

Colección
Acontecimientos Terapéuticos

Serie
Tratamiento
de la Hipertensión Arterial
Candesartan



Elsanora Krawchik, «Preludio» acrílico sobre tela, 2005.

Efectos de los Antagonistas de los Receptores de la Angiotensina II sobre la Rigidez Arterial en Pacientes Hipertensos

Takeda Clinic, Kanagawa, Japón. Pág. 3

Comparan los Efectos de Candesartan y Amlodipina sobre la Presión Arterial, el Intervalo QT y la Hipertrofia Ventricular Izquierda

Gifu University Graduate School of Medicine, Gifu, Japón. Pág. 5

El Candesartan Reduce la Hipertrofia del Ventrículo Izquierdo en Pacientes con Diabetes Tipo 2 e Hipertensión

Niigata Prefectural Yoshida Hospital, Niigata, Japón;
Asahikawa Medical College, Hokkaido, Japón. Pág. 7

Analizan el Efecto Nefroprotector del Candesartan en Pacientes con Nefropatía Diabética

Hopital Lapeyronie, Montpellier, Francia. Pág. 10

Observan Beneficios Vasculares del Candesartan en Pacientes Diabéticos de Forma Independiente de su Acción Antihipertensiva

Tokio Medical and Dental University, Tokio, Japón;
Tamananbu Regional Hospital, Tama, Japón. Pág. 13



Sociedad Iberoamericana
de Información Científica

Efectos de los Antagonistas de los Receptores de la Angiotensina II sobre la Rigidez Arterial en Pacientes Hipertensos

Resumen objetivo elaborado
por el Comité de Redacción Científica de SIIC en base al artículo

Relative Effects of Telmisartan Candesartan and Losartan on alleviating Arterial Stiffness in Patients with Hypertension complicated By Diabetes Mellitus: An Evaluation Using The Cardio-Ankle Vascular Index (CAVI)

de los autores

Uehara G, Takeda H

integrantes de la

Takeda Clinic, Kanagawa, Japón;

El artículo original, compuesto por 9 páginas, fue editado por

Journal of International Medical Research

36(5):1094-1102, Sep 2008

El índice vascular corazón-tobillo fue creado como un indicador numérico del nivel de gravedad de la rigidez arterial para que el paciente pudiera tener un parámetro del estado de su enfermedad y de los efectos de la terapia recibida.

Introducción

Los pacientes con hipertensión arterial y diabetes tienen un alto riesgo de presentar eventos coronarios. Las normativas de la *American Diabetes Association* (ADA) recomiendan el uso de antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA-II) en este grupo de pacientes.

Las normas de tratamiento de la hipertensión arterial recomiendan medir la rigidez arterial con el fin de localizar marcadores precoces de la enfermedad que indiquen la necesidad de iniciar un tratamiento farmacológico.

La progresión de la rigidez arterial depende, entre otros, de factores como el estrés oxidativo, la pérdida del equilibrio de las metaloproteinasas de la matriz (MMP) y del aumento en la expresión de los factores de crecimiento celular.

La angiotensina II, involucrada en la aparición de la hipertensión arterial, estimula la progresión de la rigidez arterial. La estimulación de los receptores gamma activados por el factor proliferador de peroxisomas (PPAR-gamma), presente en cantidad en los vasos de sangre, inhibe la proliferación de las células musculares lisas, la expresión de las células inflamatorias y el receptor I de la angiotensina II, con lo que suprime la progresión de la rigidez arterial.

El telmisartan, un ARA II, agonista de los receptores PPAR-gamma, podría suprimir la progresión de la rigidez arterial en forma más eficiente que el losartan y que el candesartan en pacientes con hipertensión arterial y diabetes.

La rigidez arterial suele medirse en forma no invasiva por medio de la velocidad de la onda de pulso (VOP). Dado que la VOP es afectada por la presión arterial, no es un parámetro independiente preciso para evaluar el efecto de los fármacos hipotensores.

Existe otra medida de la rigidez arterial denominada índice vascular corazón-tobillo (IVCT) que no se ve afectada por la presión arterial. El IVCT resulta del cálculo de la VOP ajustada por un algoritmo que incluye un parámetro de rigidez beta que suprime la influencia de la presión arterial. El IVCT se correlaciona con otros marcadores ateroscleróticos como la resistencia periférica y la hipercolesterolemia.

En el presente ensayo se comparó el efecto de telmisartan, candesartan y losartan sobre la rigidez arterial evaluada por el IVCT.

Métodos

Participaron del estudio 95 pacientes hipertensos y diabéticos que recibieron 40 mg/día de telmisartan (n = 31), 8 mg/día de can-

desartan (n = 40) o 50 mg de losartan (n = 24), entre enero y diciembre de 2002. El IVCT se midió antes de la terapia recibida y después de ésta.

Se aplicaron pruebas estadísticas específicas. Un valor de $p < 0.05$ se consideró estadísticamente significativo.

Resultados y discusión

El grupo que recibió candesartan fue el único que demostró una reducción significativa del IVCT. Estos cambios no se correlacionaron con las reducciones en la presión arterial sistólica y diastólica. Los niveles plasmáticos de glucosa, hemoglobina glucosilada, triglicéridos y colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad no variaron con ninguna de las terapias evaluadas.

El IVCT fue creado en Japón como un indicador numérico del nivel de gravedad de la rigidez arterial para que el paciente pudiera tener una medida del estado de su enfermedad y de los efectos de la terapia recibida. Dado que a veces es difícil explicar en forma sencilla a los pacientes la progresión del proceso aterosclerótico, el IVCT fue creado de forma tal que el paciente se encuentre motivado a controlarse periódicamente y a cumplir con el tratamiento indicado. Este índice es altamente reproducible (coeficiente de variación del 3.8%), con fuerte correlación con el índice de engrosamiento miointimal, la distensibilidad arterial y la relación de velocidad de flujo sistólica y diastólica.

En una cohorte de 6 793 sujetos sanos el IVCT midió entre 6.0 y 8.0, y aumentó en forma lineal con la edad. En pacientes que se encontraban en tratamiento con hemodiálisis y no tenían signos de aterosclerosis, el IVCT fue de 8.1 ± 0.3 , y en aquellos con lesiones ateroscleróticas sometidos a una intervención coronaria percutánea con signos de isquemia en el electrocardiograma, el IVCT varió de 8.5 a más de 9. El mismo rango se observó en pacientes diabéticos.

Estudios realizados en pacientes con hipertensión, hiperlipidemia e hiperglucemia, demostraron que un IVCT superior a 9 fue un predictor positivo de aterosclerosis, independientemente de la edad.

Dado que los ARA II reducen la VOP de los pacientes hipertensos y diabéticos tipo 2, se sugería que la eficacia clínica de estos medicamentos se debía a su capacidad para disminuir la rigidez arterial. Sin embargo, como la disminución de la rigidez arterial

observada se acompañaba de una disminución de la presión arterial, no se podía concluir si la disminución de la rigidez arterial era consecuencia de una acción directa de este grupo de fármacos.

El presente estudio fue diseñado para evaluar si la disminución de la rigidez arterial observada con los ARA II era un efecto independiente de la reducción en la presión arterial. Específicamente se proponía que el telmisartan, sobre la base de sus propiedades como ARA II y agonista de los receptores PPAR-gamma, podría ejercer una sinergia de efecto en términos de disminuir la rigidez arterial.

En contraposición con lo esperado, el cambio registrado en el IVCT en el grupo de pacientes que recibió candesartan fue significativamente mayor que el observado en los grupos que recibieron losartan y telmisartan. Las reducciones en la presión arterial sistólica y diastólica fueron similares en los tres grupos de tratamiento. La magnitud del cambio registrado en el grupo candesartan no se correlacionó con las variaciones de la presión arterial observadas en este mismo grupo.

Si bien el IVCT no se redujo en forma significativa con la terapia con telmisartan, datos previos demostraron una reducción del IVCT en pacientes que recibieron losartan y pioglitazona, un agonista de los PPAR-gamma. Estos resultados sugieren que el agonismo gamma demostrado *in vitro* y en estudios preclínicos con telmisartan, no se expresó clínicamente.

