



FORMACION CONTINUADA

Actualización en el tratamiento farmacológico de la hipertensión arterial

J. Luño y S. García de Vinuesa

Servicio de Nefrología. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid.

Recientemente se han producido 2 hechos importantes que obligan a la actualización de algunos aspectos en el tratamiento farmacológico de la hipertensión arterial (HTA). En primer lugar, la publicación en noviembre de 1997 del VI Informe de Comité Nacional Conjunto Americano para la Prevención, Detección, Evaluación y Tratamiento de la HTA (VI INFORME DEL JNC) y en segundo lugar la aparición de un nuevo grupo terapéutico: los antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA II).

SEXTO INFORME DEL COMITE NACIONAL CONJUNTO AMERICANO PARA LA PREVENCIÓN, DETECCIÓN, EVALUACION Y TRATAMIENTO DE LA HTA

El VI INFORME DEL JNC¹ tiene como propósito proporcionar una guía actualizando los enfoques contemporáneos para el control de la TA mediante la utilización de la medicina basada en la evidencia y el consenso del comité de expertos.

Los puntos más relevantes del VI INFORME DEL JNC en relación con el V informe² publicado en 1993 serían los siguientes:

- Estratificación del riesgo como parte de la estrategia de tratamiento.
- Objetivos de TA más bajos y aún inferiores en pacientes con diabetes o enfermedad renal.
- Indicaciones obligatorias en la elección de fármacos de inicio.
- Tratamiento farmacológico antihipertensivo individualizado.

Correspondencia: Dr. José Luño Fernández
Servicio de Nefrología
Hospital General Universitario Gregorio Marañón
Dr. Esquerdo, 96
28007 Madrid

Estratificación del riesgo

El riesgo de enfermedad cardiovascular en el paciente hipertenso, se determina no sólo por el nivel de TA sino por la presencia o ausencia de lesión en órganos diana (LOD) u otros factores de riesgo (Tabla I). Así se definen:

- *Grupo de riesgo A:* ausencia de enfermedades cardiovasculares, LOD u otros factores de riesgo.
- *Grupo de riesgo B:* pacientes sin enfermedad cardiovascular o LOD pero con uno o más factores de riesgo de los que aparecen en la tabla I sin incluir la diabetes mellitus.
- *Grupo de riesgo C:* pacientes con enfermedad cardiovascular o LOD clínicamente evidente y/o diabetes mellitus sin otros factores de riesgo.

La recomendación para iniciar el tratamiento farmacológico de la HTA se basará en ambos aspectos: por un lado la estratificación del riesgo y por otro la fase de la TA (Tabla II). Así los pacientes diabéticos o del grupo de riesgo C, deben iniciar tra-

Tabla I. Componentes de la estratificación de riesgo cardiovascular en pacientes con HTA

Principales factores de riesgo:

- Tabaco.
- Dislipemia.
- Diabetes mellitus.
- Edad superior a 60 años.
- Historia familiar de enfermedades cardiovasculares (mujeres < 65 años u hombres < 55 años).

Lesión de órganos diana/enfermedades cardiovasculares clínicas:

- Enfermedades cardíacas:
 - Hipertrofia de ventrículo izquierdo.
 - Angina/infarto de miocardio previo.
 - Revascularización coronaria anterior.
 - Insuficiencia cardíaca.
- Accidente cerebrovascular.
- Nefropatía.
- Enfermedad arterial periférica.
- Retinopatía.

Tabla II. Estratificación del riesgo y tratamiento

Fase de TA (mmHg)	Grupo A	Grupo B	Grupo C
Normal-alta (130-139/85-89)	Modificaciones del estilo de vida	Modificaciones del estilo de vida	Terapia farmacológica
Fase 1 (140-159/90-99)	Modificaciones del estilo de vida	Modificaciones del estilo de vida	Terapia farmacológica
Fase 2 y 3 ($\geq 160/\geq 100$)	Terapia farmacológica	Terapia farmacológica	Terapia farmacológica

tamiento farmacológico en fase de TA normal-alta (130-139/85-89 en mmHg) y todos los pacientes con HTA en fase 2 y 3 ($\geq 160/\geq 100$ mmHg) también deben ser tratados con fármacos antihipertensivos, aún sin existir factores de riesgo o LOD.

