

Inhibición de la ECA frente al bloqueo del receptor AT1 de angiotensina: ¿Es lo mismo?

Resumen de la ponencia presentada por el:
Dr. Roland Schmieder
Erlangen-Nürnberg, Alemania

Resumen elaborado por los Dres. Pedro Pablo Casado y Esther Gargallo

Hasta fechas recientes el bloqueo del Sistema Renina-Angiotensina Aldosterona (SRAA) se producía de forma clásica por dos posibles vías, la primera mediante la inhibición de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y la segunda antagonizando los receptores AT1 de la angiotensina-II (ARA-II). Son mecanismos distintos que actúan a niveles distales de la vía con efectos comunes, pero también con características individualizadas.

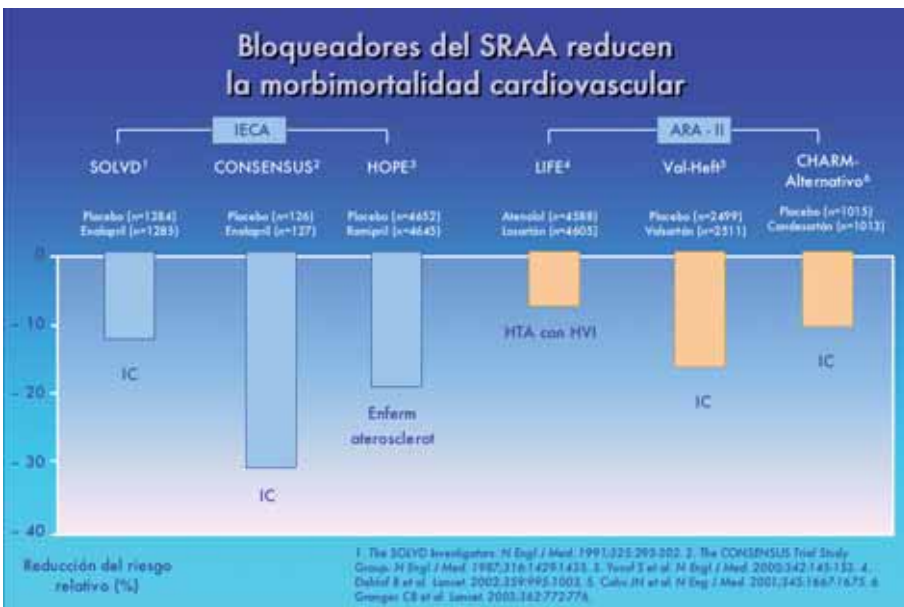


Fig. 1.

Protección cardiovascular y renal de los IECA y ARA-II

Tanto los IECA como los ARA-II han demostrado ampliamente proporcionar un beneficio cardiovascular a través de los resultados de multitud de estudios, basados en diferentes situaciones basales; insuficiencia cardíaca (IC), hipertrofia ventricular izquierda (HVI), enfermedad aterosclerótica, etc. (Figura 1).

En ensayos clínicos, como SAVE, AIRE y TRACE (Figura 2), sobre pacientes que habían padecido un infarto agudo de miocardio (IAM), el captopril mostró una reducción de eventos cardiovasculares cercano al 30% respecto al placebo.

A nivel de comparación directa entre los dos grupos farmacológicos podemos destacar algunos trabajos, como el VALIANT (Figura 3), sobre pacientes que habían padecido un IAM con IC posterior, realizado sobre más de 14.000 pacientes, utilizando valsartán o captopril, no apreciándose diferencias entre ambos ni en la mortalidad por todas las causas ni en los objetivos combinados (mortalidad cardiovascular, recurrencia de IAM u hospitalización por IC).

Otro ejemplo de esta comparación directa la obtenemos de los datos recientes del estudio ONTARGET, realizado sobre paciente de alto riesgo



Fig. 2.

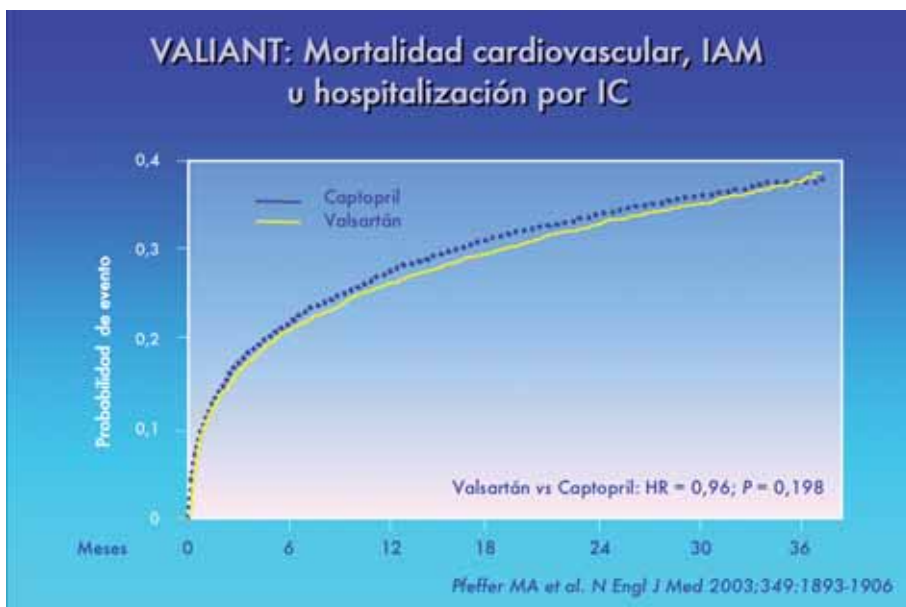


Fig. 3.

con enfermedad cardiovascular, diabetes o insuficiencia cardíaca, comparando ramipril con olmesartán. Al igual que en el VALIANT, se objetivó una equivalencia entre los dos compuestos a nivel de objetivos primarios.

En el estudio HOPE el ramipril logró una reducción significativa de la morbilidad cardiovascular en pacientes de alto riesgo para eventos cardiovasculares (logró una reducción del riesgo relativo de eventos del 22%, con una significación estadística de $p < 0,001$ respecto al placebo).

