

## Azilsartán, el inhibidor más afín y fiel al receptor AT1 de angiotensina II. Revisión de la bibliografía y reporte de la experiencia con azilsartán y azilsartán-clortalidona en un centro de cardiología preventiva

Azilsartan, the most closely related and faithful inhibitor of the angiotensin II AT1 receptor. Review of the bibliography and report of the experience with azilsartan and azilsartan-chlorthalidone in a preventive cardiology center.

Enrique C Morales-Villegas,<sup>1</sup> Luis A Alcocer-Díaz-Barreiro,<sup>2</sup> Gualberto Moreno-Virgen<sup>1</sup>

### Resumen

Este artículo tiene como propósito resumir la evidencia de una excelente opción terapéutica para el control de la hipertensión arterial, se hace una revisión de la estructura, los efectos *in vitro* y los efectos experimentales de azilsartán (AZL). Esta información proporciona el soporte básico para explicar los excelentes resultados clínicos de azilsartán y azilsartán más clortalidona (AZL-CLD) tanto en la fase III experimental aquí revisada, como en la vida real en nuestro Centro, del que se reporta en forma descriptiva la experiencia con azilsartán y AZL-CLD.

**PALABRAS CLAVE:** Hipertensión arterial; azilsartán; clortalidona.

### Abstract

The aim of this article is to summarize the evidence of an excellent therapeutic option for the control of arterial hypertension, a review of the structure, *in vitro* effects and experimental effects of azilsartan (AZL) is made. This information provides the basic support to explain the excellent clinical results of azilsartan and azilsartan plus chlorthalidone (AZL-CLD) both in the experimental phase III reviewed here, and in real life in our Center, the experience of which will be reported in a descriptive way with azilsartan and AZL-CLD.

**KEYWORDS:** Arterial hypertension; Azilsartan; Chlorthalidone.

<sup>1</sup> Centro de Investigación Cardiometabólica de Aguascalientes, México.

<sup>2</sup> Instituto Mexicano de Salud Cardiovascular.

**Recibido:** 8 de junio 2020

**Aceptado:** 17 de julio 2020

### Correspondencia

Enrique C Morales Villegas  
drmorvi@prodigy.net.mx

**Este artículo debe citarse como:** Morales-Villegas EC, Alcocer-Díaz-Barreiro LA, Moreno-Virgen G. Azilsartán, el inhibidor más afín y fiel al receptor AT1 de angiotensina II. Revisión de la bibliografía y reporte de la experiencia con azilsartán y azilsartán-clortalidona en un centro de cardiología preventiva. Med Int Méx. 2021; 37 (5): 781-799.

## ANTECEDENTES

En cardiología preventiva existen dos principios incontrovertibles, el primero en establecerse reza “en individuos con hipertensión arterial (HTA), la magnitud de la reducción del riesgo cardiovascular es directamente proporcional a la magnitud de la reducción de la presión arterial sostenida en el tiempo.<sup>1,2</sup> Sin embargo, en la clínica, la reducción de la presión arterial muy frecuentemente no es de la magnitud suficiente ni es sostenida en el tiempo para lograr la reducción óptima del riesgo cardiovascular; en otras palabras, en la vida real, el logro y el sostenimiento de las metas terapéuticas óptimas recomendadas no es la regla, más bien es la excepción.<sup>1,2</sup>

Las razones para explicar dicha situación cotidiana de fracaso terapéutico son múltiples. Desde la perspectiva de los autores, existen razones de orden médico, individual y social. Entre las más importantes están las siguientes. Médicas: desconocimiento inconsciente por parte de los médicos de las metas terapéuticas, de las opciones farmacológicas para su logro, de la interacción entre el perfil clínico del individuo con hipertensión arterial con el perfil farmacológico de las diversas opciones terapéuticas y la más frecuente y grave, la denominada inercia terapéutica que implica el desconocimiento consciente y, por tanto, la falta de observancia a los conceptos señalados. Individuales: falta de un proceso de empoderamiento en el que el individuo con hipertensión arterial reciba de su médico las armas que lo hagan consciente de la necesidad de adoptar por tiempo indefinido un estilo de vida sano que incluye el apego al tratamiento farmacológico. Para ello, el médico debe brindar al individuo con hipertensión arterial información de sus metas terapéuticas, sus opciones farmacológicas óptimas y el beneficio neto de las mismas de acuerdo con su perfil clínico. Sociales: la disponibilidad y accesibilidad de y a las diferentes opciones farmacológicas está