No se deben olvidar nunca las modificaciones del estilo de vida añadidas al tratamiento farmacológico (peso, actividad física, consumo de alcohol, tabacos, grasas saturadas, sal, etc.).

Objetivos a alcanzar con el tratamiento

Se considera que se ha controlado adecuadamente la HTA cuando se mantiene en cifras de TAS < 140 y TAD < 90 mmHg. Pero existen situaciones especiales en que se deben pretender objetivos menores. Los pacientes con insuficiencia renal y proteinuria superior a 1 g/día, deben mantenerse con TA $\leq 125/75$ mmHg³. Los pacientes con insuficiencia renal y proteinuria superior y los pacientes diabéticos deben tratarse hasta conseguir y mantener la TA en cifras iguales o inferiores a 130/85 mmHg⁴.

Elección del fármaco de inicio

Cuando se ha tomado la decisión de empezar el tratamiento farmacológico antihipertensivo y si no hay indicaciones para ningún tipo de fármaco, debería iniciarse tratamiento con un *diurético* o *beta-bloqueante*, ya que numerosos ensayos controlados aleatoriamente han demostrado una reducción en la morbi-mortalidad con dichos fármacos.

En las circunstancias que figuran en la tabla III, existen «indicaciones obligatorias» para fármacos concretos, que deberían utilizarse siempre que sea posible.

Tabla III. Indicaciones obligatorias (Sexto informe del Comité Nacional Conjunto 1997)

- Diabetes mellitus tipo I con proteinuria: IECA
- Insuficiencia cardíaca: - IECA
- Diuréticos
- Hipertensión sistólica aislada: - Diuréticos
- CA DHP de acción larga
- Infarto agudo de miocardio: - Betabloqueantes (No ASI)
- IECA si disfunción sistólica

CA DHP: Calcioantagonistas dihidropiridínicos. ASI: Actividad simpaticomimética intrínseca. IECA: Inhibidor del enzima de conversión de angiotensina.

Para la mayoría de los pacientes, el tratamiento se comenzará con una dosis baja del antihipertensivo inicialmente elegido, aumentándose lentamente según la edad, necesidades y respuesta del paciente.

La fórmula óptima debería proporcionar una eficacia durante las 24 horas del día, con una dosis única diaria, y su efecto al finalizar el período de 24 horas debe ser al menos de un 50% del efecto máximo alcanzado, o lo que es lo mismo tener un índice T/P superior a 0,5.

Las fórmulas de larga duración, con administración una vez al día, facilitan el cumplimiento del tratamiento por parte del paciente y proporcionan un control persistente y suave de la TA en vez de intermitente. Por otra parte, disminuyen el riesgo de muerte súbita, infarto o ACV debido a la brusca elevación de la TA al despertar tras el descanso nocturno.

También pueden utilizarse como tratamiento inicial las combinaciones fijas de dos fármacos a dosis bajas, que presentan una eficacia antihipertensiva adicional minimizando las probabilidades de efectos secundarios dosis dependientes: así, dosis muy bajas de un diurético (por ejemplo 6,25 mg de hidrocortisida) pueden potenciar el efecto de otros fármacos sin producir efectos metabólicos adversos⁵, también combinaciones a dosis bajas de un inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina y de un calcio antagonista no dihidropiridínico pueden reducir más la proteinuria en la nefropatía diabética que cada uno de los dos fármacos por separado⁶.

Tratamiento individualizado: En el tratamiento de la HTA puede elegirse un fármaco antihipertensivo que además tenga efectos favorables sobre determinadas situaciones copatológicas, tal como aparecen reseñadas en la tabla IV.

Tabla IV. Fármacos que pueden tener efectos favorables (Sexto informe del Comité Nacional Conjunto 1997)

- Angina: Betabloqueantes y calcioantagonistas (CA).
- Taquicardia y FA: Betabloqueantes, CA Nodihidropiridínicos.
- DM tipo I y II con proteinuria: IECA preferente, CA Nodihidropiridínicos.
- Dislipemia: Alfabloqueantes.
- Temblor esencial: Betabloqueantes no cardioselectivos.
- Insuficiencia cardíaca: Carvedilol y losartán.
- Hipertiroidismo: Betabloqueantes.
- Infarto miocardio: Diltiazem y verapamil.
- Osteoporosis: Tiazidas.
- Hipertrofia prostática: Alfabloqueantes.
- Enfermedad renal: IECA.

ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES DE LA ANGIOTENSINA EN EL TRATAMIENTO DE LA HTA, INSUFICIENCIA CARDIACA Y ENFERMEDAD RENAL

Igualmente en fechas recientes han aparecido en el mercado un nuevo grupo de fármacos antihipertensivos que actúan como bloqueantes específicos de los receptores AT-1 de la angiotensina II (AII).

La AII es el componente activo del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRA) y este componente efector del SRA es el vasoconstrictor más importante que existe en el organismo, es cuarenta veces más potente que la noradrenalina y debido a su efecto vasoconstrictor y estimulador de la producción de aldosterona ejerce un papel importante en la regulación de la presión arterial, en la homeostasis del metabolismo hidrosalino y en el control del volumen plasmático y del volumen extracelular. Además, ejerce funciones sobre la hemodinámica intrarrenal al incrementar la presión capilar glomerular mediante constricción de las arteriolas glomerulares con preferencia sobre la arteriola eferente. Por otra parte, ejerce otras acciones proliferativas en la pared vascular y en los tejidos, sobre la hiperplasia y remodelado cardíaco, sobre la hiperplasia e hipertrofia vascular y sobre la progresión del daño renal en la enfermedad renal. En el hombre, existen dos subtipos de receptores de la AII, que se denominan AT-1 y AT-2. La mayor parte de las acciones conocidas de la AII, tanto las acciones vasoconstrictoras como la retención de sal y las acciones proliferativas se realizan mediante la unión de la AII al receptor AT-1⁷. No se conocen bien las acciones de la AII mediadas a través del receptor AT-2, aunque experimentalmente se ha observado que el estímulo de los receptores AT-2 podría tener efectos

vasodilatadores y antiproliferativos, quizá mediados a través de un estímulo en la producción de óxido nítrico, que serían contrarios a los efectos mediados a través del receptor AT-1⁸. Por ello, quizá los efectos antihipertensivos de los antagonistas de los receptores AT-1 de la AII pudieran no ser únicamente mediados a través del bloqueo del receptor AT-1 sino también mediante un incremento de las acciones de la AII, a través de los receptores AT-2. Por otra parte la AII al no poder unirse a los receptores AT-1 bloqueados por el antagonista, se uniría masivamente al receptor AT-2 produciendo un efecto aditivo sobre la HTA.

El primer antagonista no peptídico de los receptores AT-1 de la AII aparecido en el mercado es el losartán y posteriormente se han desarrollado otros como el valsartán, candesartán, ibesartán, telmisartán, tasosartán, etc., formando una nueva clase de fármacos antihipertensivos que son antagonistas no peptídicos bloqueantes selectivos de la unión de la AII al receptor AT-1 de la AII en la membrana celular y que inhiben la acción de toda la AII formada y no solamente la de la AII formada a través del enzima de conversión de la AII como ocurre cuando se emplean los inhibidores del enzima de conversión de la angiotensina (IECA), ya que al menos en el corazón y probablemente en otros tejidos, la producción de AII puede estar catalizada por otras enzimas diferentes del enzima de conversión, como alguna quimasa y así, únicamente empleando bloqueantes de los receptores de la AII se puede inhibir la acción de toda la AII formada.

Otra diferencia entre los antagonistas de los receptores de la AII y los IECA está en relación con el efecto kininasa del enzima de conversión, ya que al inhibir el enzima de conversión mediante IECA, se reduce este efecto kininasa por lo que se produce una disminución en la degradación de bradiquinina lo que produce un incremento de sus niveles plasmáticos, que son responsables de los efectos anafilácticos demostrados con la utilización de IECA y sobre todo de su complicación más frecuente, la tos.

