

Comparación de la respuesta antihipertensiva aguda al telmisartán y al irbesartán en ratas espontáneamente hipertensas

Comparison of the Acute Antihypertensive Response to Telmisartan and Irbesartan in Spontaneously Hypertensive Rats

MATÍAS LUCERO¹, YANINA SANTANDER¹, LUCIANO PAROLA¹, JULIETA S. DEL MAURO¹, MARCELA MORETÓN², FACUNDO M. BERTERA^{1,3}, DIEGO CHIAPPETTA², CHRISTIAN HÖCHT^{1,3}, CARLOS A. TAIRA^{1,3}

RESUMEN

Introducción: El telmisartán y el irbesartán, dos de los principales antagonistas del receptor AT₁ disponibles para el control de enfermedades cardiovasculares, difieren en sus propiedades farmacológicas, incluyendo el tiempo de disociación desde el receptor AT₁ y la capacidad de activar otros receptores, con potencial impacto en su eficacia clínica relativa.

Objetivo: Comparar la respuesta cardiovascular aguda de la administración de una dosis única de irbesartán o de telmisartán en ratas espontáneamente hipertensas.

Material y métodos: Se utilizaron 24 ratas espontáneamente hipertensas macho de 250-275 g, a las que se les canuló la arteria carótida y la vena femoral para la medición directa de la presión arterial media (PAM) y la administración de irbesartán 3-6 mg/kg o de telmisartán 0,5-1 mg/kg. Se estimó el cambio en la PAM, la frecuencia cardíaca y la variabilidad de la presión arterial a corto plazo y latido-a-latido.

Resultados: Aunque ambos antagonistas redujeron la PAM, el telmisartán indujo una respuesta antihipertensiva más prolongada que el irbesartán, evidenciada por mayor reducción de la PAM luego de 180 minutos (-33,3% ± 4,1% vs. -16,3% ± 4%; p < 0,05). El telmisartán y el irbesartán atenuaron de manera prolongada la variabilidad de la presión arterial a corto plazo, sin diferencias entre ambos grupos experimentales. En el nivel de dosis más bajo, el telmisartán disminuyó en mayor medida la frecuencia cardíaca y la variabilidad latido-a-latido en los diferentes dominios de frecuencia en comparación con el irbesartán.

Conclusiones: En ratas espontáneamente hipertensas, la administración de telmisartán induce un efecto antihipertensivo más prolongado y una respuesta bradicardizante mayor que el irbesartán. El análisis espectral de la variabilidad latido-a-latido sugiere que el telmisartán, en la dosis más baja, atenúa en mayor medida la actividad simpática vascular en comparación con el irbesartán.

Palabras clave: Telmisartán - Irbesartán - Presión arterial - Antihipertensivos - Bloqueadores del receptor tipo 1 de angiotensina II

ABSTRACT

Background: Telmisartan and irbesartan, two of the main AT₁ receptor antagonists available for the control of cardiovascular diseases, differ in their pharmacological properties, including time of dissociation from the AT₁ receptor and the ability to activate other receptors, with potential impact on their relative clinical efficacy.

Objectives: The aim of this study was to compare the acute cardiovascular response to single dose administration of irbesartan or telmisartan in spontaneously hypertensive rats.

Methods: Twenty-four male spontaneously hypertensive rats, weighting 250-275 g, were used. The carotid artery and femoral vein were cannulated for direct mean arterial pressure measurement (MAP) and irbesartan 3-6 mg/kg or telmisartan 0.5-1 mg/kg administration. Changes in MAP, heart rate and short-term and beat-to-beat blood pressure variability were estimated.

Results: Although both antagonists reduced MAP, telmisartan induced a longer antihypertensive response than irbesartan, evidenced by greater MAP reduction after 180 min (-33.3% ± 4.1% vs. -16.3% ± 4%; p < 0.05). Telmisartan and irbesartan induced sustained reduction of short-term blood pressure variability without significant differences between both experimental groups. At the lower dose level, telmisartan produced greater decrease of heart rate and beat-to-beat blood pressure variability at the different frequency domains compared with irbesartan.

Conclusions: In spontaneously hypertensive rats, telmisartan administration induces a more persistent antihypertensive response and a greater bradycardic response than irbesartan. Spectral analysis of beat-to-beat blood pressure variability suggests that low dose telmisartan produces greater attenuation of vascular sympathetic activity compared with irbesartan.

