



# ¿ QUÉ ES MEJOR, EL BLOQUEO DUAL DEL SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA O EL INCREMENTO DE DOSIS ?

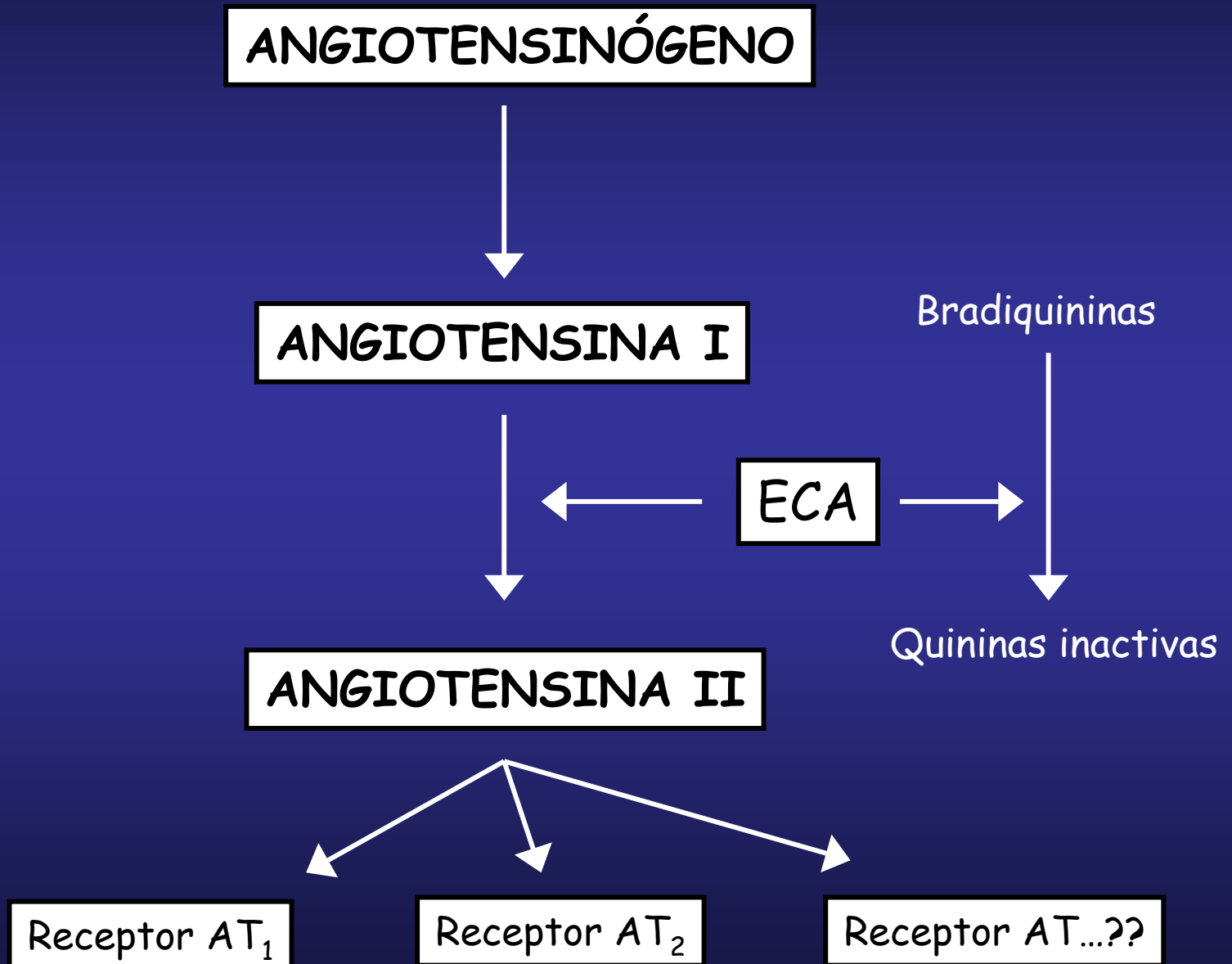
**Cristina Sierra**

*Unidad de Hipertensión Arterial  
Hospital Clínico de Barcelona*

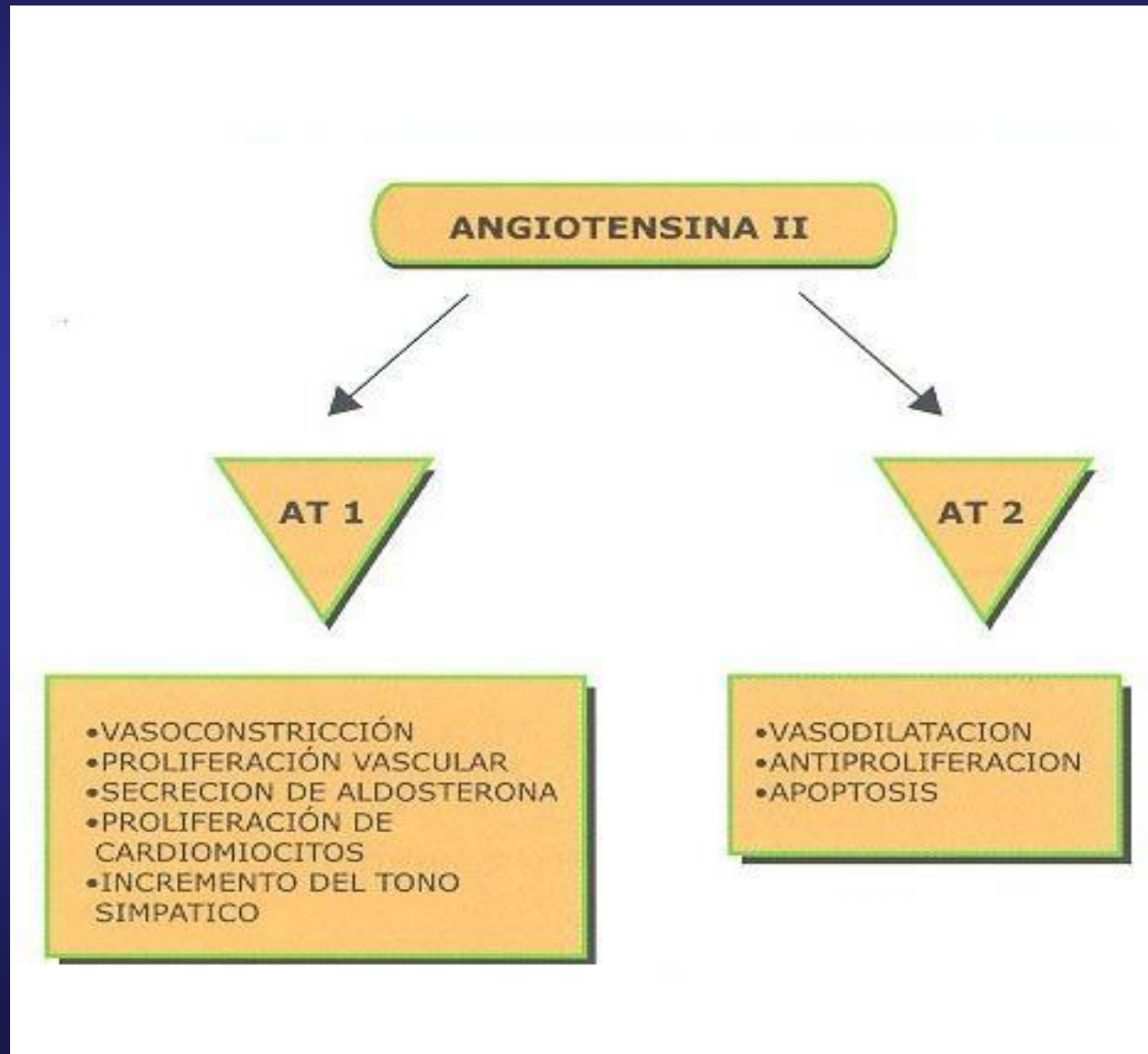