Este resultado podría resultar contradictorio ante los datos recientes del estudio TRANSCEND (realizados sobre pacientes de alto riesgo cardiovascular con intolerancia a los IECA), donde el telmisartán no logró mejorar el objetivo primario del estudio (mortalidad cardiovascular, IAM, ictus u hospitalización por IC, Figura 4), apreciándose sólo un ligero beneficio ($p = 0,0475$), cuando se analizaba la mortalidad cardiovascular, el IAM y el ictus. Por tanto, la principal diferencia entre ambos radica en las hospitalizaciones por IC. Para intentar justificar en parte este hecho se ha revisado la medicación concomitante de cada ensayo, apreciándose como dato más significativo la mayor tasa de prescripción de betabloqueantes (58% vs 39%) y de hipolipemiantes (55% vs 28%) en el TRANSCEND respecto al HOPE.

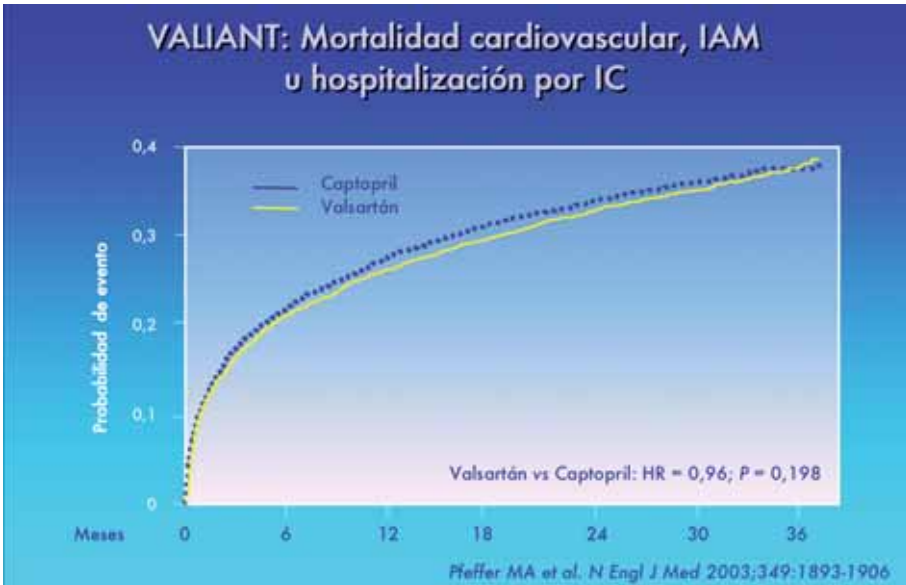


Fig. 3.

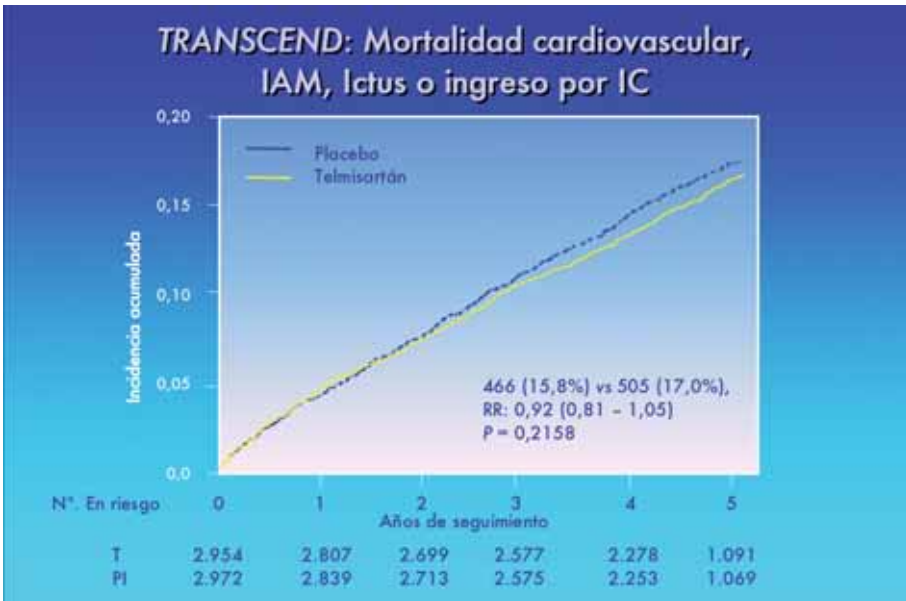


Fig. 4.

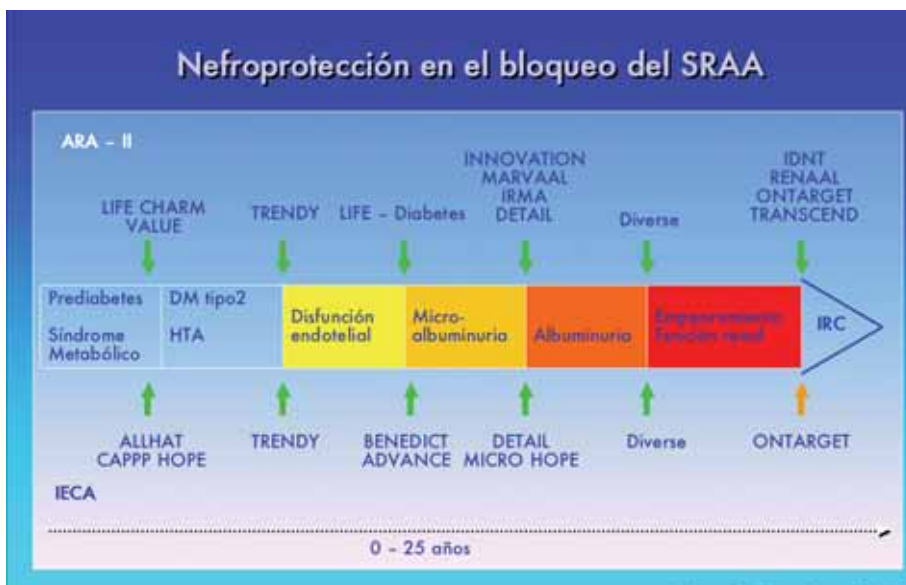


Fig. 5.

Otro elemento en el que podemos apreciar el beneficio cardiovascular del bloqueo del SRAA es en la enfermedad aterosclerótica, gracias a las técnicas recientes que permiten su medición mediante grosor de la íntima-media. De esta manera en estudios como el SECURE o el MORE se observa este beneficio de los IECA y ARA-II. En el estudio SECURE ramipril demostró un enlentecimiento sobre el engrosamiento de la íntima-media carotídea respecto al placebo, mientras que en el MORE, comparando atenolol con olmesartán, el ARA-II no sólo demostró reducir este engrosamiento, sino que mostraba capacidad para reducir el grosor de esta íntima-media.