Por lo tanto, esta clase de drogas, antagonistas de los receptores de la AII, representan el tercer grupo de sustancias que inhiben el SRA y que son: en primer lugar los betabloqueantes que reducen la liberación de renina inhibiendo la estimulación de los receptores beta-1, en segundo lugar, están los IECA que bloquean la conversión de la angiotensina I a la hormona activa angiotensina II mediante inhibición del enzima de conversión y en tercer lugar, los antagonistas de los receptores AT-1 de la AII (ARA II).

Eficacia

La mayor parte de los ARA II que han sido evaluados en el tratamiento de la hipertensión esencial han demostrado tener un efecto que puede considerarse similar en monoterapia con otras drogas antihipertensivas como el enalapril, amlodipino o el atenolol⁹⁻¹⁰ y su eficacia se incrementa al añadir dosis bajas de diuréticos y así todos los ARA II, evaluados losartán, candesartán, irbesartán o valsartán han demostrado incrementar su eficacia de modo significativo al añadirles dosis bajas de hidroclorotiazida¹¹.

La potencia antihipertensiva de estas drogas es significativamente mayor en aquellos pacientes que tienen niveles basales de actividad de renina plasmática elevadas.

Dosis

Las dosis son variables dependiendo de los distintos fármacos. El losartán se utiliza en una dosis inicial de 25-50 mg al día que se puede incrementar hasta 100 mg al día. El candesartán en dosis inicial de 4-8 mg que puede incrementarse a 16 mg y el irbesartán entre 75-150 y 300 mg diarios. El valsartán se comercializa en dosis inicial de 80 mg al día que puede ser incrementada en caso necesario hasta 320 mg en dosis única diaria.

Los estudios comparativos de eficacia de los distintos fármacos demuestran que la dosis de 50 mg de losartán probablemente se corresponde en efecto antihipertensivo a 8 mg de candesartán o a 150 mg de irbesartán.

Kassler-Taub, en un reciente artículo publicado en el *American Journal of Hypertension* en 1998, estudia la eficacia comparativa a distintas dosis entre losartán, irbesartán y placebo, demostrando que ambos fármacos tanto losartán como irbesartán tienen un efecto significativo en la reducción de la presión arterial tanto sistólica como diastólica y que 150 mg de irbesartán tienen el mismo efecto antihipertensivo que 100 mg de losartán, pero 300 mg de irbesartán son más eficaces en la reducción de la presión arterial sistólica y de la presión arterial diastólica que 100 mg de losartán¹².

En todos ellos, el efecto sobre el bloqueo del SRA conduce a un incremento en los niveles plasmáticos tanto de renina como de angiotensina I y de angiotensina II, sin que se conozca hasta la actualidad el posible efecto que pudiera tener a largo plazo este incremento de los niveles de renina angiotensina. Como ya se ha comentado, el incremento de AII puede liberar grandes cantidades de AII que se uni-

rían a los receptores AT-2 y que pueden añadir un efecto vasodilatador y antiproliferativo incrementando el efecto antihipertensivo.

Otros efectos distintos de los efectos antihipertensivos

Todavía no se conoce con exactitud si los ARA II, tienen los mismos efectos beneficiosos que los IECA en otras situaciones distintas a la hipertensión arterial, como la insuficiencia cardíaca congestiva (IC), el infarto de miocardio y sobre la progresión de la insuficiencia renal crónica sobre todo en la nefropatía diabética y otras nefropatías proteinúricas.

En el tratamiento de la IC, es importante, un reciente ensayo clínico, el estudio ELITE cuyo objetivo primario era valorar el efecto del losartán sobre la función renal (elevación de la cifra de creatinina) y sobre el número de ingresos por insuficiencia cardíaca en pacientes ancianos con edad superior a 65 años e insuficiencia cardíaca grado II/IV comparativamente con captopril en un estudio doble ciego randomizado y controlado. En relación con los objetivos primarios de este estudio, no se observaron diferencias significativas en la disminución de la función renal asociada al uso de losartán comparativamente con captopril. Tampoco se demostraron diferencias significativas entre el número de ingresos por afectación cardíaca entre el grupo tratado con losartán y el grupo tratado con captopril. Sin embargo, y sorprendentemente se observó que en relación con el objetivo secundario de mortalidad, los enfermos tratados con losartán presentaron menor mortalidad global y debida a causas cardíacas que el grupo de pacientes tratados con captopril y ello por una menor incidencia de muerte súbita cardíaca en los enfermos tratados con losartán¹³.