III Reunión de Riesgo Cardiovascular  
Zaragoza 19-21 Abril 2007

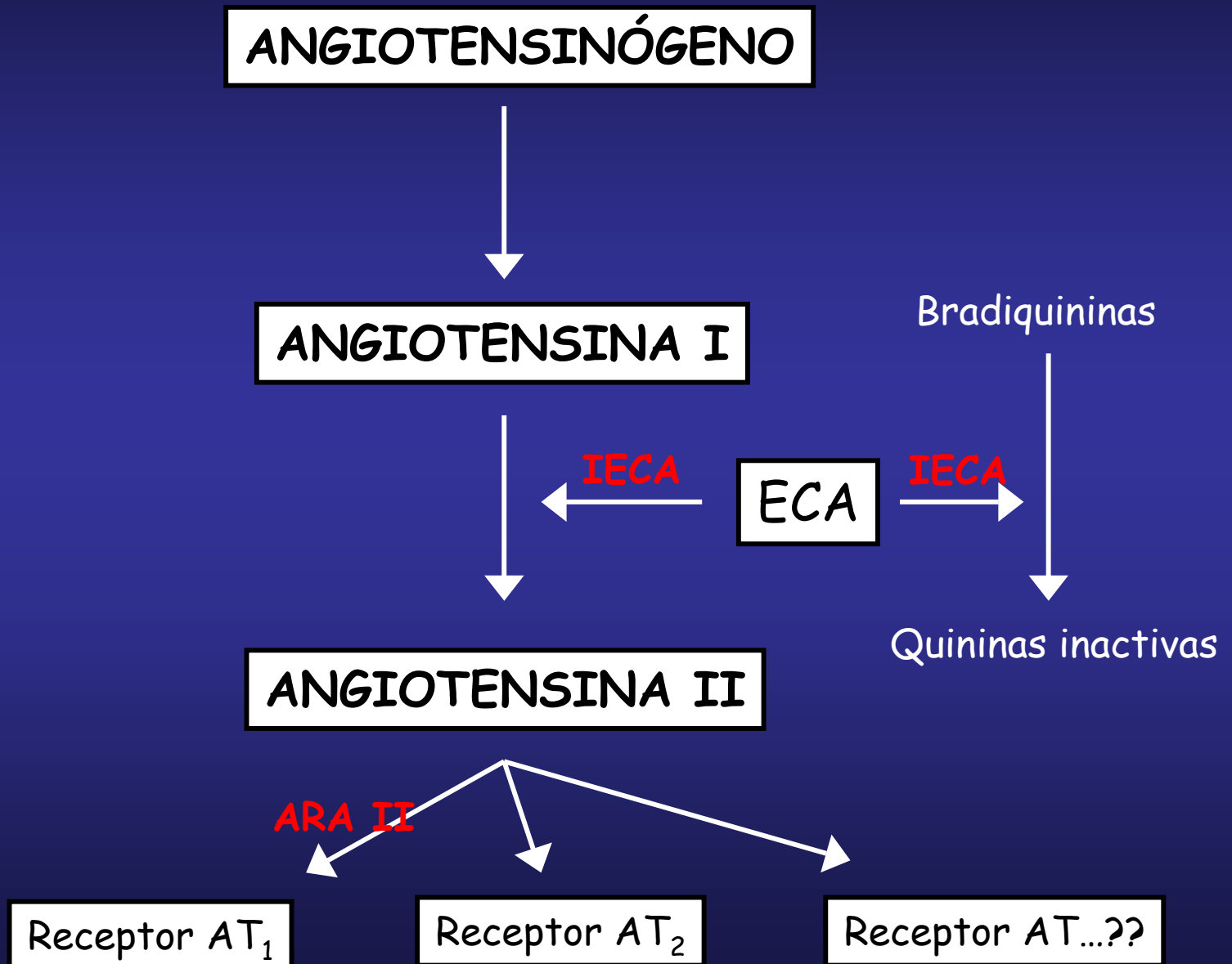
# Sistema Renina-Angiotensina



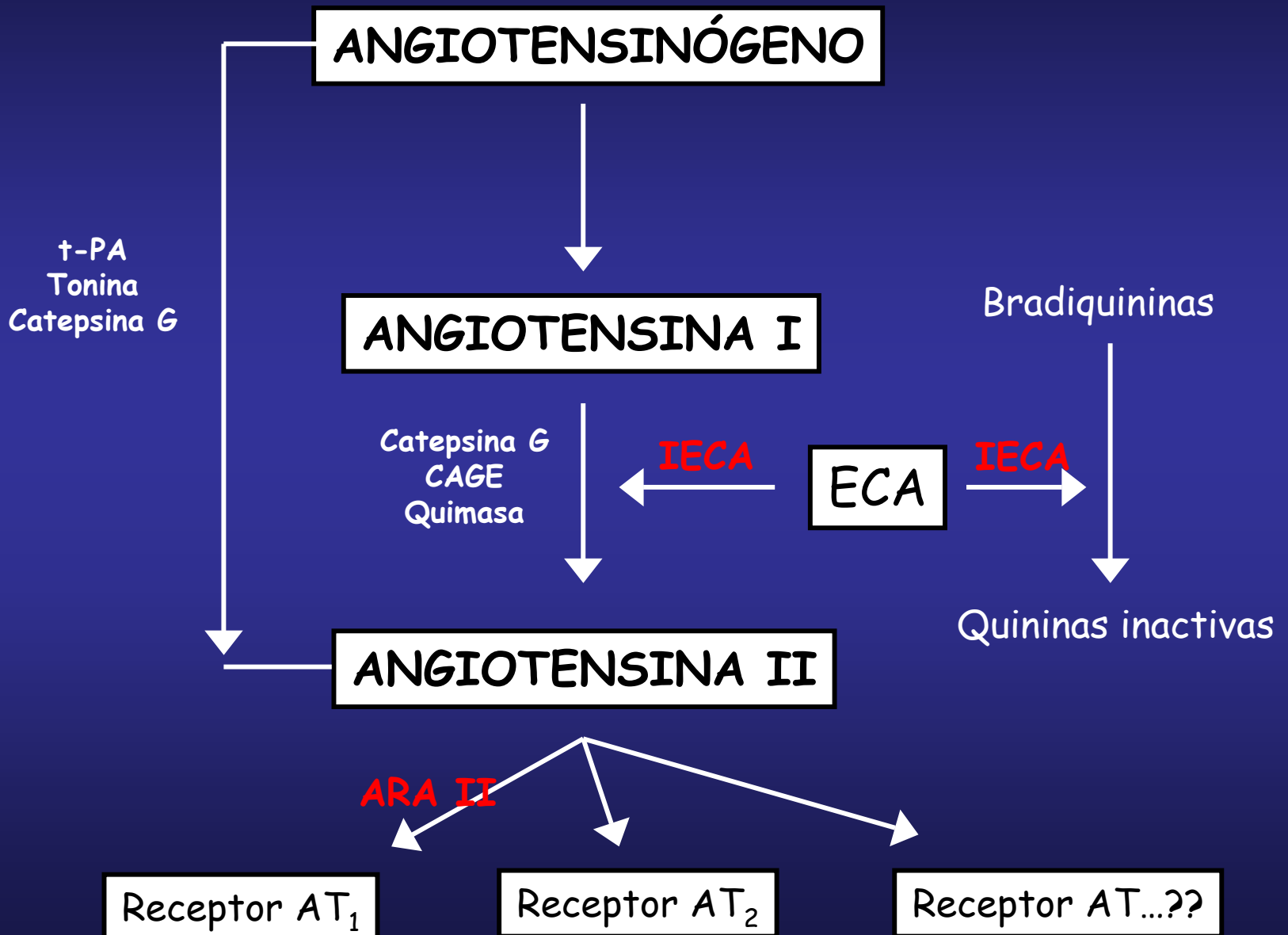
# Funciones de los receptores tipo 1 (AT1) y tipo 2 (AT2) de la ANGIOTENSINA II