Respecto a la nefroprotección que confieren los bloqueadores del SRAA existen multitud de trabajos realizados en los últimos 25 años sobre diferentes perfiles clínicos y estadios de la enfermedad (Figura 5).

Pero a pesar del efecto beneficioso del bloqueo del SRAA no debe olvidarse que por su implicación fisiopatológica esto puede producir una afectación a la funcionalidad renal por el efecto que tienen al reducir la presión intraglomerular y con ello disminuir el filtrado glomerular.

Este último punto lo confirmaron los datos sobre protección renal del estudio ONTARGET (Figura 6), observándose cómo con el uso de ramipril y telmisartán se produce inicialmente (en las seis primeras semanas) una reduc-

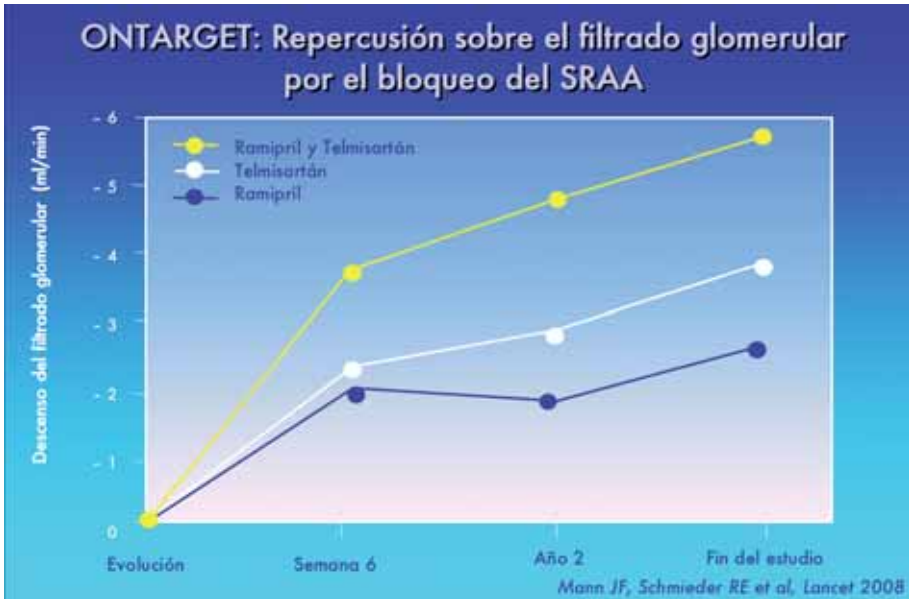


Fig. 6.

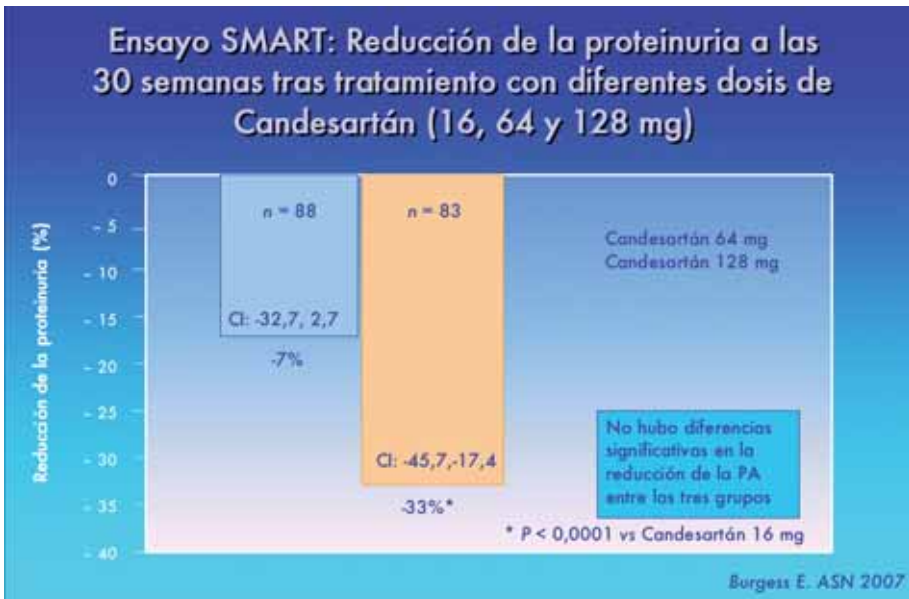


Fig. 7.

ción del filtrado glomerular similar entre ambos, pero inferior a la acontecida cuando se realizaba un bloqueo dual del SRAA con los dos fármacos. A la evolución a largo plazo se mantenía esta tendencia, con una reducción del filtrado glomerular similar para ramipril y telmisartán, muy pareja a la pérdida de filtrado que sucede de forma fisiológica (1 ml/min por año) mientras que el bloqueo dual produjo unas reducciones considerablemente mayores y muy por encima de la pérdida fisiológica.

Ante estos hallazgos se plantea si, en vez de realizar un bloqueo dual, se pueden emplear dosis altas en monoterapia para lograr una mayor protección renal.

Los estudios que pueden aplicarse para contestar a esta pregunta han mostrado cómo dosis elevadas, tanto de IECA como de ARA-II, no producen mayores reducciones de la presión arterial mientras que sí logran mayor reducción de microalbuminuria y otros end-points renales, es decir, que confieren una mayor protección renal sin incrementar los eventos adversos. Sirvan como ejemplo el ensayo SMART, en el cual la dosis de candesartán de 128 mg logró una reducción de la proteinuria un 33% mayor que la dosis de 16 mg sin que existieran diferencias significativas en la reducción de la presión arterial (Figura 7) o el estudio ROAD, que comparó un IECA, benazepril (10 vs 20,8 mg) y una ARA-II, losartán (50 vs 117,7 mg) con resultados similares (a mayor dosis mayor protección renal sin existir diferencias en el control tensional).

