



“Efectos farmacológicos y usos Off-Label de los Antagonistas de los receptores de la Angiotensina II entre el período 2003 al 2024”

CRISTINA COTO FALLAS

SAN JOSÉ, MARZO, 2025

Tabla de Contenido

Introducción	4
Capítulo I. Planteamiento del Problema	6
1.1 Problema de Investigación	6
1.2. Objetivos	8
1.2.1. Objetivo General.....	8
1.2.2. Objetivo Específico	8
1.3. Justificación	9
1.4. Estado de la Cuestión	11
Capítulo II. Marco Teórico	14
2.1. Sistema Renina Angiotensina Aldosterona (SRAA).....	14
2.2. Patologías asociadas al SRAA.....	17
2.3. Historia de los Antagonistas de los Receptores de Angiotensina II	18
2.4. Farmacología de los Antagonistas de los Receptores de Angiotensina I 18	
Capitulo III. Marco Metodológico	21
3.1. Tipo de investigación	21
3.2. Alcance de la investigación	21
3.3. Enfoque.....	21
3.4. Fuentes de información	22
3. 5. Muestra	22
3.6. Población	22
3.7. Criterios de inclusión y exclusión.....	22
3.8. Matriz de categorías y variables.....	23
3.9. Diagrama de flujo	24
3.10. Operadores Booleanos Aplicados en la Investigación	24
Capítulo IV. Análisis de Resultados.....	25

Capítulo V. Conclusiones y Recomendaciones.....	40
Referencias Bibliográficas.....	43

Introducción

Las enfermedades cardiovasculares constituyen una de las principales causas de morbimortalidad a nivel mundial, siendo la hipertensión arterial uno de los factores de riesgo más relevantes asociados a su desarrollo. Se estima que más del 30 % de la población adulta mundial padece hipertensión, condición que incrementa significativamente la probabilidad de desarrollar enfermedad coronaria, accidente cerebrovascular, insuficiencia cardíaca y enfermedad renal crónica

Ante este panorama, el tratamiento farmacológico de la hipertensión ha evolucionado considerablemente en las últimas décadas, incorporando distintos grupos terapéuticos con el objetivo de reducir la presión arterial y prevenir complicaciones cardiovasculares. Entre estos, los antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARA II) han adquirido una importancia creciente debido a su eficacia clínica, su buen perfil de tolerabilidad y su capacidad para actuar sobre el sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), uno de los principales reguladores de la presión arterial y del equilibrio hidroelectrolítico del organismo.

Desde su introducción en la práctica clínica en la década de 1990, los ARA II han demostrado ser una alternativa terapéutica eficaz no solo en el tratamiento de la hipertensión arterial, sino también en otras condiciones como la insuficiencia cardíaca, la nefropatía diabética y diversas enfermedades renales. Estos fármacos actúan bloqueando selectivamente los receptores AT1 de la angiotensina II, lo que permite inhibir los efectos vasoconstrictores, la liberación de aldosterona y otros mecanismos fisiopatológicos relacionados con el desarrollo de enfermedad cardiovascular.

Sin embargo, además de sus indicaciones aprobadas, la literatura científica ha documentado diversos efectos farmacológicos adicionales y usos fuera de indicación (off-label) que podrían ampliar el potencial terapéutico de este grupo farmacológico. Estos usos incluyen aplicaciones en trastornos neurológicos, enfermedades renales hereditarias, alteraciones metabólicas y otros escenarios clínicos en los que el sistema renina-angiotensina desempeña un papel relevante.

En este contexto, surge la necesidad de analizar de manera sistemática la evidencia científica disponible sobre los efectos farmacológicos, los beneficios a largo plazo, los efectos adversos y los usos off-label de los ARA II. Por lo tanto, el presente trabajo de investigación tiene como objetivo evaluar la evolución y el impacto clínico de estos fármacos durante el período comprendido entre 2003 y 2024, mediante una revisión de literatura científica que permita comprender mejor su papel dentro de la terapéutica moderna y sus posibles aplicaciones futuras en el ámbito médico.

Capítulo I. Planteamiento del Problema

1.1 Problema de Investigación

La existencia de enfermedades crónicas con una alta tasa a nivel mundial hace que fármacos como los antagonistas de los receptores de Angiotensina II, conocidos como ARA II, tengan una alta demanda y su uso esté cada vez en aumento.

La hipertensión arterial afecta más del 30% de la población adulta mundial y es el principal factor de riesgo para padecer enfermedades cardiovasculares, especialmente enfermedad coronaria y enfermedad cerebrovascular, pero también para la enfermedad renal crónica, la insuficiencia cardíaca y la demencia⁽¹⁾.

En la actualidad se indican principalmente cinco grupos de fármacos para el tratamiento de la hipertensión arterial: IECA, ARA II, betabloqueadores (BB), bloqueadores de los canales de calcio (BCC) y diuréticos (tiazídicos y similares a tiazidas, como clortalidona e indapamida). Esta recomendación se basa en: a) su eficacia probada para reducir la presión arterial; b) la evidencia en los estudios controlados para reducir las complicaciones cardiovasculares⁽²⁾.

Según lo establecido por la Guía Europea de Hipertensión Arterial 2024, se debe iniciar con una terapia dual, Inhibidores de la Enzima convertidora de Angiotensina (IECA) ó un ARA II junto con un bloqueador de canal de calcio o betabloqueador⁽³⁾.

Desde hace tiempo se reconoce que el sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), cuando se sobreexpresa, contribuye de manera significativa a la ECV a través de aumentos del volumen sanguíneo y la presión arterial, fibrosis, un estado protrombótico y progresión de las lesiones vasculares. Los bloqueadores de los receptores de angiotensina (ARA), que comenzaron a usarse clínicamente en la década de 1990, son agentes terapéuticos importantes para el tratamiento de la ECV. La importancia de los cambios vasculares farmacológicos producidos por varios ARA puede ser una consideración importante en la elección de un agente, porque, aunque es controvertido, su efecto en la reducción de la presión arterial puede ser equivalente en toda la clase de fármacos⁽⁴⁾.

Estudio examinó la eficacia comparativa de 4 bloqueadores de los receptores de angiotensina (ARA II) en pacientes con hipertensión utilizando una gran base de datos de registros médicos electrónicos. Se utilizaron modelos de regresión logística multivariante y de análisis de covarianza para estimar los resultados de la presión arterial (PA) de 73.012 pacientes durante 13 meses de tratamiento con olmesartán, losartán, valsartán e irbesartán. Los resultados se ajustaron según la PA inicial, la dosis inicial, el año, la edad, el sexo, la raza, el índice de masa corporal, las condiciones comórbidas y la medicación concomitante de los pacientes. Todos los ARA II condujeron a reducciones sostenidas de la PA, pero con diferencias significativas en la magnitud de la reducción de la PA ⁽⁵⁾.

Como se logra demostrar en artículos anteriores, existe un aumento de la demanda de dicho grupo farmacológico de manera inminente, por su gran valor terapéutico, sin embargo, en el presente trabajo investigativo se plantea la preocupación con su uso en escenarios donde se deba balancear la eficacia de los ARA II con los riesgos potenciales que pueden acarrear para pacientes con comorbilidades, o en aquellos con características específicas, como insuficiencia renal o alteraciones del potasio; así como diversas poblaciones y sus usos off-label.

Se plantea la siguiente pregunta de investigación:

¿Cuáles son los distintos efectos farmacológicos y usos Off-Label generados por los ARA II?

1.2. Objetivos

1.2.1. Objetivo General

- Evaluar los distintos efectos farmacológicos generados por los antagonistas de receptores de angiotensina II así como sus distintos usos Off-Label.

1.2.2. Objetivo Específico

- Comparar los distintos efectos terapéuticos generados por los ARA II.
- Clasificar efectos secundarios entre los distintos ARA II.
- Determinar los resultados a largo plazo de los ARA II.
- Identificar y documentar los distintos usos Off-Label de los ARA II y su respectiva respuesta.

1.3. Justificación

Han pasado ya 100 años desde que R. Tigerstedt y P. G. Bergmann describieron la renina como un sistema de presión que se origina en el riñón. En la década de 1970 aparecieron las primeras observaciones de que la angiotensina II daña el corazón y el riñón y que los pacientes con altos niveles de actividad de renina plasmática tienen mayor riesgo de sufrir un accidente cerebrovascular o un infarto de miocardio. El concepto de tratar la hipertensión y la insuficiencia cardíaca por esta vía se estableció por primera vez en la década de 1970 con la saralasin, un antagonista peptídico de los receptores de angiotensina II. Sin embargo, la saralasin debía administrarse por vía intravenosa y en dosis más altas tenía algunos efectos agonistas parciales similares a los de la angiotensina II. El siguiente avance llegó con el captopril, el primer inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) activo por vía oral (9).

A principios de los años 1980 el descubrimiento de captopril, que fue desarrollado como un resultado de un diseño químico racional, que estimuló importantes esfuerzos de investigación entre las compañías farmacéuticas para buscar otros fármacos (8).

En contraste, 31 años después tenemos la Azilsartan medoxomil; es un bloqueador del receptor de angiotensina, aprobado el 25 de febrero de 2011 por la Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos (FDA) para el tratamiento de la hipertensión (10).

Los ARA-II han demostrado ser fármacos antihipertensivos efectivos y seguros y, además, ejercen efectos beneficiosos independientes de su acción antihipertensiva en pacientes con insuficiencia cardíaca, diabetes mellitus tipo 2 y nefropatías. Sin embargo, existen diferencias en la estructura química, la afinidad receptiva y las propiedades farmacodinámicas y farmacocinéticas de estos fármacos. De hecho, recientemente se ha demostrado que los ARA-II ejercen acciones no relacionadas con el bloqueo de los receptores AT 1 y que, por tanto, son características de cada uno de estos fármacos (7).

En pacientes con insuficiencia cardíaca con fracción de eyección del ventrículo izquierdo reducida o con nefropatía diabética, mejoraron los resultados, lo que los convierte en opciones particularmente buenas en estas poblaciones, sin embargo, los bloqueadores del

receptor de angiotensina II también pueden provocar hipercalemia y empeoramiento de la función renal, pero no es probable que causen tos o angioedema (6).