multideterminada y es innegable que el precio de los fármacos eficientes puede constituirse como una limitante. Sin embargo, esta limitante es significativamente atenuada cuando el médico conoce y pone en práctica las metas terapéuticas, las opciones farmacológicas eficientes y empata dicho conocimiento con el perfil clínico del individuo con hipertensión arterial y, especialmente, cuando le transfiere en un ejercicio de empoderamiento basado en el concepto de valor o de beneficio neto más que de precio, la decisión de aceptar o rechazar de manera informada el plan de tratamiento recomendado.

En este artículo que tiene como propósito resumir la evidencia de una excelente opción terapéutica para el control de la hipertensión arterial, se hará una revisión de la estructura, los efectos *in vitro* y los efectos experimentales de azilsartán (AZL). Esta información proporciona el soporte básico para explicar los excelentes resultados clínicos de azilsartán y azilsartán más clortalidona (AZL-CLD) tanto en la fase III experimental aquí revisada, como en la vida real en nuestro Centro, del que se reportará en forma descriptiva la experiencia con azilsartán y AZL-CLD.

## AZILSARTÁN

### Estructura única

Azilsartán–AZL–oTAK-536 de estructura [2-etoxi-1-([2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il) bifenil-4-yl]metil)-1H-benzimidazol-7-ácido carboxílico] es un bloqueador selectivo del receptor AT1 de angiotensina II -BRAT1-AII-. A diferencia de otros BRAT1-AII es el único diseñado con una molécula de 5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol en lugar de un anillo tetrazol. Comparte con candesartán un grupo 7-ácido carboxílico en el anillo 1H-benzaimidazol.<sup>3</sup> En estudios *in vitro* se ha atribuido a la molécula de 7-ácido carboxílico la unión de alta

afinidad al residuo Lys199 del receptor AT1 y a la molécula de 5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxidiazol la unión, también de alta afinidad –mayor que la del anillo tetrazol– a los residuos Gln257, Lys199 o Asn295 del receptor AT1.<sup>3</sup> De esta forma, ambas características distintivas de la molécula de AZL se relacionan con el comportamiento infranqueable –superior al de los otros BRAT1-AII– en la inhibición del receptor AT1 y explican la mayor parte de los efectos experimentales y clínicos que se revisan adelante.<sup>3</sup> **Figura 1**

### EFFECTOS EXPERIMENTALES DE AZL EN AFINIDAD, DISOCIACIÓN AL R-AT1 Y HEMODINÁMICA

#### Estudios de unión de radioligandos al receptor AT1 humano

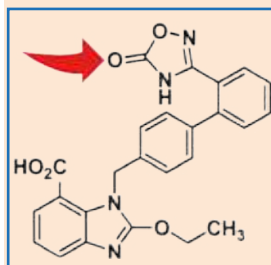
En preparaciones *in vitro* de membranas con receptores AT1 humanos, el tratamiento durante 90 minutos con AZL inhibe la unión específica de angiotensina II –AII– al receptor AT1 en una forma directamente proporcional con la concentración, siendo la concentración de AZL que inhibe 50% la unión de AII al receptor AT1 o