La disminución del IVCT observada con candesartan puede ser explicada por su alta potencia para bloquear a los receptores de angiotensina 1 (AT₁), lo que produce la disminución de la proliferación de células musculares, secundaria a la disminución del estrés

oxidativo y a la supresión de la expresión de MMP-9. La afinidad del candesartan por los receptores AT₁ es 10 veces mayor que la del telmisartan y la del losartan. Además la relación valle/pico, indicadora de la duración del efecto hipotensor, fue de 0.6 para telmisartan y para losartan, y mayor de 0.9 para candesartan.

En conclusión, el presente estudio sugirió que el agonismo PPAR-gamma del telmisartan observado a nivel preclínico no pudo ser observado clínicamente en pacientes con hipertensión y diabetes.

Por otro lado, el candesartan, un ARA II sin agonismo PPAR-gamma, ha demostrado una disminución de la rigidez arterial gracias a su prolongada duración de acción y a su alta potencia para bloquear los receptores AT₁.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2011
www.siicsalud.com

Acceda a este artículo en siicsalud



Código Respuesta Rápida
(Quick Response Code, QR)

Datos adicionales de los autores, palabras clave, patrocinio, conflictos de interés, especialidades médicas, autoevaluación.
www.siicsalud.com/dato/resiic.php/125861

Comparan los Efectos de Candesartan y Amlodipina sobre la Presión Arterial, el Intervalo QT y la Hipertrofia Ventricular Izquierda

Resumen objetivo elaborado

por el Comité de Redacción Científica de SIIC en base al artículo

Effects of Candesartan versus Amlodipine on Home-Measured Blood Pressure, QT Dispersion and Left Ventricular Hypertrophy in High-Risk Hypertensive Patients

de los autores

Matsuno Y, Minatoguchi S, Fujiwara H

integrantes de la

Gifu University Graduate School of Medicine, Gifu, Japón

El artículo original, compuesto por 8 páginas, fue editado por

Blood Pressure

20(S1):12-19, Abr 2011

Si bien tanto el candesartan como la amlodipina reducen la presión arterial y la hipertrofia ventricular izquierda en pacientes hipertensos de alto riesgo, sólo el candesartan disminuye significativamente la dispersión del intervalo QTc.

Introducción

Un estudio llevado a cabo en pacientes japoneses con hipertensión de alto riesgo ha demostrado que un régimen basado en candesartan no presenta diferencias estadísticamente significativas en comparación con uno basado en amlodipina con respecto a la morbimortalidad cardiovascular. Sin embargo, en este estudio, el candesartan resultó más eficaz para evitar el inicio de la diabetes que la amlodipina.

La hipertensión arterial ambulatoria y la hipertrofia del ventrículo izquierdo (VI) representan otros factores importantes de riesgo para los pacientes con hipertensión.

Asimismo, la dispersión del intervalo QT, definida como la diferencia entre los intervalos QT máximo y mínimo en un electrocardiograma (ECG) de 12 derivaciones, refleja el grado de repolarización heterogénea del corazón y es capaz de predecir el riesgo de arritmias. La dispersión del intervalo QT corregido (QTc) presenta el mismo valor predictivo.

El presente ensayo es un subestudio del antes mencionado; su objetivo fue comparar los efectos del tratamiento con candesartan –un antagonista de los receptores de angiotensina II (ARA II)– con los de la amlodipina –un bloqueante de los canales de calcio– sobre la presión arterial (PA) ambulatoria, la dispersión del intervalo QTc y la hipertrofia del VI (HVI) durante un período de 3 años, dado que el control de estos parámetros a largo plazo puede influir en el pronóstico del paciente respecto de la enfermedad cardiovascular.

Métodos

El estudio principal fue un ensayo aleatorizado y controlado que incluyó pacientes de entre 20 y 85 años con hipertensión de alto riesgo (definida por la presencia de uno de los siguientes factores: hipertensión grave, diabetes tipo 2, antecedentes de accidente cerebrovascular o de ataque isquémico transitorio, antecedentes de infarto de miocardio, angina de pecho, HVI, insuficiencia renal o arteriopatía periférica). Una vez iniciado el tratamiento con la medicación asignada, no se permitió el uso de otros ARA II, bloqueantes de los canales de calcio o inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina. Los pacientes que ya se encontraban en tratamiento con otros antihipertensivos podían continuar recibiendo este tipo de fármacos.

Para el presente subestudio se evaluaron la PA medida en el domicilio, el ECG y el ecocardiograma. Participaron del estudio un total de 201 pacientes con hipertensión de alto riesgo. De estos, 100 reci-

bieron candesartan (con dosis tituladas gradualmente hasta los 12 mg/día) y 101 fueron tratados con amlodipina (con dosis tituladas gradualmente hasta los 10 mg/día). En caso necesario y con el fin de alcanzar los objetivos establecidos para la PA, podían agregarse otras drogas antihipertensivas, como diuréticos, alfa bloqueantes o beta bloqueantes. El seguimiento se llevó a cabo durante un lapso de 3 años.

Todos los pacientes fueron provistos de un dispositivo digital de medición automática de la PA y debían controlar este parámetro por la mañana, al despertarse, y por la noche, justo antes de acostarse. Los valores de PA medidos en la noche previa y en la mañana del día de la consulta a la clínica o el hospital fueron informados a los investigadores. Además, se controló la PA con un esfigmomanómetro en cada una de las consultas realizadas a lo largo de los 3 años de seguimiento.

Por otra parte, se analizaron los ECG de cada participante y se calculó la dispersión del intervalo QTc en cada caso. Asimismo, los sujetos con HVI al inicio del estudio fueron sometidos a un ecocardiograma, que se repitió transcurridos 3 años luego del comienzo de la terapia farmacológica, con el fin de determinar el grado de regresión de la hipertrofia miocárdica, definido por la diferencia entre la masa inicial y la masa final del VI.

Resultados

Los dos grupos de pacientes presentaban características basales similares, sin diferencias significativas en cuanto al uso de fármacos adicionales durante el período de seguimiento. En la consulta llevada a cabo a los 3 años, la información sobre la PA estuvo disponible para 79 participantes de cada grupo; también se dispuso de datos sobre la dispersión del intervalo QTc para un total de 133 pacientes (67 del grupo tratado con candesartan y 66 del grupo que recibió amlodipina). Asimismo, se contó con información del índice de masa del VI para un total de 30 enfermos (15 de cada grupo).

Al examinar la información sobre los controles de la PA en el hogar y medida en el consultorio, se observó que tanto la PA sistólica como la PA diastólica estuvieron bien controladas en ambos grupos. Al comienzo del estudio se registró un valor de PA sistólica (PAS) de 163.1 ± 14.5 mm Hg y de PA diastólica (PAD) de 93.2 ± 9.4 mm Hg en el grupo tratado con candesartan. Por su parte, el grupo que recibió amlodipina mostró un valor de PAS de 165.8 ± 14.8 mm Hg y un valor de PAD de 93.9 ± 11.0 mm Hg. A los 6 meses de tratamiento,

la PAS registrada fue de 142.0 ± 14.2 mm Hg para el primer grupo y de 138.2 ± 13.3 mm Hg para el segundo grupo, mientras que los valores de PAD fueron de 82.5 ± 8.1 mm Hg y 80.8 ± 9.6 mm Hg, respectivamente.

Por último, luego de 3 años de tratamiento, el grupo tratado con candesartan obtuvo valores de 135.7 ± 12.2 mm Hg para la PAS y de 78.6 ± 8.7 mm Hg para la PAD, mientras que el grupo que recibió amlodipina registró valores de PAS de 135.6 ± 11.2 mm Hg y de PAD de 78.8 ± 9.4 mm Hg. Durante los 3 años de seguimiento se observó que la PA registrada por la mañana fue más alta que la registrada por la noche en ambos regímenes de tratamiento.