La calidad de vida relacionada a la salud alterada en personas con hipertensión se ha atribuido a una variedad de factores, incluido el diagnóstico, el tratamiento y los efectos de las alteraciones (tanto elevaciones como reducciones) en la PA (6).

Por todo lo anteriormente mencionado, se pone en evidencia la antigüedad de muchos fármacos de esta clase, así como los distintos tipos de ARA II que se tiene hoy en día; por lo que se pretende evaluar los ARA II y su evolución a lo largo del tiempo, con distintas variables generando un valor imprescindible a dicho trabajo investigativo.

1.4. Estado de la Cuestión

En vista de la antigüedad de dichos grupos farmacológicos, se cuentan con distintos estudios de gran relevancia, los que hacen de los mismos documentos de obligada referencia, el primero que se citará es el estudio LIFE (Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension) realizado en el 2002, donde realiza un ensayo doble ciego, aleatorizado, de grupos paralelos en 9193 participantes de 55 a 80 años con hipertensión esencial (presión arterial en sedestación 160-200/95-115 mm Hg) e hipertrofia ventricular izquierda (HVI) determinada por electrocardiografía (ECG). A los participantes se les asigna un tratamiento antihipertensivo basado en losartán o atenolol una vez al día durante al menos 4 años y hasta que 1040 pacientes tuvieran un evento cardiovascular primario (muerte, infarto de miocardio o accidente cerebrovascular); donde Losartán parece conferir beneficios más allá de la reducción de la presión arterial⁽¹¹⁾.

El estudio CHARM (Candesartan in Heart failure – Assessment of Reduction in Mortality and morbidity) es otro estudio de vital importancia para dicho grupo farmacéutico, donde se evalúa el candesartán en pacientes con insuficiencia cardíaca, la media de seguimiento fue de 37,7 meses. Fallecieron 886 (23%) pacientes del grupo candesartán y 945 (25%) del grupo placebo. El candesartán fue generalmente bien tolerado y redujo significativamente las muertes por causas cardiovasculares y los ingresos hospitalarios por insuficiencia cardíaca. La fracción de eyección o el tratamiento al inicio del estudio no modificaron estos efectos, sin embargo, más pacientes interrumpieron el tratamiento con candesartán que con placebo debido a preocupaciones sobre la función renal, la hipotensión y la hipercalemia⁽¹²⁾.

El estudio RENAAL (Reduction of Endpoints in NIDDM with the Angiotensin II Antagonist Losartan), otro estudio de gran valor, evaluó el losartán en pacientes con diabetes tipo 2 y nefropatía. Se incluyeron 1513 pacientes en este estudio aleatorizado, doble ciego, en el que se comparó el losartán (50 a 100 mg una vez al día) con placebo, ambos administrados además del tratamiento antihipertensivo convencional (antagonistas de los canales de calcio, diuréticos, alfabloqueantes, betabloqueantes y agentes de acción central), durante una media de 3,4 años⁽³⁾. Losartán redujo la incidencia de una duplicación de la concentración sérica de creatinina y de enfermedad renal, pero no tuvo efecto sobre la tasa

de muerte. El beneficio superó el atribuible a los cambios en la presión arterial. La combinación de morbilidad y mortalidad por causas cardiovasculares fue similar en los dos grupos, aunque la tasa de primera hospitalización por insuficiencia cardíaca fue significativamente menor con losartán ⁽¹³⁾.

Otro estudio asignó aleatoriamente a 1715 pacientes hipertensos con nefropatía debida a diabetes tipo 2 a tratamiento con irbesartán (300 mg diarios), amlodipino (10 mg diarios) o placebo. La presión arterial objetivo fue 135/85 mm Hg o menos en todos los grupos. El seguimiento fue de 2,6 años. El antagonista del receptor de angiotensina II, irbesartán, es eficaz en la protección frente a la progresión de la nefropatía por diabetes tipo 2. Esta protección es independiente de la reducción de la presión arterial que produce ⁽¹⁴⁾.

TRANSCEND (Telmisartan Randomised Assessment Study in ACE Intolerant Subjects with Cardiovascular Disease) evaluó a pacientes de alto riesgo intolerantes a los inhibidores de la ECA con antecedentes de enfermedad cardiovascular o diabetes mellitus sin insuficiencia cardíaca. Después de un período de preinclusión de 3 semanas, 5926 pacientes, muchos de los cuales estaban recibiendo terapias concomitantes probadas, fueron aleatorizados para recibir telmisartán 80 mg/día (n=2954) o placebo (n=2972) mediante el uso de un sistema central de aleatorización automatizado. La aleatorización se estratificó por hospital. El resultado primario fue el compuesto de muerte cardiovascular, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular u hospitalización por insuficiencia cardíaca. El telmisartán fue bien tolerado en pacientes que no toleraban los inhibidores de la ECA. Aunque el fármaco no tuvo un efecto significativo en el resultado primario de este estudio, que incluía las hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca, redujo modestamente el riesgo del resultado compuesto de muerte cardiovascular, infarto de miocardio o accidente cerebrovascular ⁽¹⁵⁾.

La FDA indica que los bloqueadores de los receptores de angiotensina II se utilizan en pacientes con presión arterial alta y otras afecciones, como insuficiencia cardíaca, nefropatía diabética, entre otros ⁽¹⁶⁾.

Sin embargo, en textos anteriores se puede observar estudios de gran volumen donde se documenta que los antagonistas de angiotensina II, no solo utilizados para la hipertensión, sino para disminuir la proteinuria, respuesta metabólica y cardíaca. Sabiendo de base la gran

gama de efectos sistémico que generan dichos grupos farmacológicos, se procede a evaluar los distintos efectos farmacológicos generados por los antagonistas de receptores de angiotensina II así como sus distintos usos Off-Label.

Capítulo II. Marco Teórico

2.1. Sistema Renina Angiotensina Aldosterona (SRAA)

El sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) es un importante regulador de la función cardiovascular y renal. Su bloqueo mediante los inhibidores de la enzima conversiva de la angiotensina y/o los antagonistas del receptor de la angiotensina II se acompaña de una reducción de los valores de presión arterial, reducción del riesgo cardiovascular y enlentecimiento de la progresión de la insuficiencia renal ⁽¹⁸⁾; por lo que es importante antes de abordar dicho fármaco detallar sobre este mecanismo.

El Dr. Robert Tigerstedt (1853–1923), profesor de fisiología del Instituto Karolinska de Estocolmo y su ayudante el Sr. Per Bergman fueron quienes reportaron el que extractos tisulares obtenidos de la corteza renal de conejos, inyectados a otros conejos vivos producían un incremento de su presión arterial. Denominaron a dicha sustancia responsable como la “renina” ⁽¹⁷⁾.

En forma simultánea en 1939 dos grupos de investigación científica liderados por el Dr. Irvine H. Page (1901–1991) en Indianápolis, USA (Page, Mc et al. 1957) y el Dr. Eduardo Braun-Menéndez (1903–1959) en Argentina (Braun-Menéndez and Fasciolo 1939) determinaron que era una enzima cuyo rol era transformar su sustrato en un potente péptido vasoactivo, quien si era capaz de generar tales incrementos de la presión arterial. A dicha hormona se la denominó Angiotensina (angiotonina + hypertensina)(Braun-Menéndez and Page 1958) ⁽¹⁷⁾.

En 1957 como parte del trabajo de purificación de esta nueva sustancia vasoactiva, el Dr. Leonard T. Skeggs Jr. (1918–2002) reportó que este péptido se encontraba presente en la sangre en dos formas distintas que denominaron angiotensina I y II (ANG I y ANG II). Además demostró que la ANG I era el sustrato de otra enzima, la “enzima conversora de Angiotensina” (ECA), para generar así el péptido vasopresor de mayor efecto biológico que era la ANG II ⁽¹⁷⁾.

Poco después diversos grupos de investigadores concluyeron que adicionalmente a su efecto vasopresor la ANG II sumaba la capacidad de inducir la secreción por parte de la Pars

cortical de la glándula suprarrenal de Aldosterona, uno de los más importantes reguladores del balance del Sodio y Potasio corporales⁽¹⁷⁾.

La suma de todos estos descubrimientos llevó a la generación conceptual de el sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAA), estableciéndolo como uno de los más importantes elementos participantes en la regulación de la presión arterial así como también del equilibrio hidroelectrolítico de un ser humano⁽¹⁷⁾.

La renina es una proteasa de 40.000 Da de peso molecular, sintetizada, almacenada y secretada por las células de la arteriola aferente próximas al polo vascular del glomérulo renal (células epitelioides), en íntimo contacto con la mácula densa sensible a la sal. El primer producto derivado del ARNm de la renina es la preprorenina, la cual es procesada en el retículo endoplásmico a prorenina. La prorenina constituye el 80-90% de la renina en el plasmahumano y, para convertirse en renina activa, requiere captación tisular. No se conoce el papel de la prorenina, aunque se han encontrado valores plasmáticos elevados en la diabetes tipo 1, particularmente en pacientes con complicaciones microvasculares, y se ha involucrado en el fenómeno de hiperperfusión propio de los pacientes diabéticos. La renina no tiene un efecto fisiológico directo, sino que actúa sólo sobre el angiotensinógeno, que es una α 2-glicoproteína circulante producida por el hígado, para generar el decapeptido angiotensina-I. Los esteroides, algunas citocinas circulantes (interleucinas, factor de necrosis tumoral- α [TNF- α]) y la propia angiotensina-II, aumentan la síntesis hepática de angio-tensinógeno⁵. La renina tiene una vida media en plasma de 10-15 min y es aclarada por el hígado. Sometida a la acción de la enzima de conversión, la angiotensina-I forma el octapéptido angiotensina-II. La enzima de conversión de la angiotensina se localiza, sobre todo, en el endotelio vascular (ectoenzima), y es muy abundante en el pulmón y, en menor cantidad, también en el plasma, el riñón, etc. Es idéntica a la enzima que destruye las bradicininas (cininasa II). La angiotensina-II es la principal hormona efectora del sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAA), con una vida media de sólo 1-2 min⁽¹⁹⁾.