IC50 de 2.6 nM. En experimentos paralelos, las IC50 de olmesartán –OLM–, telmisartán –TEL–, valsartán –VAL– e irbesartán –IRB– fueron de 6.7, 5.1, 44.9 y 15.8 nM, respectivamente. Estos resultados son concordantes con los reportados por otros investigadores en modelos similares.<sup>4</sup> Cinco horas después del lavado de las preparaciones referidas, la IC50 de AZL fue de 7.4 nM, en tanto que las IC50 de OLM, TEL, VAL e IRB fueron de 242.5, 191.6, > 10,000 y > 10,000 nM, respectivamente. Asimismo, el porcentaje de pérdida de la inhibición de la unión de AII al receptor AT1 a los 240 minutos fue menor con AZL seguida por OLM, TEL y VAL-IRB no se estudió por su baja persistencia poslavado con valores de 25, 44, 70 y 99%, respectivamente; el mismo comportamiento sucedió después del lavado de las preparaciones.<sup>3,4</sup>

#### Estudios en células que expresan al receptor AT1 humano

En preparaciones de células intactas de ovario de hámster que expresan al receptor AT1, la producción de fosfo-inositol 1 –IP1, subrogado de la activación del receptor AT1– fue inhibida

Compuesto	IC50 basal nM	IC50 post-lavado nM	Radio
<b>Azilsartán</b>	<b>2.6 (01.7-04.1)</b>	<b>7.4 (03.9-0014.2)</b>	<b>3</b>
Olmesartán	6.7 (0.3.8-10.8)	242.5 (91.0-1056.8)	36
<b>Telmisartán</b>	<b>5.1 (03.0-08.1)</b>	<b>191.6 (124.1-303.2)</b>	<b>37</b>
Valsartán	44.9 (30.5-64.7)	>10,000	>223
Irbesartán	15.8 (08.5-29.7)	>10,000	>635
	<b>Afinidad al R-AT1</b>	<b>Disociación del R-AT1</b>	<b>A/P</b>



Anillo 5-oxo 1,2,4-oxidiazol

**Figura 1.** Se observa la estructura molecular de AZL, se señala con la flecha roja el anillo 5-oxo 1,2,4 oxodiazol responsable de la alta afinidad y baja disociación a/del receptor AT1. En la tabla se señalan las IC50 de la unión de angiotensina II al receptor AT1 basales y poslavado para azilsartán, olmesartán, telmisartán, valsartán e irbesartán. Los resultados referidos en la tabla son concluyentes de que azilsartán es entre los BRAT1-AII el que tiene la mayor afinidad y la menor disociación al/del receptor AT1.

Tomada de la referencia 3.

por AZL con IC50 de 9.2 nm, en tanto que las IC50 de OLM y VAL fueron de 12.2 y 59.8 nm, respectivamente; en los experimentos poslavado las IC50 fueron de 81.3, 908.5 y 22,664 nm, respectivamente para AZL, OLM y VAL.<sup>3</sup>

### Estudios de contractilidad en aorta

En preparaciones con tiras de aortas de conejo, la inhibición de la contractilidad inducida por AII fue reportada para AZL y OLM en la misma magnitud con dosis equivalentes de ambos BRAT1-AII (0.03, 0.1, 0.3 y 1.0 nm durante 90 minutos). Sin embargo, después del lavado de las preparaciones, el efecto inhibitorio de la contractilidad aórtica persistió significativamente por mayor tiempo en las tiras pretratadas con AZL. Este hallazgo es concordante con la ya comentada mayor persistencia *in vitro* de unión de AZL al receptor AT1.<sup>3</sup>

### Estudios de respuesta presora en animales

En experimentos con ratas no hipertensas la dosis de AZL para inhibir 50% la respuesta presora inducida por AII o ID50 fue de 0.12 mg/kg, en tanto que la ID50 de OLM fue de 0.55 mg/kg –cuatro veces superior–; en experimentos con dosis iguales de ambos BRAT1-AII –1 mg/kg– el área bajo la curva de la reducción de la presión arterial en mmHg en un lapso de 24 horas fue significativamente superior para AZL vs OLM –2276 vs 1411 mmHg con  $p \leq 0.05$ –.<sup>4</sup> En experimentos con ratas hipertensas hipersensibles a sal –SHR–, la dosis de AZL para reducir 25 mmHg la presión arterial o ID25 fue de 0.41 mg/kg en comparación con 1.3 mg/kg con OLM –tres veces superior–; en experimentos con dosis fija de ambos BRAT1-AII –1 mg/kg–, el área debajo de la curva de reducción de la presión arterial en mmHg en un lapso de 24 horas fue significativamente superior para AZL vs OLM –828 vs 570 mmHg con  $p \leq 0.05$ –; en este mismo modelo experimental, en estu-