Por otra parte, a los 3 años se verificó una reducción significativa en la dispersión del intervalo QTc en el grupo tratado con candesartan en comparación con el valor basal, hallazgo que no se detectó en el grupo que recibió amlodipina. En el grupo de candesartan, la dispersión del intervalo QTc fue de 41.7 ± 15.1 ms al inicio del estudio y de 32.9 ± 16.6 ms a los 3 años. Por su parte, el grupo tratado con amlodipina tuvo un valor basal de 41.4 ± 13.5 ms para este parámetro, y de 41.5 ± 16.1 ms a los 3 años. Por lo tanto, la dispersión del intervalo QTc para el grupo de candesartan resultó ser significativamente menor que para el grupo de amlodipina.

Al realizar el ajuste por distintos factores potenciales de confusión, el cambio en la dispersión del QTc siguió siendo significativamente más bajo en el grupo tratado con candesartan respecto del grupo que recibió amlodipina. No se observó una relación significativa entre los cambios en la PA y la dispersión del intervalo QTc en ninguno de los regímenes terapéuticos evaluados.

En los pacientes con hipertrofia del VI, el candesartan produjo una reducción significativa en el índice de masa del VI luego de 3 años de tratamiento, en comparación con el valor basal; en cambio, no se registró una disminución significativa en el grupo que recibió amlodipina. Sin embargo, al realizar el ajuste por factores potenciales de confusión, el índice de masa del VI se redujo significativamente en ambos grupos luego de 3 años de terapia, sin mostrar diferencias significativas entre ambos. Tampoco se halló una relación significativa entre los cambios en la regresión de la hipertrofia del VI y la dispersión del intervalo QTc con ninguno de los regímenes utilizados.

Discusión y conclusión

Tanto el tratamiento con candesartan como con amlodipina se asociaron con un descenso significativo de la PA, sin diferencias significativas entre ambos. Por su parte, en los pacientes con HVI, el cambio en el índice de masa del VI luego de 3 años de tratamiento resultó ser significativo en el grupo que recibió candesartan, pero no entre aquellos tratados con amlodipina. Este hallazgo coincide con los resultados de un metanálisis reciente que comparó los efectos de varias clases de antihipertensivos sobre la reducción de la HVI y demostró que los ARA II producen mayores beneficios. Sin embargo, en el presente estudio, al realizar el ajuste por factores potenciales de confusión, se comprobó una reducción significativa en el índice de masa del VI, tanto para el candesartan como para la amlodipina, sin diferencias significativas entre ambos. Por lo tanto, dado que el grado de disminución de la PA fue similar con ambos tratamientos, se postula que la reducción del índice de masa del VI podría estar asociada con el mantenimiento continuo de un valor de PA por debajo de 140/90 mm Hg durante el tratamiento con ambos fármacos.

Es sabido que la dispersión del intervalo QTc se incrementa en eventos cardíacos adversos, como la insuficiencia cardíaca o la isquemia miocárdica. Además, este aumento ha demostrado ser un indicador de riesgo de arritmias y un marcador predictivo de muerte súbita. En el presente estudio, sólo el grupo tratado con candesartan obtuvo una reducción significativa en la dispersión del intervalo QTc después de 3 años de tratamiento, mientras que el grupo tratado con amlodipina no mostró cambios significativos. Este resultado no se modificó luego del ajuste estadístico por factores de confusión. Algunos estudios previos ya habían informado que otro ARA II, el irbe-

sartan, redujo la dispersión del intervalo QT en pacientes con hipertensión. La estimulación de los receptores de angiotensina II conduce a la HVI, en tanto que los cambios resultantes pueden incrementar el riesgo de dispersión del intervalo QT. Sin embargo, en la presente investigación, la reducción de la dispersión del intervalo QTc en el grupo tratado con candesartan probablemente no tuvo una asociación directa con el efecto antihipertensivo o la regresión de la HVI, ya que no se halló una relación entre el cambio en la dispersión del QTc y la disminución de la PA, o entre éste y la regresión de la hipertrofia.

Otros estudios han informado que las vitaminas C y E disminuyen la dispersión del intervalo QT inducida por ejercicio luego de un infarto de miocardio. Además, se ha demostrado que el valsartan, otro ARA II, también disminuye la dispersión del intervalo QTc mediante la reducción del estrés oxidativo. No obstante, el efecto antioxidante de este tipo de fármacos es variable, por lo que debe confirmarse en futuros estudios si la actividad antioxidante pudo haber contribuido a la menor dispersión del intervalo QTc inducida por el candesartan. De todos modos, se destaca que el tratamiento con este fármaco redujo los niveles de 8-hidroxi-2'-desoxiguanosina (un biomarcador de estrés oxidativo en pacientes hipertensos), lo cual sugiere que efectivamente la droga disminuye este parámetro.

Por otra parte, el estudio principal no encontró diferencias significativas en cuanto a la morbimortalidad entre ambos tratamientos. En el subestudio, la terapia con candesartan, si bien mejoró la dispersión del intervalo QTc, no logró una mejoría en la morbimortalidad cardiovascular. Se reconoce que la elevación de la PA es el principal determinante del riesgo cardiovascular cuando el criterio principal de valoración es la mortalidad cardiovascular. En el presente estudio, los valores de la PA disminuyeron significativamente, sin diferencias entre ambos tratamientos. Aún así, los autores postulan que el período de observación de 3.2 años del estudio principal pudo haber sido demasiado corto para detectar diferencias entre ambos tratamientos en la morbimortalidad cardiovascular, por lo que se encuentra en curso un período de observación que se extenderá hasta los 6 años con el fin de evaluar el pronóstico en un lapso más prolongado.

Los investigadores admiten que la limitación principal de este subestudio fue el número pequeño de participantes examinados. Por lo tanto, se requieren ensayos que incluyan una mayor cantidad de pacientes con el fin de determinar si la mejoría en la dispersión del intervalo QTc, comprobada con el candesartan, se traducirá en un mejor pronóstico en términos de morbimortalidad cardiovascular.

El presente subestudio ha demostrado que tanto el candesartan como la amlodipina disminuyen significativamente la PA y la HVI, pero que sólo el primero es capaz de reducir en forma significativa la dispersión del intervalo QTc. El efecto del candesartan sobre la reducción del intervalo QTc no parece estar asociado con la disminución de la PA o de la HVI. Aún se desconoce si la mejoría en la dispersión del intervalo QTc se relaciona con un mejor pronóstico en cuanto a morbimortalidad cardiovascular. Serán necesarios más estudios con muestras de mayor tamaño y con períodos de seguimiento más prolongados para aclarar este aspecto, concluyen los expertos.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2011
www.siic.salud.com

Acceda a este artículo en siic.salud



Código Respuesta Rápida
(Quick Response Code, QR)

Datos adicionales de los autores, palabras clave, patrocinio, conflictos de interés, especialidades médicas, autoevaluación.
www.siic.salud.com/dato/resiic.php/125897

El Candesartan Reduce la Hipertrofia del Ventrículo Izquierdo en Pacientes con Diabetes Tipo 2 e Hipertensión

Resumen objetivo elaborado

por el Comité de Redacción Científica de SIIC en base al artículo

Regression of Cardiac Hypertrophy in Type 2 Diabetes With Hypertension by Candesartan

de los autores

Iwashima Y, Okada M, Haneda M, Yoshida T

integrantes de

Niigata Prefectural Yoshida Hospital, Niigata, Japón; Asahikawa Medical College, Hokkaido, Japón

El artículo original, compuesto por 7 páginas, fue editado por

Diabetes Research and Clinical Practice

74(1):8-14, Oct 2006

La disminución de la hipertrofia del ventrículo izquierdo en pacientes con diabetes e hipertensión podría tener efectos beneficiosos sobre el pronóstico. El candesartan disminuye la presión arterial en forma equivalente a la amlodipina pero, a diferencia de ésta, es capaz de reducir efectivamente la hipertrofia del ventrículo izquierdo.