De forma resumida podemos concluir en que tanto IECA como ARA-II han demostrado su beneficio tanto en protección cardiovascular como renal, con escasas diferencias entre ambos, probablemente debido al hecho de que actúan a un nivel muy parecido de la cascada del SRAA. Existen situaciones en las que debería individualizarse su uso, casi siempre inducidas estas circunstancias por los resultados de diferentes ensayos clínicos.

Habrà que esperar a un futuro próximo para que se pueda apreciar si una nueva vía de intervención, los inhibidores directos de la renina (actuando a otro nivel del SRAA, en uno de los pasos limitantes de la cascada), pueda ofrecer datos sobre diferencias e implicaciones del fármaco utilizado a la hora de bloquear este sistema.

Luces y sombras del bloqueo dual con inhibidores de la enzima de conversión y antagonistas de los receptores de angiotensina II

Resumen de la ponencia presentada por el:
Dr. José María Pascual
Sagunto, España.

Resumen elaborado por los Dres. Pedro Pablo Casado y Esther Gargallo

El Sistema Renina Angiotensina Aldosterona (SRAA) está implicado en el continuo de la enfermedad cardiovascular actuando desde sus primeras etapas, existiendo múltiples trabajos que nos muestran cómo este SRAA tiene implicaciones en la disfunción endotelial, en el estrés no oxidativo, en el incremento de factores de proliferación y crecimiento celular, en la apoptosis, etc. Por todo ello el bloqueo del SRAA ha sido una diana terapéutica; destaca en la Hipertensión Arterial (HTA), pues tal y como mostró el estudio HOPE (tratamiento antihipertensivo añadido con ramipril), este grupo terapéutico, los bloqueadores del SRAA, no justifican su beneficio cardiovascular sólo por la reducción moderada de las cifras tensionales, sino que se debe a esos efectos pleiotrópicos anteriormente mencionados. El beneficio de este bloqueo siempre ha planeado o suscitado la pregunta sobre si un bloqueo más intenso del SRAA a través de dos vías podría proporcionar beneficios añadidos para el paciente.

A este respecto se comentará a continuación brevemente la evidencia disponible sobre este bloqueo dual.

En el 2008 se publicó un meta-análisis (*Ann Intern Med.* 2008;148:30-48) que analizaba 49 estudios con más de 6.000 pacientes analizando el efecto sobre la proteinuria en pacientes con insuficiencia renal, mostrando que la reducción de la proteinuria fue similar con los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) con respecto a los antagonistas del receptor de angiotensina II (ARA-II), pero que por el contrario la combinación de ambos grupos fue más efectiva que la monoterapia (estando por ello indicado este bloqueo dual en aquellos pacientes que presentan una proteinuria importante).

Otro campo sobre el que se dispone de evidencia previa sobre el bloqueo dual es en la insuficiencia cardíaca (IC), estudios como el VALIANT (2001, en paciente con IC tras IAM), VALHeFT (2002, IC crónica) o el CHARM

añadido (2003, IC crónica) aportan esta evidencia. En el VALIANT se encontró equivalencia entre las diferentes opciones terapéuticas; por el contrario tanto en el VALHeFT como en el CHARM añadido se apreció una ligera mejoría en la morbilidad con el bloqueo dual respecto a la monoterapia, mientras que tan sólo en el CHARM añadido el bloqueo dual parecía mostrar un ligero beneficio en la mortalidad respecto al bloqueo por una única vía.

De forma reciente han aparecido múltiples trabajos versados en este bloqueo dual y que han aportado datos novedosos.

En el estudio ONTARGET, realizado sobre pacientes de alto riesgo, la combinación de telmisartán con ramipril no demostró beneficio en el objetivo primario respecto al tratamiento en monoterapia (Figura 1), a pesar de haber logrado una ligera reducción en las cifras tensionales (-8,4/-6,0 mmHg) respecto a telmisartán (-6,9/-5,2 mmHg) y a ramipril (-6,0/-4,6 mmHg), si bien sí se constató una mayor tasa de eventos adversos con el bloqueo dual, principalmente a expensas del empeoramiento de la función renal y a episodios de hipotensión arterial, mareo, síncope, etc.

Uno de los datos a reseñar del ONTARGET es que no todos los pacientes eran hipertensos, y por ello es posible que con análisis posteriores en

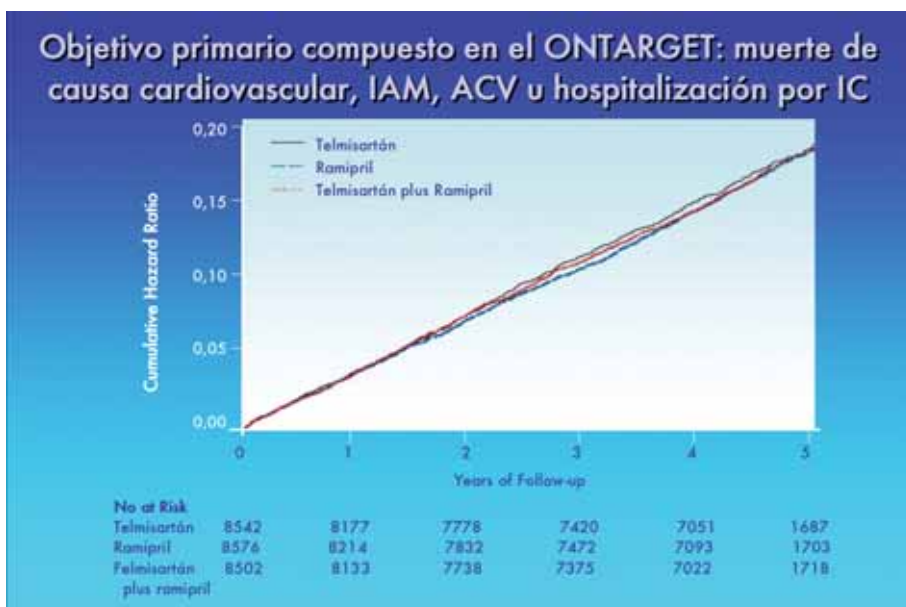


Fig. 1. Resultados del estudio ONTARGET en el objetivo primario compuesto.