dios de dos semanas de tratamiento, el efecto antihipertensivo de AZL vs OLM confirmó la superioridad de AZL en magnitud y duración.<sup>4</sup> En experimentos con perros con hipertensión renovascular inducida, AZL 1 mg/kg redujo la presión arterial 15 mmHg a las 24 horas de la dosis, en comparación, OLM 3 mg/kg redujo la presión arterial 4.1 mmHg en el mismo lapso; el área debajo de la curva de la reducción de la presión arterial expresada en mmHg durante 24 horas fue de 542 mmHg con AZL vs 350 mmHg con OLM con  $p \leq 0.05$ .<sup>4</sup>

### Efecto en proteinuria

En experimentos con ratas Wistar obesas con hiperglucemia, hipertensión arterial y proteinuria, AZL 1 mg/kg tuvo un efecto estabilizador de la proteinuria similar a OLM 10 mg/kg; la asociación de este efecto con la acción antihipertensiva no se excluyó en esos experimentos.<sup>4</sup>

### Selectividad del efecto inhibitorio de la contractilidad de la aorta

AZL a dosis de 10  $\mu$ M no inhibió la contractilidad aórtica inducida por KCl, norepinefrina, 5-hidroxitriptamina o prostaglandina F2 $\alpha$ .<sup>3</sup>

### Agonismo inverso

AZL tiene la capacidad de inhibir la activación del receptor AT1, aunque ésta sea realizada por mecanismos distintos a la estimulación por su agonista fisiológico, la angiotensina II; esta capacidad es denominada agonismo inverso. En preparaciones de receptores AT1 mutantes -I245T- capaces de inducir la producción de IP1 independientemente del estímulo por AII, AZL inhibe la producción de IP1, lo que refleja su capacidad de agonismo inverso potencialmente importante, por ejemplo, en la hipertrofia miocárdica por sobrecarga de presión, en la que la elongación del receptor AT1, no así la estimula-

ción por AII, es el estímulo desencadenante de la hipertrofia del cardiomiocito.<sup>3</sup>

En su conjunto estos datos experimentales significan que entre los BRAT1-AII estudiados, AZL comparado frente a frente con OLM, TEL, VAL e IRB tiene cocientes superiores de afinidad al receptor AT1 de 2.57, 1.96, 17.26 y 6.07 y cocientes superiores de persistencia de la afinidad al receptor AT1 poslavado de 32.77, 25.89, > 1351 y > 1351, respectivamente. Estas propiedades farmacodinámicas se explican por las características únicas de la estructura de la molécula de AZL que le otorgan, a diferencia de otros BRAT1-AII, dos sitios de alta y persistente afinidad al receptor AT1. Lo anterior se traduce en cinco modelos experimentales en superioridad en la inhibición de la generación en cascada de IP1, de contractilidad muscular en tiras aisladas de aorta, de respuesta hipertensiva arterial inducida por AII en ratas normotensas, de hipertensión arterial en ratas hipertensas (SHR) y en perros con hipertensión renovascular inducida. Por último, AZL estabiliza la progresión de la proteinuria en ratas hipertensas-diabéticas, ha demostrado selectividad muy alta al receptor AT1 y capacidad de agonismo inverso al mismo.

## **EFFECTOS EXPERIMENTALES EN METABOLISMO Y PROLIFERACIÓN CELULAR**

### **Efecto en sensibilidad a la insulina**

En experimentos con ratones diabéticos KK-A durante una curva de tolerancia a la glucosa (CTG), AZL vs candesartán (CAN) disminuyó significativamente el incremento de la concentración de glucosa plasmática sin cambio significativo en la de insulina plasmática; asimismo AZL fue superior a CAN en los siguientes parámetros: incremento de la captación tisular de glucosa en músculo, tejido adiposo y otros

órganos, inhibición de la expresión de TNF alfa en músculo y tejido adiposo e incremento de la expresión de los genes codificadores de adiponectina, PPAR gamma, C/EBP alfa y aP2 en tejido adiposo, modificaciones asociadas con reducción en el tamaño y número de adipocitos.<sup>5</sup> En experimentos con ratas hipertensas AZL a dosis más bajas que OLM incrementó en forma superior la sensibilidad a la insulina medida en el modelo de clamp euglicémico-hiperinsulinémico.<sup>4</sup> Otros investigadores en experimentos con ratas hipertensas<sup>6</sup> han reportado resultados similares.

