *SCOPE* (*Study on Congnition and Prognosis in the Elderly*)¹² han demostrado reducciones significativas de la PA desde la semana 2 de iniciado el tratamiento (tabla 118-2).

El estudio *VALUE* comparó valsartan vs. amlodipina en pacientes de alto riesgo cardiovascular. Los pacientes tratados con valsartan presentaron una menor incidencia de nuevos casos de diabetes y menor internación por insuficiencia cardiaca. El *LIFE* comparó losartan vs. Atenolol en pacientes con HTA e hipertrofia ventricular izquierda. El grupo tratado con losartan presentó menor mortalidad cardiovascular, ACV e infarto de miocardio y mayor regresión de hipertrofia ventricular izquierda. En los pacientes del estudio con HTA sistólica aislada se observó un mayor beneficio con losartan en los puntos finales cardiovasculares y ACV. La diferencia en nuevos casos de diabetes también favoreció a losartan. No se observaron estos beneficios en pacientes de raza negra.

El *SCOPE* fue realizado en pacientes ancianos, para evaluar la cognición, comparando candesartan vs. Placebo. Se observó una reducción estadísticamente significativa en la morbimortalidad cardiovascular en el grupo tratado con candesartan además de resultar eficaz para reducir la declinación cognitiva y la incidencia de ACV en pacientes añosos.

ARA II e insuficiencia cardiaca

Los estudios realizados hasta la fecha no muestran diferencias significativas entre ARA II y IECA en pacientes con insuficiencia cardíaca.

ARA II y Enfermedad Arterial Coronaria

El estudio *VALIANT* (*Valsartan In Acute Myocardial Infarction Trial*),¹³ comparó valsartan vs. Captopril y la combinación de ambos en pacientes con infarto agudo de miocardio no mostrando resultados superiores del ARA II sólo o en combinación con captopril. En el Estudio *ONTARGET* (*Ongoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial*)¹⁴ los resultados fueron similares para telmisar-

Tabla 118-1. Propiedades farmacocinéticas, biodisponibilidad y eliminación de los diferentes ARA II

Drogas	Tmax	%	T1/2 Hs	Vd (L)	Heces/Orina
Losartan	1	33	2	34	60/35
Valsartan	2	23	7	17	83/13
Irbesartan	1-2	70	12-20	53-93	80/20
Candesartan	3-5	42	9-13	0,13	67/33
Eprosartan	2-6	13	5-7	308	90/10
Telmisartan	1	43	24	500	98/2
Olmesartan	1,4-4	26	12-14	19,7	35/49*
Azilsartan	1,5-3	60	11	16	55/42

* Recuperación urinaria

Tmax: tiempo hasta alcanzar la concentración máxima; T ½ hs: vida media; Vd (L): volumen de distribución (en litros); %: biodisponibilidad.

Tabla 118-2. Indicaciones de los ARA II de acuerdo a la evidencia

Drogas	HTA	HTA+DBT+Enf Renal	Prevención ACV-Deterioro Cognitivo/HVI	IC Disfunción VI	Alto Riesgo
Losartan	Si	Si	Si	Si	
Valsartan	Si		Si	Si	Si
Irbesartan	Si	Si			
Candesartan	Si		Si	Si	
Eprosartan	Si		Si		
Telmisartan	Si				Si
Olmesartan	Si				
Azilsartan	Si				

tan solo o en combinación con ramipril. Se observó menor riesgo para los puntos finales cardiovasculares combinados en pacientes de sexo femenino, a pesar del tratamiento con fármacos cardioprotectores, lo que se debió principalmente a una menor incidencia de infarto de miocardio.

ARA II y ACV

Distintos estudios han mostrado un efecto preventivo del ACV en pacientes tratados con diferentes ARA II.^{11,15-17}

ARA II y regresión de hipertrofia ventricular izquierda

En un metaanálisis comparativo los ARA II demostraron ser significativamente más efectivos que otros grupos de fármacos en reducir la hipertrofia ventricular izquierda, incluyendo los IECA.¹⁸ La regresión de masa ventricular izquierda fue mayor en pacientes que presentaban mayor disminución de la concentración de aldosterona plasmática asociada con el mayor efecto antihipertensivo. Este efecto podría ser el determinante de la regresión de la hipertrofia ventricular.¹⁹

ARA II y Presión Aórtica Central

En los últimos años se ha revalorizado la importancia de la PAC en contraposición a la PA medida en el antebrazo, en términos de reducción de la enfermedad cardiovascular. En un estudio reciente,²⁰ la combinación olmesartan/azelnidipina tuvo efectos mayores sobre la PAC y el índice de masa ventricular izquierda que olmesartan/amlodipina, a pesar que la reducción de la PA del antebrazo fue similar en ambos grupos. Estos efectos diferenciales sobre la PAC pueden tener implicancias importantes en la reducción del riesgo.