Casi todas las acciones del sistema renina se ejercen a través de la angiotensina-II generada, que actúa básicamente sobre 2 tipos de receptores (AT1 y 2). La angiotensina-II actúa sobre la fibra muscular lisa vascular (vasoconstricción), el músculo

cardíaco (contractibilidad miocárdica), el riñón y el intestino (aumento de la reabsorción de sodio), las suprarrenales (secreción de aldosterona) y el sistema nervioso (apetencia de sal, sed, secreción de vasopresina, descarga simpática, etc.). Todos estos efectos son el resultado de la acción de la angiotensina-II sobre los receptores AT1 ⁽¹⁹⁾.

Los mecanismos de control de la liberación de renina son principalmente 3: a) los barorreceptores de la arteriola aferente: la disminución de la presión de perfusión renal estimula la liberación de renina; b) los quimiorreceptores, situados en la mácula densa, que son sensibles a los cambios de composición del líquido intraluminal en ella: parece que es el ión cloro, y no el sodio, el factor estimulador de la mácula densa, y c) los receptores betaadrenérgicos intrarrenales podrían intervenir en la respuesta al ortostatismo, al ejercicio físico, etc ⁽¹⁹⁾.

El SRAA tiene un importante papel en la regulación de la presión arterial (PA) por medio de la liberación de angiotensina II (Ang II) y el equilibrio hidrosalino, a través de la liberación de aldosterona. Normalmente, el SRAA actuaría como un mecanismo de defensa que se activaría en respuesta a una hipotensión hipovolémica. Cuando la PA disminuye como resultado de la restricción de sodio o hipovolemia, las células yuxtaglomerulares del riñón sintetizan una enzima, la renina, que se libera a la sangre circulante. La renina rompe el enlace existente entre Leu-10 y Val-11 del angiotensinógeno (AGT), glucoproteína β 2 plasmática de 453 aminoácidos (55-61 kDa) sintetizada en el hígado, lo que produce un decapeptido inactivo, la angiotensina I (Ang I), la cual recibe la acción de la enzima convertidora de angiotensina (ECA), secretada por las células endoteliales de los pulmones, fundamentalmente, y de los riñones, e hidroliza el dipéptido terminal His-9-Leu-10 de la Ang I y la convierte en un octapéptido activo, la Ang II. Esta estimula los receptores AT1 y AT2, y produce una respuesta vasoconstrictora (que incrementa las resistencias vasculares periféricas y la PA), aumenta la actividad del sistema simpático, estimula la liberación de vasopresina, incrementa el cronotropismo cardíaco, y favorece la aparición de cambios en las funciones glomerular y tubular del riñón, con un aumento en la liberación de aldosterona por la corteza suprarrenal que es la que produce retención renal de sodio y agua, con lo que aumenta aún más la PA ⁽²⁰⁾.

Estas acciones permiten restaurar la volemia y la PA. A su vez, la propia Ang II estimula los receptores AT1 en las células yuxtaglomerulares y produce una inhibición de la síntesis y la liberación de renina a este nivel, con lo que se regula la activación del SRA (20).

2.2. Patologías asociadas al SRAA

Hipertensión arterial

La fisiopatología de la hipertensión arterial es compleja. En ella intervienen múltiples factores que tiene, en su mayoría, una base genética. Sin embargo, entre todos estos factores ha podido mostrarse que es el sistema renina-angiotensina–aldosterona (SRAA) el que tiene mayor importancia puesto que, de algún modo, condiciona la acción de otros factores humorales y/o neurales, tales como producción de endotelina, la inhibición del óxido nítrico (NO) o de la prostaciclina (PGI₂), la acción de catecolaminas o de vasopresina (AVP), del factor ouabaínasensible o FDE, del tromboxano A₂ (TxA₂) y de diversas sustancias vasopresoras endógenas. La angiotensina, un importante estimulador de la sed durante la hipovolemia, también incrementa el apetito por la sal. Estudios en animales inyectados intracerebralmente con angiotensina han identificado un incremento rápido del consumo de agua y de salino, mientras que, si la inyección

es intravenosa, solo se induce incremento en el consumo de agua, pero no de salino. La angiotensina II, relacionada con la actividad simpática, provoca la liberación de hormona antidiurética, así como la ingesta de agua y de sodio, implicando esto estructuras y vías coincidentes con otros mecanismos homeostáticos puramente nerviosos (21).

Enfermedad renal

A nivel renal, la Ang II generada localmente podría unirse a receptores del glomérulo y causar contracción de la célula mesangial y de las arteriolas aferentes y eferentes, alterando el filtrado glomerular. En estudios en células de músculo liso vascular y células mesangiales glomerulares se ha observado que la Ang II induce proliferación o hipertrofia, dependiendo de las condiciones del cultivo, y un aumento en la matriz extracelular, hallazgos observados en las enfermedades renales progresivas. La Ang II es capaz de inducir la expresión y síntesis de factores involucrados en el crecimiento celular como el PDGF (platelet-derived growth factor), y en la síntesis de matriz extracelular como el TGF- (transforming growth factor) (22).

El TGF juega un papel primordial en la patogenia del daño renal, conduciendo a la fibrosis y a la disfunción renal en diversas enfermedades renales. El TGF contribuye al acúmulo de la matriz extracelular incrementando su producción, inhibiendo su degradación y modulando los receptores celulares para las integrinas ⁽²²⁾.

2.3. Historia de los Antagonistas de los Receptores de Angiotensina II

El primer fármaco de este grupo en utilizarse, fue la saralasin, que tuvo un uso muy restringido por la necesidad de administración intravenosa y por su efecto presor en pacientes hiporreninémicos al ser un agonista parcial. Con posterioridad se descubrió el losartán que fue el primer antagonista de los receptores de angiotensina II (ARAI) disponible en clínica humana ⁽²³⁾.

2.4. Farmacología de los Antagonistas de los Receptores de Angiotensina II

Su mecanismo de acción difiere del de los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA), que también afectan al sistema renina-angiotensina. Los ARA II se desarrollaron para superar varias de las deficiencias de los inhibidores de la ECA: la inhibición competitiva de la ECA produce un aumento reactivo de los niveles de renina y angiotensina I, que puede superar el efecto de bloqueo; la ECA es una enzima relativamente inespecífica que tiene sustratos además de la angiotensina I, incluida la bradicinina y otras taquicininas, y por lo tanto, la inhibición de la ECA puede producir una acumulación de estos sustratos; la producción de angiotensina II puede producirse a través de vías distintas de la ECA, así como a través de la vía primaria de la ECA, y estas vías alternativas no se ven afectadas por la inhibición de la ECA; los efectos adversos específicos están asociados con los efectos de los inhibidores de la ECA sobre la enzima; y los ARA II pueden ofrecer una inhibición más completa de la angiotensina II al interactuar selectivamente con el sitio del receptor. Los 7 fármacos de esta clase están aprobados por la Administración de Alimentos y Medicamentos para el tratamiento de la hipertensión, ya sea solos o en combinación con otros fármacos. Los usos no etiquetados incluyen el tratamiento de la insuficiencia cardíaca congestiva y, para losartán e irbesartán, la nefropatía diabética ⁽²⁴⁾.

Se ha especulado que el mecanismo de acción de los ARA II, la inhibición selectiva de la angiotensina II por antagonismo competitivo de los receptores de angiotensina II, reduce los efectos adversos y posiblemente mejora la eficacia clínica. Los ARA II desplazan

la angiotensina II del receptor de angiotensina I y producen sus efectos hipotensores al antagonizar la vasoconstricción inducida por la angiotensina II, la liberación de aldosterona, la liberación de catecolaminas, la liberación de vasopresina arginina, la ingesta de agua y la respuesta hipertrófica ⁽²⁴⁾.

Los autores Hill, R. y Vaidya, P., describen en su publicación realizada en el 2023, nombrada “Angiotensin II Receptor Blockers (ARB)” los bloqueadores de los receptores de angiotensina actualmente disponibles, sus indicaciones aprobadas por la FDA y la posología para estas indicaciones, los cuales, se detallan en la siguiente tabla: ⁽²⁴⁾

Tabla 1. Bloqueadores de los receptores de angiotensina.

Fármaco	Presentación	Indicaciones aprobadas
Azilsartán	40mg-80mg	Hipertensión arterial
Candesartán	4 mg, 8 mg, 16 mg y 32 mg	Hipertensión e Insuficiencia Cardíaca
Eprosartán	400 mg y 600 mg	Hipertensión Arterial
Irbesartán	75 mg, 150 mg y 300 mg.	Hipertensión y nefropatía Diabética
Losartán	25 mg, 50 mg y 10 mg.	Hipertensión, prevención AVC, proteinuria o nefropatía diabética
Olmesartán	5 mg, 20 mg y 40 mg.	Hipertensión
Telmisartán	20 mg, 40 mg y 80 mg.	Profilaxis de accidentes cerebrovasculares y profilaxis de infarto de miocardio

Valsartán	40 mg, 80 mg, 160 mg y 320 mg.	Hipertensión e Insuficiencia cardiaca
-----------	--------------------------------	--

Fuente: Elaboración propia, a partir de Hill et al.²⁴

Capítulo III. Marco Metodológico

El presente documento describe el marco metodológico de la investigación, se explicará todo lo relacionado al desarrollo de la misma, entre ellos, el tipo de investigación que se está realizando, de alcance que tiene, el enfoque que posee, así como también las fuentes de información consultadas, diagrama de flujo y criterios de búsqueda.

3.1. Tipo de investigación

El presente trabajo de investigación” Efectos farmacológicos y usos Off-Label de los antagonistas de receptores de Angiotensina II, entre el periodo 2003 al 2024” por la modalidad corresponde a un proyecto de tipo descriptivo con base a distintas observaciones mediante artículos científicos.