### **Efecto en la diferenciación de adipocitos**

En estudios con preadipocitos murinos 3T3-L1, AZL mostró un efecto estimulador de la adipogénesis superior a VAL;<sup>7</sup> en experimentos paralelos, AZL mas no VAL se asoció con la expresión de los genes que codifican para PPAR alfa y delta, así como para adiposina, adiponectina y leptina.

### **Efecto en receptores nucleares PPAR**

En experimentos de transactivación en células CV-1, AZL no mostró efecto en la actividad transcripcional de los receptores nucleares PPAR alfa, gamma o delta.<sup>7</sup>

### **Efecto en la proliferación de células endoteliales**

En preparaciones de células endoteliales aórticas en medios libres de AII, AZL comparado con VAL disminuyó significativamente la proliferación celular; en experimentos similares, este mismo efecto, aunque de menor magnitud, también se observó en células musculares lisas de la pared vascular aórtica. De forma interesante, el efecto de inhibición de la proliferación celular se documentó de similar magnitud en células ováricas que no expresan el receptor AT1 y en aquellas que sí lo hacen.<sup>7</sup>

### Efecto en la activación de MAPK

La activación de la MAPK por AII es un subrogado de la proliferación celular. En estudios con células musculares lisas de la pared vascular aórtica, AZL poslavado inhibió entre 30 y 80% la actividad de la MAPK inducida por AII; esta inhibición no se observó con VAL.<sup>7</sup>

Así, más allá de los efectos hemodinámicos asociados con el agonismo de alta afinidad y persistencia de AZL al receptor AT1, en modelos celulares carentes de AII o de receptores AT1 y diversos modelos animales, AZL ha demostrado los siguientes efectos pleiotrópicos: incremento de la sensibilidad a la insulina, estimulación de la adipogénesis y expresión de los genes que codifican para diferentes adipocinas, especialmente adiponectina. Asimismo, se ha reportado un efecto antiproliferativo de células endoteliales y musculares lisas, este último independiente y dependiente de AII vía MAPK. Hasta hoy, reproducir estos hallazgos pleiotrópicos experimentales en modelos clínicos en humanos ha sido un reto difícil de superar.<sup>8</sup>

### Estudios clínicos con azilsartán en monoterapia

Considerando que en HTA y otras áreas terapéuticas, la comparación entre dos o más fármacos debe ser en forma doble ciega, frente a frente, con el fármaco más eficaz en su dosis terapéutica máxima como comparador y en el caso de la HTA con la medición de la presión arterial incluyendo la utilización de MAPA de 24 horas, el programa de investigación de fase III de AZL adoptó por primera vez en esta arena de la investigación clínica dicha exigencia y utilizando el MAPA de 24 horas seleccionaron para su comparación dos BRAT1-AII, el entonces más prescrito, valsartán (VAL) y el hasta entonces más eficaz o "potente", olmesartán (OLM), ambos en sus dosis terapéuticas máximas. A continuación

se presentan los estudios doble ciego prototipos de AZL monoterapia.