ARA II y Nefropatía

El riesgo de enfermedad terminal renal mostró una clara dependencia de la reducción de la albuminuria y del nivel resi-

dual de esta última, incluso en pacientes que no alcanzaron el objetivo de PAS. El efecto de la terapia con ARA II sobre la albuminuria y la PAS es variable.

En el estudio *RENAAL (Reduction of Endpoints in Nonsulin dependent diabetes mellitus with the Angiotensin II Antagonist Losartan)*,²¹ luego de ajustar como variable continua la proteinuria, el tratamiento activo presentó mejores resultados. Teniendo en cuenta la importancia de la proteinuria como un factor de riesgo, el ajuste de la proteinuria basal como covariable continua debe ser pre-especificada en el diseño y análisis de ensayos clínicos.

ARA II y Fibrilación Auricular

El remodelado auricular relacionado con la génesis de la FA, estaría mediado por el SRA. Se ha sugerido que los ARA II tendrían efecto sobre la recurrencia de FA. En el *LIFE* el losartan redujo los nuevos episodios de FA.²² Otros fármacos del grupo han mostrado resultados similares.

INDICACIONES

En la actualidad no existen dudas sobre la utilidad de los ARA II en el tratamiento de la HTA, tanto en su administración como monoterapia o en combinación con otros fármacos. Los ARA II disponibles en la actualidad, han demostrado su eficacia en el continuo cardiovascular y renal, en HTA y en pacientes de alto riesgo con o sin HTA. Sin embargo, no se ha logrado determinar si los resultados de los estudios con diferentes principios activos son extrapolables al resto de los de la clase.

Las diferencias halladas entre ellos en la reducción de ácido úrico y marcadores de disfunción endotelial, la disminución de nuevos casos de diabetes, insuficiencia cardíaca, nefropatía diabética, proteinuria/microalbuminuria, hipertrofia ventricular izquierda, fibrilación auricular y síndrome metabólico, plantean si realmente hay un efecto de clase o los efectos de los fármacos se deben a características individuales de los mismos. En la tabla 118-2 se puede observar

las indicaciones de los ARA II. Las dosis de los diferentes fármacos del grupo se especifican en la tabla 118-3.

Las indicaciones particulares de los ARA II pueden resumirse en los siguientes puntos:

- 1) Pacientes con intolerancia al uso de IECA
- 2) Olmesartan y azilsartan están sólo indicados para el tratamiento de la HTA ya que aun no han demostrado efectos protectores en la enfermedad cardiovascular y renal.
- 3) Irbesartan y losartan están indicados para la reducción de la progresión de la enfermedad renal en pacientes hipertensos, en diabéticos tipo 2 y enfermedad renal de origen diabético.
- 4) Candesartan, valsartan y losartan están indicados en pacientes con IC.
- 5) Losartan está indicado para la prevención del ictus en pacientes hipertensos y en pacientes con hipertrofia ventricular izquierda.

Combinaciones

Las drogas de este grupo pueden combinarse con un amplio rango de otros antihipertensivos. Sin lugar a dudas, las combinaciones más eficaces son las de probado efecto aditivo como con diuréticos tiazídicos o calcioantagonistas dihidropiridínicos. La combinación con estos fármacos potencia los efectos favorables y disminuye los efectos colaterales de las drogas utilizadas (edemas, hipokalemia).

La combinación con IECA es posible en casos seleccionados. Se ha utilizado en pacientes hipertensos, diabéticos con o sin proteinuria, donde disminuyen la velocidad de progresión renal.

SEGURIDAD

Antes de indicar un ARAII o un IECA, se debe considerar la función renal, kalemia y el grado de riesgo cardiovascular y enfermedades concomitantes.

Los ARA II inhiben la liberación de aldosterona y con ello disminuye el intercambio de Na^+/K^+ en el túbulo con-

torneado distal. Al igual que los IECA, puede presentarse retención de potasio e hiperkalemia; por lo que se deberá tener precaución en el uso concomitante con ahorradores de potasio o en estados de hiperkalemia, como en la enfermedad renal crónica. Están contraindicados en el embarazo y se deben utilizar con precaución en toda mujer con deseo de procrear.