Por ello, el losartán es en la actualidad el único fármaco de este grupo que tiene autorizado su uso en la insuficiencia cardíaca debido a este ensayo clínico randomizado, controlado y doble ciego y cuyo resultado sobre la mortalidad, ya que era un objetivo secundario, se está intentando confirmar en un nuevo ensayo clínico que está en este momento en marcha y que se denomina ELITE-2.

Algunos de ellos como el valsartán, candesartán y losartán han demostrado tanto a nivel experimental como clínico que son capaces de reducir la hipertrofia ventricular izquierda en los pacientes con hipertensión arterial e hipertrofia ventricular izquierda tratados con estos fármacos, comparativamente con otros antihipertensivos que en la mayor parte de los estudios ha sido el atenolol¹⁴.

A nivel experimental también se ha demostrado (candesartán, losartán y otros) que son capaces de mejorar la hemodinámica renal independientemente de su efecto sobre la tensión arterial debido a la disminución de la presión capilar glomerular, lo que condiciona un efecto antiproteinúrico evidente que en los estudios realizados, es al menos similar al producido por los IECA¹⁵.

Un efecto importante observado con el empleo de losartán, pero no con irbesartán ni con valsartán, es la mejoría de la hiperuricemia que suele asociarse con frecuencia a la hipertensión arterial debido a un incremento en la eliminación urinaria de ácido úrico¹⁶.

En este momento están en marcha varios ensayos clínicos multicéntricos con varios de estos fármacos y un número importante de pacientes, intentando confirmar este efecto antiproteinúrico y protector renal a largo plazo sobre todo en los pacientes con nefropatía diabética.

Farmacocinética

Entre las propiedades farmacocinéticas, la biodisponibilidad oscila entre el 33% del losartán y el 60-80% del irbesartán. La mayor parte no interaccionan con los alimentos, lo que significa que su biodisponibilidad no se modifica por la ingesta de alimentos salvo en el caso del valsartán en cuya biodisponibilidad si existe interacción de los alimentos en un 40-50%.

Su vida media oscila entre 6-9 horas para losartán y 18-24 horas para el telmisartán y todos tienen una buena unión a proteínas que es superior en el caso del candesartán con un 99,5%. Todos los ARA II actualmente en el mercado son capaces de ejercer su acción en dosis única tanto el losartán como el irbesartán, candesartán, valsartán y telmisartán tienen un T/P superior a 60%.

El losartán se absorbe bien por vía oral pero se cataboliza en primer lugar a nivel hepático formando un metabolito que también tiene acción antihipertensiva incluso superior a la acción del propio losartán. Tienen una biodisponibilidad oral aproximadamente del 33% y no se modifica ni interacciona con los alimentos. Tienen una unión a proteínas plasmáticas de un 99% y se biotransforma en el hígado en relación con el citocromo P-450 convirtiéndose en el metabolito L-3.174 que es 15 veces más potente que el losartán para bloquear de forma no competitiva los receptores AT-1 de la AII. Tiene una vida media de 9 horas por lo que parece que este metabolito es más responsable de la prolongada acción antihipertensiva del losartán que el propio losartán. El losartán se elimina por vía biliar

aproximadamente un 60% y a través de los riñones en un 35%.

El candesartán se absorbe bien por vía oral, tiene una biodisponibilidad aproximada de un 40%, no interacciona con los alimentos, tiene una vida media de 9 horas y una alta unión a proteínas (99,5%). Igualmente se elimina aproximadamente en un 60% por el hígado y en un 40% por el riñón. El profármaco se denomina candesartán cilexetilo y se convierte a candesartán mediante hidrólisis de un éster en el tracto gastrointestinal durante su absorción. La conversión de andesartán cilexetilo al metabolito activo candesartán es completa después de la administración oral en forma de comprimidos de candesartán cilexetilo que es un profármaco y por lo tanto no se detecta en plasma.

El irbesartán se absorbe también por vía oral, tiene una biodisponibilidad aproximada de un 80% y alcanza niveles plasmáticos máximos al cabo de una hora y media o dos horas. Se une en un 90% a proteínas plasmáticas, tiene una vida media de 11 a 15 horas y se elimina en un 80% por el hígado, por la bilis y un 20% por vía renal¹⁷.