### *Azilsartán vs olmesartán y valsartán*

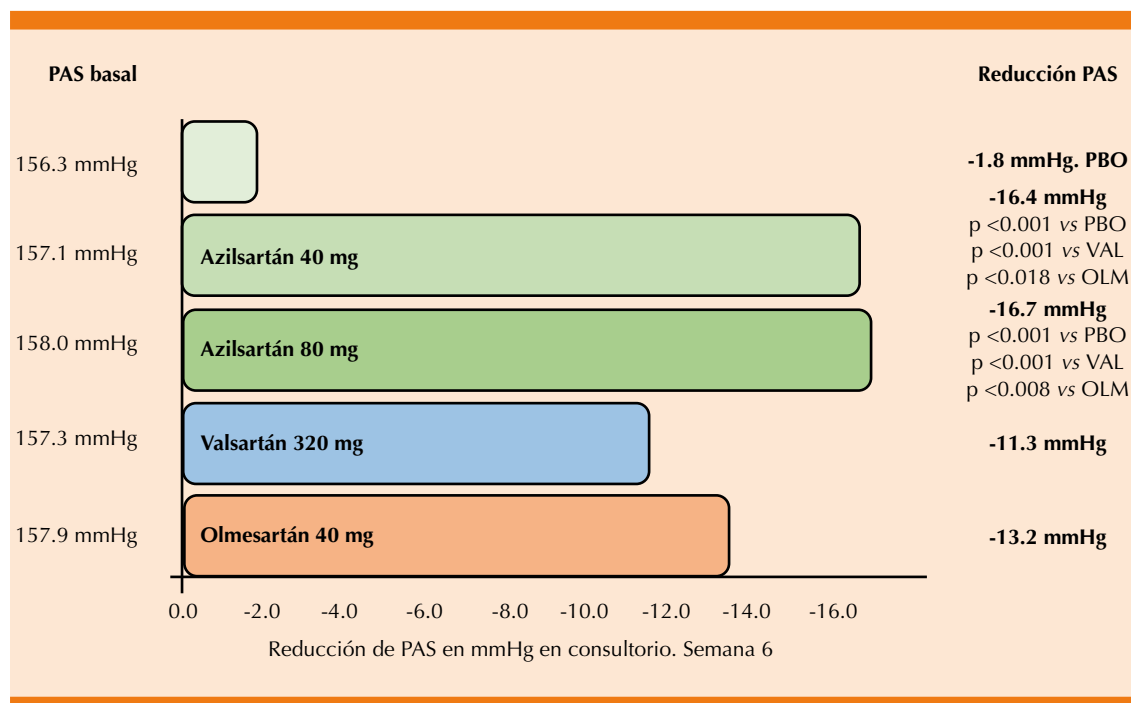
White y su grupo<sup>9</sup> publicaron en 2011 los resultados de la comparación doble ciega y controlada con placebo y activo de AZL 40 y 80 mg vs OLM 40 mg y VAL 320 mg –dosis diarias– en la presión arterial medida en monitoreo ambulatorio de 24 horas y en consultorio en individuos con HTA. El estudio incluyó individuos que no habían recibido tratamiento farmacológico –naive en inglés– o poslavado farmacológico con presión arterial sistólica (PAS)  $\geq 150$  y  $\leq 180$  mmHg en consultorio y PAS media  $\geq 130$  y  $\leq 170$  mmHg en monitoreo ambulatorio de 24 horas. El objetivo primario fue el cambio en la PAS media en 24 horas y el secundario fue el cambio de la PAS en consultorio, en ambos casos entre la basal y la semana 6 de tratamiento. Se incluyeron 1285 individuos con presión arterial media de 24 horas basal de 144-146/88-90 mmHg y en consultorio de 156-158/92-93 mmHg. La reducción de la presión arterial sistólica media de 24 horas fue la siguiente: -0.3, -13.4, -14.5, -10.2 y -12.0 mmHg para PBO, AZL 40, AZL 80, VAL 320 y OLM 40 mg, respectivamente con valor p de 0.136 y 0.001 para la comparación AZL 40 vs OLM 40 y VAL 320 mg y 0.009 y  $< 0.001$  para la comparación de AZL 80 vs OLM 40 y VAL 320 mg, respectivamente. La reducción de la presión arterial sistólica en consultorio fue la siguiente: -1.8, -16.4, -16.7, -11.3 y -13.2 mmHg para PBO, AZL 40, AZL 80, VAL 320 y OLM 40 mg, respectivamente con valor p de 0.018 y  $< 0.001$  para la comparación de AZL 40 vs OLM 40 y VAL 320 mg y 0.008 y  $< 0.001$  para la comparación de AZL 80 vs OLM 40 y VAL 320 mg, respectivamente. El porcentaje de individuos que alcanzaron una presión arterial sistólica menor de 140 mmHg o una reducción igual o mayor de 20 mmHg en consultorio fue