# Sistema Renina-Angiotensina



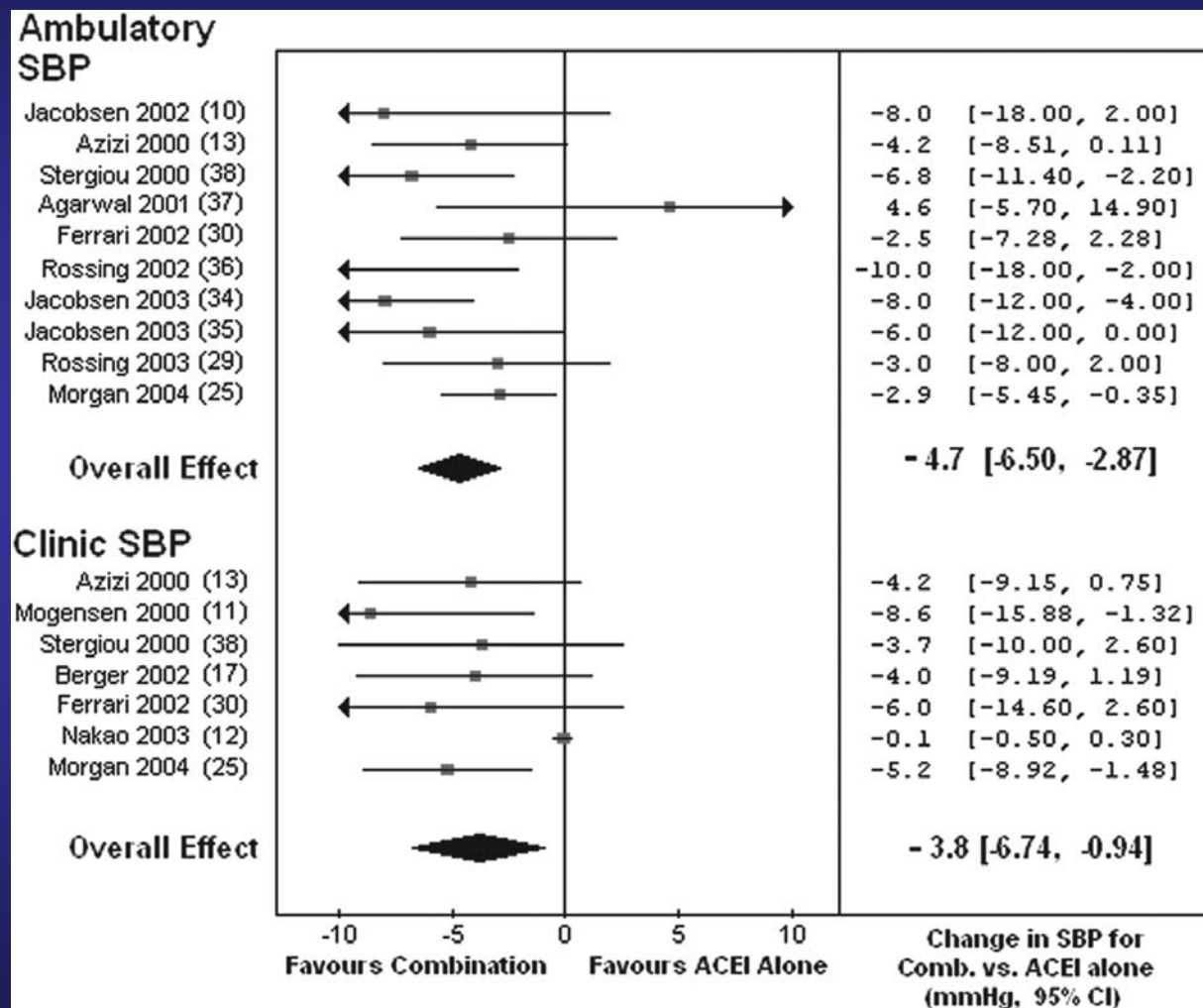
# Sistema Renina-Angiotensina



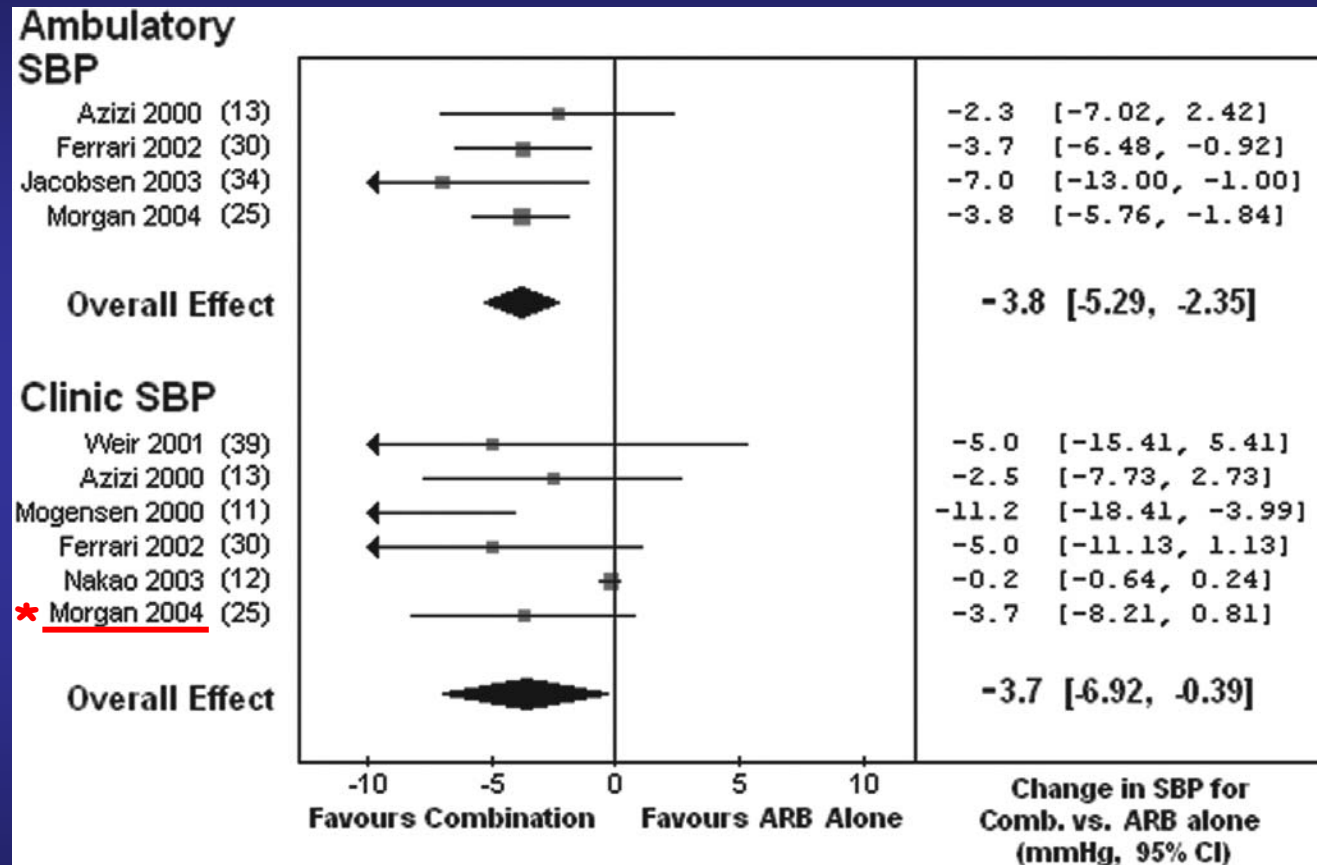
# "Base fisiopatológica" del bloqueo dual del SRA

