

Suplementos

Medwave. Año X, No. 11, Diciembre 2010. Open Access, Creative Commons.

Evidencia IECA + ARA II

Expositor: Luis Hernán Zárate⁽¹⁾

Filiación:

⁽¹⁾Clínica Santa María, Santiago de Chile.

doi: 10.5867/medwave.2010.11.4814

Ficha del Artículo

Citación: Zárate LH. Evidencia IECA + ARA II. *Medwave* 2010 Dic(Supl);10(11). doi: 10.5867/medwave.2010.11.4814

Fecha de publicación: 1/12/2010

Origen: suplemento de Laboratorio Novartis

Introducción

La controversia a nivel mundial es hoy vigente en el aspecto de la elección de fármacos de primera línea. Hay muchas guías que plantean la posibilidad de iniciar el tratamiento de la hipertensión arterial con un diurético, un antagonista del calcio, un betabloqueador o con un modulador del sistema renina angiotensina (SRAA). Estas guías no dejan de tener razón en base a la múltiple experiencia que demuestra la importancia que tienen estas afecciones.

El argentino Leopoldo Rajj plantea que la modulación del eje renina-angiotensina, en la medida que permite mantener un equilibrio con el óxido nítrico, previene o reestablece las alteraciones estructurales. Cuando se encuentra presente, el óxido nítrico regula los niveles de la enzima convertidora, los receptores ATI y también la endotelina. La ausencia o disminución de la biodisponibilidad del óxido nítrico lleva a sobreexpresar el SRAA. En la práctica, es necesario recordar que todos los factores de riesgo conducen a una sobreproducción de radicales libres, lo que lleva a lo que se conoce como estrés oxidativo.

De tal manera que el primer concepto fundamental es que la presencia de hipertensión arterial moderada o severa y la asociación de hipertensión arterial junto con diabetes, tabaquismo, síndrome metabólico cardiovascular, constituyen una condición de alto nivel de expresión del sistema renina-angiotensina, tanto en su parte sistémica y tisular como intracelular.

En ese aspecto, estas dos entidades opuestas - vasoconstrictora y vasodilatadora- requieren por parte del médico una serie de medidas que traten de privilegiar la expresión del óxido nítrico con reducción de la angiotensina II. Cuando se habla de angiotensina II, se habla de un sistema que ha tenido una evolución explosiva en los últimos treinta años, permitida principalmente por los fármacos moduladores del SRAA. Tanto los IECA, los ARA II y posteriormente los inhibidores

directos de la renina (IDR), han permitido comprender mejor este sistema que es realmente impresionante, porque está absolutamente ligado a las enfermedades cardiovasculares. El espectro de estas enfermedades ha sido denominado como continuo, la activación del SRAA está involucrada patológicamente con todo este espectro cardiovascular y los IECA y ARA II, desarrollados para el tratamiento de la hipertensión arterial, son fármacos para los cuales la evidencia y los ensayos clínicos se han ido acumulando a lo largo del espectro cardiovascular continuo.

Los factores de riesgo en general van presentando una evolución en la cual prácticamente todos sus componentes tienen participación en el SRAA, con lo cual parece de toda lógica considerarlo. La forma clásica y sencilla de entender este sistema está completamente superado por la información de una serie de nuevos péptidos y receptores que permiten conocer mejor lo que significa el SRAA. Por lo tanto, la inhibición de éste y sus implicancias son extraordinariamente importantes. En algunas formas, el SRAA aparece como sistema terapéutico, buscando nuevas alternativas farmacológicas tendientes a potenciar la estimulación de sus efectos positivos o de bloquear los negativos. En consecuencia, es muy importante tenerlo en cuenta para poder llegar a entender lo que implica un bloqueo dual.

Los mecanismos de acción de los IECA son absolutamente opuestos a los mecanismos de acción de los ARA II, de tal manera, que resulta lógico plantear la posibilidad de un sinergismo entre ambas familias de fármacos. Los IDR en una etapa inicial, eventualmente los ARA II en la etapa terminal, y la etapa intermedia con los IECA, permiten comprender diferentes aspectos de este maravilloso sistema que tiene su lado bueno y su lado malo.

Cuando se analizan los mecanismos proaterogénicos del SRAA y se estudian los diferentes mecanismos a través de los cuales este sistema es capaz de gatillar fenómenos trombóticos y de rotura de placa, se espera que al controlar y manejar adecuadamente este sistema se

pueda avanzar en solucionar dichos problemas.

En respaldo de los IECA, a través del espectro de la enfermedad cardiovascular desde 1987 al 2005, hay múltiples trabajos en hipertensión, infarto agudo al miocardio, diabetes, etc. En general existe una gran información respecto a las características de esta familia de fármacos, los cuales se presentan en ocasiones con ciertas limitaciones, dadas por la existencia de vías alternativas como son las quimasas, las cuales de alguna forma permiten que a pesar de una inhibición inmediata haya una rápida y pronta recuperación de los niveles de enzima convertidora. De tal manera que la ECA no actúa fundamentalmente a través de lo que es la disminución de la angiotensina II, sino por un aumento de las bradiquininas y a la mayor expresión de la angiotensina 1-7. Si se toman en cuenta estos elementos y el efecto de los ARA II, es teóricamente razonable pensar en un efecto aditivo entre éstos y los IECA.