Su finalidad es especificar las propiedades, las características y los perfiles de personas, grupos, comunidades, procesos, objetos o cualquier otro fenómeno que se someta a un análisis ⁽²⁵⁾.

3.2. Alcance de la investigación

Por lo comentado anteriormente, el tipo de investigación posee características que siempre busca exponer su presencia ante el ser humano. Según Ramos ⁽²⁶⁾, se determina que es un tipo de investigación con un alcance descriptivo, ya que busca realizar estudios de tipo narrativo con el fin de buscar la descripción de un determinado fenómeno.

3.3. Enfoque

El tipo de enfoque que se le da a esta investigación es de tipo cualitativa, debido a que se pretende observar propiedades no cuantificables, las cuales, podrían describir las distintas indicaciones fuera de etiqueta durante la prescripción de ARA II, así como efectos farmacológicos documentados.

3.4. Fuentes de información

La presente investigación, utiliza fuentes primarias como artículos científicos que se encuentran en las revistas científicas, así como también documentos oficiales, que abarcan en su contenido información relacionada.

Las fuentes de información utilizadas fueron las siguientes:

- Clinical Key: plataforma de búsqueda.
- Pubmed: portal gratuito de la National Library of Medicine

3.5. Muestra

Toda investigación debe determinarse por un número específico. Este número se conoce como el tamaño de la muestra y se planea con el fin de lograr los objetivos planteados en la investigación. En el presente trabajo investigativo, se pretende analizar 38 artículos científicos, con el fin de obtener resultados acerca de los usos off-label y dichos efectos.

3.6. Población

Dentro de la información recopilada se pretende estudiar artículos que integren información acerca del uso de dicho grupo farmacéutico, excluyendo población pediátrica.

3.7. Criterios de inclusión y exclusión

Tabla 2. Criterios de inclusión y exclusión con base en búsqueda realizada.

Criterios de inclusión	Criterios de exclusión
Artículos sobre ARA II.	Artículos sobre otros fármacos no desarrollados a la investigación.
Artículos que incluyan población entre 18-60 años de edad o estudios experimentales en animales.	Artículos con población pediátrica.
Artículos publicados entre 2003-2023	Artículos fuera del rango de estudio.

Fármacos con vía de administración VO	Fármacos de otra vía de administración distinta a la vía oral.
---------------------------------------	--

Fuente: Elaboración propia

3.8. Matriz de categorías y variables

Tabla 3. Variables de investigación

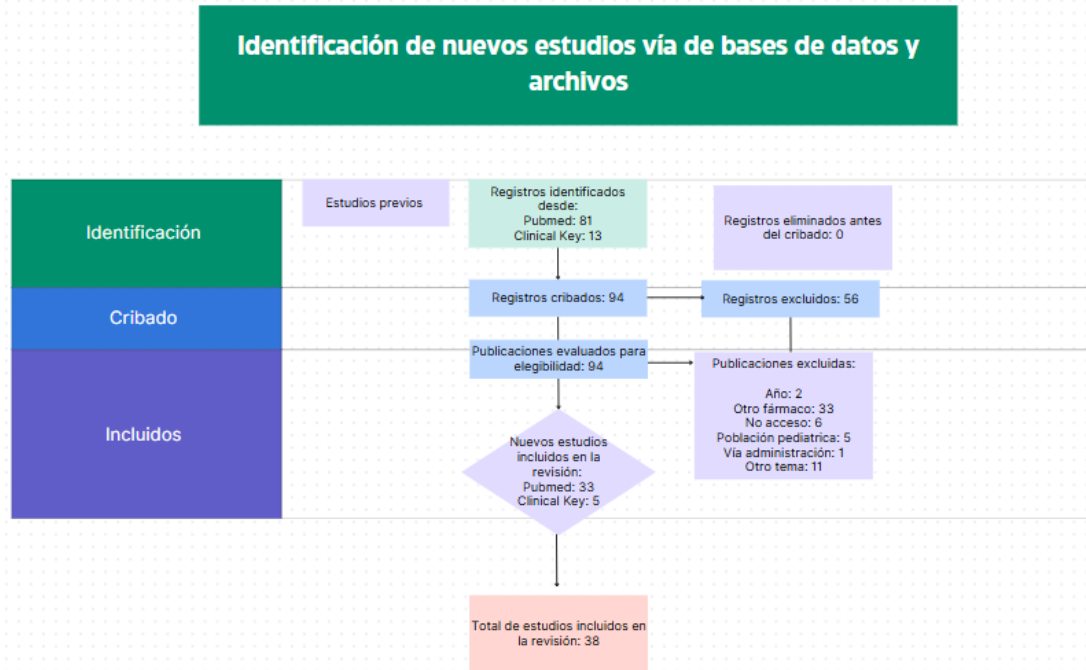
Objetivos	Variables	Indicadores	Instrumento
Comparar los distintos efectos terapéuticos generados por los ARA II.	Efectos terapéuticos	Alcance terapéutico	Artículo científico
Clasificar efectos secundarios entre los distintos ARA II.	Efectos secundarios	Efectos adversos	Artículo científico
Determinar los resultados a largo plazo de ARA II.	Resultados	Efectos	Artículo científico
Identificar y documentar los distintos usos off-label de ARA II y sus respuestas.	Usos off-label	Usos	Artículo científico

Fuente: Elaboración propia

3.9. Diagrama de flujo

En la figura 1 se presenta el diagrama de flujo que sirve de representación del siguiente trabajo investigativo, se facilita la comprensión del desarrollo del estudio y las decisiones clave tomadas en cada fase.

Figura 1. Diagrama de flujo



Fuente: Elaboración propia.

3.10. Operadores Booleanos Aplicados en la Investigación

En el siguiente apartado se presenta una tabla de los operadores booleanos utilizados en la presente investigación, junto con el criterio de búsqueda y las bases de datos consultadas para las distintas fórmulas.

Tabla 4. Operadores Booleanos

Operador Booleano	Criterio o concepto	Base de datos
AND	Olmesartan AND irbesartan comparative	Pubmed Clinical Key

AND	angiotensin receptor blockers AND off label	Pubmed Clinical Key
NOT	(angiotensin receptor blockers) AND (negative secondary effects) NOT angiotensin-converting enzyme inhibitors NOT beta blockers	Pubmed Clinical Key
AND	angiotensin receptor blockers AT1 AND long term benefits	Pubmed Clinical Key

Fuente: Elaboración propia.

Capítulo IV. Análisis de Resultados

En este apartado se procederá a analizar la información recolectada de distintos estudios y resultados de estos mismos, en relación con cada uno de los objetivos específicos descritos anteriormente.

- I Objetivo. - **Comparar los distintos efectos terapéuticos generados por los**

ARA II

El primero objetivo de esta investigación es comparar los distintos efectos terapéuticos entre los ARA II.

En este apartado se desarrollarán los datos obtenidos por parte de revisiones bibliográficas que cumplan con los criterios establecidos para su selección.

Tabla 5. Efectos terapéuticos

Autor	Artículo	Factor
Kourlaba G, Gialama F, Tsioufis K, Maniadakis N.	Revisión de la literatura para evaluar el valor clínico y económico del olmesartán en el tratamiento de pacientes hipertensos.	Beneficio olmesartán en hipertensión arterial
Simons, WR.	Comparación de la relación coste-eficacia de los bloqueadores de los receptores de angiotensina II en un centro de atención gestionada en Estados Unidos: olmesartán medoxomilo comparado con losartán, valsartán e irbesartán	Beneficio olmesartán reducción enfermedad cardiovasculares.
Lin JW, Chang CH, Caffrey JL, Wu LC, Lai MS.	Examen de la asociación del olmesartán y otros bloqueadores de los receptores de angiotensina con la mortalidad general y por causas específicas	Reducción de mortalidad entre ARA II
Nakajima T, Oh A, Saita S, Yoshida T, Ohishi M, Nishigaki N.	Eficacia comparativa de los bloqueadores de los receptores de angiotensina II en pacientes con hipertensión en Japón: revisión sistemática y metanálisis en red	Azilsartán mayor beneficio

Kurtz TW, Kajiya T.	Farmacología diferencial y beneficio/riesgo del azilsartán en comparación con otros sartanes	Azilsartán mayor beneficio
Wang JG, Zhang M, Feng YQ, Ma CS, Wang TD, Zhu ZM, Kario K.	¿Es el nuevo bloqueador del receptor de angiotensina, azilsartán medoxomilo, más eficaz para reducir la presión arterial que los anteriores? Una revisión sistemática y un metanálisis en red	Azilsartán mayor beneficio
Kim J, Kang D, Kim SE, Park H, Park TK, Lee JM, Yang JH, Song YB, Choi JH, Choi SH, Gwon HC, Guallar E, Cho J. y Hahn JY.	Comparación entre fimasartán y otros bloqueadores de los receptores de angiotensina en pacientes con insuficiencia cardíaca tras un infarto agudo de miocardio	Fimasartán igual beneficio en IC
Nixon RM, Müller E, Lowy A. y Falvey H.	Valsartán frente a otros bloqueadores de los receptores de angiotensina II en el tratamiento de la hipertensión: un enfoque metaanalítico	Beneficio Valsartán sobre losartán
Volpe M, Tocci G.	Olmesartán en el tratamiento de la hipertensión en pacientes ancianos: una revisión de la evidencia primaria	Beneficio Olmesartan adherencia en adultos mayores

Nota: Elaboración propia (2025).

Los resultados de varios ensayos clínicos demostraron que la monoterapia con olmesartán proporcionó una eficacia superior para reducir la presión arterial en comparación con otros ARA II, con un inicio de acción más rápido en términos de reducción de la presión arterial diastólica (PAD) y, en la mayoría de los casos, de la presión arterial sistólica (PAS). Además, las tasas de respuesta y de normalización de la presión arterial también favorecieron la terapia con olmesartán en comparación con otros ARA II. El hallazgo de eficacia para reducir la

presión arterial fue respaldado por un metanálisis reciente de ECA, en el que olmesartán, en la mayoría de los ensayos, tuvo una mejor eficacia en la reducción de la presión arterial en comparación con losartán, valsartán, candesartán e irbesartán. Estos efectos pueden explicarse parcialmente por la vida media sustancialmente más larga del olmesartán que la de otros ARA II, ya que una vida media más larga se asocia con una mayor duración de la acción. En comparación con otros agentes antihipertensivos, la monoterapia con olmesartán proporcionó una mejor eficacia antihipertensiva que el captopril y el ramipril, y una eficacia antihipertensiva equivalente a la amlodipina (con una tasa de inicio de acción similar), felodipina, nitrendipina y atenolol ⁽³⁷⁾.