de 49, 58, 22 y 49% para AZL 40, AZL 80, VAL 320 y OLM 40 mg, respectivamente. Los resultados anteriores fueron homogéneos en los diferentes subgrupos analizados y no existió diferencia en la incidencia de los eventos adversos reportados entre el grupo placebo y los grupos de tratamiento activo.

En este primer ensayo clínico con AZL utilizando la medición de la presión arterial en 24 horas, AZL 80 mg fue significativamente superior a VAL 320 mg y OLM 40 mg, asimismo, AZL 40 mg fue superior a VAL 320 mg y no inferior a OLM 40 mg; con la medición de la presión arterial en consultorio, AZL 40 y 80 mg fue superior a VAL 320 mg y OLM 40 mg. La superioridad referida de AZL no se asoció con incremento en la incidencia de eventos adversos comparado con PBO, VAL 320 mg y OLM 40 mg. **Figura 2**

### Azilsartán vs valsartán

Sica y su grupo<sup>10</sup> publicaron en 2011 los resultados de la comparación doble ciega y controlada con activo de AZL 40 y 80 mg vs VAL 320 mg en la presión arterial medida en monitoreo ambulatorio de 24 horas y en consultorio en individuos con HTA. El estudio incluyó individuos *naive* o poslavado farmacológico con presión arterial sistólica (PAS)  $\geq 150$  y  $\leq 180$  mmHg en consultorio y PAS media  $\geq 130$  y  $\leq 170$  mmHg en monitoreo ambulatorio de 24 horas. El objetivo primario fue el cambio en la PAS media en 24 horas y el secundario fue el cambio de la PAS en consultorio, en ambos casos entre la basal y la semana 24 de tratamiento. Se incluyeron 984 individuos con presión arterial media de 24 horas basal de 145.6/87.9 mmHg y en consultorio de 157.2/91.2 mmHg. La reducción de la



**Figura 2.** Azilsartán vs valsartán y olmesartán en presión arterial sistólica en consultorio. Se observa la reducción de la presión arterial sistólica (PAS) en consultorio en la semana 6 de tratamiento con azilsartán 40 y 80 mg comparado con valsartán 320 mg y olmesartán 40 mg. Ambas dosis de azilsartán fueron estadísticamente superiores a las dosis máximas terapéuticas de valsartán y olmesartán.<sup>9</sup>

PAS media de 24 horas fue la siguiente: -11.3, -14.9 y -15.3 mmHg con VAL 320, AZL 40 y AZL 80 mg, respectivamente con valor  $p < 0.001$  para la comparación AZL 40 y 80 mg vs VAL 320 mg. La reducción de la PAS en consultorio fue la siguiente: -11.6, -14.9 y -16.9 mmHg con VAL 320, AZL 40 y AZL 80 mg, respectivamente con valor  $p$  de 0.015 y  $< 0.001$  para la comparación de AZL 40 y 80 mg vs VAL 320 mg, respectivamente. El porcentaje de individuos que alcanzaron una PAS  $< 140$  mmHg o una reducción  $\geq 20$  mmHg en consultorio fue de 47, 56 y 59% con VAL 320, AZL 40 y AZL 80 mg, respectivamente. Los resultados anteriores fueron homogéneos en los diferentes subgrupos analizados y no existió diferencia en la incidencia de los eventos adversos reportados entre el grupo VAL y AZL.

En este segundo ensayo clínico de mayor duración con AZL, utilizando la medición de la presión arterial en 24 horas se confirmó que AZL 40 y 80 mg fue significativamente superior a VAL 320 mg; asimismo, con la medición de la presión arterial en consultorio, AZL 40 y 80 mg también fue superior a VAL 320 mg. La superioridad referida de AZL no se asoció con incremento en la incidencia de eventos adversos comparado con VAL 320 mg.