Key words: Telmisartan - Irbesartan - Blood Pressure - Antihypertensive Agents - Angiotensin II Type 1 Receptor Blockers

REV ARGENT CARDIOL 2016;84:9-14. <http://dx.doi.org/10.7775/rac.es.v84.1.6997>

Recibido: 06/08/2015- Aceptado: 17/11/2015

Dirección para separatas: Matías Lucero - Cátedra de Farmacología, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires - Junín 956 - (C1113AAD) Buenos Aires, Argentina - Tel. +(54-11) 4964-8265 - Fax +(54-11) 4508-364 - e-mail: matias_lucero27@yahoo.com.ar

¹ Departamento de Farmacología, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires

² Departamento de Tecnología Farmacéutica, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires

³ Instituto de Fisiopatología y Bioquímica Clínica

FUENTES DE APOYO: Este trabajo fue respaldado por becas y subsidios de investigación de la Secretaría de Ciencia y Técnica, Universidad de Buenos Aires, Argentina. Diego A. Chiappetta y Carlos A. Taira son investigadores de carrera del CONICET.

Abreviaturas

| | | | |
|-----|---|--------|---------------------------------------|
| AF | Alta frecuencia | PA | Presión arterial |
| ARA | Antagonistas del receptor AT ₁ | PAM | Presión arterial media |
| BF | Baja frecuencia | PPAR-γ | Proliferador de peroxisoma tipo gamma |
| DE | Desviación estándar | REH | Ratas espontáneamente hipertensas |
| FC | Frecuencia cardíaca | SRA | Sistema renina-angiotensina |
| MBF | Muy baja frecuencia | | |

INTRODUCCIÓN

El sistema renina-angiotensina (SRA) es uno de los principales reguladores de la presión arterial (PA), la hemodinamia renal y la homeostasis de volumen en condiciones fisiológicas normales, y contribuye en el desarrollo de las enfermedades cardiovasculares y renales. (1) Desde su introducción en 1995, los antagonistas del receptor AT₁ (ARA) se han transformado en uno de los pilares del tratamiento de la hipertensión arterial, de la insuficiencia cardíaca y de la prevención de la enfermedad renal terminal en pacientes con diabetes mellitus. (2, 3) Hoy en día se encuentran aprobados siete diferentes ARA, los cuales, si bien comparten la capacidad de bloquear selectivamente el receptor AT₁, difieren en cuanto a sus propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas, con potencial impacto en su eficacia clínica relativa. (4) En este contexto, los diferentes compuestos que forman parte de este grupo terapéutico difieren en términos de liposolubilidad, velocidad de disociación desde el receptor AT₁, actividad de agonismo inverso y acciones sobre otras dianas moleculares. (4)

El telmisartán y el irbesartán, dos de los principales ARA disponibles para el control de enfermedades cardiovasculares, exhiben propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas disímiles. (4) Si bien todos los ARA son compuestos liposolubles, el telmisartán presenta una mayor afinidad por lípidos en comparación con el irbesartán ($\log p$ 6,66 vs. 4,51), por lo que presentaría mayor llegada al sistema nervioso central. (4, 5) El telmisartán también exhibe una semivida de eliminación más prolongada que el irbesartán (21-38 horas vs. 11-18 horas). (6) El telmisartán y el irbesartán difieren además en el perfil de antagonismo de la respuesta inducida por la angiotensina II. Mientras que el irbesartán produce un desplazamiento de la curva dosis-respuesta de la angiotensina II hacia la derecha, fenómeno compatible con un antagonismo competitivo y reversible, el telmisartán es capaz de generar la reducción progresiva de la respuesta vasoconstrictora máxima de la angiotensina II, siendo necesario el transcurso de varias horas para restablecer la acción del péptido. (7) Este patrón de bloqueo, conocido como antagonismo insuperable (*insurmountable antagonism*), se explica por su lenta disociación desde el receptor AT₁. (7) Estudios *in vitro* han establecido que la semivida de disociación del telmisartán desde el receptor AT₁ asciende a 75 minutos respecto de solo 17 minutos en el caso del irbesartán. (7) El telmisartán también se

diferencia del irbesartán por su capacidad de actuar como agonista parcial del receptor activado por el proliferador de peroxisoma tipo gamma (PPAR-γ). (7) Se postula que la activación del PPAR-γ contribuiría en diferentes efectos farmacológicos del telmisartán, incluyendo la reducción de la susceptibilidad a arritmias auriculares, la regulación de la glucemia, la protección frente a la disfunción vascular y la renoprotección, entre otros. (8-11)

Considerando las diferencias en el perfil farmacodinámico de los ARA, el objetivo del trabajo fue comparar los efectos de la administración de una dosis única de irbesartán o telmisartán sobre la PA, la frecuencia cardíaca (FC) y la variabilidad de la PA a corto plazo en ratas espontáneamente hipertensas (REH).

MATERIAL Y MÉTODOS

Se utilizaron REH endocriadas de 2 meses de edad (220-250 g). Las ratas fueron divididas aleatoriamente en dos grupos: irbesartán (n = 12) y telmisartán (n = 12). Los animales fueron anestesiados con ketamina/xilazina para la canulación de la arteria carótida izquierda y la vena femoral izquierda. Las cánulas se internalizaron por debajo de la piel saliendo al exterior en la parte posterior del cuello del animal. Los experimentos se realizaron en animales despiertos 24 horas después de la colocación de las cánulas.