El valsartán también se absorbe bien pero de forma variable por vía oral y alcanza niveles plasmáticos máximos al cabo de 2 horas. Su biodisponibilidad es aproximadamente del 23% y disminuye significativamente cuando se administra con alimentos. Se une en un 95% a proteínas plasmáticas y se elimina en un 70% por bilis y en un 30% por vía renal.

Los ARA II, no parecen interaccionar con algunos fármacos analizados y así el candesartán no presenta interacción con la digoxina o con la hidroclorotiazida, tampoco con furosemida ni con anticoagulantes orales, ni con atenolol, ni con otros fármacos antihipertensivos como el amlodipino, tampoco con indometacina, ni con glibenclamida ni con cimetidina¹⁸.

También se ha demostrado que los ARA II como el losartán y candesartán son tan bien tolerados en los pacientes ancianos como en los jóvenes y el número de reacciones adversas, que no es superior al porcentaje de reacciones adversas que aparecieron con placebo, no es diferente en los pacientes mayores comparativamente con otros más jóvenes¹⁹.

Efectos metabólicos

Al emplear un fármaco antihipertensivo es deseable el control de otros factores de riesgo que acompañan a la hipertensión, al mismo tiempo que se debe evitar la introducción de factores metabólicos perjudiciales secundarios al tratamiento hipertensivo. Hay algunos fármacos antihipertensivos que tienen efectos sobre el metabolismo de los hidratos de

carbón, sobre la resistencia a la insulina y sobre los lípidos plasmáticos y así se ha observado que la utilización de diuréticos y betabloqueantes podría empeorar el metabolismo hidrocarbonado y el perfil lipídico. Sin embargo, otros fármacos como los IECA y los alfabloqueantes se ha demostrado que no tienen efecto sobre la glucosa ni sobre los lípidos ni tampoco sobre los niveles de insulina.

Aunque existen pocos datos sobre el efecto metabólico de los ARA II a largo plazo varios estudios han demostrado que en enfermos hipertensos con diabetes tipo II la utilización de candesartán a las doce semanas de tratamiento o irbesartán a las 24 semanas, no produjeron modificaciones en la glucemia ni en la hemoglobina glicosilada ni en los niveles de colesterol total, colesterol LDL, colesterol HDL ni en los triglicéridos^{10,20}.

Características de la unión al receptor

En los distintos fármacos de este grupo, existen diferencias en la unión al receptor AT-1. El candesartán se une estrechamente al receptor lo que produce una unión duradera y un potente antagonismo con la AII. Estas características de unión no competitiva difiere de las características de unión de otros ARA II que tienen una menor afinidad con el receptor y un antagonismo competitivo con el receptor AT-1. Así, los efectos del candesartán a nivel del receptor son de acción prolongada y únicamente en presencia de elevados niveles de AII endógena podría limitarse esta unión al receptor. Quizá este hecho, pueda tener importancia clínica en el prolongado mantenimiento del efecto antihipertensivo una vez retirado el fármaco observado con alguno de ellos²¹.

Efectos adversos

Los ARA II, son fármacos antihipertensivos generalmente bien tolerados. Los principales efectos secundarios que producen están en relación con el bloqueo del SRA y pueden asociar hiperpotasemia y empeoramiento de la función renal en enfermos con bajo gasto o con hipoperfusión renal debido a estenosis de arteria renal, sobre todo en pacientes con riñón único o con estenosis bilateral de arteria renal, de modo similar a los efectos demostrados ya con los IECA. Sin embargo, la diferencia con los IECA es que los ARA II no parecen producir los efectos adversos mediados por las kininas como la tos y algunos otros fenómenos anafilácticos. En los distintos ensayos clínicos efectuados la incidencia de tos en

los enfermos tratados con losartán, candesartán, valsartán o irbesartán no es superior al porcentaje de tos que aparece en los enfermos en tratamiento con placebo (2-3%) comparativamente con aproximadamente el 10% de los enfermos tratados con IECA²².