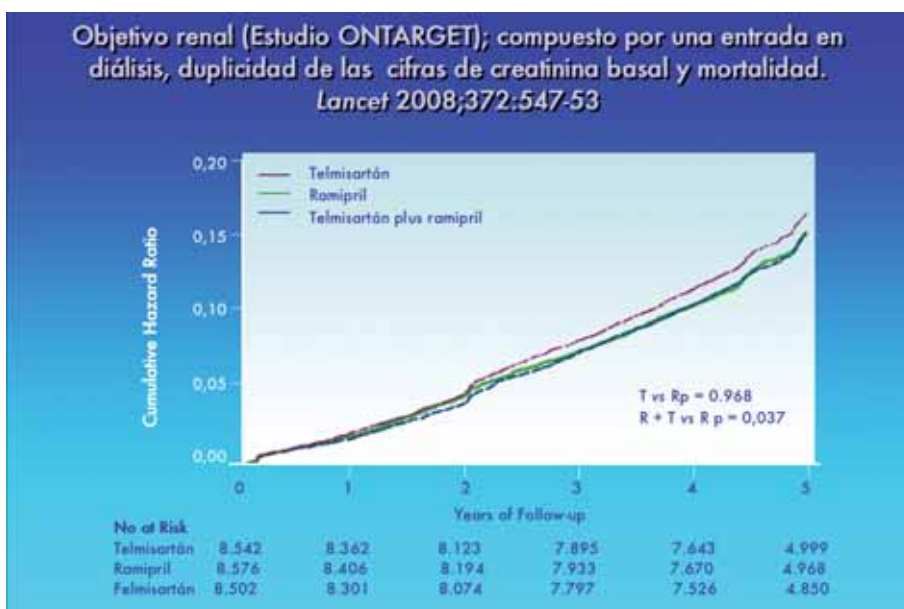


Fig. 2. Resultados del estudio ONTARGET para el objetivo renal.

dependencia de las cifras tensionales iniciales se puedan extraer más conclusiones sobre el posible beneficio de la terapia combinada.

En los resultados del ONTARGET se analizaron otros objetivos, uno de ellos era un objetivo primario renal compuesto por: entrada en diálisis, duplicidad de la creatinina sérica basal y mortalidad. A este respecto se apreció cómo el bloqueo dual reportaba mayor tasa de eventos adversos con respecto a la monoterapia (Figura 2).

En otro trabajo recientemente publicado, el estudio TRASCEND, realizado sobre pacientes que presentaban intolerancia al tratamiento con IECA's que se randomizaban hacia una rama con telmisartán y otra con placebo (tratamiento con otros antihipertensivos), los resultados fueron similares, pues a los cinco años de seguimiento el telmisartán no demostró beneficio sobre el placebo en el objetivo primario (mortalidad cardiovascular, IAM, ACV y hospitalización por IC), siendo estos datos parcialmente opuestos a los encontrados en el estudio HOPE.

El estudio PROFESS, publicado también en el año 2008, trataba sobre la prevención secundaria de ictus, randomizando hacia telmisartán 80 mg/día vs placebo (otros tratamientos antihipertensivos para lograr con-

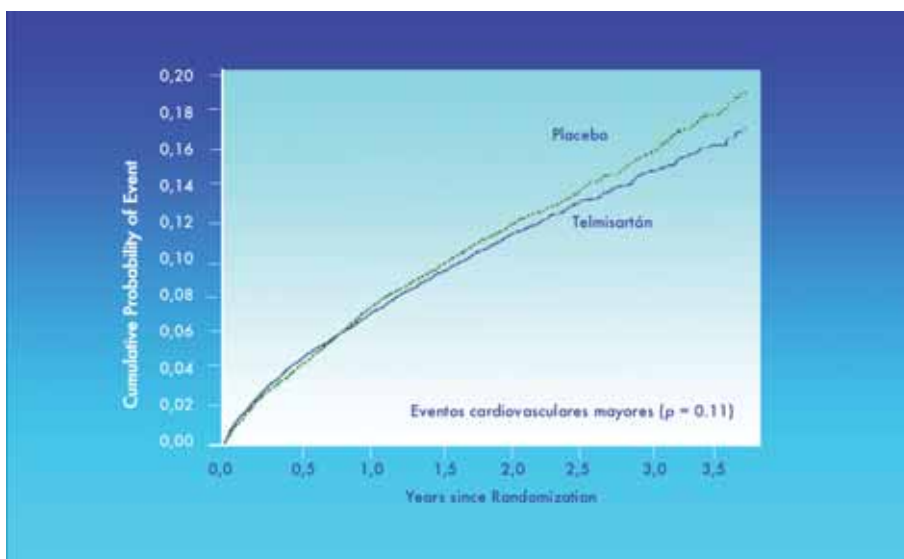
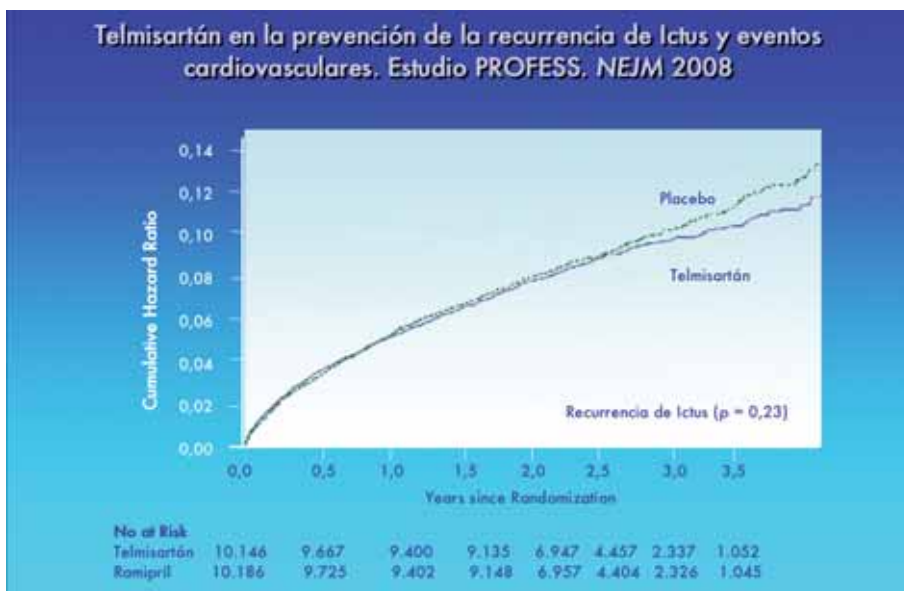


Fig. 3. Resultados del estudio PROFESS (telmisartán 80 mg/día vs placebo) en la prevención secundaria de ictus y prevención de eventos cardiovasculares mayores.

trol óptimo). En este caso igualmente no se apreció que el ARA-II logrará mayor beneficio en el objetivo primario (recurrencia de ictus y eventos cardiovasculares mayores) respecto al placebo (Figura 3) a pesar de lograr una mayor reducción de las cifras de presión arterial, tanto sistólica como diastólica.