El día del experimento, la cánula arterial se conectó a un transductor de presión Spectramed P23XL (Spectramed, Oxnard, CA, USA), acoplado a un polígrafo Grass 79D (Grass Instruments, Quincy, MA, USA). El polígrafo a su vez se conectó a un convertidor digital (Polyview, PVA 1, Grass-Astro Med, West Warwick, RI, USA), y los registros de la PA se almacenaron y analizaron con el *software* Polyview 2.3 (Astro-Med, West Warwick, RI). La PA media (PAM) y la FC se monitorizaron durante un intervalo de 60 minutos previo a la administración del fármaco. La PAM y la FC fueron reportados directamente por el *software* Polyview 2.3.

Luego de la determinación del nivel basal de PA y FC, se inyectó por vía intravenosa irbesartán [3 mg/kg (n = 6) o 6 mg/kg (n = 6)] o telmisartán [0,5 mg/kg (n = 6) o 1 mg/kg (n = 6)] durante 30 segundos. Las dosis administradas se seleccionaron de acuerdo con el rango de dosificación evaluado por Maillard y colaboradores. (12) Se seleccionó la administración intravenosa de una dosis única de cada antagonista AT₁ para independizarse del proceso absorbivo y lograr una mejor caracterización de las propiedades farmacodinámicas. Después de la administración del ARA se realizó el registro continuo de la PA durante 3 horas, evaluándose en forma continua el cambio en las variables hemodinámicas. En este punto es importante tener en cuenta que la semivida de eliminación del telmisartán y del irbesartán reportada en ratas es de 12-15 horas y de 12 horas, respectivamente. (13-15)

En el estudio se cuantificó el efecto de la administración intravenosa de telmisartán o irbesartán sobre la variabilidad latido-a-latido y la variabilidad a corto plazo. La variabilidad de la PA a corto plazo se estableció mediante el cálculo de la desviación estándar (DE) de los valores de PA durante períodos de 3 minutos. La variabilidad latido-a-latido se evaluó mediante el análisis espectral de períodos de 3 minutos del registro continuo de la PA obtenidos en el período basal y durante tiempos regulares después de la administración del ARA. De acuerdo con trabajos previos nuestros y de otros autores, (16-18) se realizó el análisis espectral de los datos utilizando el algoritmo de la transformada rápida de Fourier con una ventana de Hamming. Se calcularon las densidades espectrales en el rango de muy baja frecuencia (MBF) (0,1 a 0,2 Hz), baja frecuencia (BF) (0,2 a 0,7 Hz) y alta frecuencia (AF) (0,7 a 2,5 Hz).

Análisis estadístico

La distribución normal de los datos y las variables del estudio se comprobaron con la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Los datos se expresaron como medias \pm error estándar de la media. Los valores basales de los parámetros cardiovasculares en ambos grupos se compararon con la prueba de la *t* de Student. El análisis estadístico de los efectos del telmisartán o del irbesartán sobre la PAM, la FC, la DE y la variabilidad de la PA latido-a-latido en los diferentes dominios de frecuencia se realizó mediante el análisis de dos vías de la varianza (ANOVA) y la prueba de Bonferroni como prueba *post-hoc*. Las pruebas estadísticas se realizaron con el *software* GraphPad Prism versión 5.02 para Windows (GraphPad Software, San Diego, California, CA). Se definió significación estadística un valor de $p < 0,05$.

Consideraciones éticas

Los experimentos con los animales se realizaron de acuerdo con los "Principios de cuidado de los animales de laboratorio" (publicación de los NIH No. 85-3, Revisión de 1985).

RESULTADOS

Los valores basales de PAM, FC, variabilidad de la PA a corto plazo expresada como DE y los diferentes componentes de la variabilidad latido-a-latido no difirieron entre los grupos de animales que recibieron telmisartán o irbesartán (Tabla 1). La administración intravenosa de irbesartán o telmisartán indujo un descenso significativo de la PAM (Figura 1). Sin embargo, la reducción del nivel tensional fue más sostenida en los grupos de

animales que recibieron telmisartán 0,5 o 1 mg/kg que en los tratados con irbesartán 3 o 6 mg/kg (Figura 1).

El análisis del curso temporal de la FC luego de la inyección intravenosa de ambos ARA detectó diferencias en la acción cronotrópica del telmisartán y el irbesartán. Aunque no se registraron cambios significativos en la FC luego de la administración de la dosis más baja de ambos ARA, el telmisartán 1 mg/kg indujo una respuesta bradicardizante significativamente superior respecto del irbesartán 6 mg/kg (Figura 2).