Estudio realizado por Simons, WR.⁽³⁸⁾ genera datos comparativos de eficacia antihipertensiva, el tratamiento de pacientes hipertensos con olmesartán medoxomilo en lugar de otros ARA II principales se demuestra que tiene el potencial de reducir el costo general de la atención médica en un entorno de atención administrada en EE. UU. Con base en los datos de eficacia antihipertensiva frente a irbesartán, se espera que el uso de olmesartán medoxomilo reduzca el número de casos nuevos de enfermedad cardiovascular según la disminución de riesgo de enfermedad vascular a largo plazo ⁽³⁸⁾.

Estudio publicado en el 2014, “Examen de la asociación del olmesartán y otros bloqueadores de los receptores de angiotensina con la mortalidad general y por causas específicas”, recopilan información de pacientes que utilizan distintos ARA II. Los sujetos que comenzaron con valsartán tuvieron un riesgo modesto pero significativamente mayor de mortalidad general en comparación con losartán. Irbesartán, candesartán, telmisartán y olmesartán se asociaron con un riesgo de mortalidad general ligeramente menor que losartán ⁽³⁹⁾.

En una revisión sistemática de literatura, donde se evalúan los ARA II en pacientes japoneses con hipertensión que recibieron monoterapia con ARA II (azilsartán, candesartán cilexetilo, irbesartán, losartán potásico, olmesartán medoxomilo, telmisartán, valsartán) se logra comparar los beneficios antihipertensivos dentro de este grupo de fármacos. Los resultados de este metanálisis proporcionan evidencia de que el azilsartán tiene un perfil de eficacia más favorable que los otros ARA II para reducir la PAS y la PAD ⁽⁴⁰⁾.

En el artículo, “Farmacología diferencial y beneficio/riesgo del azilsartán en comparación con otros sartanes”, se menciona que los estudios ponen en evidencia que el azilsartán suele ser más potente que la mayoría, si no todos, los demás ARA II disponibles clínicamente para inhibir la unión de la angiotensina II a las preparaciones de membrana del receptor AT1 humano; disociarse de los receptores AT1 mucho más lentamente que otros ARA II; y reducir la presión arterial de 24 horas en humanos hipertensos sin comorbilidades graves de manera más eficaz que las dosis máximas aprobadas de los ARA II conocidos olmesartán, valsartán y candesartán, cada uno de los cuales se considera más eficaz para reducir la presión arterial que el losartán. Los estudios preclínicos han indicado que el azilsartán mejora la sensibilidad a la insulina más que el candesartán y el olmesartán, y puede tener efectos pleiotrópicos más allá del bloqueo del receptor AT1 de posible importancia metabólica y cardiovascular ⁽⁴³⁾.

Estudio realizado por Wang, JG. et al, ⁽⁴⁴⁾ realizó un metanálisis en red para comparar la eficacia de varios bloqueadores de los receptores de angiotensina para reducir la presión arterial en el consultorio y ambulatoria en pacientes hipertensos. Se buscó literatura relevante en bases de datos en inglés y chino para ensayos controlados aleatorizados que involucraran bloqueadores de los receptores de angiotensina en la hipertensión. En 28 estudios sobre la presión arterial sistólica en el consultorio, frente al comparador común valsartán 80 mg, las diferencias en la presión arterial sistólica favorecieron azilsartán medoxomilo (20-80 mg), irbesartán (300 mg), olmesartán (20-40 mg), telmisartán (80 mg) y valsartán (160-320 mg), pero no a candesartán (8-16 mg), losartán (50-100 mg), irbesartán (150 mg), olmesartán (10 mg) y telmisartán (40 mg). Los bloqueadores de los receptores de angiotensina tuvieron diferente eficacia para reducir la presión arterial. El nuevo bloqueador de los receptores de angiotensina, azilsartán medoxomilo en dosis de 80 mg, pareció ser el más eficaz para reducir la presión arterial sistólica y diastólica en el consultorio y en la medición ambulatoria ⁽⁴⁴⁾.

Estudio realiza comparativo entre fimasartán con otros ARA II en pacientes con insuficiencia cardíaca. De 2.802 pacientes elegibles, se prescribió fimasartán a 124 pacientes (4,4%). Durante una mediana de seguimiento de 2,2 años, ocurrieron 613 eventos del resultado primario. No hubo diferencias significativas en el resultado primario entre los pacientes que recibieron fimasartán y los que recibieron otros ARA II. En comparación con los pacientes

que recibieron otros ARA II, los que recibieron fimasartán tuvieron una incidencia comparable de muerte por cualquier causa, infarto de miocardio, hospitalización por insuficiencia cardíaca y accidente cerebrovascular. Por lo que el fimasartán, en comparación con otros ARA II, tuvo efectos de tratamiento comparables para un compuesto de muerte por todas las causas, infarto de miocardio recurrente, hospitalización por insuficiencia cardíaca y accidente cerebrovascular en pacientes con insuficiencia cardíaca después de un infarto de miocardio ⁽⁴⁵⁾.

Una búsqueda sistemática de literatura realizada por Nixon, RM. Et al, ⁽⁴⁶⁾, analiza el comparativo entre valsartán y losartán. La reducción media ponderada de la PAS y la PAD medias para valsartán 160 mg fue de -15,32 mmHg y -11,3 mmHg y para 320 mg fue de -15,85 mmHg y -11,97 mmHg. Estas reducciones son estadísticamente significativas y mayores en comparación con losartán 100 mg, que fue de -12,01 mmHg y -9,37 mmHg para la PAS y la PAD respectivamente ⁽⁴⁶⁾.

Estudios aleatorizados y observacionales han demostrado que la olmesartan proporciona un control eficaz de la presión arterial durante el intervalo de dosificación de 24 horas en los ancianos. También tiene un buen perfil de tolerabilidad, un perfil farmacocinético que no se ve afectado por la edad y una baja propensión a las interacciones farmacológicas. Un factor adicional es que los regímenes de olmesartan una vez al día son simples y directos, lo que puede ser un factor importante para mantener la adherencia al tratamiento en pacientes ancianos ⁽⁵⁰⁾.

- **II Objetivo. - Clasificar efectos secundarios entre los distintos ARA II**

El segundo objetivo clasifica los efectos secundarios entre los distintos ARA II.

Este mismo objetivo se desarrolla de igual forma con la consulta de artículos científicos.

Tabla 6. Efectos secundarios

Autor	Artículo	Variable
Jensen, A. y Haas, R.	Hipotensión refractaria en un paciente con	Hipotensión

	antecedentes de abuso de esteroides anabólicos que toma un bloqueador del receptor de angiotensina II: informe de un caso	
Marcum, Z., Cohen J., Zhang C., Derington C., Greene T. y Ghazi L.	Asociación de antihipertensivos que estimulan vs. inhiben los receptores de angiotensina II de tipo 2 y 4 con el deterioro cognitivo	Deterioro cognitivo
Negro, A., De Marco, L., Cesario, V., Santi, R., Boni MC. y Zanelli, M.	Un caso de enteropatía moderada similar al esprúe asociada a telmisartán	Enteropatía
Sharma AK, Rastogi S, Goyal RK	Análisis retrospectivo de neoplasias en pacientes que utilizan bloqueadores de los receptores de angiotensina	Neoplasias
Kamal A, Fain C, Park A, Wang P, Gonzalez-Velez E, Leffler DA, Hutfless SM.	Bloqueadores de los receptores de angiotensina II y eventos adversos gastrointestinales de enteropatía similar al esprúe: una revisión sistemática	Enteropatía

Nota: Elaboración propia (2025).

Los pacientes que toman antagonistas del sistema renina de angiotensina en la mañana de la cirugía corren el riesgo de desarrollar hipotensión bajo anestesia que es refractaria al tratamiento con bolos de líquidos y vasopresores convencionales. El informe de un caso describe un caso único de hipotensión refractaria en un paciente con antecedentes de abuso de esteroides anabólicos que toma un bloqueador del receptor de angiotensina II ⁽³³⁾.

Algunos medicamentos no son agonistas directos, pero pueden favorecer la activación de AT2 y AT4 al bloquear el receptor AT1 y redirigir la activación de angiotensina II hacia AT2 y AT4. En el análisis secundario de SPRINT, los usuarios habituales de regímenes que contienen exclusivamente medicamentos antihipertensivos que estimulan en lugar de inhibir los receptores de angiotensina II de tipo 2 y 4 tuvieron tasas más bajas de deterioro cognitivo incidente ⁽³⁵⁾.

Grupo de investigadores documenta caso sobre enteropatía asociada al uso de olmesartán. Recientemente se ha informado de una enteropatía similar al esprú asociada al uso de olmesartán medoxomilo. Sus manifestaciones clínicas incluyen diarrea, pérdida de peso y malabsorción. Las biopsias duodenales muestran atrofia de las vellosidades (AV) con o sin linfocitosis intraepitelial e inflamación de la lámina propia. La serología para la enfermedad celíaca (EC) es negativa y la dieta sin gluten no produce mejoría clínica. Los síntomas se resuelven tras la interrupción del olmesartán. Las biopsias de seguimiento muestran recuperación/mejoría del duodeno. Sigue siendo controvertido si la enteropatía similar al esprú es una reacción adversa específica al olmesartán o más bien un efecto de clase de los bloqueadores de los receptores de angiotensina (ARA) ⁽³⁶⁾.