Introducción

La patogénesis de la enfermedad cardiovascular asociada con la diabetes mellitus aún no ha sido esclarecida por completo. Se sabe que la diabetes ejerce un estímulo independiente para la hipertrofia del ventrículo izquierdo. Cuando la hipertensión coexiste con la diabetes manifiesta, como ocurre con frecuencia, el riesgo de enfermedad cardiovascular se duplica. Sumado a la hipertensión, otros factores de riesgo, como la dislipidemia y la obesidad abdominal, están presentes comúnmente en pacientes con diabetes tipo 2. Todos estos factores pueden contribuir en forma independiente con la patogénesis y progresión de la enfermedad cardiovascular en este tipo de pacientes. Asimismo, la hiperglucemia y sus consecuencias promueven la lesión y disfunción del endotelio vascular, lo cual lleva a la enfermedad macrovascular con disfunción cardíaca y a la microangiopatía.

Por lo tanto, la reducción de la masa del ventrículo izquierdo puede ser beneficiosa y podría mejorar el pronóstico, especialmente en pacientes con hipertrofia de este ventrículo. Un estudio previo demostró que el uso de losartán, un potente antagonista selectivo del receptor de angiotensina II, fue más efectivo que el atenolol, un beta bloqueante, en reducir la morbilidad y mortalidad cardiovascular, así como en revertir la hipertrofia del ventrículo izquierdo.

El presente estudio tuvo por objetivo comparar los efectos del tratamiento con candesartan (un potente antagonista selectivo de los receptores de angiotensina II) y los del tratamiento con amlodipina (un bloqueante de los canales de calcio de acción prolongada) sobre la reducción de la masa del ventrículo izquierdo durante un período de 6 meses en pacientes japoneses con diabetes, hipertensión e hipertrofia del ventrículo izquierdo.

Pacientes y métodos

El estudio incluyó 40 pacientes con diabetes tipo 2, hipertensión e hipertrofia del ventrículo izquierdo. Los pacientes tenían una edad comprendida entre los 42 y los 79 años. La hipertrofia del ventrículo izquierdo fue definida como un índice de masa de este ventrículo mayor de 120 g/m² en los hombres y de 100 g/m² en las mujeres. La hipertensión fue definida por la presencia de una presión arterial sistólica promedio mayor de 140 mm Hg, una presión arterial diastólica promedio mayor de 90 mm Hg, o ambas, en dos mediciones consecutivas obtenidas ya sea sin tratamiento o bajo tratamiento

con fármacos antihipertensivos diferentes de los antagonistas de los receptores de angiotensina II, de los bloqueantes de los canales de calcio o de los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, durante un período de 2 a 4 semanas previo al inicio del estudio.

Los siguientes fueron considerados criterios de exclusión: fibrilación auricular, insuficiencia cardíaca grave o moderada, hipercreatininemia, antecedentes de neoplasias malignas, enfermedad isquémica cardíaca o accidente cerebrovascular dentro de los 6 meses previos, enfermedad hepática grave, hiperpotasemia, embarazo o lactancia.

Se diseñó un estudio abierto, aleatorizado y controlado que tuvo un período de preinclusión de 2 a 4 semanas de duración, seguido de la designación aleatoria de uno de los dos tratamientos siguientes: un antagonista de los receptores de angiotensina II (candesartan cilexetil, de 4 a 8 mg/día) o un bloqueante de los canales de calcio (amlodipina besilato, de 2.5 a 5 mg/día), sumado al tratamiento antihipertensivo que se le estuviera administrando previamente a cada paciente (en caso de estar bajo tratamiento) por un período de 6 meses.

La presión arterial se controló cada 2 a 4 semanas. El objetivo a alcanzar para este parámetro fue de menos de 130/80 mm Hg. La dosis de la medicación se incrementó hasta los 12 mg/día para el candesartan, y hasta los 10 mg/día para la amlodipina. Si el objetivo de presión arterial no era alcanzado, se adicionaba otro antihipertensivo que no fuera un antagonista del receptor de angiotensina II, un bloqueante de los canales de calcio o un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina.

Por otra parte, se llevó a cabo un ecocardiograma en modo M y bidimensional a todos los pacientes, por medio del cual se midió el espesor septal interventricular en diástole y el espesor de la pared posterior del ventrículo izquierdo en diástole, y se calculó la masa del ventrículo izquierdo en gramos. La presión arterial se midió utilizando un esfigmomanómetro de mercurio luego de al menos 5 minutos de reposo. Además, se registraron los valores de hemoglobina glucosilada, hemograma completo, electrolitos, creatinina sérica, pruebas de función hepática y lípidos séricos, así como el área adiposa abdominal. Por último, se examinó a cada paciente en busca de signos de retinopatía, nefropatía o neuropatía diabética.

Resultados

Las características clínicas de base no difirieron significativamente entre ambos grupos de tratamiento. Tampoco se observaron diferencias en cuanto al uso de medicación antihipertensiva convencional. Todos los pacientes completaron los 6 meses del período de seguimiento. Asimismo, el cumplimiento del tratamiento fue adecuado en los participantes de ambos grupos.

El valor promedio basal del índice de masa del ventrículo izquierdo no difirió significativamente entre los grupos. A los 6 meses de tratamiento, el grupo tratado con candesartan obtuvo una disminución significativa en dicho índice, además de una reducción tanto en el espesor septal interventricular en diástole como en el espesor de la pared posterior del ventrículo izquierdo en diástole. Por su parte, en el grupo tratado con amlodipina no se observaron diferencias significativas entre el valor basal y el de los 6 meses para ninguno de los tres parámetros considerados. En consecuencia, se obtuvieron diferencias significativas entre los dos grupos para cada parámetro a los 6 meses de tratamiento. Estos resultados claramente indican un efecto terapéutico más importante con candesartan que con amlodipina. Un análisis de covariables reveló que los efectos del tratamiento no fueron influenciados por la edad o el sexo de los participantes. Asimismo, no se halló una correlación significativa entre los cambios producidos en el índice de masa del ventrículo izquierdo y aquellos observados sobre la presión arterial sistólica y diastólica.

Por otra parte, el tratamiento con candesartan disminuyó significativamente la presión arterial sistólica y diastólica luego de 6 meses de tratamiento. La amlodipina también logró una reducción significativa de la presión arterial sistólica y diastólica en un grado equivalente al obtenido con candesartan. La frecuencia cardíaca permaneció prácticamente sin cambios con ambos tratamientos. Tampoco se observaron diferencias en los niveles de hemoglobina glucosilada o de lípidos séricos.

En cuanto a la seguridad de ambas terapias, con ninguna de ellas se observaron eventos adversos o cambios clínicamente importantes en los análisis de laboratorio, el examen físico o los hallazgos del electrocardiograma.

Discusión

En el presente estudio, se hallaron reducciones significativas tanto en el índice de masa del ventrículo izquierdo como en el espesor del tabique interventricular en diástole y en el espesor de la pared posterior del ventrículo izquierdo en diástole en el grupo de pacientes con diabetes e hipertensión que recibieron candesartan por 6 meses. En este grupo se obtuvo, además, una disminución considerable de la presión arterial. Por el contrario, y a pesar de haber logrado un efecto comparable en cuanto a la disminución de la presión arterial, el grupo tratado con amlodipina no obtuvo reducciones significativas en ninguna de las tres variables mencionadas. Asimismo, en los pacientes tratados con candesartan no se observó una correlación significativa entre el porcentaje de reducción de la presión arterial y el de disminución del índice de masa del ventrículo izquierdo.

Muchos de los participantes del estudio ya se encontraban en tratamiento con otros fármacos antihipertensivos al momento de comenzar el estudio. No obstante, la adición de 4 a 12 mg de candesartan o de 2.5 a 10 mg de amlodipina al régimen de tratamiento antihipertensivo convencional no incrementó la incidencia de efectos adversos.

