

Efectos pleiotrópicos de los antagonistas del receptor tipo 1 de angiotensina II

Álvaro Gudiño ⁽¹⁾
Liliana Cárdenas ⁽²⁾



Este artículo está bajo una licencia de Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivs 3.0 Unported License

OPEN ACCESS

Resumen

Patologías como la hipertensión, diabetes mellitus, infarto de miocardio y enfermedad cerebrovascular constituyen actualmente la principal causa de mortalidad incluso en varios países en vías de desarrollo. La eficacia de los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECAs) es bien conocida. Los antagonistas del receptor tipo 1 de angiotensina II (ARA-II) son alternativas farmacológicas importantes, debido a que poseen efectos sobre la función endotelial, remodelamiento del ventrículo izquierdo, microalbuminuria, etc. En esta revisión se comentan algunos estudios que aportan datos sobre la eficacia de estos fármacos en el manejo de las enfermedades cardiovasculares.

1 Médico. Postgrado de Medicina Interna, Pontificia Universidad Católica del Ecuador; Hospital Enrique Garcés, Quito-Ecuador.

2 Médico. Especialista en Cardiología; Hospital Vozandes Quito. Coordinadora Unidad Coronaria, Hospital Carlos Andrade Marín, Quito-Ecuador.

Correspondencia:

Dr. Álvaro Gudiño

E-mail: 584alvaro@gmail.com

Recibido: 11 - Noviembre - 2012

Aceptado: 23 - Diciembre - 2013

Palabras clave: Sistema Renina-angiotensina; Antagonistas del receptor tipo 1 de angiotensina; Efectos farmacológicos; Eficacia clínica; Hipertensión arterial; mellitus; Evento cerebrovascular.

Forma de citar este artículo:

Gudiño A, Cárdenas L. Efectos pleiotrópicos de los antagonistas del receptor tipo 1 de angiotensina II.

Rev Med Vozandes 2013; 24: 87 - 91.

Keywords: Renin-Angiotensin System; Angiotensin II type 1 receptor blockers; Drug effects; Clinical efficacy; Hypertension; Diabetes mellitus; Stroke.

Abstract

Pleiotropic effects of angiotensin II type 1 receptor blockers

Hypertension, diabetes, myocardial infarction and cerebrovascular disease are now the leading cause of mortality even in developing countries. Angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACE inhibitors) have a well documented efficacy. Angiotensin II type 1 receptor blockers (ARBs) are relevant pharmacological alternatives, based on its effects over endothelial function, left ventricular remodeling, microalbuminuria, etc. The aim of this review is to present evidence from some studies about the efficacy of ARBs in the treatment of cardiovascular diseases.

Introducción

El sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA) juega un rol preponderante en el control homeostático de la presión arterial, de la perfusión celular y del volumen extracelular. La cascada de eventos que constituyen el SRAA inicia con la síntesis de renina en la arteriola aferente y en menor proporción en la arteriola eferente. La secreción de renina está controlada por cuatro mecanismos reguladores: los barorreceptores localizados en la arteriola renal aferente (que detectan cambios en la presión de perfusión renal), el aparato yuxtglomerular (que detecta las variaciones en la concentración de NaCl), el sistema nervioso simpático (a través de la estimulación de los receptores β_1) y por el mecanismo de retroalimentación negativa ejercido por la angiotensina II sobre las células yuxtglomerulares [1, 2]. Aunque la renina se secreta principalmente a nivel renal, también puede producirse en el cerebro, las glándulas suprarrenales, los ovarios, el tejido adiposo visceral y el corazón [1].

Por otro lado, la angiotensina se produce a partir de una molécula de alto peso molecular denominada angiotensinógeno, la cual se sintetiza en el hígado y en otros órganos como el corazón, ovarios, glándulas suprarrenales placenta y tejido adiposo. Su síntesis está ligada a la presencia factores como los estrógenos, los esteroides sexuales, la hormona tiroidea y citocinas inflamatorias como la IL-1 y TNF- α . Producto del clivaje del angiotensinógeno se produce un decapeptido denominado angiotensina I que por acción de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) se transforma en un octapéptido denominado angiotensina II, hormona encargada de regular múltiples funciones a nivel celular y que posee la mayor actividad biológica dentro del SRAA. Como producto de esta última reacción se forman otros péptidos la angiotensina III (la cual se presenta predominantemente en el SNC y es encargada de mantener el tono vascular) y la angiotensina IV (que se cree tiene efecto cooperativo con la angiotensina II sobre la vasculatura periférica) [1, 2].