- "Fenómeno de escape" : Generación de angiotensina II por vías enzimáticas no dependientes de ECA
  - Tratamiento prolongado con IECA
  - Especialmente relevante en miocardio disfuncionante, riñón o grandes arterias de resistencia
- Situaciones con  $\uparrow$  estrés oxidativo, aterogénesis, diabetes mellitus: mayor activación de enzimas no dependientes-ECA
- ARA II: cuando se bloquea el receptor  $\rightarrow \uparrow$  la angiotensina II circulante y:
  - **Compite con el ARA por su unión al receptor** (ARA II acción prolongada: evitar que quede expuesto el receptor  $AT_1$  en determinados intervalos del día)
  - **Efectos deletéreos a través de vías diferentes del receptor  $AT_1$**

# Efecto del bloqueo dual vs IECA en monoterapia sobre la presión arterial sistólica



# Efecto del bloqueo dual vs ARA II en monoterapia sobre la presión arterial sistólica



\* (Candesartán 16 + Lisinopril 20) si mayor ↓ BP que (Lis 20), pero NO que (Lis 40) o (Cande 16 ó 32)



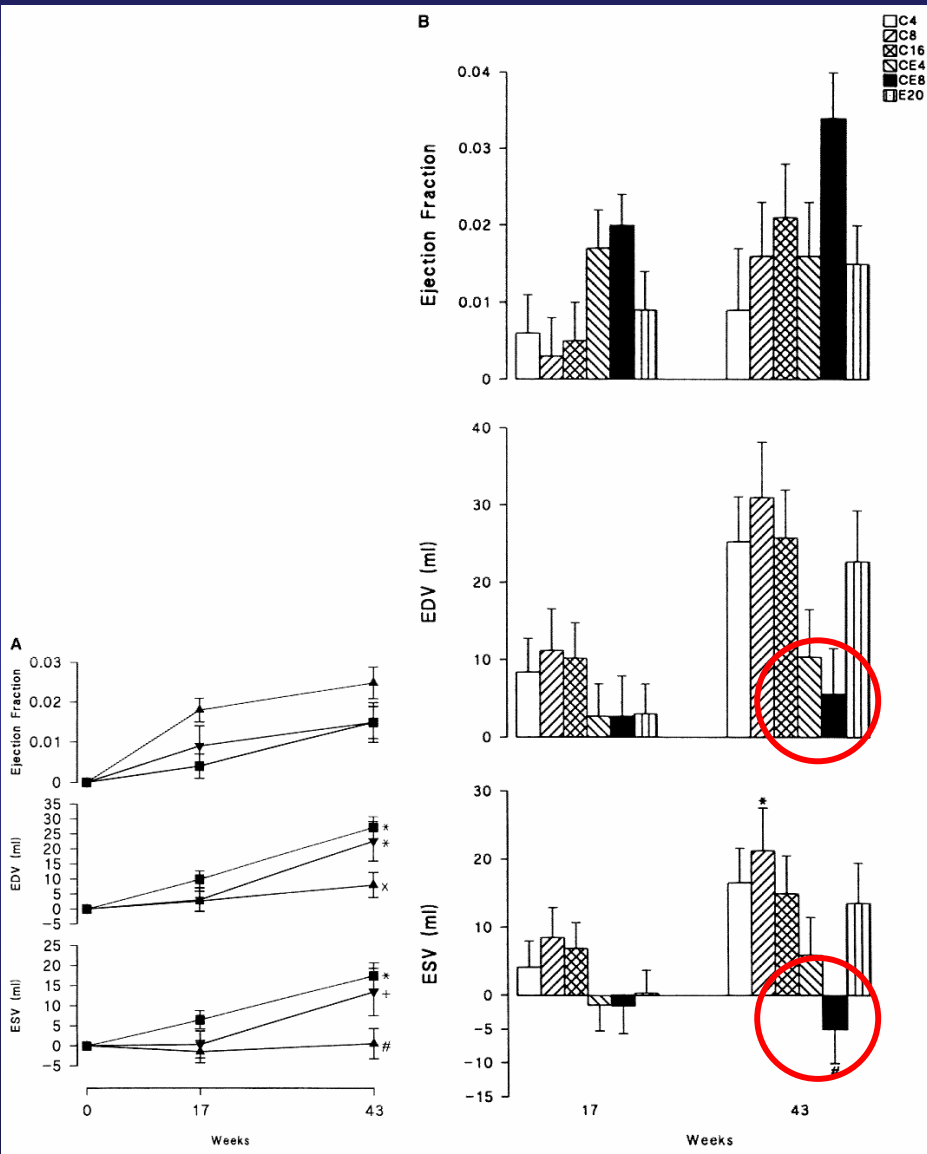
# Efecto del bloqueo dual del SRA en la Insuficiencia Cardíaca

## Estudio RESOLVD

768 pacientes con IC crónica (FE<40%)  
(NYHA II-IV)

Candesartán (4, 8, ó 16mg) vs  
Enalapril (20mg) vs  
Candesartán (4 ó 8mg) + Enalapril (20mg)

Seguimiento 47 semanas



\* Menor incremento del volumen al final de la sístole y al final de la diástole (P<0.01)