Por otro lado los múltiples respaldos que tienen las investigaciones con el uso de ARA II a través de los años y cómo en casi todas las patologías en las cuales hubo una expresión del uso de IECA, aparece el uso de ARA II con resultados también bastantes satisfactorios. Esto permite plantear que el médico, especialmente en la hipertensión arterial moderada o severa, o cuando el hipertenso tiene una asociación de factores de riesgo, debe considerar como núcleo central del tratamiento antihipertensivo, el uso de moduladores del SRAA. Por ejemplo, valsartán, molécula líder mundial en los ARA II, tiene un respaldo de más de cien mil personas tratadas en diferentes ensayos, por lo tanto se va obteniendo experiencia, eficacia y una disminución significativa de efectos colaterales.

Todo esto lleva a una perspectiva de mantención razonable del tratamiento, ya que en todos los objetivos intermedios se manifiesta una reducción importante de 35% cuando se compara el uso de SRAA versus no SRAA, lo que evidencia que el SRAA ofrece no sólo una perspectiva en el sentido de mejoría en el estilo de vida, sino que además existe evidencia en que los objetivos intermedios, que son la etapa que precede los eventos, se encuentra bien controlada.

El problema que surge es el riesgo residual. De alguna manera se obtienen ventajas, pero no todas las esperables. Se observa cómo en insuficiencia cardiaca o un accidente vascular cerebral, los fármacos presentan ventajas significativas en relación a otros medicamentos, sin embargo, el riesgo residual es el que de alguna forma planteó la posibilidad cierta de utilizar IECA o ARA II en la esperanza de que éste disminuyera. Aún con los mejores tratamientos disponibles para suprimir el SRAA, lamentablemente se logra porcentajes cercanos a 20% de pacientes con alto riesgo de accidentes cardiovasculares, 22% de pacientes con disfunción ventricular izquierda post infarto, 25% de pacientes con insuficiencia cardiaca

congestiva muere o es hospitalizado por insuficiencia cardiaca. La idea es razonar si es posible obtener mejores resultados, que fue lo que se planteó al utilizar combinaciones y en alguna forma se vió cómo tanto los IECA como ARA II, mostraron características interesantes.

La existencia de una hipertrofia ventricular izquierda y una persistencia de proteinuria hacen pensar que el SRAA juega un rol fundamental y en este aspecto surge la duda si es posible aún conseguir mejores resultados. El riesgo residual, podría ser consecuencia de una supresión incompleta del SRAA por parte de los agentes utilizados, probablemente porque ambos fármacos tienen una característica fundamental que es aumentar la actividad de la renina plasmática, lo cual limitaría sus efectos protectores. Entonces la otra pregunta que se genera es si el activador directo de la renina es la solución en la eventualidad de que una asociación IECA y ARA II no de el resultado esperado.

La remodelación cardiaca y renal tienen a nivel local una sobreexpresión del SRAA, por lo tanto en estas patologías aparece altamente interesante esta posibilidad de asociación.

Existe un estudio, ONTARGET, que planteó si el telmisartán era inferior al ramipril y si la combinación era superior al ramipril aislado. Los objetivos fueron primarios en forma combinados o secundarios en forma aislada, con una muestra significativa, aleatorizada, realizada en 733 centros de 41 países, con un total de 25 mil personas, con un seguimiento de 56 meses. Los resultados fueron que el descenso de presión arterial no fue muy importante porque no todos los pacientes estaban con la presencia de una hipertensión arterial y se sabe que el nivel de descenso guarda relación con el nivel basal. Ramipril logró presión sistólica de 6 mmHg y diastólica de 4,6 mmHg; telmisartán 6,9 y 5,2, respectivamente. Llama la atención una combinación levemente aditiva, de tal manera que el descenso no fue tan significativo como para que permitiera conseguir resultados más promisorios. Por lo tanto, de alguna forma, la combinación no logró sus objetivos y aparecieron efectos colaterales importantes que hicieron plantear la abstención de esta combinación de IECA y ARA II. Se concluyó entonces, que no es adecuada la combinación de éstos. Queda la duda de la utilidad con otros fármacos que pueden actuar en otros niveles, como por ejemplo, la utilización de un inhibidor de aldosterona, sabiendo el rol decisivo de ésta en la evolución de los procesos de remodelación y fibrosis, ya que no sólo tiene efecto en la retención de sodio y agua. Por otro lado el IDR puede jugar un rol importante.

Para finalizar, el bloqueo del SRAA es un arma fundamental en el manejo y tratamiento de la hipertensión arterial, tanto para disminuir las cifras como por la reducción de eventos en el perfil cardiaco, renal y entregar una mejor calidad de vida a los pacientes y que puede ser combinada con otros fármacos.



Esta obra de Medwave está bajo una licencia Creative Commons Atribución-NoComercial 3.0 Unported. Esta licencia permite el uso, distribución y reproducción del artículo en cualquier medio, siempre y cuando se otorgue el crédito correspondiente al autor del artículo y al medio en que se publica, en este caso, Medwave.