La angiotensina II actúa a nivel periférico a través de dos tipos de receptores. El receptor AT1 que está vinculado a una proteína G y cuya activación produce varios efectos cardiovasculares: vasoconstricción periférica, aumento de la tensión arterial y aumento de la contractibilidad cardíaca. A nivel renal permite la liberación de aldosterona a partir de la zona glomerular de la corteza suprarrenal, interviniendo en la regulación del balance de sodio y potasio y del volumen extracelular, por aumento de la reabsorción de agua en el túbulo distal y túbulo colector. A nivel hematopoyético se cree que actúa como regulador del crecimiento y proliferación celular [2-4]. Los receptores AT2 son abundantes en el período fetal y su estímulo produce vasodilatación impidiendo el crecimiento y remodelación celular. Sin embargo, la sobre estimulación de estos receptores también puede inducir neoangiogénesis e hipertrofia ventricular [2, 3, 5].

Existen otros dos tipos de receptores para la angiotensina II, como son el receptor AT3 cuya función es desconocida y los receptores AT4 que permiten la liberación del inhibidor del activador del plasminógeno tipo 1 (PAI-1), especialmente a través de la estimulación mediada por los pépti-

dos truncados (angiotensina III y IV) [2].

El papel homeostático del SRAA suele perderse en distintos procesos fisiopatológicos cardiovasculares, por lo cual se transforma en un blanco farmacológico. Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECAs) reducen significativamente la producción de angiotensina II y por consiguiente sus distintos efectos orgánicos. Su eficacia para reducir la morbimortalidad en los trastornos cardiovasculares se encuentra bien documentada desde hace varios años. Por su parte, los antagonistas del receptor de angiotensina II (ARA-II) bloquean de forma reversible la acción de la hormona a nivel de los tejidos, particularmente en el receptor AT1 y son una alternativa importante al uso de los IECAs. En esta revisión se comentan algunos de los estudios que han aportado evidencia científica de la eficacia de estos fármacos.

Enfermedad coronaria y disfunción ventricular

Trabajos experimentales en animales han demostrado que el uso temprano de IECAs y ARA-II reduce el área de infarto y el remodelamiento celular, por inhibición de la interleukina-1 β (IL-1 β), interleukina-6 (IL-6), interleukina-12 (IL-12), proteína C reactiva y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), permitiendo el mejoramiento de la función ventricular en casos de insuficiencia cardíaca establecida [6-9].

Esta situación ha sido corroborada por algunos estudios clínicos, en los cuales se comparó el uso de ARA-II contra otros antihipertensivos. Así, por ejemplo, en el estudio SILVHIA (Swedish Irbersartan in Left Ventricular Hypertrophy Investigation versus Atenolol) se evaluó el beneficio del uso de irbersartán contra atenolol y se identificó una disminución significativa de la masa ventricular en el grupo tratado con el bloqueador AT1. A su vez, en el estudio RESOLVD (The Randomized Evaluation of Strategies for Left Ventricular Dysfunction) se demostró el beneficio de candesartán en la disminución de los valores tensionales y de las dimensiones del ventrículo izquierdo [1, 10].

Sin embargo, hasta el momento los ARA-II no han logrado demostrar una superioridad clínica sobre los IECAs en pacientes con alteración de la función ventricular. En los estudios VALIANT (The Valsartan in Acute Myocardial Infarction), OPTIMAAL (Optimal Therapy in Myocardial infarction with the Angiotensin II Antagonist Losartan), VAL-HEFT (The Valsartan in Heart Failure), ELITE II (The Evaluation of Losartan in the Elderly-II) y CATCH (Candesartan Assessment in the Treatment of Cardiac Hy-

peritrophy), el uso de ARA-II no fue superior a los IECAs en términos de lograr una disminución de la mortalidad o en prevenir el remodelamiento ventricular, aunque mostraron favorecer una mejor adherencia al tratamiento por asociarse con menor frecuencia de efectos adversos^[1, 4, 11 - 13].

Hipertensión arterial

Actualmente la hipertensión arterial (HTA) es una de las enfermedades más comúnmente diagnosticadas, especialmente en personas mayores de 60 años con una prevalencia estimada del 60% en este grupo etario. Al respecto mucho se ha considerado el efecto del SRAA sobre la etiopatogenia de esta patología. Varios estudios han corroborado la eficacia de los IECAs y ARA-II. Sin embargo, éstos no solamente están asociados con la disminución de los valores tensionales, sino que se asocian a beneficios cardiovasculares adicionales en relación a otros fármacos antihipertensivos.