En el presente estudio se evaluó el efecto del tratamiento intravenoso con irbesartán o telmisartán sobre la variabilidad de la PA a corto plazo mediante la evaluación del cambio en la DE del registro continuo de la PA directa. Tanto en el nivel de dosis más bajo como en el más alto, el telmisartán y el irbesartán redujeron de manera sostenida la DE de los valores de la PAM, sin diferencias significativas entre ambos ARA (Figura 3). En el nivel de dosis más alto, el telmisartán 1 mg/kg demostró una tendencia a una reducción mayor de las fluctuaciones a corto plazo de la PAM en comparación con el irbesartán 6 mg/kg (Figura 3).

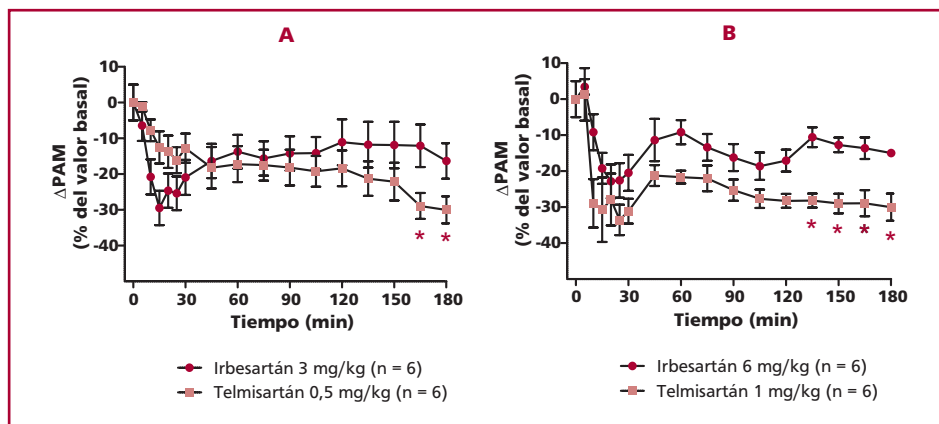
El cambio en la variabilidad de la PA latido-a-latido en los diferentes dominios de frecuencia obtenido a par-

Tabla 1. Valores basales de presión arterial, frecuencia cardíaca y variabilidad de la presión arterial en ratas espontáneamente hipertensas que recibieron telmisartán o irbesartán

| | Telmisartán (n = 12) | Irbesartán (n = 12) |
|-------------------------------------|-------------------------|------------------------|
| PAM, mm Hg | 157 \pm 7 | 152 \pm 7 |
| FC, lpm | 396 \pm 9 | 389 \pm 7 |
| DE, mm Hg | 6,2 \pm 0,4 | 6,1 \pm 0,3 |
| Variabilidad latido-a-latido | | |
| MBF, (mm Hg ²) | 42,0 \pm 2,4 | 45,5 \pm 3,5 |
| BF, (mm Hg ²) | 33,6 \pm 2,5 | 34,1 \pm 3,2 |
| AF, mm Hg ² | 8,7 \pm 0,6 | 10,2 \pm 0,7 |

PAM: Presión arterial media. FC: Frecuencia cardíaca. DE: Desviación estándar. MBF: Muy baja frecuencia. BF: Baja frecuencia. AF: Alta frecuencia.

Fig. 1. Evolución temporal del cambio en la presión arterial media (Δ PAM, % de los valores basales) después de la administración de telmisartán 0,5 o 1 mg/kg o irbesartán 3 o 6 mg/kg en ratas espontáneamente hipertensas. Cada punto muestra la media \pm error estándar de la media de seis ratas. * $p < 0,05$ frente a irbesartán por ANOVA de dos vías seguido de prueba de Bonferroni.



tir del análisis espectral del registro de PA se muestra en la Tabla 2. En el nivel de dosis más bajo, el telmisartán indujo una reducción superior de la variabilidad en los dominios de MBF, BF y AF en comparación con el irbesartán. Luego de la inyección intravenosa de la dosis más alta, el telmisartán 1 mg/kg y el irbesartán 6 mg/kg disminuyeron de manera comparable la variabilidad latido-a-latido en los diferentes rangos de frecuencia (Tabla 2).

DISCUSIÓN

Los resultados del estudio demuestran ciertas diferencias en el perfil hemodinámico luego de la aplicación

intravenosa aguda de telmisartán e irbesartán en REH. Específicamente, el telmisartán indujo un descenso sostenido de la PAM, una acción bradicardizante mayor y una disminución mayor de la variabilidad latido-a-latido en los tres dominios de frecuencia en comparación con el irbesartán. Ambos ARA demostraron además que reducen de manera significativa la variabilidad de la PA a corto plazo, sin diferencias estadísticas.