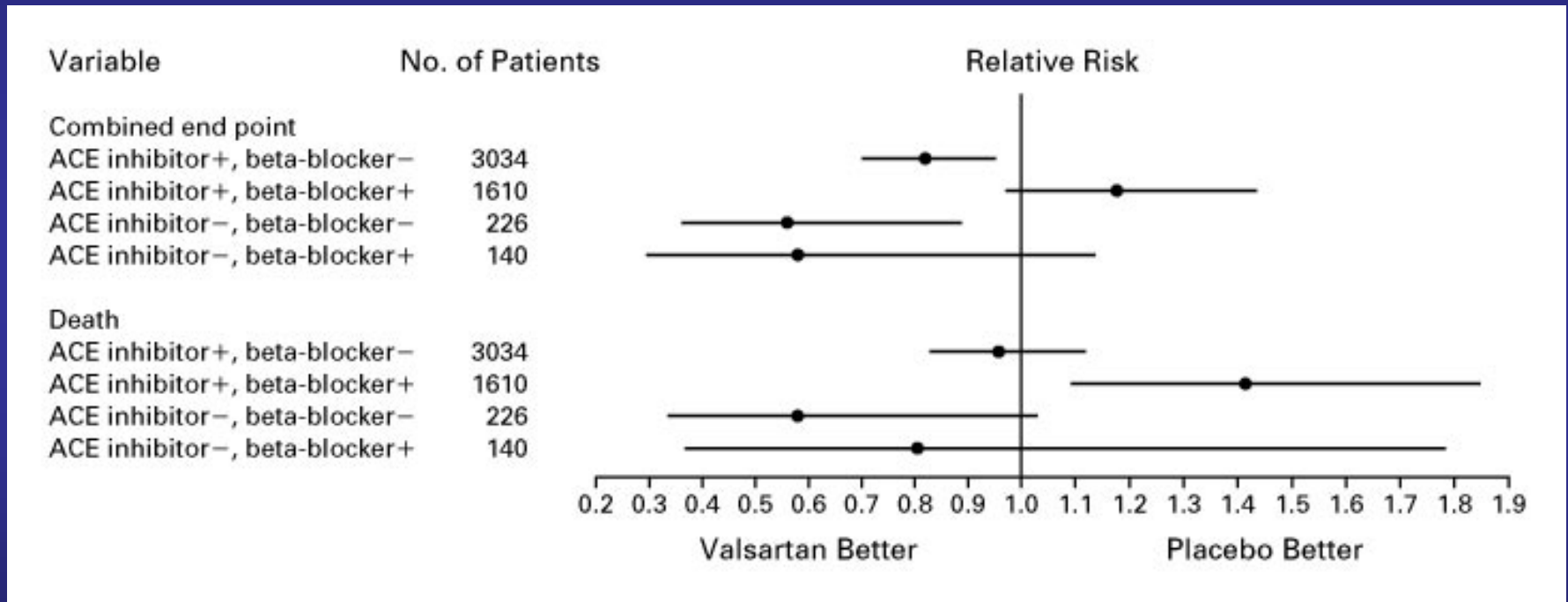
\* Mayor reducción de la PA (P<0.05)

\* Reducción niveles de aldosterona (P<0.05)

# Efecto del bloqueo dual del SRA en la Insuficiencia Cardíaca

## Estudio ValHeFT : Objetivos Primarios

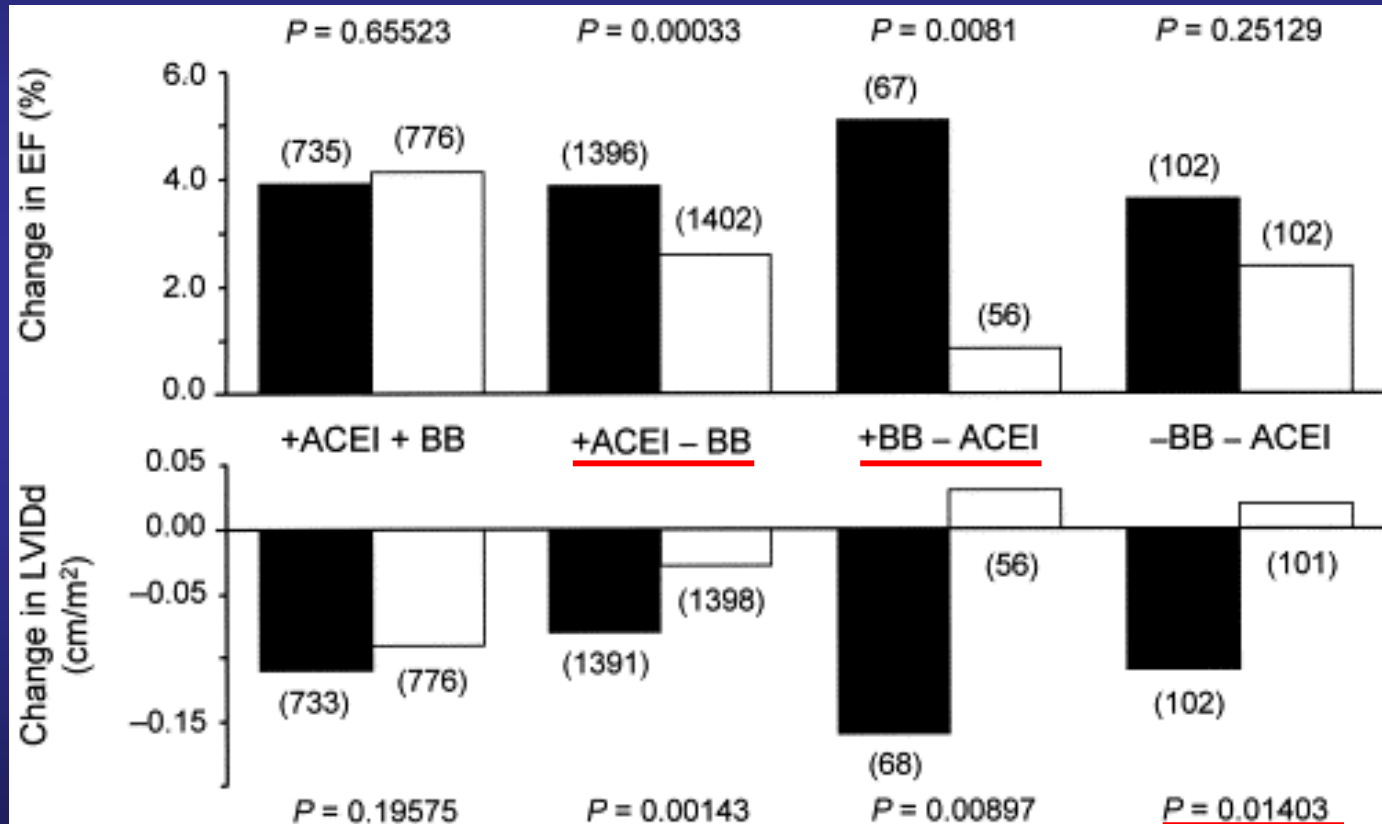
(n=5.010; NYHA II-IV y FE<40)



Valsartan: 160mg/12h vs placebo añadido a terapia standard  
Seguimiento 22,4 meses