El estudio LIFE (The Losartan Intervention for Endpoint reduction) determinó que losartán y atenolol fueron igual de eficaces para disminuir la tensión arterial, pero el grupo que usó losartán mostró mayores beneficios cardiovasculares^[10, 14, 15]. Por su parte, el estudio VALUE (The Valsartan Antihypertensive Long term Use Evaluation) reportó que valsartán fue igual de efectivo que amlodipina para controlar los valores tensionales, aunque a largo plazo el grupo valsartán disminuyó el riesgo de desarrollar insuficiencia cardíaca. Hace poco el metaanálisis BPLT (The Blood Pressure Lowering Treatment Trialists) demostró que la disminución de al menos 5 mmHg de los valores de tensión arterial se asoció con una reducción del 26% en el riesgo de presentar un evento cerebro-vascular, 17% en debutar con un IAM y 12% para desarrollar falla cardíaca^[16, 17].

Tanto los IECAs como los ARA-II son igualmente eficaces para el control de la tensión arterial; sin embargo, con los ARA-II la disminución de la mortalidad cardiovascular es menor, aunque se han mostrado algo más cerebro-protectores. En todo caso y dado los potenciales efectos que poseen, más allá del solo hecho de disminuir los valores tensionales, constituyen una alternativa importante sobre otros grupos de medicamentos empleados en el tratamiento de la HTA.

Enfermedad cerebro-vascular

La enfermedad cerebro-vascular continua siendo una de las principales causas de morbimortalidad, con aproximadamente 750000 nuevos eventos por año diagnosticados en los EEUU. En varios estudios se ha propuesto la utilidad de los fármacos moduladores del SRAA para la prevención primaria y secundaria de estos eventos, dado sus efectos pleiotrópicos sobre el endotelio vascular^[1].

En principio, al comparar el uso de IECAs o ARA-II con otros antihipertensivos, estudios como el SCOPE (Study on Cognition

and Prognosis in the Elderly) con candesartán o el estudio PROGRESS (Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study) con perindopril, demostraron una reducción del 42% y 27% respectivamente, en el riesgo de presentar un evento cerebro-vascular. Posteriormente esta situación que fue corroborada con el estudio MOSES (Morbidity and Mortality after Stroke Eprosartan vs Nitrendipino for Secondary Prevention) al comparar el uso de eprosartán contra un bloqueador de los canales de calcio^[1, 4]. No obstante, a pesar de los claros beneficios que tienen los ARA-II o los IECAs en prevención primaria, no se ha podido demostrar estos mismos efectos en pacientes con eventos cerebro-vasculares previos, algo que se evidenció en dos grandes estudios: el PROFESS (Prevention Regimen for Effectively Avoiding Second Strokes) que no encontró ventaja a favor del uso de telmisartán; y el estudio VALIANT (The Valsartan in Acute Myocardial Infarction) en el cual no hubo diferencia entre valsartán o captopril al momento de prevenir nuevos eventos cerebro-vasculares^[1, 10].

Enfermedad renal crónica

La enfermedad renal crónica (ERC) afecta aproximadamente al 11% de personas en los EEUU y constituye una grave causa de discapacidad, provocando onerosos gastos en los sistemas de salud. Se sabe que la mayor parte de los casos de ERC están asociados a la HTA o a la diabetes mellitus tipo 2 (DM2), y estas a su vez constituyen las causas más importantes de disfunción y daño endotelial. De ahí que el uso de fármacos que modifiquen al SRAA podría favorecer una disminución del estado inflamatorio crónico que a la larga llevaría a este tipo de pacientes al daño renal permanente^[18].

Múltiples estudios se han llevado a cabo con el fin de demostrar que el bloqueo del SRAA disminuye la progresión del daño renal. Dentro de estos podemos mencionar al IDNT (Irbesartan in Diabetic Nephropathy Trial) el cual incluyó a pacientes hipertensos con nefropatía diabética y comparó el uso de irbesartán y amlodipina. Tras 10 años de seguimiento se concluyó que el grupo de pacientes tratados con irbesartán desarrollaron ERC en menor proporción que los sujetos con amlodipina, pese a que los valores de tensión arterial fueron similares en ambos grupos^[1, 10].