En contraste con los resultados del presente ensayo, estudios clínicos recientes a pequeña escala han sugerido que el tratamiento con amlodipina por un lapso de 16 a 20 semanas, período relativamente corto, se asocia con una reversión de los cambios en la masa del ventrículo izquierdo en pacientes con hipertensión e hipertrofia de este ventrículo. Se desconoce con exactitud las razones de esta

discrepancia. Los autores señalan que una posibilidad podría tener relación con los efectos del medio hiperglucémico que propicia la diabetes, ya que esta enfermedad no fue considerada dentro de los criterios de inclusión en estos estudios, por lo que la mayor parte de los pacientes pudieron no haber padecido la afección. Se ha postulado que en la diabetes existe un incremento en la actividad del sistema renina-angiotensina asociado con el aumento de la angiotensina II inducido por la hiperglucemia, así como un incremento en el número de receptores AT₁ en el miocardio. El mayor estímulo de estos receptores por la angiotensina II en un medio hiperglucémico conduce a fibrosis miocárdica que se asocia con arritmias e hipertrofia de los cardiomiocitos. Estos factores podrían explicar la diferencia en los resultados entre los estudios mencionados y el presente ensayo.

Por otra parte, una mayor dispersión del intervalo QT (variabilidad del QT entre las derivaciones en un electrocardiograma estándar) ha sido asociada con la hipertrofia del ventrículo izquierdo. Una reducción en este factor ha demostrado brindar beneficios en cuanto a la mejoría del pronóstico en pacientes con hipertrofia del ventrículo izquierdo. Sin embargo, en el presente estudio la dispersión del intervalo QT no obtuvo cambios significativos durante el período de seguimiento en ninguno de los dos grupos. En coincidencia con este hallazgo, un estudio previo que evaluó el tratamiento con ramipril en pacientes con diabetes pero sin hipertensión tampoco halló cambios significativos en la dispersión del QT.

En el presente ensayo, se detectó un incremento en el riesgo cardiovascular con valores de índice de masa del ventrículo izquierdo considerados inferiores al límite normal superior tradicional (más de 105 g/m² en hombres y más de 91 g/m² en mujeres). La obesidad visceral se relaciona significativamente con la hipertrofia del ventrículo izquierdo en forma independiente de la hipertensión o la diabetes. La hiperinsulinemia que generalmente se encuentra en la obesidad visceral podría estimular la hipertrofia del ventrículo izquierdo mediante la activación del sistema renina-angiotensina local y de la actividad del sistema nervioso simpático. Asimismo, la visfatina es una nueva adipoquina que se produce fundamentalmente en el tejido adiposo visceral y que tendría acciones insulinomiméticas. Según el índice de masa corporal y el área adiposa visceral, más del 70% de los pacientes evaluados en cada grupo presentaban obesidad visceral. Asimismo, se observó una correlación significativa positiva entre el área adiposa visceral y el índice de masa del ventrículo izquierdo, lo cual sugiere que la obesidad visceral podría contribuir en gran medida como factor de riesgo para la hipertrofia del ventrículo izquierdo en la población considerada.

Además de inducir la regresión de la hipertrofia del ventrículo izquierdo y de disminuir la presión arterial, el candesartan tiene efectos pleiotrópicos, entre los que se incluyen efectos antidiabéticos: menor tasa de diabetes de reciente diagnóstico, mejoría en el pronóstico de la insuficiencia cardíaca, efecto nefroprotector e inhibición del accidente cerebrovascular no fatal de reciente comienzo.

Si bien los mecanismos por los cuales los antagonistas de los receptores de angiotensina II ejercen sus efectos antidiabéticos no se conocen completamente, se han postulado varias teorías. Por un lado, la angiotensina II disminuiría la fosforilación de la tirosina de los receptores de insulina, que es estimulada por esta hormona, e inhibiría la actividad de la fosfatidilinositol 3 quinasa, también estimulada por la insulina. Por otro lado, el factor de necrosis tumoral alfa del músculo esquelético, además del que deriva de los adipocitos, también estaría asociado con la patogénesis de la resistencia a la insulina. De hecho, se halló una correlación negativa entre el valor M (tasa de infusión de glucosa) y los niveles del factor de necrosis tumoral alfa en músculo esquelético de ratas alimentadas con fructosa. A este respecto, se ha demostrado que un potente antagonista selectivo del receptor de angiotensina II, el CS-866, mejora la resistencia a la insulina y reduce los niveles de dicho factor en el músculo esquelético. Por último, se ha sugerido que la adiponecti-

na es capaz de aumentar la sensibilidad a la insulina. El candesartan ha demostrado generar un incremento en el valor M mediante el aumento de la concentración plasmática de adiponectina.

Para finalizar, los autores reconocen como limitaciones del presente estudio al pequeño tamaño de la muestra analizada y a la corta duración del tratamiento.

Conclusión

El candesartan logró disminuir efectivamente la masa del ventrículo izquierdo en esta población de pacientes con diabetes tipo 2, hipertensión e hipertrofia del ventrículo izquierdo en mayor medida que la amlodipina, a pesar de tener un efecto comparable a ésta en cuanto a la disminución de la presión arterial. Además, la droga fue bien tolerada y no presentó efectos adversos. Por lo tanto, si se consideran los beneficios mencionados en el presente trabajo, el candesartan debería recomendarse como droga de primera línea para

el tratamiento de pacientes con diabetes, hipertensión y múltiples factores de riesgo, entre los que se incluye la obesidad abdominal.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2011
www.siicsalud.com

Acceda a este artículo en siicsalud



Código Respuesta Rápida
(Quick Response Code, QR)

Datos adicionales de los autores, palabras clave, patrocinio, conflictos de interés, especialidades médicas, autoevaluación.
www.siicsalud.com/dato/resiic.php/125898

Analizan el Efecto Nefroprotector del Candesartan en Pacientes con Nefropatía Diabética

Resumen objetivo elaborado

por el Comité de Redacción Científica de SIIC en base al artículo

Candesartan Nephroprotective Effects and Treatments of Diabetic Nephropathy

del autor

Mimran A

integrante del

Hopital Lapeyronie, Montpellier, Francia

El artículo original, compuesto por 12 páginas, fue editado por

Drugs of Today

39(6):439-450, Jun 2003

El candesartan ha demostrado ejercer efectos beneficiosos para el riñón en pacientes con nefropatía diabética. Estos efectos son independientes de la disminución de la presión arterial que genera el fármaco. La presente revisión analiza y expone la información disponible acerca de la actividad nefroprotectora del candesartan en pacientes con nefropatía diabética e hipertensión.

Introducción

El candesartan ha demostrado tener efectos beneficiosos a nivel renal, los cuales no parecen tener relación con la reducción de la presión arterial que induce este fármaco sino con el bloqueo de receptores de angiotensina II tipo I (AT₁) que se encuentran en el riñón.

Los estudios iniciales han demostrado una disminución en la resistencia vascular renal con el uso de candesartan en pacientes con hipertensión, así como una reducción en la excreción de albúmina urinaria en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y microalbuminuria o proteinuria concomitante. Los resultados de éstos y de otros ensayos aleatorizados amplios recientemente publicados, en los que participaron pacientes con diabetes e hipertensión tratados con otros antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARA II), sugieren que esta clase de fármacos sería capaz de prevenir la aparición o progresión de la nefropatía diabética.

La presente revisión resume toda la información disponible en ensayos clínicos y experimentales sobre los efectos nefroprotectores del uso de candesartan en el tratamiento de la nefropatía diabética.

Nefropatía diabética y angiotensina II

La nefropatía que se asocia con la diabetes mellitus es la causa más frecuente de enfermedad renal en etapa terminal en los Estados Unidos, Europa y Japón. El primer signo de compromiso renal en pacientes con diabetes es la nefropatía incipiente asociada con microalbuminuria (excreción de albúmina urinaria de 20 a 200 µg/min en una muestra de orina de 24 horas) y, frecuentemente, con hiperfiltración. La microalbuminuria afecta entre el 20% y el 40% de los pacientes con diabetes tipo 2 entre 10 y 15 años después del inicio de la diabetes. La presencia de microalbuminuria predice la progresión de la enfermedad renal a nefropatía diabética manifiesta, que se asocia con macroalbuminuria (excreción de albúmina urinaria mayor de 200 µg/min). Una vez que aparece la macroalbuminuria, se produce un deterioro progresivo de la función renal que conduce a la enfermedad renal en etapa terminal.