Lo que sí se apreció tanto en el estudio TRASCEND como en el PROFESS fue que las curvas para ARA-II y de placebo tendían a separarse tras varios años de seguimiento, pero no en los primeros años. De tal manera que analizados de forma conjunta los datos de estos dos estudios, se aprecia un beneficio de los ARA-II respecto al placebo en objetivos combinados (muerte cardiovascular, IAM, ACV y hospitalización por IC) cuando se analiza a más de seis meses (no encontrándose este beneficio en los primeros 6 meses), por lo que se piensa que existe un período de latencia para que se manifiesten completamente los efectos protectores de este grupo farmacológico.

Las evidencias actuales mostradas, teniendo su principal respaldo en los datos del estudio ONTARGET, en el cual el bloqueo dual sobre pacientes de alto riesgo no demostró efecto protector añadido sobre el bloqueo único mientras que por el contrario sí produjo una mayor tasa de efectos secundarios, se reflejan en una falta de indicaciones por parte de las guías clínicas para la utilización de este doble bloqueo del SRAA, precisando de estudios futuros o individualización de subgrupos de pacientes para poder establecer potenciales indicaciones para el mismo.

En el momento actual parece que la utilización conjunta de IECA's y ARA-II sólo podría estar respaldada parcialmente en paciente con IC en estadios muy evolucionados (donde existe una importante activación neurohormonal) y en aquellos pacientes con nefropatía y proteinuria importante por encima de 1 gr/día (dado que a este nivel el bloqueo dual sí ha demostrado una mayor reducción y control sobre la proteinuria).

Nuevas vías para el bloqueo del Sistema Renina-Angiotensina

Resumen de la ponencia presentada por el:
Dr. Juan Tamargo
Madrid.

Resumen elaborado por los Dres. Pedro Pablo Casado y Esther Gargallo

El Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona (SRAA) juega un importante papel en la regulación de la presión arterial, del equilibrio hidrosalino y de la estructura y función cardiovascular. Está implicado en la génesis de la hipertensión arterial (HTA), insuficiencia renal y cardíaca y determinadas arritmias. Todo ello ha ocasionado que en los últimos 50 años se hayan desarrollado fármacos que bloqueen el SRAA para intentar disminuir el riesgo cardiovascular (RCV). Durante la historia natural de este desarrollo farmacológico encontramos diferentes etapas de forma inicial, en el año 1964: aparecen los beta-bloqueantes que inhiben la liberación de renina por las células yuxtaglomerulares del riñón, en el 1980 aparece el captoprilo, primer fármaco que inhibía a la encima convertidora de angiotensina, en el 1995 se introduce el losartán, el primer antagonista de los receptores de angiotensina-II y en 2008 tenemos ya disponible el primer fármaco que bloquea directamente la acción de la renina (molécula encargada de convertir angiotensinógeno en angiotensina-I, paso inicial del SRAA).

Este último avance tiene su precursor tiempo atrás, ya en el año 1957 Skegs (*J Exp Med* 1957;106:439-453) proponía que el bloqueo directo de la renina era el mejor sistema para bloquear el SRAA (dado que la renina supone el paso limitante para la formación de las angiotensinas), desde entonces este campo fue ampliamente estudiado, inicialmente con la creación de anticuerpo anti-renina y análogos peptídicos, posteriormente se sintetizaron múltiples inhibidores de la renina que no pudieron ser comercializados por diferentes motivos (mala absorción oral, baja eficacia, semi-vida corta y elevados costes de síntesis).

De forma clásica se pensaba que prorenina y renina tenían una única funcionalidad de transformar angiotensinógeno en angiotensina; sin embargo, desde el año 2002 se conoce que estas dos moléculas son capaces de

interactuar con receptores específicos para ellas, pudiendo producir así efectos celulares distintos a los mediados a través de la angiotensina-II (Figura 1), por lo que un fármaco que inhiba directamente a la renina logrará un doble mecanismo de acción; inhibiendo, por un lado todos los efectos derivados de la acción de la angiotensina y, por otro, bloqueando las acciones directas de la renina.

Desde el comienzo de los años 90 se obtuvieron estudios que mostraban cómo un incremento de los niveles de prorenina implicaba un mayor riesgo de lesiones cardiovasculares o de órgano diana (por ejemplo, microangiopatía en los diabéticos, preeclampsia en el embarazo, etc.), lo cual obligaba a pensar que la prorenina y la renina debían tener algún mecanismo independiente de acción aparte de su función en la transformación del angiotensinógeno en angiotensina.

La prorenina se sintetiza en diferentes tejidos (SNC, placenta, etc.), representando esta prorenina el 70-90% de la renina plasmática.

La prorenina es inactiva debido a un prosegmento de 43 aminoácidos que bloquea la zona catalítica encargada de transformar el angiotensinógeno en angiotensina (Figura 2), esta prorenina se puede volver activa bien por una vía proteolítica irreversible (perdiendo su prosegmento y dejando



Fig. 1.