Un estudio analizó los informes de seguridad de distintos ARA II, puesto que, en concreto, se han identificado nitrosaminas y compuestos azida en algunos productos de ARA. Se sabe que las nitrosaminas tienen propiedades cancerígenas y están asociadas a un mayor riesgo de neoplasias. Se realizó un análisis de desproporcionalidad, calculando la razón de probabilidades de notificación (ROR) y los intervalos de confianza (IC) del 95% utilizando un enfoque de caso/no caso para cada fármaco ARA. La base de datos EVDAS contenía 68.522 informes de seguridad relacionados con los ARA (incluidos azilsartán, candesartán, irbesartán, olmesartán, losartán, valsartán y telmisartán), de los cuales 3.396 (5%) casos estaban asociados a neoplasias. Entre los ARA II, el valsartán tuvo el ROR más alto para neoplasia ⁽⁴¹⁾.

Los autores Kamal A, et al. seleccionaron y analizaron un total de 82 informes de casos y series de casos, así como 5 estudios comparativos, incluidos 248 casos. Los ARA II enumerados en los informes de casos fueron olmesartán (233 usuarios; 94,0%), telmisartán (5 usuarios; 2,0%), irbesartán (4 usuarios; 1,6%), valsartán (3 usuarios; 1,2%), losartán (2

usuarios; 0,8%) y eprosartán (1 usuario; 0,4%). Inician con síntomas de enteropatía. Se informó de una remisión completa de los síntomas después de la interrupción del ARA II en 233 (97,4%) de los 239 pacientes con información. Siete casos (2,8%) informaron de recurrencia de los síntomas después de reiniciar el olmesartán; no se informó de una nueva exposición para los ARA II no olmesartán⁽⁴²⁾.

- III Objetivo. - **Determinar los resultados a largo plazo de los ARA II**

El tercer objetivo de la investigación trata de determinar los resultados a largo plazo de los ARA II.

Tabla 7. Resultados a largo plazo

Guía	Artículo	Variable
Gandotra C, Clark J, Liu Q, Senatore FF, Rose M, Zhang J, et al.	Población con insuficiencia cardíaca con respuesta terapéutica a sacubitrilo/valsartán, espironolactona y candesartán: perspectiva de la FDA	Disminución mortalidad en IC
Guo Y, Guo N, Wang J, Wang R, Tang L	Análisis retrospectivo del poliglucósido de <i>Tripterygium wilfordii</i> combinado con bloqueadores del receptor de angiotensina para el tratamiento de la nefropatía membranosa primaria con proteinuria subnefrótica	Remisión de proteinuria en nefropatía membranosa primaria
Akiyamen L, Levine M, Sherifali D, O'Reilly D, Frankfurter C,	Resultados cardiovasculares y cerebrovasculares del bloqueo del receptor de	Protección cerebrovascular

Pullenayegum E, Goeree R, Tsoi B.	angiotensina a largo plazo: metanálisis de ensayos en hipertensión esencial	
Gilliam-Davis S, Gallagher PE, Payne VS, Kasper SO, Tommasi EN, Westwood BM, Robbins ME, Chappell MC, Diz DI.	El bloqueo sistémico a largo plazo del receptor de angiotensina II tipo 1 regula la expresión del ARNm de los componentes del sistema renina- angiotensina de la médula dorsomedial	Beneficiosos en la función metabólica y cerebral
Stojiljkovic L, Behnia R.	Papel de los inhibidores del sistema renina- angiotensina en la protección cardiovascular y renal: una lección extraída de los ensayos clínicos	Protección cardiovascular y renal
Duron E, Hanon O.	Tratamientos antihipertensivos, deterioro cognitivo y demencia	Cognitivo no concluyente
Oishi Y, Ozono R, Yoshizumi M, Akishita M, Horiuchi M, Oshima T.	El receptor AT2 media los efectos cardioprotectores del antagonista del receptor AT1 en la remodelación posterior al infarto de miocardio	Cardioprotección post infarto agudo del miocardio
Fraccarollo D, Galuppo P, Schmidt I, Ertl G, Bauersachs J.	Mejora aditiva de la remodelación ventricular izquierda y alteraciones moleculares mediante	Cardioprotección post infarto agudo del miocardio

	bloqueo combinado de los receptores de aldosterona y angiotensina después de un infarto de miocardio	
--	--	--

Nota: Elaboración propia (2025).

En un artículo publicado en el 2021, titulado “Población con insuficiencia cardíaca con respuesta terapéutica a sacubitrilo/valsartán, espironolactona y candesartán: perspectiva de la FDA”, mencionan el impacto que tiene la valsartán en reducir el riesgo de muerte cardiovascular y hospitalización por insuficiencia cardíaca en pacientes adultos con insuficiencia cardíaca crónica. Un análisis de criterio de valoración primario por FEVI como variable continua demostró que el sacubitrilo/valsartán fue eficaz en pacientes con FEVI levemente anormal, similar a los pacientes con $FEVI \leq 40\%$ evaluados en PARADIGM-HF. Esto dio lugar a una indicación más amplia para el sacubitrilo/valsartán: "reducir el riesgo de muerte cardiovascular y de hospitalización por insuficiencia cardíaca en pacientes adultos con insuficiencia cardíaca crónica. Los beneficios son más evidentes en pacientes con fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) por debajo de lo normal. La FEVI es una medida variable, por lo que se debe utilizar el criterio clínico para decidir a quién tratar" (32).

La nefropatía membranosa primaria (PMN) es una causa común de enfermedad renal terminal. Actualmente, no existe un tratamiento óptimo para los pacientes con PMN y proteinuria subnefrótica. El poliglucósido de *Tripterygium wilfordii* (TWG) es un medicamento tradicional ampliamente utilizado en China y se ha utilizado para tratar la nefropatía durante décadas. Se realizó ensayo clínico que incluyó 55 pacientes. Las tasas de remisión global de proteinuria para los grupos TWG + ARA II después de 9 meses de tratamiento fueron 74,3% (34). Si bien es cierto, dicho artículo hace referencia al *Tripterygium wilfordii*, se ve la importancia del papel del ARA II en dicha patología.

Otro estudio de importancia, fue el realizado por Akioyamen, L. et al, (48) donde determinaron, bajo la revisión de 11 artículos, donde se incluyen en total 16.864 participantes, el riesgo de accidente cerebrovascular se redujo en un 21 % en el grupo de ARA II en comparación con antihipertensivos alternativos. Sin embargo, los ARA II no produjeron reducciones

estadísticamente significativas en el riesgo de infarto de miocardio, hospitalización por insuficiencia cardíaca o mortalidad. Dichos hallazgos sugieren que los ARA II, como clase, son más eficaces que la terapia placebo en la reducción de la presión arterial a largo plazo en pacientes con hipertensión esencial. El tratamiento con ARA II a largo plazo también puede conferir una mayor protección contra el accidente cerebrovascular, pero no otros resultados cardiovasculares en relación con placebo ⁽⁴⁸⁾.

Un estudio sugiere que el tratamiento con bloqueadores del receptor AT1 podría tener efectos beneficiosos en la función metabólica y cerebral durante el envejecimiento, al mejorar el equilibrio entre ANG II y ANG-(1-7), y prevenir algunos de los cambios relacionados con la edad en los receptores y las enzimas involucradas en la regulación metabólica. En ratas Fischer 344 (F344), el bloqueo del sistema renina-angiotensina (RAS) durante 1 año con el bloqueador del receptor de angiotensina II tipo 1 (AT(1)) L-158,809 previene los deterioros relacionados con la edad en la función metabólica, de manera similar a las ratas transgénicas con bajo angiotensinógeno glial (Aogen). La regulación del RAS cerebral puede contribuir a los beneficios del antagonismo sistémico a largo plazo del AT(1) ⁽⁴⁹⁾.

Estudio realizado por Stojiljkovic L, y Behnia R. ⁽⁵¹⁾ cita ensayos importantes de gran valor sobre los ARA II. Los estudios ELITE II, ValHeFT y CHARM han demostrado que los bloqueadores del receptor AT1 son igualmente eficaces que los IECA en la reducción de la mortalidad y la morbilidad en pacientes con IC.. Los bloqueadores del receptor AT1 se estudian principalmente en la nefropatía por diabetes mellitus no dependiente de insulina (NIDDM). Cuatro ensayos clínicos recientes (IRMA-2, DETAIL, RENAAL e IDNT) examinaron el efecto de los bloqueadores del receptor AT1 en pacientes con nefropatía NIDDM. Estos estudios confirmaron el efecto beneficioso de los bloqueadores del receptor AT1 en pacientes con nefropatía por diabetes no inducida por el medicamento, que se extendió más allá de la reducción de la presión arterial ⁽⁵¹⁾.

Siete ensayos aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo han evaluado el beneficio de los tratamientos antihipertensivos sobre la cognición. Tres de ellos encontraron resultados positivos en términos de prevención de la demencia (SYST-EUR) o el deterioro cognitivo (PROGRESS, HOPE). Otros revelaron resultados no significativos (MRC, SHEP, SCOPE, HYVET-COG). Los resultados de los dos metaanálisis más recientes son inconsistentes,

posiblemente debido a cuestiones metodológicas. Los tratamientos antihipertensivos, dentro de ellos los ARA II podrían ser beneficiosos para la función cognitiva al reducir la presión arterial y/o por un efecto neuroprotector específico ⁽⁵²⁾.

Estudio logró probar que el valsartán atenúa la remodelación post-infarto de fase aguda y mejora la insuficiencia cardíaca, y una gran parte de su efecto cardioprotector fue mediado por AT2R ⁽⁵³⁾.

Así mismo, otro estudio realizado por Fraccarollo, D. et al, recalca que el antagonismo del receptor de aldosterona proporciona un beneficio junto con el bloqueo del receptor AT1 sobre la función y la remodelación del VI asociada con la mejora de las alteraciones moleculares responsables de la disfunción contráctil progresiva después del infarto de miocardio ⁽⁵⁴⁾.

- **IV Objetivo. - Identificar y documentar los distintos usos Off-Label de los ARA II y su respectiva respuesta**

El último objetivo de esta investigación trata de identificar y documentar los distintos usos Off-Label de los ARA II, en otras palabras, situaciones no aprobadas por la FDA y su respuesta respectiva.