Aparte de estos efectos sobre la función renal en los enfermos con hipoperfusión renal o sobre la cifra de potasio plasmático, los otros efectos adversos observados en los enfermos en tratamiento con ARA II no son superiores a los efectos adversos recogidos en los enfermos en tratamiento con placebo en los distintos ensayos clínicos publicados²²⁻²³.

Perspectivas

La aparición en el arsenal farmacológico antihipertensivo de esta nueva clase de fármacos antagonistas de los receptores AT-1 de la AII, ofrece unas magníficas perspectivas en el tratamiento de la hipertensión arterial sobre todo desde el punto de vista fisiopatológico. El bloqueo total de la acción de la AII no sólo produce evidentes efectos antihipertensivos, sino que en los estudios preliminares, también parece ser eficaz en la prevención o corrección de los efectos proliferativos y de progresión del daño orgánico mediados a través de la AII. Estos fármacos podrían tener al menos el mismo efecto que los IECA sobre la reducción de la hipertrofia ventricular izquierda, de la hipertrofia e hiperplasia vascular y nivel renal se ha demostrado que tienen, igual que los IECA un efecto antiproteinúrico y probablemente protector renal que habrá que demostrar en estudios controlados a largo plazo. Al menos uno de ellos, el losartán ha demostrado ser tan eficaz como el captopril en un ensayo clínico, randomizado doble ciego y controlado, en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca en ancianos e incluso redujo significativamente la mortalidad por muerte súbita en estos pacientes.

Se necesitan estudios a largo plazo, pero en principio los estudios experimentales, así como algún estudio clínico a corto plazo sugieren que también pueden ser fármacos útiles en el tratamiento de la hipertensión asociada a la enfermedad renal sobre todo en pacientes con importante proteinuria o en nefropatía diabética.

Como complicaciones asociadas a su empleo destaca la posibilidad de empeoramiento de la función renal en enfermos con riñones hipoperfundidos, con estenosis bilateral de la arteria renal o en riñón único, lo que hace necesaria la vigilancia de los parámetros de función renal como la creatinina plasmática en aquellos enfermos en tratamiento con estos fármacos, así como el control estricto de las

cifras de potasio que puede elevarse en los enfermos que además están en tratamiento con suplementos de potasio o con fármacos diuréticos retenedores de potasio, así como en los enfermos con insuficiencia renal o diabéticos, por el hipoaldosteronismo hiporreninémico asociado a la diabetes.

Su tolerancia parece incluso mejor que la de otros fármacos antihipertensivos como los IECA o los calcioantagonistas, ya que no producen tos ni tienen otras complicaciones asociadas al uso de fármacos antihipertensivos como el edema o taquicardia, ni tampoco parecen producir modificación de parámetros metabólicos como la glucemia o las cifras de lípidos. Los efectos a largo plazo comparativamente con los efectos producidos por los IECA todavía están por valorar.