El aumento de la presión arterial acelera el incremento progresivo de los niveles de albúmina urinaria en pacientes con diabetes, así como la pérdida de la función renal en aquellos enfermos con ne-

fropatía manifiesta. Ambos efectos podrían prevenirse o limitarse con el uso de una terapia antihipertensiva.

La angiotensina II se forma por acción de la enzima convertidora de angiotensina, que se localiza en el lecho vascular y en las membranas de distintos tipos celulares. Este compuesto actúa por intermedio de varias clases de receptores transmembrana, fundamentalmente el AT₁ y el AT₂. Los efectos mediados por los receptores AT₁ incluyen vasoconstricción, aumento de la permeabilidad glomerular a la albuminuria, aumento de la reabsorción de sodio, inhibición de la liberación de renina, estímulo de la ciclooxigenasa, producción de óxido nítrico, activación del sistema simpático y estímulo de la actividad proliferativa, de la fibrosis y del depósito de colágeno. Los niveles elevados de angiotensina II en el tejido renal contribuyen con la hipertensión a través de varios mecanismos que se ejercen tanto a nivel vascular como tubular. Impedir que los niveles de este compuesto se eleven a nivel renal es importante no sólo para reducir los efectos de la hipertensión sino también para minimizar el daño renal.

La terapia con ARA II se asocia con una reducción de la microalbuminuria o de la proteinuria y con disminución de la progresión a microalbuminuria o macroalbuminuria. En pacientes con nefropatía tratados con este tipo de fármacos se ha demostrado que el máximo efecto antiproteinúrico y antihipertensivo se alcanza entre las 3 y 4 semanas, y que la proteinuria se reduce en aproximadamente un 50%. La reducción de la albuminuria se debe, en parte, a la disminución de la presión arterial sistémica, pero también tiene relación con la disminución de la pérdida de la nefrona glomerular, proteína que juega un papel central en la función de barrera de filtración glomerular.

Efecto nefroprotector del candesartan

El candesartan es un antagonista selectivo del receptor AT₁ de larga duración que se administra por vía oral como prodroga (candesartan cilexetil), la cual es rápida y completamente hidrolizada a su compuesto activo, el candesartan. A diferencia del losartan, el bloqueo de los receptores inducido por candesartan no puede ser fácilmente revertido por concentraciones crecientes de angiotensina II. Aunque se desconoce el significado clínico de esta propiedad, se cree que podría contribuir con la prolongada duración de acción

de la droga, la cual es significativamente mayor que la de otros antagonistas de los receptores AT₁. En voluntarios sanos, se ha observado que luego de su administración intravenosa, alrededor del 50% de la droga es excretada sin cambios por orina. Por su parte, en estudios llevados a cabo en pacientes con deterioro de la función renal, si bien se halló una vida media más larga en pacientes con un clearance de creatinina menor de 30 ml/min, no hubo acumulación de droga luego de la administración de dosis múltiples.

Estudios experimentales con ratas han demostrado que el candesartan ejerce efectos nefroprotectores. Se ha observado mejoría en la proteinuria y preservación de la estructura glomerular en ratas con diabetes luego de 12 semanas de tratamiento con el fármaco. Asimismo, la administración de candesartan a ratas con nefrectomía parcial demostró un efecto nefroprotector equivalente al del enalapril cuando las dosis fueron ajustadas para alcanzar niveles similares de presión arterial sistémica. De hecho, el efecto de reducción de la glomeruloesclerosis fue similar al del enalapril.

Se sabe que la inhibición farmacológica crónica de la óxido nítrico sintasa por análogos de la arginina da como resultado hipertensión grave, vasoconstricción renal, reducción de la tasa de filtración glomerular, proteinuria y glomeruloesclerosis. En este caso, la administración de candesartan previene la progresión de las lesiones vasculares intrarrenales y de la lesión renal inducidas por los análogos de la arginina.

Por otra parte, se han llevado a cabo varios estudios clínicos que apoyan la función nefroprotectora de candesartan. Un reciente ensayo aleatorizado a doble ciego que comparó la acción de candesartan con la de valsartan y losartan demostró que el primero logró inhibir casi completamente la vasoconstricción renal inducida por la administración de angiotensina II exógena, además de inhibir efectivamente el incremento de la fracción de filtración y de reducir significativamente la secreción de aldosterona, comparado con valsartan y losartan. Estos hallazgos coinciden con otros estudios que indican que candesartan ejerce un efecto antihipertensivo más potente que el de los otros dos fármacos.

Asimismo, en pacientes con hipertensión esencial, la administración de candesartan dio como resultado un incremento en el flujo plasmático renal sin producir cambios en la tasa de filtración glomerular, con la consecuente disminución de la fracción de filtración. En pacientes con diabetes tipo 2, la administración de candesartan generó una reducción de la presión sistólica y de la albuminuria.

Muchos pacientes con nefropatía diabética no logran alcanzar los objetivos establecidos para la presión arterial y presentan albuminuria persistentemente elevada a pesar del tratamiento con diversos agentes antihipertensivos, entre los que se incluyen los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA). Por lo tanto, la combinación de IECA con un ARA II ha sido sugerida para el tratamiento de los pacientes con diabetes e hipertensión. En modelos con animales, la combinación de un IECA con un antagonista de la angiotensina ha demostrado tener efectos nefroprotectores. Por su parte, varios estudios en seres humanos han investigado si es posible reducir la proteinuria con la combinación de ambos tipos de fármacos. Un estudio en el que se investigó la combinación de benazepril y valsartan en pacientes con nefropatía diabética demostró una reducción adicional de la proteinuria en los enfermos tratados con ambas drogas. Otro estudio en el que se investigó la combinación de lisinopril y candesartan arrojó resultados similares.

Nefropatía diabética y candesartan

Varios ensayos clínicos se han llevado a cabo para definir la dosificación óptima de candesartan en el tratamiento de la glomerulonefritis crónica. Claramente, el efecto de la droga es dependiente de la dosis: un estudio informó que la reducción de la proteinuria fue del 26% en pacientes tratados con 4 mg/día, mientras que ascendió al 35% en aquellos tratados con 8 mg/día.

Recientemente, un ensayo aleatorizado a doble ciego evaluó los efectos nefroprotectores a corto plazo con dosis crecientes de candesartan (8, 16 y 32 mg) en pacientes con diabetes tipo 2, hipertensión y nefropatía. La dosis de 16 mg resultó ser óptima para la nefroprotección. La reducción de la albuminuria fue significativamente mayor con 16 y 32 mg/día que con 8 mg/día, y no se observaron diferencias entre las dosis más altas. Sin embargo, las dosis mayores de 8 mg/día no mostraron cambios adicionales con respecto a la reducción de la presión arterial. Por lo tanto, los autores concluyen afirmando que se alcanzó una inhibición completa del sistema renina-angiotensina-aldosterona con la dosis más baja, pero que se requieren dosis más altas para lograr una reducción óptima de la microalbuminuria.

Asimismo, otros ensayos llevados a cabo en pacientes con proteinuria grave han sugerido que es posible alcanzar una reducción adicional de la proteinuria si se aumenta la dosis de candesartan más allá de la dosis máxima recomendada (32 mg/día), sin que esto genere una mayor incidencia de efectos adversos.

Por otra parte, cuatro ensayos clínicos investigaron la eficacia del candesartan en monoterapia para el tratamiento de pacientes con diabetes. El primero de ellos demostró que el tratamiento con 8 a 16 mg/día de candesartan por 12 semanas redujo la excreción de albúmina urinaria en pacientes con diabetes tipo 2, hipertensión leve y microalbuminuria. Un segundo estudio demostró una reducción significativa en la excreción de albúmina urinaria en pacientes con hipertensión y nefropatía diabética luego de 52 semanas de tratamiento con 16 mg/día de la droga. Un tercer estudio, del que participaron pacientes con diabetes tipo 2, hipertensión y microalbuminuria, comparó los efectos del tratamiento con candesartan y los de lisinopril. En este caso, se demostró una reducción tanto en la presión arterial como en la relación albúmina/creatinina urinaria luego de 24 semanas de tratamiento con 16 mg/día de candesartan, efecto que fue equivalente al hallado con 20 mg/día de lisinopril. Sin embargo, el lisinopril, a diferencia del candesartan, disminuyó la tasa de filtración glomerular. Por último, un ensayo comparó el efecto de 16 mg/día de candesartan con 25 mg/día de captopril en pacientes con diabetes tipo 1 que no presentaban microalbuminuria; en este caso, candesartan logró un aumento significativo del flujo plasmático renal sin modificaciones importantes sobre la tasa de filtración glomerular.