El hallazgo hemodinámico más significativo de este estudio comparativo fue la acción antihipertensiva más prolongada del telmisartán respecto del irbesartán en el modelo experimental de hipertensión genética. Mientras que las ratas tratadas con irbesartán mostraron una recuperación parcial de los valores de la PAM a

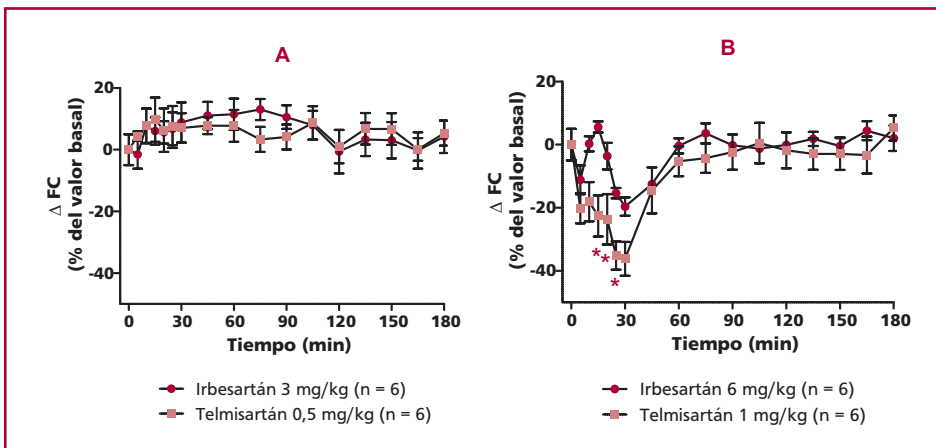


Fig. 2. Evolución temporal del cambio en la frecuencia cardíaca (ΔFC , % de los valores basales) después de la administración de telmisartán 0,5 o 1 mg/kg o irbesartán 3 o 6 mg/kg en ratas espontáneamente hipertensas. Cada punto muestra la media \pm error estándar de la media de seis ratas. * $p < 0,05$ frente a irbesartán por ANOVA de dos vías seguido de prueba de Bonferroni.

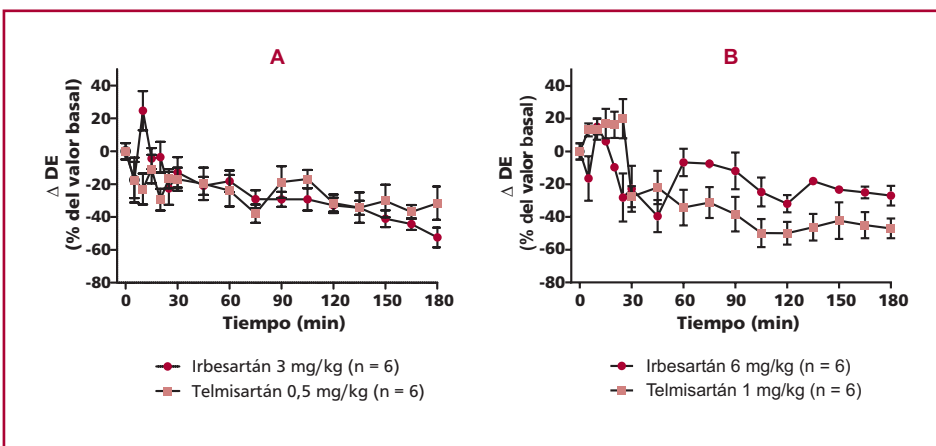


Fig. 3. Evolución temporal del cambio en la variabilidad de la presión arterial a corto plazo expresado como desviación estándar (ΔDE , % de los valores basales) después de la administración de telmisartán 0,5 o 1 mg/kg o irbesartán 3 o 6 mg/kg en ratas espontáneamente hipertensas. Cada punto muestra la media \pm error estándar de la media de seis ratas.

| | Telmisartán (% del basal) | | Irbesartán (% del basal) | |
|--------------|---------------------------|-----------------|--------------------------|-----------------|
| | 0,5 mg/kg (n = 6) | 1 mg/kg (n = 6) | 3 mg/kg (n = 6) | 6 mg/kg (n = 6) |
| ΔMBF | 49,5 \pm 7,9* | 53,6 \pm 6,8 | 79,0 \pm 7,6 | 69,1 \pm 4,8 |
| ΔBF | 53,0 \pm 6,8* | 53,2 \pm 6,4 | 89,1 \pm 5,9 | 71,1 \pm 7,6 |
| ΔAF | 51,0 \pm 8,6* | 58,2 \pm 6,5 | 106,0 \pm 5,5 | 74,4 \pm 7,2 |

Los valores indican media \pm error estándar de la media de seis animales.

* $p < 0,05$ vs. irbesartán por ANOVA de dos vías seguido de prueba de Bonferroni.