Tabla 8. Distintos usos Off-Label y respuesta

Autores	Artículo	Variable
Leung, N., Yip, K., Pillinger, P. y Toprover, M	Reducción y aumento de los niveles séricos de urato: efectos no indicados en la etiqueta de medicamentos de uso común.	Disminución de urato sérico
Shamliyan, T., Choi, J., Ramakrishnan, R., Miller, J., Yi, R., Taylor, F. y Kane, R.	Tratamientos farmacológicos preventivos para la migraña episódica en adultos.	Migraña

Levey, A., Coresh, J., Balk, E., Kausz, A., Levin A., Steffes M., et al.	Tratamiento del síndrome de Alport: más allá de los modelos animales.	Síndrome de Alport
Daina, E., Cravedi, P., Alpa, M., Roccatello, D., Gamba, S., Perna, A., et al.	Un abordaje multifarmacoantiproteínúrico para el síndrome de Alport: un estudio de cohorte de diez años	Síndrome de Alport
Nandha, R. y Singh, H	Sistema renina-angiotensina: un nuevo objetivo para la profilaxis de la migraña	Migraña
Hall SE, Ahn B, Smuder AJ, Morton AB, Hinkley JM, Wiggs MP, Sollanek KJ, Hyatt H, Powers SK.	Eficacia comparativa de los bloqueadores del receptor de angiotensina II tipo 1 contra la disfunción diafragmática inducida por el respirador en ratas.	Protección contra atrofia diafragmática y disfunción contráctil en ventilación mecánica

Nota: Elaboración propia (2025).

A diferencia de los efectos observados con otros ARA II, la cantidad de reducción de urato sérico inducida por el losartán es potencialmente importante desde el punto de vista clínico y es comparable con la que se puede lograr con una modificación dietética rigurosa ⁽²⁷⁾.

El candesartán disminuyó la discapacidad relacionada con la migraña, pero no tuvo efecto sobre el uso de medicamentos para los ataques agudos de migraña, así mismo, en el caso de la migraña episódica, los ensayos clínicos aleatorizados examinaron 59 fármacos de 14 clases. Todos los fármacos aprobados (topiramato, divalproex, timolol y propranolol), algunos betabloqueantes no aprobados, inhibidores de la ECA y el antagonista del receptor de angiotensina II candesartán fueron mejores que el placebo para reducir la frecuencia mensual de migraña episódica en ≥ 50 por ciento ⁽²⁸⁾.

El síndrome de Alport es un trastorno hereditario de la membrana basal que se caracteriza por una nefropatía hereditaria progresiva que conduce a una enfermedad renal en etapa terminal. Se ha demostrado que tanto la inhibición de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) como el bloqueo del receptor de angiotensina suprimen la proteinuria, retrasan la pérdida de la función renal y prolongan la supervivencia en ratones *Col4a3*^{-/-} con síndrome de Alport autosómica recesiva⁽²⁹⁾.

Estudios en animales y humanos han encontrado consistentemente que los inhibidores de la ECA y los bloqueadores del receptor de angiotensina (ARA II) comparten efectos antiproteinúricos y renoprotectores similares⁽³⁰⁾.

Los autores Nandha, R. y Singh, H. realizaron una revisión sobre distintos estudios clínicos, llegando a la conclusión que los inhibidores de la ECA y los antagonistas de los receptores de angiotensina II muestran potencial en el tratamiento profiláctico de la migraña. En pacientes con dolores de cabeza frecuentes que no responden a los agentes profilácticos convencionales o en quienes estos fármacos están contraindicados, puede ser útil probar inhibidores de la ECA/antagonistas de los receptores de angiotensina II. Su uso debe considerarse como un enfoque terapéutico a largo plazo para la profilaxis de la migraña. Se justifica una evaluación adicional mediante estudios más amplios en el futuro para evaluar si los efectos positivos son compartidos por todos los inhibidores de la ECA/antagonistas de los receptores de angiotensina II⁽³¹⁾.

La ventilación mecánica prolongada da lugar a un rápido desarrollo de debilidad de los músculos inspiratorios debido a atrofia diafragmática y disfunción contráctil (denominada disfunción diafragmática inducida por el respirador [VIDD]). Aunque la VIDD es un factor de riesgo importante para los problemas en la retirada gradual de la VM, no existe una terapia estándar para prevenir la VIDD. Sin embargo, la evidencia emergente sugiere que el bloqueo farmacológico de los receptores de angiotensina II tipo 1 (AT1R) protege contra la VIDD. Estudio realizado por Hall, SE. et al,⁽⁴⁷⁾ revela que el irbesartán no protege contra la VIDD, mientras que el olmesartán defiende tanto contra la atrofia diafragmática inducida por la ventilación mecánica como contra la disfunción contráctil. Estos hallazgos respaldan la hipótesis de que el olmesartán es superior al irbesartán en la protección contra la VIDD y son

coherentes con el concepto de que el bloqueo de la activación mecánica de los AT1R es una propiedad necesaria de los ARA II para proteger contra la VIDD ⁽⁴⁷⁾.

Capítulo V. Conclusiones y Recomendaciones

Gracias al presente trabajo investigativo, se ha logrado obtener una visión más amplia en lo que respecta al grupo farmacológico de los antagonistas de receptores de angiotensina II; los cuales son fármacos que tienen gran demanda a nivel salud, puesto son múltiples enfermedades crónicas que logran estabilizarse con dichos fármacos, enfermedades que han ido en aumento, como lo es la hipertensión arterial, insuficiencia cardiaca, entre otro.

Se logra comparar los beneficios entre los distintos ARA II; muchos estudios consultados enfatizan sobre un fármaco en específico como lo es el azilsartán, el ARA II más nuevo en el mercado y el olmesartán en comparación con otros ARA II más antiguos.

A continuación, se adjunta un resumen de los beneficios entre los distintos ARA II.

Tabla 9. Beneficio comparativo

Fármaco y beneficio	Comparativo
Mayor reducción PAD con olmesartán	Losartán, valsartán, candesartán e irbesartán
Reducción de costo general de la atención médica (manejo de complicaciones adversas de la hta) olmesartán	Irbesartán, losartán y valsartán
Menor riesgo de mortalidad general Irbesartán, candesartán, telmisartán y olmesartán	Losartán y valsartán
Perfil de eficacia más favorable que los otros ARA II para reducir la PAS y la PAD en población japonesa con azilsartán	Candesartán, irbesartán, losartán, olmesartán, telmisartán y valsartán
Inhibir la unión de la angiotensina II a las preparaciones de membrana del receptor AT1 humano y reducir la presión arterial de 24 horas en humanos hipertensos sin	Olmesartán, losartán, valsartán y candesartán

comorbilidades graves de manera más eficaz con azilsartán	
Sensibilidad a la insulina con azilsartán	Candesartán y olmesartán
Disminución de presión arterial más eficaz con azilsartán	Irbesartán, olmesartán, irbesartán, telmisartán y valsartán
Mejor reducción de la presión arterial media con valsartán	Losartán
Mayor tolerabilidad en adultos mayores con olmesartán	No específica ARA II comparativo

Nota: Elaboración propia (2025).

Así mismo, el presente estudio investiga los efectos secundarios que pueden presentar los distintos ARA II, sin embargo, durante el análisis se puede observar que es un grupo farmacológico donde los efectos adversos son minoría.

A continuación, se adjunta cuadro donde resumen la investigación:

Tabla 10. Efectos adversos de la terapia

Efectos secundarios documentados:
Hipotensión refractaria bajo anestesia
Deterioro cognitivo
Enteropatía asociada al olmesartán
Contenido de nitrosaminas con riesgo de neoplasias

Nota: Elaboración propia (2025).

Si bien se conoce que los ARA II son fármacos que ayudan a la reducción de la presión arterial, se analizó los beneficios a largo plazo de dicho grupo farmacológico, no solo como reducción de presión arterial.

Tabla 11. Beneficio a largo plazo

Beneficio	ARA II
Reducción de riesgo de muerte cardiovascular y de hospitalización por	Valsartán

insuficiencia cardíaca en pacientes adultos con insuficiencia cardíaca crónica.	
Tripterygium wilfordii junto con ARA II logra tasas de remisión global de proteinuria en la nefropatía membranosa primaria.	No específica
Reducción de accidente cerebrovascular	No específica
Reducción de la función metabólica	No específica
Beneficio en la nefropatía por diabetes mellitus no dependiente de insulina	No específica
Efecto neuroprotector	No específica
Atenuación de la remodelación post-infarto de fase aguda y mejora la insuficiencia cardíaca.	Valsartán
Mejora de las alteraciones moleculares responsables de la disfunción contráctil progresiva después del infarto de miocardio	No específica

Nota: Elaboración propia (2025).

Como es de esperar, en un grupo farmacológico con tantos años desde el descubrimiento del primer ARA II, los usos off-label fueron un punto importante en dicha investigación, evaluar otros usos no aprobados que tengan un beneficio clínico.

Se adjunta resumen de los usos off-label en el siguiente apartado:

Tabla 12. Uso off-label

Uso off-label	ARA II
Reducción de urato sérico	Losartán
Reducción de la frecuencia mensual de migraña episódica	Candesartán
Retrasan la pérdida de la función renal en síndrome de Alport	No específica
Protección contra disfunción diafragmática inducida por el respirador	Olmesartán

Nota: Elaboración propia (2025).

La evidencia demuestra que dicho grupo farmacológico vino a revolucionar la terapia de distintas patologías de alta incidencia en la población, donde cada día se realizan investigaciones para mejorar dicho campo, así mismo se logra evidenciar que son fármacos seguros donde los efectos adversos se presenta en la minoría de casos, generando grandes beneficios inclusive en reducción de mortalidad y costos en centros de salud. Su uso no se limita solamente a la parte cardiovascular, como se logró estudiar inclusive la musculatura respiratoria adquiere beneficios de dicho tratamiento.

Sin lugar a dudas es un campo que se encuentra evolucionando cada año para generar búsquedas de nuevos tratamientos.