# Efecto del bloqueo dual del SRA en la Insuficiencia Cardíaca

## Estudio ValHeFT: Objetivos Secundarios

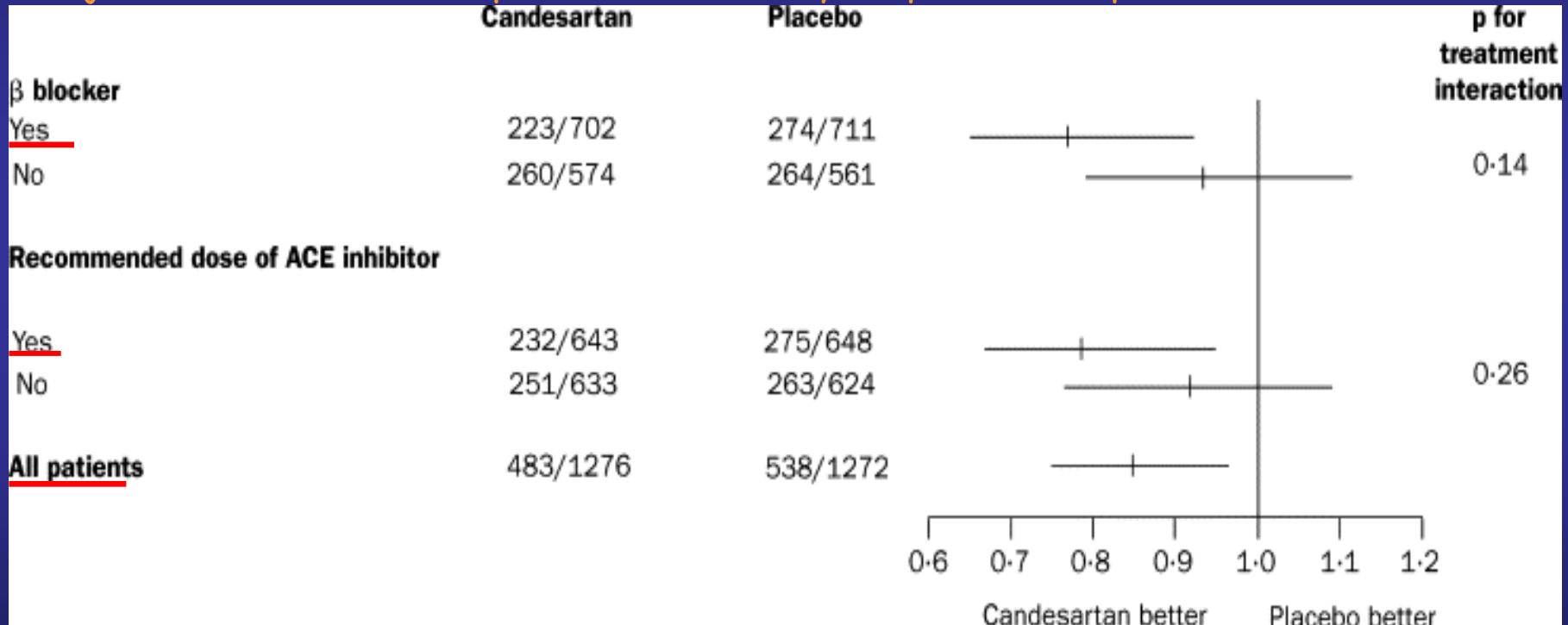


# Efecto del bloqueo dual del SRA en la Insuficiencia Cardíaca

## Estudio CHARM-Added

(n=2.548; NYHA II-IV y FE<40%)

Objetivo 1<sup>ario</sup>: variable compuesta: muerte CV y hospitalización por IC

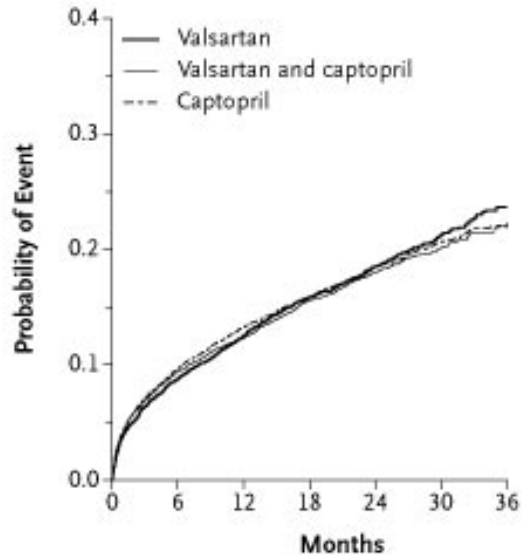


Candesartán 32mg vs placebo añadido a terapia standard  
Seguimiento 41 meses

# Efecto del bloqueo dual del SRA en el IAM complicado con Disfunción Sistólica VI o IC

Estudio VALIANT (n=14.703)

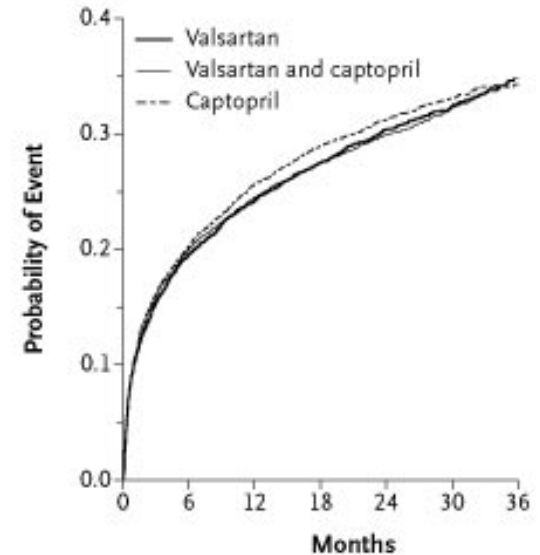
**A** Death from Any Cause



No. at Risk

Valsartan	4909	4464	4272	4007	2648	1437	357
Valsartan and captopril	4885	4414	4265	3994	2648	1435	382
Captopril	4909	4428	4241	4018	2635	1432	364