Posteriormente, otros estudios como el IRMA-II (Irbesartan Microalbuminuria II), el estudio MARVAL (Microalbuminuria Reduction with Valsartan), el estudio INNOVATION (Investigation on Type 2 Diabetic Nephropathy) y el estudio AVOID (Aliskiren in the evaluation of proteinuria In Diabetes), demostraron que el uso de los bloqueadores AT1 o de aliskiren (un inhibidor de la renina), era eficaz para

disminuir la progresión del daño renal, así como la tasa de microalbuminuria, especialmente en pacientes con nefropatía diabética [1, 4].

Además, en los últimos años se ha especulado que algunos de los ARA-II, especialmente telmisartán, podrían tener ciertas ventajas sobre el uso de otros antagonistas del SRAA (como los IECAs) por su capacidad de controlar el crecimiento y proliferación celular. Sin embargo, hasta antes del 2008 no había ningún estudio que hubiera comparado la eficacia del uso de IECAs contra ARA-II en esta indicación. En ese mismo año se publicaron los resultados del estudio ONTARGET (Ongoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) el cual fue el primero en comparar un IECA (ramipril) contra un ARA-II (telmisartán) en pacientes con nefropatía diabética. En los resultados no se encontró ninguna diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos en términos de disminución en la progresión de daño renal o en el riesgo de apareamiento de nuevos eventos cardiovasculares. La única ventaja observada a favor del telmisartán fue su mejor perfil de tolerabilidad [19].

Otros efectos

Efecto anti trombotico: La agregación plaquetaria está mediada por acción del ADP, serotonina, tromboxano A2 y prostaglandina H2. En estudios in vitro se ha demostrado que el uso de losartán disminuye la activación de tromboxano A2 y de prostaglandina H2 e impide la activación de la selectina P plaquetaria. Por otra parte, entre los IECAs se ha observado que perindopril posee mayor efecto antiinflamatorio, anticoagulante y antioxidante que el enalapril, siendo más eficaz en reducir los niveles de fibrinógeno y PAI-1 [10].

Efecto anti diabético: Estudios in vitro han reportado que el uso de losartán aumenta la concentración de adiponectinas y la sensibilidad a la acción de la insulina [10]. En el estudio NAVIGATOR (Nateglinida and Valsartan in Impaired Glucose Tolerance Outcomes Research) se examinó el papel que podía ejercer el uso de valsartán sobre la resistencia a la insulina en pacientes con riesgo de presentar DM2. Después de 5 años de seguimiento se determinó que los pacientes que usaron valsartán redujeron en un 14% el riesgo de convertirse en diabéticos. Otros estudios, como el LIFE, también han encontrado esta asociación, al colegir que el uso de losartán podía disminuir el riesgo desarrollar DM2 hasta un 25% comparado con el uso de β bloqueadores [1].

Disfunción vascular periférica: Tanto los IECAs como los ARA-II tienen un efecto benéfico sobre la vasculatura periférica, mejorando los niveles de tensión arterial y disminuyendo la presión de pulso [20]. El estudio TRENDA (Telmisartan versus Ramipril on Renal Endothelium Function in Type 2 Diabetes) evaluó el efecto de telmisartán sobre la resistencia vascular periférica y comunicó que el uso de este fármaco redujo los niveles de resistencia al aumentar la síntesis de óxido nítrico [21].

Efecto hipouricémico: En el estudio LIFE también se observó que el uso de losartán disminuyó entre un 25% y 29% la proporción de eventos cardiovasculares asociados directamente a la presencia de hiperuricemia, en comparación con el uso de atenolol [10].

Conclusión

De la evidencia existente, en pacientes con infarto agudo de miocardio y función ventricular disminuida, el uso de IECAs o ARA-II ofrece una eficacia similar para mejorar la función ventricular y disminuir el remodelamiento celular. Ambos tipos de fármacos también son eficaces para el control de la hipertensión arterial, pero no han demostrado ofrecer una reducción significativa en la recurrencia de eventos cerebro-vasculares. Los ARA-II no han demostrado ser superiores a los IECAs pero deben ser considerados como alternativas para aquellos pacientes que no toleren el tratamiento con los inhibidores de la ECA.

Conflictos de interés

Los autores declaran no poseer conflictos de interés.

Financiamiento

Trabajo autofinanciado por los autores.

Contribuciones de los autores

Los autores declaran haber contribuido de forma similar en la elaboración de este manuscrito.