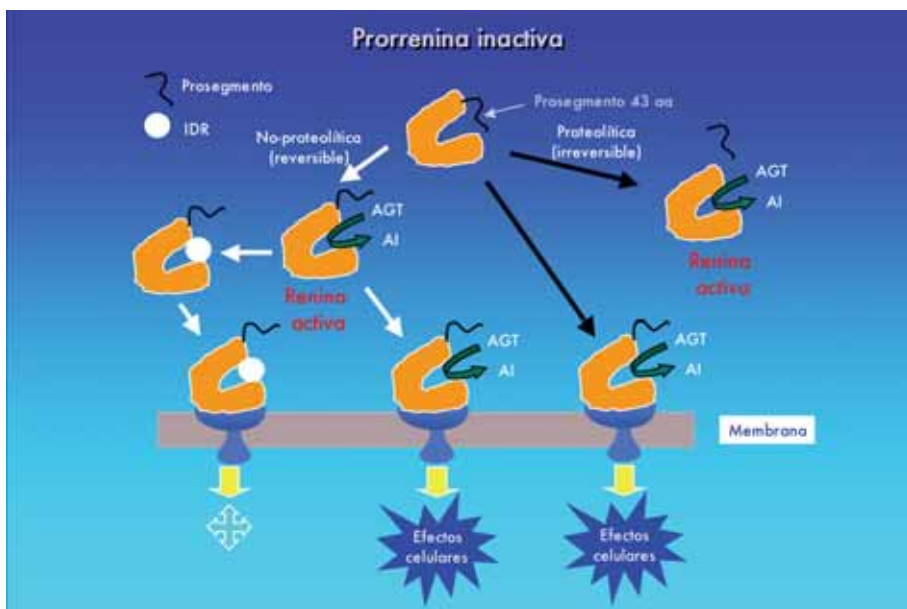


Fig. 2. Esquema sobre mecanismo de conversión de prorenina a renina y su unión a receptores celulares y bloqueo por el inhibidor directo de la renina (IDR).

libre la zona catalítica), por una vía no proteolítica reversible que hace que su prosegmento libere la zona catalítica (o su unión posterior a receptores específicos de membrana) o mediante su unión directa a receptores celulares específicos que originan un cambio configuracional provocando que el prosegmento se desplace y libere la zona catalítica.

El mecanismo de acción de los inhibidores directos de la renina (Aliskiren) es mediante su unión a la zona catalítica activa de la renina, anulando así su función convertora, lo cual provoca que existan niveles altos de renina y prorenina, pero que son metabólicamente inactivos.

Cuando la renina activa se une a los receptores de membrana dispara una serie de señales intracelulares que terminan produciendo (de forma independiente a su vía por angiotensina) hipertrofia, fibrosis y apoptosis. De forma añadida esta unión de la renina con su receptor provoca un incremento de la actividad catalítica convertora de angiotensina.

El inhibidor directo de la renina no sólo bloquea la acción catalítica, sino que además neutraliza las señales celulares producidas al unirse con el receptor celular.

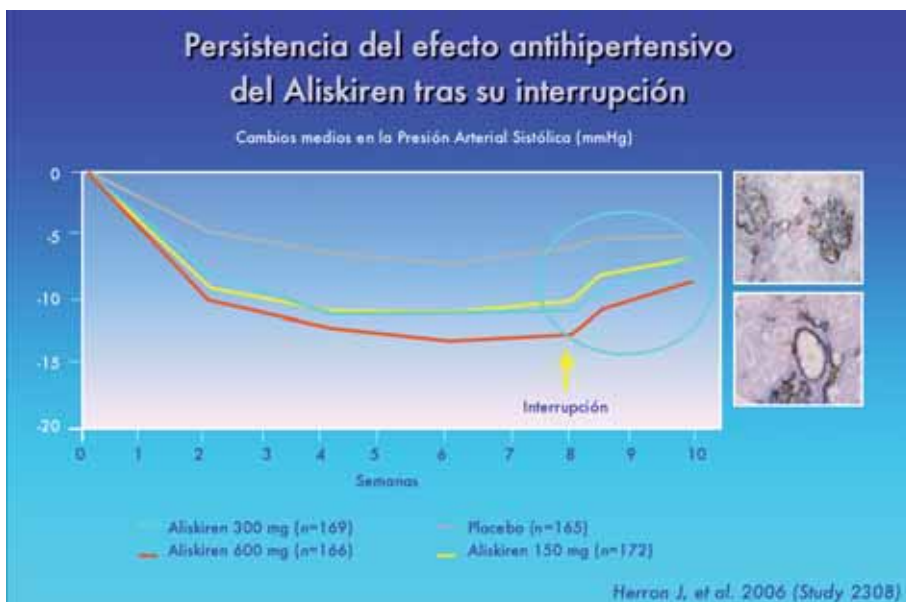


Fig. 4.

no de vital importancia por sus funciones y mecanismos que en él acontecen para el SRAA. Este efecto es beneficioso, ya que el paciente permanece protegido a pesar de que no tome el fármaco durante varios días (Figura 4).

Se ha comparado la eficacia del Aliskiren como antihipertensivo con otros fármacos, por ejemplo con irbersartán 150 mg/día (Figura 5), mostrando que 150 mg/día de Aliskiren tenía la misma eficacia en cuanto a reducciones de la presión arterial que el ARA-II. Las dosis de 300 y 600 mg/día de Aliskiren lograron reducciones extras de presión arterial pero sin diferencias entre las dos dosis, y dado el notable incremento de efectos adversos gastrointestinales con 600 mg/día es ésta una posología no recomendada.

También se ha comparado con valsartán (160 y 320 mg/día) y la asociación del mismo con Aliskiren (Figura 6), en el cual a las 8 semanas de tratamiento se apreció una reducción de presión arterial similar entre 300 mg/día de Aliskiren con respecto a 320 mg/día de valsartán, si bien la asociación de los dos compuestos a esas dosis logró una mayor reducción de la presión arterial.

Trabajos similares se han realizado con diuréticos (hidroclorotiazida), calcio-antagonistas (amlodipino) o IECA's (ramipril) siempre con los mismos

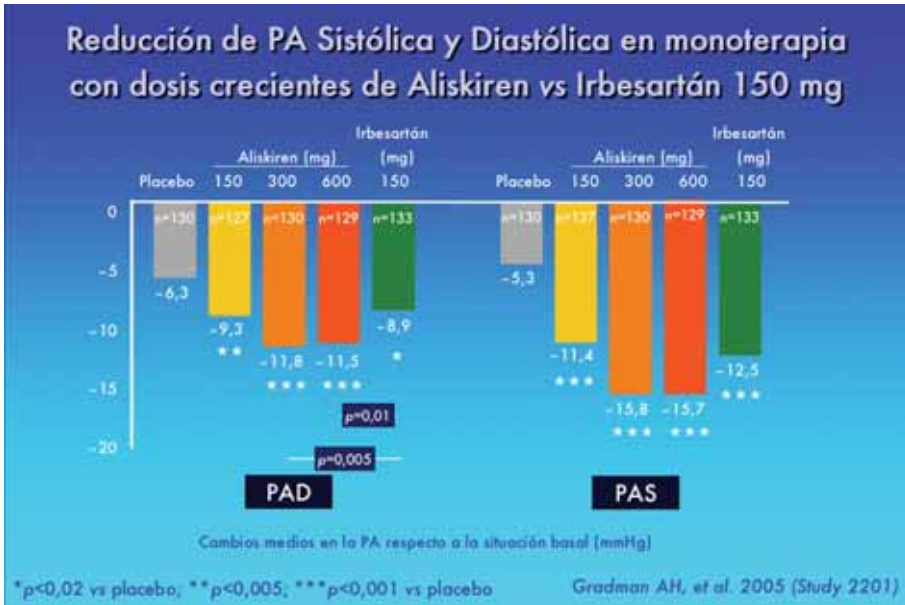


Fig. 5.