Tabla 2. Cambio en la variabilidad latido-a-latido en el dominio de muy baja frecuencia, baja frecuencia y alta frecuencia en ratas espontáneamente hipertensas tratadas con telmisartán o irbesartán

lo largo del período de evaluación de 180 minutos en ambos niveles de dosis, el telmisartán 0,5 y 1 mg/kg permitió el descenso sostenido del nivel tensional sin retorno al nivel basal (Figura 1). Dado que la semivida de eliminación del telmisartán y del irbesartán es similar en ratas, la acción antihipertensiva más prolongada del telmisartán en relación con el irbesartán podría explicarse por varios aspectos particulares del mecanismo de acción, entre ellos, la lenta disociación del receptor y la actividad de agonismo parcial del PPAR- γ . Estudios *in vitro* comparativos han establecido que el telmisartán presenta un tiempo de disociación desde el receptor AT₁ más largo en comparación con el irbesartán (75 vs. 17 minutos), por lo que permitiría un antagonismo más prolongado de la acción de la angiotensina II endógena, con el resultado de un efecto antihipertensivo sostenido. (7) En el mismo sentido, Maillard y colaboradores establecieron que la administración de telmisartán produce un bloqueo más prolongado del efecto presor inducido por la administración de angiotensina II en comparación con el irbesartán. (12) Otro mecanismo que podría explicar la mayor eficacia antihipertensiva del telmisartán es su capacidad de activar el receptor nuclear PPAR- γ . Aunque aún controversiales, evidencias recientes sugieren que el PPAR- γ expresado en células del músculo liso vascular cumple un papel importante en la regulación de la PA. (19)

Con la finalidad de establecer los mecanismos neurohumorales involucrados en la mayor respuesta antihipertensiva del telmisartán en REH, en este estudio se evaluaron los cambios en la variabilidad latido-a-latido en diferentes rangos de frecuencia mediante el análisis espectral del registro de la PA. Es sabido que la identificación de los componentes de frecuencia de la variabilidad latido-a-latido de la PA mediante el análisis espectral proporciona información sobre los mecanismos involucrados en la regulación de la PA. (20, 21) Mientras que la actividad del SRA, el tono vascular miogénico y el óxido nítrico endotelial regulan la PA en el rango de MBF, la actividad del sistema nervioso simpático lo hace en el dominio de BF. (20) Los resultados del presente análisis establecen que la administración intravenosa de telmisartán reduce en mayor medida la variabilidad de la PA latido-a-latido en el rango de MBF y BF en comparación con el irbesartán, lo cual sugiere una mayor inhibición de los mecanismos neurohumorales, incluyendo el SRA y el sistema nervioso simpático, que potencialmente explicaría el incremento de la eficacia antihipertensiva del telmisartán respecto del irbesartán. Estos hallazgos son similares a los reportados por otros autores en estudios llevados a cabo en otros modelos experimentales. En este contexto, Sueta y colaboradores (22) establecieron que el telmisartán induce un efecto antihipertensivo más prolongado que el valsartán en un modelo experimental de síndrome metabólico, como resultado en parte de una mayor reducción de la variabilidad de la PA de BF, efecto compatible con una atenuación superior de la actividad simpática.

En el presente estudio se evaluó además el efecto del telmisartán y del irbesartán en diferentes niveles de dosis sobre la FC de REH. Aunque ambos ARA no mostraron efectos cronotrópicos significativos en el nivel de dosis más bajo, el telmisartán 1 mg/kg redujo en mayor medida la FC en comparación con el irbesartán 6 mg/kg. Estos resultados sugieren que el telmisartán tendría un efecto superior sobre el balance simpatovagagal cardíaco que el irbesartán. Estudios clínicos previos han establecido la capacidad del tratamiento con telmisartán de mejorar el balance autonómico cardíaco. (23, 24) En pacientes hipertensos, el telmisartán incrementa la actividad parasimpática cardíaca y atenúa en mayor medida el desequilibrio autonómico en comparación con el enalapril. (23, 24) Por otro lado, Kishi y colaboradores evidenciaron que la administración oral de telmisartán reduce en mayor medida la FC y la actividad simpática cardíaca en comparación con el candesartán en REH *stroke-prone* (propensas al ictus). (25)