Referencias

1. Toth PP. Pleiotropic effects of angiotensin receptor blockers: addressing comorbidities by optimizing hypertension therapy. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2011; 13 (1): 42-5.
2. Atlas SA. The renin-angiotensin aldosterone system: pathophysiological role and pharmacologic inhibition. *J Manag Care Pharm* 2007; 13 (8 Suppl B): 9-20.
3. Ruilope LM, Redón J, Schmieder R. Cardiovascular risk reduction by reversing endothelial dysfunction: ARBs, ACE inhibitors, or both? Expectations from the ONTARGET Trial Programme. *Vasc Health Risk Manag* 2007; 3 (1): 1-9.
4. Jennings G. New definitions in cardiovascular risk management: is it time for angiotensin II receptor blockers to become first-line medication? *Eur Heart J* 2003; 5 (suppl F): F3-F11.
5. Matsubara H. Pathophysiological role of angiotensin II type 2 receptor in cardiovascular and renal diseases. *Circ Res* 1998; 83 (12): 1182-91.
6. Krysiak R, Okopien B. Pleiotropic effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors in normotensive patients with coronary artery disease. *Pharmacol Rep* 2008; 60 (4): 514-23.
7. Berra K, Miller NH. Inhibiting the renin-angiotensin system: why and in which patients. *J Am Acad Nurse Pract* 2009; 21 (1): 66-75.
8. Zhong J, Basu R, Guo D, Chow FL, Byrns S, Schuster M, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 suppresses pathological hypertrophy, myocardial fibrosis, and cardiac dysfunction. *Circulation* 2010; 122 (7): 717-28.
9. McMurray J, Cohen-Solal A, Dietz R, Eichhorn E, Erhardt L, Hobbs FD, et al. Practical recommendations for the use of ACE inhibitors, beta-blockers, aldosterone antagonists and angiotensin receptor blockers in heart failure: putting guidelines into practice. *Eur J Heart Fail* 2005; 7 (5): 710-21.
10. Chrysant SG, Chrysant GS. The pleiotropic effects of angiotensin receptor blockers. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2006; 8 (4): 261-68.
11. Volpe M. Should all patients at high cardiovascular risk receive renin-angiotensin system blockers? *QJM* 2012; 105 (1): 11 – 27.
12. Wong M, Staszewsky L, Latini R, Barlera S, Volpi A, Chiang YT, et al. Valsartan benefits left ventricular structure and function in heart failure: Val-HeFT echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40 (5): 970-75.
13. Cohn J, Tognoni G. A Randomized Trial of the Angiotensin-Receptor Blocker Valsartan in Chronic Heart Failure. *N Engl J Med* 2001; 345: 1667-75.
14. Stergiou GS. Angiotensin receptor blockade in the challenging era of systolic hypertension. *J Hum Hypertens* 2004; 18 (12): 837-47.
15. Kjeldsen SE, Dahlöf B, Devereux RB, Julius S, Aurup P, Edelman J. Effects of losartan on cardiovascular morbidity and mortality in patients with isolated systolic hypertension and left ventricular hypertrophy: a Losartan Intervention for Endpoint Reduction (LIFE) substudy. *JAMA* 2002; 288 (12): 1491-98.
16. Julius S, Weber MA, Kjeldsen SE, McInnes GT, Zanchetti A, Brunner HR, Laragh J, Schork MA, et al. The Valsartan Antihypertensive Long-Term Use Evaluation (VALUE) trial: outcomes in patients receiving monotherapy. *Hypertension* 2006; 48 (3): 385-91.
17. Chalmers J, Arima H. Management of hypertension: evidence from the Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration and from major clinical trials. *Pol Arch Med Wewn* 2009; 119 (6): 373-80.
18. Ishizawa K, Izawa-Ishizawa Y, Dorjsuren N, Miki E, Kihira Y, Ikeda Y, et al. Angiotensin II receptor blocker attenuates PDGF-induced mesangial cell migration in a receptor-independent manner. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25 (2): 364-72.
19. Ritz E, Schmieder RE, Pollock CA. Renal protection in diabetes: lessons from ONTARGET. *Cardiovasc Diabetol* 2010; 9: 60.
20. Becher UM, Endtmann C, Tiyerili V, Nickenig G, Werner N. Endothelial damage and regeneration: the role of the renin-angiotensin-aldosterone system. *Curr Hypertens Rep* 2011; 13 (1): 86-92.
21. Benndorf RA, Böger RH. Pleiotropic effects of telmisartan: still more to come? *J Hypertens* 2008; 26 (5): 854-56.