Varios estudios demostraron que la adición de un ARA II a un IECA conduce a una mayor reducción de la presión arterial y de la excreción de albúmina urinaria. De hecho, un ensayo llevado a cabo en pacientes con diabetes tipo 2, hipertensión y microalbuminuria demostró que la adición de 16 mg/día de candesartan al tratamiento con 20 mg de lisinopril da como resultado una reducción más efectiva de la presión arterial y de la relación albúmina/creatinina. La combinación de estas dos drogas también ha demostrado ser efectiva en pacientes con nefropatías no diabéticas. Asimismo, otro estudio informó que la adición de 8 mg/día de candesartan al tratamiento antihipertensivo previo en pacientes con nefropatía diabética produjo una disminución de la albuminuria y de la presión arterial, efectos que fueron obtenidos a pesar de que estos pacientes mantenían una alta ingesta de sal en la dieta.

Tolerancia del tratamiento con candesartan

El candesartan ha demostrado ser un fármaco bien tolerado en determinados grupos de pacientes, como en aquellos que padecen diabetes, enfermedad pulmonar o insuficiencia cardíaca. Específicamente, el tratamiento de pacientes con diabetes e hipertensión suele ser bien tolerado y no presenta efectos adversos de importancia, hiperpotasemia o hipotensión, ni siquiera cuando se lo combina con IECA.

Algunos estudios han informado un leve descenso en la hemoglobina que tendría relación con un efecto directo ejercido por los

ARA II sobre la estimulación de la eritropoyetina. Asimismo, se ha encontrado una leve disminución independiente de la dosis en la tasa de filtración glomerular durante el tratamiento con candesartan, lo cual tendría relación con un efecto hemodinámico reversible asociado con la disminución de la presión arterial. Por último, un estudio controlado con placebo demostró que el tratamiento con candesartan durante 12 semanas no afectó la glucemia ni el perfil lipídico en pacientes con diabetes tipo 2 estable e hipertensión leve.

Conclusión

El principal objetivo de la terapia con ARA II en pacientes con diabetes e hipertensión es prevenir o retrasar la progresión de la nefropatía. Los resultados de muchos ensayos clínicos y experimentales indican que el bloqueo de los receptores AT1 retrasa el deterioro de la tasa de filtración glomerular y la glomerulosclerosis en pacientes con nefropatía diabética.

Estudios amplios con losartan e irbesartan han demostrado claramente el efecto que tienen los ARA II sobre la nefropatía de los pacientes con diabetes. Un estudio a gran escala, que investigó la administración de losartan como terapia adicional al tratamiento convencional en comparación con placebo, ha demostrado un beneficio renal significativo en el grupo tratado con el fármaco durante un período de 3.4 años. El irbesartan demostró tener un efecto beneficioso dependiente de la dosis en la nefropatía diabética, así como una reducción significativa en los resultados renales adversos en pacientes tratados con este fármaco comparado con amlodipina luego de tres años de tratamiento.

Las normativas actuales sugieren que los pacientes con diabetes y enfermedad renal deben ser tratados con ARA II. El efecto nefroprotector hallado con el candesartan y con otros ARA II, el cual es independiente del efecto sobre la presión arterial, estaría

indicando una acción intrarrenal para esta clase de fármacos, así como un papel importante de los receptores AT1 en la patogénesis de la nefropatía diabética. El bloqueo específico del sistema renina-angiotensina-aldosterona a nivel de estos receptores da como resultado una inhibición del efecto proliferativo y profibrótico de la angiotensina II, el cual parecería mediar algunos de los efectos perjudiciales de la hiperglucemia en el riñón.

Por último, si bien la presente revisión se centra en estudios clínicos y experimentales sobre candesartan, las propiedades nefroprotectoras también han sido halladas con otros ARA II, lo que sugiere un "efecto de clase" respecto de la nefroprotección para este tipo de drogas. De todos modos, el candesartan parece ser uno de los tratamientos más eficaces en pacientes con diabetes y enfermedad renal.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2011
www.siicsalud.com

Acceda a este artículo en siicsalud	
	Código Respuesta Rápida <i>(Quick Response Code, QR)</i>
	Datos adicionales del autor, palabras clave, patrocinio, conflictos de interés, especialidades médicas, autoevaluación. www.siicsalud.com/dato/resic.php/125899

Observan Beneficios Vasculares del Candesartan en Pacientes Diabéticos de Forma Independiente de su Acción Antihipertensiva

Resumen objetivo elaborado

por el Comité de Redacción Científica de SIIC en base al artículo

Angiotensin II Type-I Receptor Blocker, Candesartan, Improves Brachial-Ankle Pulse Wave velocity Independent of Its Blood Pressure Lowering Effects in Type 2 Diabetes Patients

de los autores

Ishii H, Tsukada T, Yoshida M

integrantes de

Tokio Medical and Dental University, Tokio, Japón; Tamananbu Regional Hospital, Tama, Japón

El artículo original, compuesto por 6 páginas, fue editado por

Internal Medicine

47(23):2013-2018, Dic 2008

En pacientes con diabetes tipo 2, el candesartan parece vincularse con efectos beneficiosos en términos de la reducción de los valores de hemoglobina glucosilada y de la velocidad de la onda de pulso en forma independiente de su acción antihipertensiva.

Introducción

La diabetes es una enfermedad que se manifiesta por la presencia de lesiones en diversos lechos vasculares, las cuales determinan el pronóstico del paciente. Si bien la aterosclerosis no es un proceso específico de la diabetes, se la considera la complicación asociada con mayores índices de mortalidad. Asimismo, la asociación entre diabetes e hipertensión arterial se vincula con una aceleración de la evolución de la aterosclerosis.

Se reconoce la presencia de activación del sistema renina-angiotensina en el contexto de la diabetes y de la patogenia de la aterosclerosis. Se señala que ciertos biomarcadores relacionados con la inflamación, como la proteína C-reactiva de alta sensibilidad (PCRas) y la interleuquina 6 (IL-6) se incrementan en las personas con enfermedad cardiovascular. Asimismo, en presencia de aterosclerosis, se describe en las células endoteliales una mayor expresión de selectina E y moléculas de adhesión intercelular tipo 1 (ICAM-1) y de adhesión celular vascular (VCAM-1). De acuerdo con datos de estudios previos, el uso de antagonistas de los receptores de angiotensina II de tipo 1 (ARA-II) se asocia con una reducción de los eventos cardiovasculares. Si bien la actividad antiinflamatoria de estos fármacos se ha mencionado con anterioridad, no se conocen con exactitud los mecanismos involucrados en ese efecto.

Por otra parte, los antagonistas de los canales de calcio (ACC) se utilizan con frecuencia en el tratamiento de la hipertensión arterial. En el estudio CASE-J se verificó que, si bien los ACC se asociaban con un mayor descenso de la mortalidad temprana en comparación con los ARA-II, resultaban menos eficaces para disminuir la tasa de mortalidad hacia los 18 meses del inicio del tratamiento. Dado que el nivel de reducción de la presión arterial fue similar para ambos grupos de fármacos, se postuló que los ARA-II se asociaban con efectos sobre la aterosclerosis que eran independientes de su acción antihipertensiva.

En el presente análisis, se presentan los resultados de la comparación entre los efectos sobre la aterosclerosis de los ACC o los ARA-II en sujetos con diabetes, mediante métodos no invasivos.