Finalmente, en el trabajo evaluamos el efecto de la administración de una dosis única de telmisartán o irbesartán sobre la variabilidad de la PA a corto plazo. El incremento en la variabilidad de la PA se ha establecido como un factor de riesgo para el desarrollo de lesión de órgano blanco no solo en pacientes hipertensos, sino también en los sujetos normotensos. (26, 27) Estudios clínicos han evidenciado que el incremento en la fluctuación de la PA durante 24 horas, día a día y entre visitas médicas se asocia con mayor riesgo de eventos cardiovasculares mayores en la población hipertensa. (21) Teniendo en cuenta esta relación, hoy en día se postula que la reducción de la variabilidad de la PA debe considerarse como una posible nueva meta terapéutica de la terapia antihipertensiva. (21, 25, 26) Estudios clínicos han establecido la capacidad del telmisartán de reducir la variabilidad de la PA a partir del análisis del *smoothness index* (índice de uniformidad). (28) Por otro lado, Masuda y colaboradores documentaron que el tratamiento con telmisartán, en contraposición al losartán, reduce la variabilidad de la PA a corto plazo diurna, nocturna y de 24 horas en pacientes hipertensos. (29) Los resultados del presente trabajo confirman la capacidad del telmisartán de atenuar la variabilidad de la PA en el modelo de hipertensión genética. La eficacia en términos de reducción de la DE del registro de la PA fue equiparable entre el telmisartán y el irbesartán en ambos niveles de dosis.

CONCLUSIONES

En síntesis, la administración intravenosa de telmisartán o irbesartán reduce de manera significativa no solo la PA, sino también la variabilidad de la PA a corto plazo en REH, factores ambos que contribuyen de manera independiente en el desarrollo del daño de órgano blanco asociado con el estado hipertensivo. La comparación de los efectos hemodinámicos entre ambos ARA establece que el telmisartán induce un efecto

antihipertensivo más prolongado y una respuesta bradicardizante mayor que el irbesartán. El análisis espectral de la variabilidad latido-a-latido sugiere que el telmisartán en la dosis más baja atenúa en mayor medida la actividad simpática vascular en comparación con el irbesartán.

Declaración de conflicto de intereses

Los autores declaran que no poseen conflicto de intereses.

(Véanse formularios de conflicto de intereses de los autores en la web/ Material suplementario).