**B** Combined Cardiovascular End Point



No. at Risk

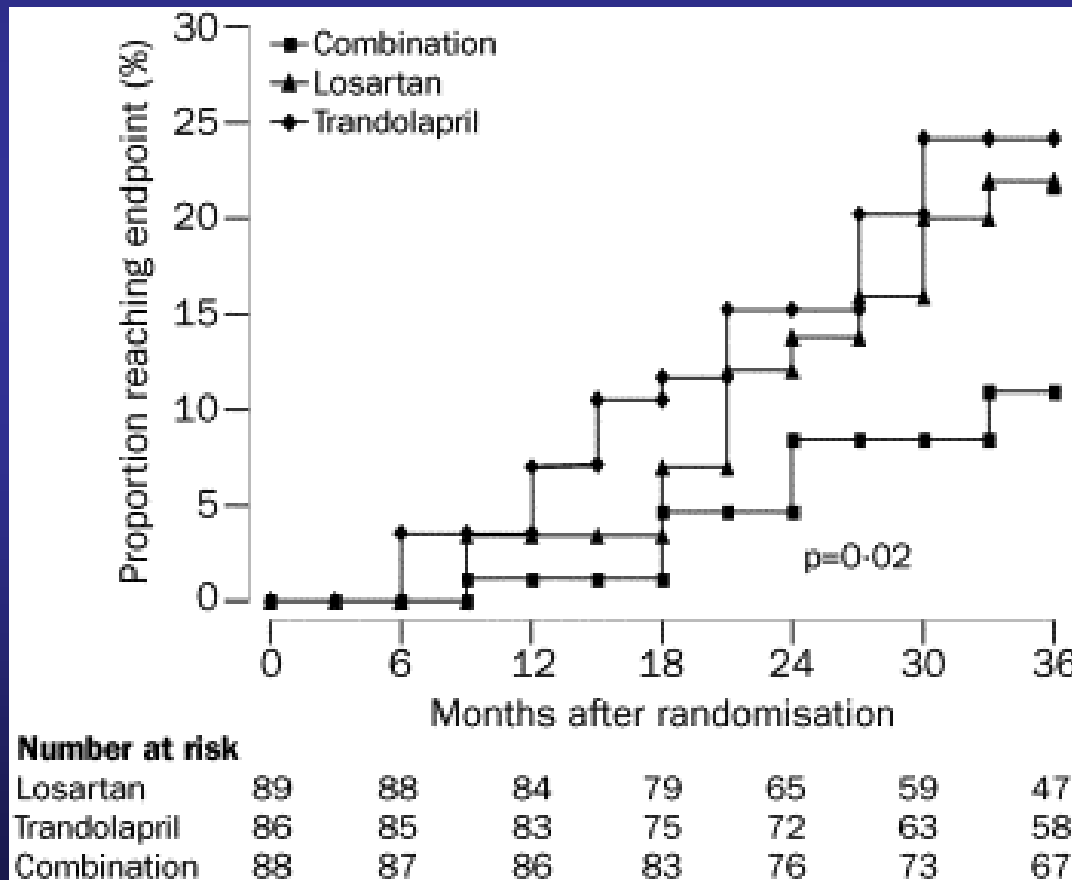
Valsartan	4909	3921	3667	3391	2188	1204	290
Valsartan and captopril	4885	3887	3646	3391	2221	1185	313
Captopril	4909	3896	3610	3355	2155	1148	295

Valsartan 160 mg/12h vs  
Captopril 50 mg/8h vs  
Val (80mg/12) + CPT  
Seguimiento 24,7 meses

# Bloqueo dual del SRA y Nefroprotección

Estudio COOPERATE (n=263; Seguimiento 3 años)

Nefropatía NO diabética, proteinuria >3g y FG=20-70ml/min/1,73m<sup>2</sup>



Objetivo 1<sup>ario</sup>:  
doblar creatinina sérica o  
E.R.Terminal

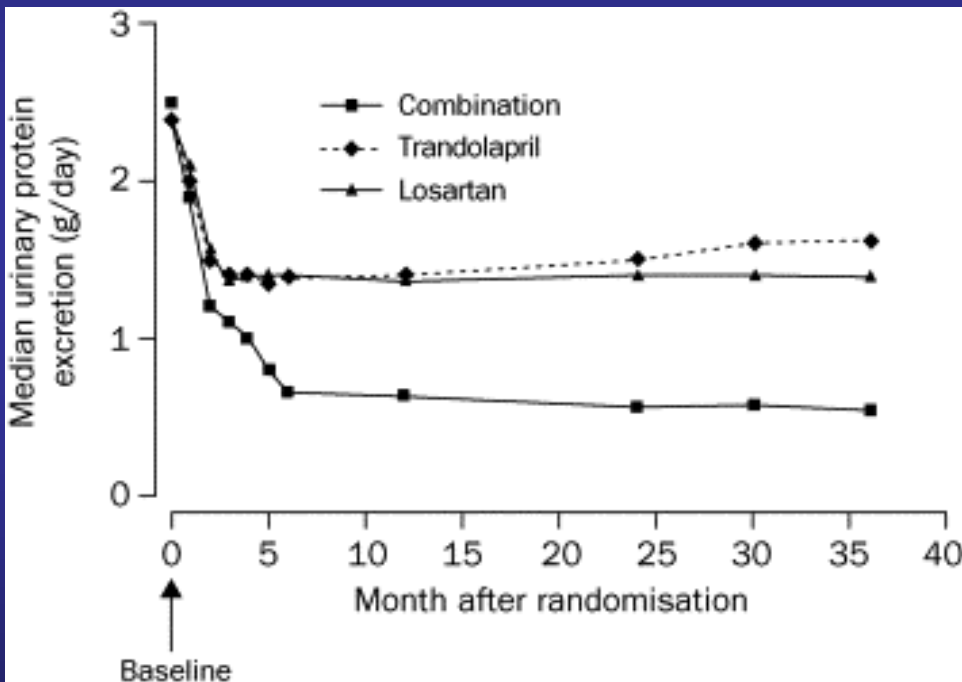
Losartán: 100 mg/día vs  
Trandolapril 3 mg/día vs  
Los + Trn (dosis equiv)