Pacientes y métodos

Formaron parte del estudio 22 participantes con diabetes tipo 2 e hipertensión arterial, sin uso previo de medicación antihipertensiva. Se incluyeron pacientes con retinopatía ausente o simple, albumi-

nuria inferior a 300 mg/g de creatinina y ausencia de neuropatía sintomática.

Se dividió de forma aleatoria a los enfermos para recibir ya sea un ARA-II (8 mg de candesartan; n = 11) o bien un ACC (5 mg de amlodipina [n = 6] o 40 mg de nifedipina [n = 5]), con seguimiento durante 90 días sin modificaciones de la terapia antihipertensiva.

En todos los participantes se evaluaron las concentraciones de PCRas, VCAM-1, IL-6 y hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}) al comienzo del estudio y después de 90 días de tratamiento. Del mismo modo, se efectuó la determinación de la velocidad de la onda de pulso braquial y del tobillo (VOP-TB) y del índice tobillo/brazo.

Todos los datos reunidos se procesaron con pruebas estadísticas y se definió como significativo un valor de $p < 0.05$.

Resultados

Los autores manifiestan que no se observaron diferencias en la edad, el índice de masa corporal y los parámetros de control de la diabetes (glucemia en ayunas, HbA_{1c}) entre los grupos que recibieron ARA-II o ACC. Los cambios en la presión arterial sistólica y diastólica no difirieron entre ambas cohortes.

Según mencionan los expertos, la VOP-TB se incrementó en una proporción significativamente mayor entre los participantes que emplearon candesartan en comparación con aquellos que utilizaron un ACC (-636.64 ± 383.91 cm/s contra -172.99 ± 150.87 cm/s, en el mismo orden; $p < 0.05$). Esta diferencia de significación estadística en términos de la VOP-TB se observó tanto para la amlodipina como para la nifedipina.

Por otra parte, la terapia con candesartan se asoció con una tendencia a la reducción de los niveles de PCRas en comparación con el tratamiento con un ACC ($-1\ 784.00 \pm 1\ 632.02$ mg/ml contra $-535.00 \pm 1\ 005.85$ mg/ml, respectivamente; $p = 0.095$). Se describieron resultados similares en relación con la concentración de IL-6 (-1.2 ± 1.12 pm/ml en comparación con 0.93 ± 2.20 pm/ml, en el mismo orden; $p = 0.09$). No se observaron cambios significativos en términos de la disminución de los niveles de VCAM-1 ($p = 0.22$).

El estudio se complementó con un modelo de adhesión celular *in vitro*. En esta experiencia, se incubó un cultivo de células endoteliales de la vena umbilical humana (HUVEC) con 5 ng/ml de factor de necrosis tumoral alfa tanto en presencia como en ausencia de candesartan. Según expresan los investigadores, la exposición

a este ARA-II se correlacionó con la inhibición de la adhesión de monocitos a las HUVEC activadas en el medio de cultivo ($p < 0.01$).

Si bien la terapia utilizada para la diabetes no se modificó durante el período de análisis, en los individuos que recibieron tratamiento antihipertensivo con candesartan se comprobó una reducción de los niveles de HbA_{1c} en comparación con aquellos sujetos tratados con ACC ($p = 0.12$). Esta diferencia alcanzó niveles de significación estadística cuando se comparó a la terapia con candesartan con el tratamiento con nifedipina ($-1.10\% \pm 1.15\%$ contra $0.4\% \pm 0.26\%$, respectivamente; $p < 0.05$).

Discusión y conclusiones

Los pacientes con diabetes suelen evolucionar con aterosclerosis y eventos cardiovasculares. La VOP-TB constituye una herramienta de bajo costo y no invasiva para evaluar la elasticidad de la pared vascular y la progresión de la aterosclerosis. De acuerdo con los resultados de modelos previos, se reconoce una asociación entre los valores de la VOP-TB y las tasas de eventos cardiovasculares, accidente cerebrovascular y mortalidad por causa cardiovascular. Se advierte que, dado que la presión arterial puede modificar los valores de VOP-TB, se requiere un control apareado de ambos parámetros, como se llevó a cabo en este modelo de análisis.

De acuerdo con los datos obtenidos, la terapia con candesartan se vinculó con una mayor reducción de la VOP-TB en los pacientes diabéticos en comparación con el tratamiento con un ACC. Por otra parte, en ensayos previos con animales, se había señalado que tanto el candesartan como la amlodipina lograban una disminución comparable de la presión arterial sistólica sin modificaciones de los niveles de colesterol. No obstante, la proporción relativa de áreas con aterosclerosis en la aorta torácica se había reducido de forma significativa sólo con el uso de candesartan. Los resultados logrados en el presente ensayo coinciden con las conclusiones de estos estudios anteriores, ya que la administración de candesartan se vinculó con una reducción de la aterosclerosis no vinculada con el efecto antihipertensivo de este ARA-II. Los autores postulan como uno de los motivos de esta acción el restablecimiento de la función endotelial.

Además, se describió una tendencia a la disminución de la concentración de los biomarcadores de inflamación. De todos modos, en este ensayo no se describieron diferencias de significación en estas moléculas en función de la terapia con ARA-II o ACC. En estudios previos con animales, se ha señalado que, a diferencia de la amlodipina, el candesartan se vinculaba con la inhibición de genes

que expresaban moléculas inflamatorias. Los resultados del presente modelo de adhesión *in vitro* parecen coincidir con esas experiencias previas, si bien en este protocolo el reducido número de participantes constituye un factor limitante para el análisis.

De la misma forma, se dispone de distintos informes previos en los cuales se propone un vínculo entre la rigidez arterial y la inflamación, así como entre la reducción de la VOP y la disminución de la PCRas de modo independiente de la presión arterial. Si bien en los datos del presente estudio parece observarse una tendencia a la mejoría de los parámetros inflamatorios en el contexto de la reducción de la VOP, esta asociación no es suficiente para definir una correlación entre ambas variables, si bien algunos estudios avalan esta relación.

Se destaca que el tratamiento con candesartan se vinculó con un descenso de los niveles de HbA_{1c} . La angiotensina II provoca inhibición de las vías de señalización de la insulina por medio de sus efectos antagónicos sobre la fosforilación del sustrato tipo 1 del receptor insulínico (IRS-1), así como un incremento de los niveles de estrés oxidativo. La administración de ARA-II impide estas reacciones y optimiza las vías de señalización de la insulina. Tanto en el estudio VALUE como en el ensayo CASE-J se describió que la terapia con candesartan se relacionaba con una menor incidencia de diabetes en comparación con el tratamiento con ACC.

En consecuencia, los autores concluyen señalando que los ARA-II podrían constituir una terapia de primera elección no sólo en los sujetos con nefropatía diabética, sino también en aquellos con macroangiopatía asociada con la enfermedad.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2011
www.siicsalud.com

Acceda a este artículo en siicsalud



Código Respuesta Rápida
(Quick Response Code, QR)

Datos adicionales de los autores, palabras clave, patrocinio, conflictos de interés, especialidades médicas, autoevaluación.
www.siicsalud.com/dato/resiic.php/125900



Sociedad Iberoamericana de
Información Científica (SIIC)

Rosa María Hermite
Directora PEMC-SIIC

SIIC, Consejo de Dirección:
Edificio Calmer, Avda. Belgrano
430 (C1092AAR),
Buenos Aires, Argentina
Tel.: +54 11 4342 4901
comunicaciones@siicsalud.com
www.siic.info

Los textos de Acontecimientos Terapéuticos (AT) fueron seleccionados de la base de datos SIIC Data Bases por Abbott Laboratories México.

Los artículos de AT fueron resumidos objetivamente por el Comité de Redacción Científica de SIIC. El contenido de AT es responsabilidad de los autores que escribieron los textos originales. Los médicos redactores no emiten opiniones o comentarios sobre los artículos que escriben. Prohibida la reproducción total o parcial por cualquier medio o soporte editorial sin previa autorización expresa de SIIC. Impreso en México, noviembre de 2011. Colección Acontecimientos Terapéuticos (AT), Registro Nacional de la Propiedad Intelectual en trámite. Hecho el depósito que establece la Ley N° 11.723.