BIBLIOGRAFÍA

- Siragy HM. Comparing angiotensin II receptor blockers on benefits beyond blood pressure. *Adv Ther* 2010;27:257-84. <http://doi.org/ftdm3>
- Yamout H, Lazich I, Bakris GL. Blood pressure, hypertension, RAAS blockade, and drug therapy in diabetic kidney disease. *Adv Chronic Kidney Dis* 2014;21:281-6. <http://doi.org/97k>
- Sayer G, Bhat G. The renin-angiotensin-aldosterone system and heart failure. *Cardiol Clin* 2014;32:21-32. <http://doi.org/97m>
- Michel MC, Foster C, Brunner HR, Liu L. A systematic comparison of the properties of clinically used angiotensin II type 1 receptor antagonists. *Pharmacol Rev* 2013;65:809-48. <http://doi.org/97n>
- Liu X, Chen C, Smith BJ. Progress in brain penetration evaluation in drug discovery and development. *J Pharmacol Exp Ther* 2008;325:349-56. <http://doi.org/ckg7s5>
- Israilli ZH. Clinical pharmacokinetics of angiotensin II (AT1) receptor blockers in hypertension. *J Hum Hypertens* 2000;14(Suppl 1):S73-86. <http://doi.org/bf5ttj>
- Tamargo J, Caballero R, Gómez R, Núñez L, Vaquero M, Delpón E. Características farmacológicas de los ARA-II. ¿Son todos iguales? *Rev Esp Cardiol Supl* 2006;6:10C-24C. <http://doi.org/ckj4nh>
- Wang WW, Zhang FL, Chen JH, Chen XH, Fu FY, Tang MR, et al. Telmisartan reduces atrial arrhythmia susceptibility through the regulation of RAS-ERK and PI3K-Akt-eNOS pathways in spontaneously hypertensive rats. *Can J Physiol Pharmacol* 2015;1:1-9. <http://doi.org/97p>
- Kakuta H, Kurosaki E, Niimi T, Gato K, Kawasaki Y, Suwa A, et al. Distinct properties of telmisartan on agonistic activities for peroxisome proliferator-activated receptor γ among clinically used angiotensin II receptor blockers: drug-target interaction analyses. *J Pharmacol Exp Ther* 2014;349:10-20. <http://doi.org/97q>
- Toba H, Wang J, Ohigashi M, Kobara M, Nakata T. Telmisartan protects against vascular dysfunction with peroxisome proliferator-activated receptor- γ activation in hypertensive 5/6 nephrectomized rats. *Pharmacology* 2013;92:265-75. <http://doi.org/97r>
- Kusunoki H, Taniyama Y, Azuma J, Iekushi K, Sanada F, Otsu R, et al. Telmisartan exerts renoprotective actions via peroxisome proliferator-activated receptor- γ /hepatocyte growth factor pathway independent of angiotensin II type 1 receptor blockade. *Hypertension* 2012;59:308-16. <http://doi.org/97s>
- Maillard MP, Perreghaux C, Centeno C, Stangier J, Wienen W, Brunner HR, et al. In vitro and in vivo characterization of the activity of telmisartan: an insurmountable angiotensin II receptor antagonist. *J Pharmacol Exp Ther* 2002;302:1089-95. <http://doi.org/dpfwjg>
- Nandi U, Karmakar S, Das AK, Ghosh B, Padman A, Chatterjee N, et al. Pharmacokinetics, pharmacodynamics and toxicity of a combination of metoprolol succinate and telmisartan in Wistar albino rats: safety profiling. *Regul Toxicol Pharmacol* 2013;65:68-78. <http://doi.org/97s>
- Hao K, Chen YC, Cao YG, Yu D, Liu XQ, Wang GJ. Pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling of telmisartan using an indirect response model in spontaneously hypertensive rats. *Acta Pharmacol Sin* 2007;28:738-43. <http://doi.org/cn827r>
- Davi H, Tronquet C, Miscoria G, Perrier L, DuPont P, Caix J, et al. Disposition of irbesartan, an angiotensin II AT1-receptor antagonist, in mice, rats, rabbits, and macaques. *Drug Metab Dispos* 2000;28:79-88.
- Bertera FM, Del Mauro JS, Lovera V, Chiappetta D, Polizio AH, Taira CA, et al. Enantioselective pharmacokinetics and cardiovascular effects of nebivolol in L-NAME hypertensive rats. *Hypertens Res* 2014;37:194-201. <http://doi.org/wp5>
- Santander Y, Bertera FM, Del Mauro JS, Carranza A, Taira CA, Höcht C. Perfil farmacocinético y farmacodinámico del nebivolol en un modelo experimental de síndrome metabólico. *Rev Argent Cardiol* 2015;83:101-6. <http://doi.org/97t>
- Pladys P, Lahaie I, Cambonie G, Thibault G, Lê NL, Abran D, et al. Role of brain and peripheral angiotensin II in hypertension and altered arterial baroreflex programmed during fetal life in rat. *Pediatr Res* 2004;55:1042-9. <http://doi.org/dds97b>
- Hamblin M, Chang L, Zhang J, Chen YE. The role of peroxisome proliferator-activated receptor gamma in blood pressure regulation. *Curr Hypertens Rep* 2009;11:239-45. <http://doi.org/b6rnzz>
- Stauss HM. Identification of blood pressure control mechanisms by power spectral analysis. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2007;34:362-8. <http://doi.org/dt2mjn>
- Höcht C, Del Mauro JS, Bertera FM, Taira CA. Drugs affecting blood pressure variability: an update. *Curr Pharm Des* 2015;21:744-55. <http://doi.org/97v>
- Sueta D, Koibuchi N, Hasegawa Y, Toyama K, Uekawa K, Katayama T, et al. Telmisartan exerts sustained blood pressure control and reduces blood pressure variability in metabolic syndrome by inhibiting sympathetic activity. *Am J Hypertens* 2014;27:1464-71. <http://doi.org/97w>
- Galetta F, Franzoni F, Fallahi P, Tocchini L, Graci F, Carpi A, et al. Effect of telmisartan on QT interval variability and autonomic control in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy. *Biomed Pharmacother* 2010;64:516-20. <http://doi.org/fbxfb6>
- Lewandowski J, Abramczyk P, Dobosiewicz A, Bidiuk J, Sinski M, Gaciong Z. The effect of enalapril and telmisartan on clinical and biochemical indices of sympathetic activity in hypertensive patients. *Clin Exp Hypertens* 2008;30:423-32. <http://doi.org/dwqgn5>
- Kishi T, Hirooka Y, Sunagawa K. Sympathoinhibition caused by orally administered telmisartan through inhibition of the AT₁ receptor in the rostral ventrolateral medulla of hypertensive rats. *Hypertens Res* 2012;35:940-6. <http://doi.org/97x>
- Grassi G, Bombelli M, Brambilla G, Trevano FQ, Dell'oro R, Mancia G. Total cardiovascular risk, blood pressure variability and adrenergic overdrive in hypertension: evidence, mechanisms and clinical implications. *Curr Hypertens Rep* 2012;14:333-8. <http://doi.org/2q9>
- Parati G. Blood pressure variability: its measurement and significance in hypertension. *J Hypertens Suppl* 2005;23:S19-25. <http://doi.org/frsbsj>
- Parati G, Dolan E, Ley L, Schumacher H. Impact of antihypertensive combination and monotreatments on blood pressure variability: assessment by old and new indices. Data from a large ambulatory blood pressure monitoring database. *J Hypertens* 2014;32:1326-33. <http://doi.org/97z>
- Masuda S, Tamura K, Wakui H, et al. Effects of angiotensin II type 1 receptor blocker on ambulatory blood pressure variability in hypertensive patients with overt diabetic nephropathy. *Hypertens Res* 2009;32:950-5. <http://doi.org/fgr8hg>