# Bloqueo dual del SRA y Nefroprotección

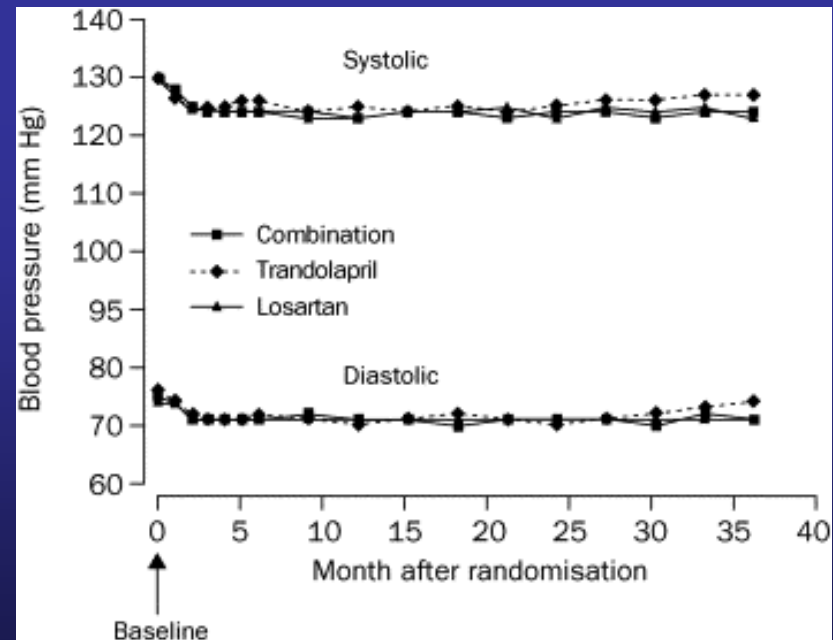
## Estudio COOPERATE

### Objetivo 2<sup>ario</sup>:

Reducción de proteinuria



### Presión arterial



# Bloqueo dual del SRA y Nefroprotección

## Estudio CALM (n=199)

Pacientes con DM-2, Hipertensos y Microalbuminuria  
Seguimiento 24 semanas

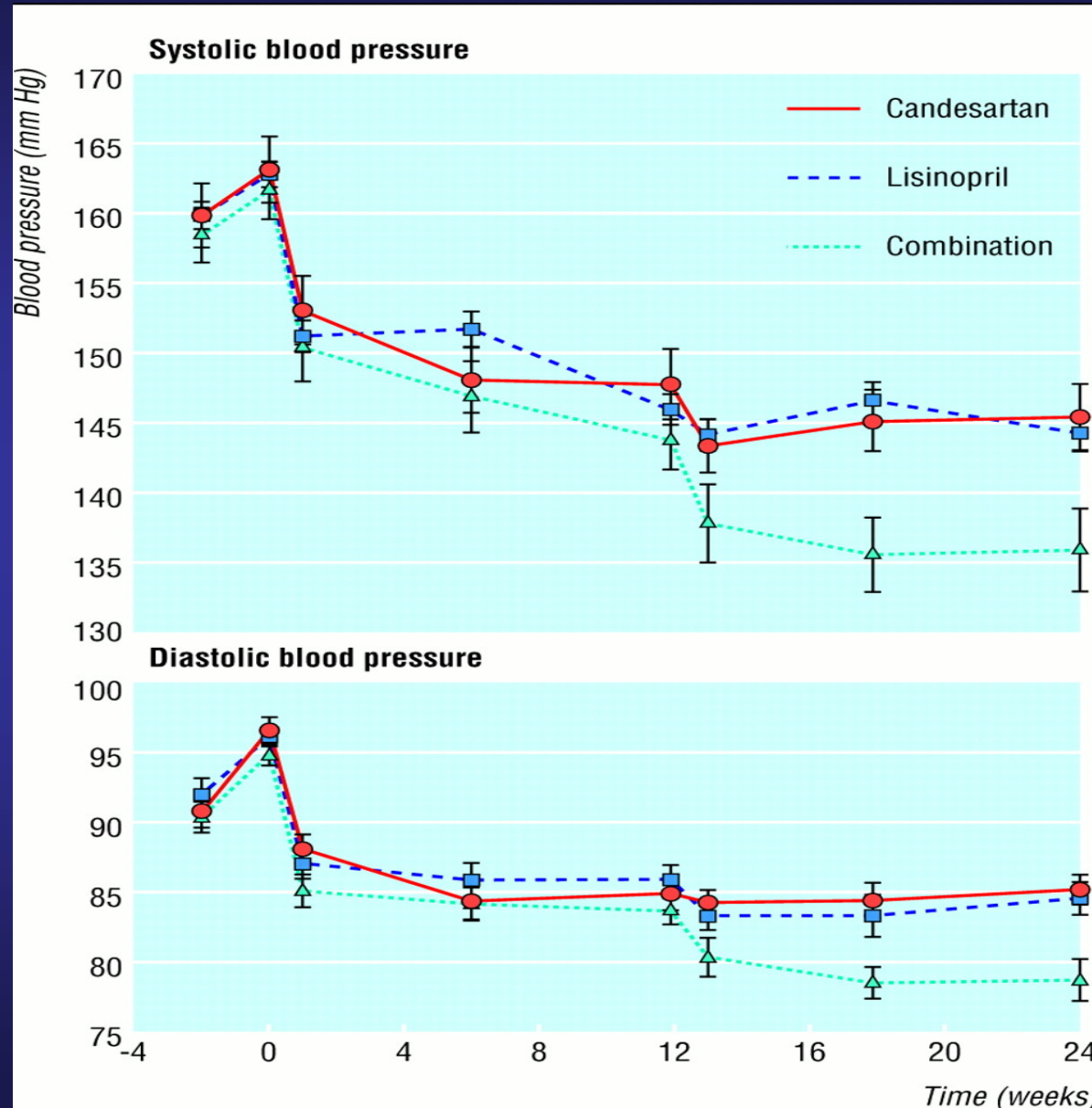
### Comparación frente a basal

	Candesartán (16 mg)	Lisinopril (20 mg)	Combinación	Combinación vs Candesartán	Combinación vs Lisinopril
↓ Cociente Albumina/c reatinina (%)	<b>24</b> (0 - 43);  P=0.05	<b>39</b> (20 - 54);  <u>P&lt;0.001</u>	<b>50</b> (36 - 61);  <u>P&lt;0.001</u>	<b>34</b> (3 - 55);  P=0.04	<b>18</b> (-20 a 44);  P>0.20



# Bloqueo dual del SRA y Nefroprotección

## Estudio CALM



Diferencias en la reducción de la PA al final del estudio en favor de la combinación

# Bloqueo dual del SRA y Nefroprotección en Diabéticos tipo 1

- < 100 pacientes evaluados
- Seguimiento máximo de 8 semanas
- Nefropatía diabética en fase de proteinuria
- Comparar asociación Irbesartán (300mg) y Valsartán (80mg) con diversos IECA en distintas dosis (CPT:100mg; ENL:20mg y 40mg; LIS:20mg; Benazepril 20mg)
- BLOQUEO DUAL:
  - ↓ adicional de proteinuria (25%) comparado con IECA a dosis máxima
  - ↓ adicional de proteinuria (37-43%) comparado con dosis IECA menores
  - Mayor reducción de la PA

# Seguridad de la combinación IECA + ARA II

- Datos disponibles "escasos". En general bien tolerada.
- Efectos 2<sup>arios</sup> reversibles: tos, astenia, hipotensión, hiperpotasemia, incremento creatinina.

# Efectos 2<sup>arios</sup> de la combinación IECA + ARA II

<b>RESOLVD</b> (candesartán + enalapril)	Combinación: ↑ K (0,11 ±0,03mmol/L) desde valor basal (4,42 ±0,02), en comparación con candesartán y enalapril (P<0,05 para ambos)
<b>ValHeFT</b> (valsartán 320mg +IECA)	-Combinación: ↑ K (0,12mmol/L) en comparación con placebo (↓0,07) (P<0,001) -Combinación: ↑ Creatinina (0,18mg/dL) en comparación con placebo (↑ 0,10) (P<0,001)
<b>CHARM-Added</b> (candesartán 32mg + IECA)	<b>NO</b> cambios significativos de creatinina y K
<b>VALIANT</b>	<b>Hipotensión</b> y ↑ <b>creatinina</b> en el grupo de Valsartán (320mg) y en el combinado vs captopril (150mg) (P<0,05 ambos)

# Seguridad de la combinación IECA + ARA II

- Datos disponibles "escasos". En general bien tolerada.
- Efectos 2<sup>arios</sup> reversibles: tos, astenia, hipotensión, hiperpotasemia, incremento creatinina.
- Cambios clínicamente NO relevantes, excepto:

**Contraindicado**

Insuficiencia renal severa ( $FG < 20 \text{ ml/min/1,73m}^2$ )

**Retirar**

- Incremento inicial de creatinina  $> 30\%$  respecto al basal, o bien aumenta progresivamente
- $\uparrow$  Potasio sérico  $> 5,6 \text{ mmol/L}$

**Monitorización analítica función renal**

# RESUMEN / CONCLUSIONES

- El BLOQUEO DUAL DEL SRA es una opción terapéutica efectiva/valorable en:
  - Pacientes con nefropatía y proteinuria “progresiva” (o no controlada)
  - Insuficiencia cardíaca sintomática (NYHA II-IV) a pesar del tratamiento con IECA
- En algunos estudios no se ha podido desvincular el efecto beneficioso del bloqueo dual de la mayor reducción de la PA

# ¿Respuestas?....2008

- ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial)
- 23.400 pacientes; 5,5 años de seguimiento
- Variables Finales: cardiovasculares , renales, cerebrales.
- Múltiples subestudios (demencia, prevención DM-2, marcadores inflamatorios...)