Respecto al incremento de infarto y el riesgo de cáncer señalado como probable efecto no deseado del tratamiento con ARA II, diferentes estamentos han señalado que los efectos beneficiosos superan a los riesgos adversos potenciales y que sus indicaciones deberían ser mantenidas.²³

Bibliografía sugerida

1. Hunyady L, Catt KJ. Pleiotropic AT1 receptor signaling pathways mediating physiological and pathogenic actions of angiotensin II. *Mol Endocrinol* 2006; 20:953-970.
2. Hansen JL, Aplin M, Hansen JT y col. The human angiotensin AT (1) receptor supports G protein-independent extracellular signal-regulated kinase 1/2 activation and cellular proliferation. *Eur J Pharmacol* 2008; 590:255-263.
3. Aplin M, Bonde MM, Hansen JL. Molecular determinants of angiotensin II type 1 receptor functional selectivity. *J Mol Cell Cardiol* 2009; 46:15-24.
4. Aplin M, Christensen GL, Hansen JL. Pharmacologic perspectives of functional selectivity by the angiotensin II type 1 receptor. *Trends Cardiovasc Med* 2008; 18:305-312.
5. Turu G, Szidonya L, Gáborik Z y col. Differential beta-arrestin binding of AT1 and AT2 angiotensin receptors. *FEBS Lett* 2006; 580:41-45.
6. Mehta PK, Griendling KK. Angiotensin II cell signaling: physiological and pathological effects in the cardiovascular system. *Am J Physiol Cell Physiol* 2007; 292: C82-C97.
7. Wan Y, Wallinder C, Plouffe B y col. Design, synthesis, and biological evaluation of the first selective nonpeptide AT2 receptor agonist. *J Med Chem* 2004;47:5995-6008.
8. Jehle AB, Xu Y, Dimaria JM y col. A nonpeptide angiotensin II type 2 receptor agonist does not attenuate postmyocardial infarction left ventricular remodeling in mice. *J Cardiovasc Pharmacol* 2012;59(4):363-368.
9. Ali Q, Hussain T. AT2 receptor non-peptide agonist C21 promotes natriuresis in obese Zucker rats. *Hypertens Res* 2012;35:654-660.
10. Julius S, Kjeldsen SE, Weber M y col. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial. *Lancet* 2004; 363:2022-2031.

Tabla 118-3. Dosis recomendadas para los diferentes ARA II

Drogas	Baja (mg/d)	Mediana (mg/d)	Alta (mg/d)
Losartan	50	100	
Valsartan	80	160	320
Irbesartan		150	300
Candesartan	8	16	32
Telmisartan		40	80
Olmesartan	10	20	40
Azilsartan			80

11. Dahlof B, Devereux RB, Kjeldsen SE y col; LIFE Study Group. 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.
12. Lithell H, Hansson L, Skoog I y col, SCOPE Study Group. The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE). Principal results of a randomised double-blind intervention trial. *J Hypertens* 2003; 21:875–886.
13. Pfeffer MA, McMurray JJ, Velazquez EJ y col, Valsartan in Acute Myocardial Infarction Trial Investigators. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. *N Engl J Med* 2003; 349:1893–1896.
14. ONTARGET Investigators, Yusuf S, Teo KK, Pogue J y col. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med* 2008; 358:1547–1559.
15. Schrader J, Lüders S, Kulschewski A y col. The ACCESS Study: evaluation of Acute Candesartan Cilexetil Therapy in Stroke Survivors. *Stroke* 2003; 34:1699–1703.
16. Boulanger JM, Hill MD. Morbidity and mortality after stroke—eprosartan compared with nitrendipine for secondary prevention: principal results of a prospective randomized controlled study (MOSES). *Stroke* 2006;37:335–336;
17. Mochizuki S, Shimizu M, Taniguchi I y col; JIKEI HEART Study Group. JIKEI HEART Study—a morbi-mortality and remodeling study with valsartan in Japanese patients with hypertension and cardiovascular disease. *Cardiovasc Drugs Ther* 2004;18:305–309
18. Fagard RH, Celis H, Thijs L, Wouters S. Regression of left ventricular mass by antihypertensive treatment: a meta-analysis of randomized comparative studies. *Hypertension* 2009; 54:1084–1091.
19. Yoshida C, Goda A, Naito Y y col. Role of plasma aldosterone concentration in regression of left-ventricular mass following antihypertensive medication. *J Hypertens* 2011; 29:357–363
20. White WB, Weber MA, Sica D y col. Effects of the angiotensin receptor blocker azilsartan medoxomil versus olmesartan and valsartan on ambulatory and clinic blood pressure in patients with stages 1 and 2 hypertension. *Hypertension* 2011;57:413–420
21. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D y col; RENAAL Study Investigators. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001;345:861–869.
22. Wachtell K, Lehto M, Gerds E y col. Angiotensin II receptor blockade reduces new-onset atrial fibrillation and subsequent stroke compared to atenolol: the Losartan Intervention For End Point Reduction in Hypertension (LIFE) study. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45:712–719.
23. Volpe M, Morganti A; Executive Committee of the Italian Society of Hypertension. Position paper of the Italian Society of Hypertension (SIIA): angiotensin receptor blockers and risk of cancer. *High Blood Press Cardiovasc Prev* 2011;18:37–40