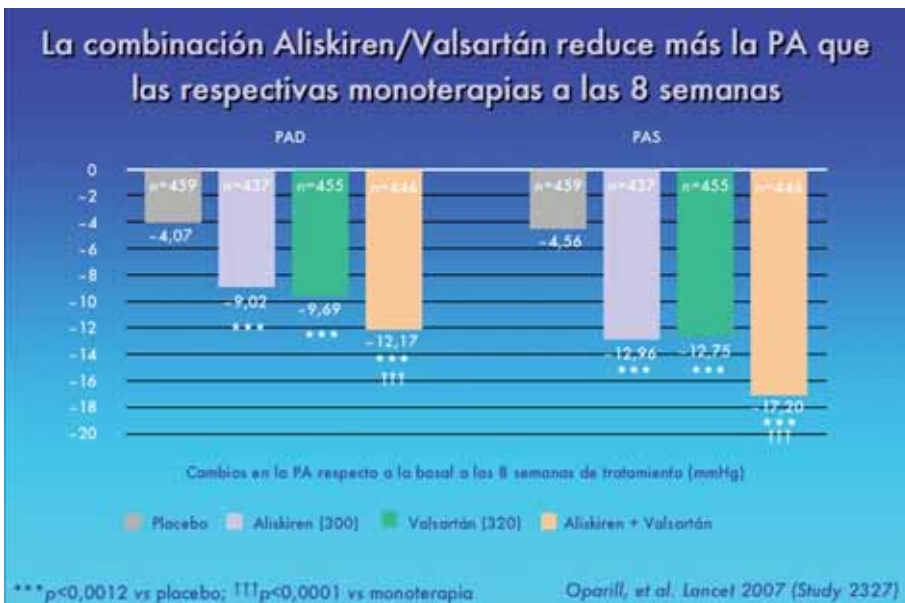


Fig. 6.



Fig. 7.

resultados. Otro dato destacable es que la asociación de Aliskiren sobre estos otros antihipertensivos logra reducir las concentraciones de renina plasmática activa (administrados de forma individual IECA y ARA-II incrementaban sus niveles, pero ante la asociación prevalece el efecto del inhibidor directo de la renina).

Al igual que los bloqueadores clásicos del SRAA lograban reducir los edemas como efectos adversos de los calcio-antagonistas en su asociación, el Aliskiren también ha demostrado este efecto beneficioso en cuanto a perfil de tolerabilidad.

El Aliskiren tiene un ambicioso programa de estudios en marcha con más de 25.000 pacientes con diferentes perfiles clínicos (proteinuria, insuficiencia cardíaca, remodelado miocárdico, hipertensión sistólica en el anciano, etc.).

Pero además ya se disponen de datos de algunos estudios finalizados, si bien utilizan marcadores subrogados (no existen datos de morbimortalidad a largo plazo en el momento actual).

En el estudio ALOFT realizado sobre 308 pacientes con insuficiencia cardíaca grado II-IV y con FEVI inferior al 31%, se mostró la mayor reducción del BNP encontrada hasta el momento (mayor que en otros ensayos clínicos como Val-HeFT, RALES o A-HeFT) que se acompañó de una reducción

Aliskiren ofrece seguridad y tolerabilidad similares a las del placebo

	Placebo n = 781	Aliskiren 75 mg n = 478	Aliskiren 150 mg n = 774	Aliskiren 300 mg n = 768	Aliskiren 600 mg n = 296
Cualquier AAG, n (%)	5 (0,6)	3 (0,6)	3 (0,4)	4 (0,5)	1 (0,3)
Cualquier AA, n (%)	314 (40,2)	193 (40,4)	290 (37,5)	309 (40,2)	130 (43,9)
Interrupción del tratamiento n (%)	27 (3,5)	8 (1,7)	12 (1,6)	20 (2,6)	5 (1,7)
Acontecimientos adversos, referidos por $\geq 2\%$ de los pacientes de cualquier grupo, n (%)					
Cefalea	68 (8,7)	31 (6,5)	42 (5,4) *	44 (5,7)*	15 (5,1)
Nasofaringitis	45 (5,8)	34 (7,1)	33 (4,3)	29 (3,8)	5 (1,7)**
Diarrea	9 (1,2)	6 (1,3)	9 (1,2)	18 (2,3)	28 (9,5) [†]
Mareos	17 (2,2)	6 (1,3)	9 (1,2)	19 (2,5)	8 (2,7)
Cansancio	12 (1,5)	11 (2,3)	5 (0,6)	13 (1,7)	7 (2,4)
Infección de las vías respiratorias superiores	12 (1,5)	4 (0,8)	7 (0,9)	13 (1,7)	7 (2,4)
Edema periférico	5 (0,6)	5 (1,0)	6 (0,8)	7 (0,9)	6 (2,0)
Estreñimiento	5 (0,6)	5 (1,0)	1 (0,1)	5 (0,7)	6 (2,0)

Weir M, et al. WCC 2006

Fig. 8.

de los niveles de renina plasmática activa y de aldosterona; sin embargo, no se observan cambios ecocardiográficos significativos.

En el estudio ALLAY el Aliskiren demuestra una reducción de la masa ventricular izquierda similar a la obtenida con losartán, si bien la combinación de ambos compuestos logra una mayor reducción de esta masa ventricular (Figura 7).

En cuanto a las reacciones observadas con el uso de Aliskiren (Figura 8), el total de los eventos adversos entre placebo y dosis crecientes de Aliskiren (75, 150, 300 y 600 mg/día) es muy parecido, aproximadamente en un 40%, pero repetir el dato llamativo de una alta frecuencia de eventos gastrointestinales acontecidos con 600 mg de Aliskiren que han descartado esta dosis como alternativa en el tratamiento.