Bibliografía

1. The Sixth Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure (JNC IV). *Arc Int Med* 157: 2413-2446, 1997.
2. Joint National Committee on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure, the fifth report (JNCV). *Arch Intern Med* 153: 154-183, 1993.
3. Lazarus JM, Bourgoignie JJ, Buckalew VM, Greene T, Levey AS, Milas NC, Paranandi L, Peterson JC, Porush JG, Rauch S, Soucie JM, Stollar C: Achievement and safety of a low blood pressure goal in chronic renal disease. The Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Hypertension* 29: (2): 641-50, 1997.
4. American Diabetes Association: American Diabetes association clinical practice recommendations. *Diabetes Care* 20 (Supl.): S1-S70, 1997.
5. Fishman WH, Bryzinski BS, Coulson R: A multifactorial trial design to assess combination therapy in hypertension. *Arch Intern Med* 154: 1461-1468, 1994.
6. Epstein M, Bakris G: Newer approaches to antihypertensive therapy: use of fixed dose combination therapy. *Arch Intern Med* 156: 1969-1978, 1996.
7. Bauer JH, Reams GP: The angiotensin II type 1 receptor antagonists. A new class of antihypertensive drugs. *Arch Intern Med* 155: 1361-1368, 1995.
8. Liu XH: Effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II type 1 receptors antagonists in rats with heart failure. Role of kinins and angiotensin II type 2 receptors. *J Clin Invest* 99: 1926-1935, 1997.
9. Gradman AH, Arcuri KE, Goldberg AI, Ikeda LS, Nelson EB, Snavely DB, Sweet CS: A randomized, placebo controlled, double blind, parallel study of various doses of losartan potassium with enalapril maleate in patients with essential hypertension. *Hypertension* 25: 1345-1350, 1995.
10. Stumpe KO, Haworth D, Hoglund C, Kerwin L, Martin A, Simon T, Masson C, Kassler-Taub K, Osbakken M: Comparison of the angiotensin II receptor antagonist irbesartan with atenolol for treatment of hypertension. *Blood Pressure* 7: 31-37, 1998.
11. Plouin PF: Combination therapy with candesartan cilexetil plus hydrochlorothiazide in patients unresponsive to low-dose hydrochlorothiazide. *J Human Hypertens* 11 (Supl. 2): S65-S66, 1997.
12. Kassler Taub K, Littlejohn T, Elliot W, Ruddy T, Adler E: Comparative efficacy of two angiotensin II receptor antagonists, irbesartan and losartan in mild to moderate hypertension. *Am J Hypertens* 4: 445-453, 1998.
13. Pitt B, Segal R, Martínez FA, Meurers G, Cowley AJ, Thomas I, Deedwania PC, Ney DE, Snavely DB, Chang PI: Randomized trial of losartan versus captopril in patients over 65 with heart failure (Evaluation of losartan in the Elderly Study, ELITE). *Lancet* 349: 747-752, 1997.
14. Kahan T, Malmqvist K, Edner M, Held C, Osbakken M: Rate and extent of left ventricular hypertrophy regression: a comparison of angiotensin II blockade with irbesartan and beta-blockade. *American College of Cardiology. Atlanta* A857-4, 1998.
15. Gansevoort RT, De Zeeuw D, De Jong PE: Is the proteinuric effect of ACE inhibitor mediated by interference in the renin-angiotensin system? *Kidney Int* 45: 861-867, 1994.
16. Van der Meiracker AH, Admiraal PJ, Janssen JA, Kroodsma JM, Ronde WA, Boomsma F, Sissman J, Blankestijn PJ, Mulder PG, Man Int Veld AJ: Hemodynamic and biochemical effects of the AT-1 receptor antagonist. *Hypertension* 25: 22-29, 1995.
17. Brunner HR: The new angiotensin II receptor antagonist, irbesartan. Pharmacokinetic and pharmacodynamic considerations. *Am J Hypertens* 10: S311-S317, 1997.
18. Jonkman JHG, van Lier JL, van Heiningen PNM, Lins R, Sennewald R, Högemann A: Pharmacokinetic drug interaction studies with candesartan cilexetil. *J Hum Hypertens* 11 (Supl. 2): S31-S36, 1997.
19. McInnes GT, O'Kane KPJ, Jonker J, Roth J: The efficacy and tolerability of candesartan cilexetil in an elderly hypertensive population. *J Hum Hypertens* 11 (Supl. 2): S75-S80, 1997.
20. Trenkwalder P, Lehtovirta M, Dahl K: Long-term treatment with candesartan cilexetil does not affect glucose homeostasis or serum lipid profile in mild hypertensive with type II diabetes. *J Hum Hypertens* 11 (Supl. 2): S81-S84, 1997.
21. Delacretaz E, Nussberger J, Biollaz J, Waeber B, Brunner HR: Characterization of the angiotensin II receptor antagonist TCV-116 in healthy volunteers. *Hypertension* 25: 14-21, 1995.
22. Golberg AI, Dunlay MC, Sweet S: Efficacy and tolerability of losartan potassium, an angiotensin II receptor antagonist, in comparison with hydrochlorothiazide, atenolol, felodipine LP and ACEI in the treatment of systemic hypertension. *Am J Cardiol* 75: 793-795, 1995.
23. Guthrie R, Saini R, Herman T, Pleskow W, Sprecher D, Collins G: Efficacy and tolerability of irbesartan an angiotensin II receptor antagonist in primary hypertension. A double-blind, placebo-controlled, dose-titration study. *Clin Drug Invest* 15 (3): 217-227, 1998.