Referencias Bibliográficas

Akiyamen L, Levine M, Sherifali D, O'Reilly D, Frankfurter C, Pullenayegum E, Goeree R, Tsoi B. Cardiovascular and cerebrovascular outcomes of long-term angiotensin receptor blockade: meta-analyses of trials in essential hypertension. *J Am Soc Hypertens.* 2016 Jan;10(1):55-69.e1. doi:10.1016/j.jash.2015.11.005.

Barcia-Andrade Á, Duran-Pincay Y. Sistema renina angiotensina, riesgo cardiovascular y de infecciones, actualización. *Pol. Con.* 2022;7(4):286-311. doi:10.23857/pc.v7i4.3825.

Benavente D, Alvo M, Aránguiz T, Bravo S, Córdova S, Díaz C, et al. Principales componentes del sistema renina-angiotensina-aldosterona: historia, modulación farmacológica e impacto clínico. *Rev Med Clin Condes.* 2010;21(4):516-29.

Botey A. Sistema renina-angiotensina-aldosterona. Su utilidad clínica. *Endocrinol Nutr.* 2006;53(4):270-278. doi:10.1016/S1575-0922(06)71103-2.

Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med.* 2001;345(12):861-869. doi:10.1056/NEJMoa011161.

Burnier M, Brunner HR. Angiotensin II receptor antagonists. *Lancet.* 2000;355(9204):637-645.

Ciau-Solís N, Betancur-Ancona D. Sistema renina-angiotensina (SRA) en las patologías cardiovasculares: papel sobre la hipertensión arterial. *J Neg No Pos Results.* 2021;6(1):1-10. doi:10.19230/jonnpr.3712.

Dahlof B, Devereux RB, Kjeldsen SE, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet.* 2002;359(9311):995-1003. doi:10.1016/S0140-6736(02)08089-3.

Daina E, Cravedi P, Alpa M, Roccatello D, Gamba S, Perna A, et al. Rituximab in recurrent idiopathic membranous nephropathy after kidney transplantation: a case series. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2015;10(8):1509-1517.

Derosa G, Fogari E, D'Angelo A, Cicero AF, Maffioli P. Azilsartan medoxomil in the management of arterial hypertension: an update. *Clin Ther.* 2011;33(11):1344-1361.

Duron E, Hanon O. Antihypertensive treatments, cognitive decline, and dementia. *J Alzheimers Dis.* 2010;20(3):903-14.

Fraccarollo D, Galuppo P, Schmidt I, Ertl G, Bauersachs J. Additive amelioration of left ventricular remodeling and molecular alterations by combined aldosterone and angiotensin receptor blockade after myocardial infarction. *Cardiovasc Res.* 2005;67(1):97-105.

Gandotra C, Clark J, Liu Q, Senatore FF, Rose M, Zhang J, et al. Heart failure population with therapeutic response to sacubitril/valsartan, spironolactone and candesartan: FDA perspective. *Ther Innov Regul Sci.* 2022;56(1):4-7.

Gilliam-Davis S, Gallagher PE, Payne VS, Kasper SO, Tommasi EN, Westwood BM, Robbins ME, Chappell MC, Diz DI. Long-term systemic angiotensin II type 1 receptor blockade regulates mRNA expression of dorsomedial medulla renin-angiotensin system components. *Physiol Genomics.* 2011;43(13):829-35.

Gómez Garre D, Largo R, Ríos K, Egido J, Plaza JJ, Marrón B, et al. El sistema renina-angiotensina en la enfermedad renal progresiva. *Nefrología.* 1998;18(Supl 1):1-114.

Guo Y, Guo N, Wang J, Wang R, Tang L. Retrospective analysis of Tripterygium wilfordii polyglycoside combined with angiotensin receptor blockers for the treatment of primary membranous nephropathy. *Ren Fail.* 2021;43(1):729-736.

Hall SE, Ahn B, Smuder AJ, Morton AB, Hinkley JM, Wiggs MP, Sollanek KJ, Hyatt H, Powers SK. Comparative efficacy of angiotensin II type 1 receptor blockers against ventilator-induced diaphragm dysfunction in rats. *Clin Transl Sci.* 2021;14(2):481-486.

Hernández Sampieri R, Fernández Collado C, Baptista Lucio P. *Metodología de la Investigación.* 4 ed. México: McGraw-Hill; 2006.

Jamerson K, Bakris GL, Dahlof B, et al. Angiotensin receptor blockers in hypertension and cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol.* 2007;50(5):470-479.

Jensen AB, Haas RE. Refractory hypotension in a patient with a history of anabolic steroid abuse taking an angiotensin-II receptor blocker: a case report. *AANA J.* 2017;85(5):340-344.

Kamal A, Fain C, Park A, Wang P, Gonzalez-Velez E, Leffler DA, Hutfless SM. Angiotensin II receptor blockers and gastrointestinal adverse events resembling sprue-like enteropathy: a systematic review. *Gastroenterol Rep*. 2019;7(3):162-167.

Kim J, Kang D, Kim SE, Park H, Park TK, Lee JM, et al. Comparison between fimasartan versus other angiotensin receptor blockers in patients with heart failure after acute myocardial infarction. *J Korean Med Sci*. 2023;38:e202.

Kourlaba G, Gialama F, Tsioufis K, Maniadakis N. Clinical and economic value of olmesartan for the treatment of hypertensive patients. *Int J Cardiol*. 2016;221:60-74.

Kurtz TW, Kajiya T. Differential pharmacology and benefit/risk of azilsartan compared to other sartans. *Vasc Health Risk Manag*. 2012;8:133-143.

Levey AS, Coresh J, Balk E, Kausz AT, Levin A, Steffes MW, et al. National Kidney Foundation practice guidelines for chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2003;67(6):2089-2100.

Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, et al. Renoprotective effect of irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2001;345(12):851-860.

Lin JW, Chang CH, Caffrey JL, Wu LC, Lai MS. Association of olmesartan with mortality. *Hypertension*. 2014;63(5):968-976.

Liu X, Yu C, Wang Y, Zhang X, Jin F. Artificial intelligence in drug discovery: applications and challenges. *Drug Discov Today*. 2022;27(9):2195-2202.

Marcum ZA, Cohen JB, Zhang C, Derington CG, Greene TH, Ghazi L, et al. Association of antihypertensives with cognitive impairment. *JAMA Netw Open*. 2022;5(1):e2145319.

Nakajima T, Oh A, Saita S, Yoshida T, Ohishi M, Nishigaki N. Comparative effectiveness of ARBs in hypertension in Japan. *Circ Rep*. 2020;2(10):576-586.

Nandha R, Singh H. Renin angiotensin system: A novel target for migraine prophylaxis. *Indian J Pharmacol*. 2012;44(2):157-160.

National Center for Biotechnology Information. Angiotensin II receptor blockers (ARBs). Bethesda: NLM; 2020.

Navas RM, Orozco JA. El impacto de la hipertensión arterial en la salud pública. *Rev Costarricense de Cardiología*. 2023;23(2):25-34.

Negro A, De Marco L, Cesario V, Santi R, Boni MC, Zanelli M. Sprue-like enteropathy associated with telmisartan. *J Clin Med Res*. 2017;9(12):1022-1025.

Nixon RM, Müller E, Lowy A, Falvey H. Valsartan vs other ARBs in hypertension: meta-analysis. *Int J Clin Pract*. 2009;63(5):766-775.

Oishi Y, Ozono R, Yoshizumi M, Akishita M, Horiuchi M, Oshima T. Cardioprotective effects of AT1 receptor antagonists. *Life Sci*. 2006;80(1):82-88.

Oparil S, Acelajado MC, Bakris GL, et al. Hypertension. *Nat Rev Dis Primers*. 2018;4(1):18014.

Organización Panamericana de la Salud. Día Mundial de la Hipertensión 2020.

Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, et al. Effects of candesartan on mortality in heart failure. *Lancet*. 2003;362(9386):759-766.

Ramos-Galarza CA. Alcances de una investigación. *CienciAmérica*. 2020;9(3):1-6.

Reinhold K, Brunstrom M, Burnier M, Grassi G, Januszewicz A, Muisan ML, et al. European Society of Hypertension guidelines 2024. *Eur J Intern Med*. 2024;126:1-15.

Servicio de Salud de Castilla-La Mancha. Antagonistas de los receptores de angiotensina II. 2022.

Shamliyan TA, Choi JY, Ramakrishnan R, et al. Migraine in adults: preventive pharmacologic treatments. 2013.

Sharma AK, Rastogi S, Goyal RK. Neoplasms in patients using angiotensin receptor blockers. *Sci Rep*. 2024.

Simons WR. Comparative cost effectiveness of ARBs in US managed care. *Pharmacoeconomics*. 2003.

Soler MJ, Lloveras J, Batlle D. Enzima convertidora de angiotensina 2 y regulación del sistema renina angiotensina. *Med Clin*. 2008.

Stojiljkovic L, Behnia R. Role of renin angiotensin system inhibitors in cardiovascular protection. *Curr Pharm Des*. 2007.

Tamargo J, Caballero R, Gómez R, Núñez L, Vaquero M, Delpón E. Características farmacológicas de los ARA-II. *Rev Esp Cardiol Supl*. 2006.

Timmermans PB, Wong PC, Chiu AT, et al. Angiotensin II receptors and antagonists. *Pharmacol Rev*. 1993.

U.S. Food and Drug Administration. Angiotensin II receptor blockers: drug safety communication. 2023.

Volpe M, Tocci G. Olmesartan in elderly hypertensive patients. *Drugs Aging*. 2013.

Wang JG, Zhang M, Feng YQ, Ma CS, Wang TD, Zhu ZM, Kario K. Network meta-analysis of azilsartan. *J Clin Hypertens*. 2021.

Weber MA, Schiffrin EL, White WB, et al. Blood pressure outcomes with ARBs. *J Hypertens*. 2007.

Yusuf S, Teo KK, Pogue J, et al. Telmisartan, ramipril, or both in high-risk patients. *Lancet*. 2008.