#### *Azilsartán vs olmesartán*

Bakris y colaboradores<sup>11</sup> publicaron en 2011 los resultados de la comparación doble ciega y controlada con placebo y activo de AZL 20, 40 y 80 mg vs OLM 40 mg en la presión arterial medida en monitoreo ambulatorio de 24 horas y en consultorio en individuos con hipertensión arterial. El estudio incluyó individuos *naive* o poslavado farmacológico con presión arterial sistólica (PAS)  $\geq 150$  y  $\leq 180$  mmHg en consultorio y PAS media  $\geq 130$  y  $\leq 170$  mmHg en monitoreo ambulatorio de 24 horas. El objetivo primario fue el cambio en la PAS media en 24

horas y el secundario fue el cambio de la PAS en consultorio, en ambos casos entre la basal y la semana 6 de tratamiento. Se incluyeron 1275 individuos con PAS media de 24 horas basal de 146.5-145.4 mmHg y en consultorio de 159.4-158.5 mmHg. La reducción de la PAS media de 24 horas fue la siguiente: -1.4, -12.2, -13.5, -14.4 y -12.6 mmHg con PBO, AZL 20, 40, 80 y OLM 40 mg, respectivamente con valor  $p$  de 0.038 para la comparación AZL 80 vs OLM 40 mg y 0.352 para la comparación AZL 40 vs OLM 40 mg. La reducción de la PAS en consultorio fue la siguiente: -2.1, -14.3, -14.5, -17.8 -14.9 mmHg para PBO, AZL 20, 40, 80 y OLM 40 mg, respectivamente con valor  $p$  de 0.043 para la comparación de AZL 80 vs OLM 40 mg. El porcentaje de individuos que alcanzaron una PAS  $< 140$  mmHg o una reducción  $\geq 20$  mmHg en consultorio fue de 48, 50 y 57 y 53% para AZL 20, 40, 80 y OLM 40 mg, respectivamente. Los resultados anteriores fueron homogéneos en los diferentes subgrupos analizados y no existió diferencia en la incidencia de los eventos adversos reportados entre el grupo AZL y OLM.

En este tercer ensayo clínico con AZL utilizando la medición de la presión arterial en 24 horas, se confirmó que AZL 80 mg fue significativamente superior a OLM 40 mg; asimismo, con la medición de la presión arterial en consultorio, AZL 80 mg también fue superior a OLM 40 mg. Al igual que en el estudio de White,<sup>6</sup> la superioridad de AZL no se asoció con incremento en la incidencia de eventos adversos comparado con OLM 40 mg.

#### *Azilsartán vs candesartán*

Rakugi y su grupo<sup>12</sup> publicaron en 2012 los resultados de la comparación doble ciega, de titulación forzada a la dosis y controlada con activo de AZL 20→40 mg y candesartán (CAN) 8→12 mg en la presión arterial medida en consultorio y en monitoreo ambulatorio de 24

horas en individuos con hipertensión arterial. El estudio incluyó individuos *naive* o poslavado farmacológico con presión arterial sistólica (PAS)  $\geq 150$  y  $\leq 180$  mmHg y presión arterial diastólica (PAD)  $\geq 95$  y  $< 110$  mmHg en consultorio. El objetivo primario fue el cambio en la PAD en consultorio y el secundario fue el cambio de la PAS en consultorio y el cambio en la PAD/S en monitoreo de 24 horas, en todos los casos entre la basal y la semana 16 de tratamiento. Se incluyeron 636 individuos (622 analizados) con PAD en consultorio de 100.3 y 100.4 mmHg y PAS en consultorio de 160.0 y 159.6 mmHg para AZL 40 mg y CAN 12 mg, respectivamente, y PAD media de 24 horas de 94.6 y 94.6 mmHg y PAS media de 24 horas de 160.7 y 159.9 mmHg para AZL 40 mg y CAN 12 mg, respectivamente. La reducción de la PAD en consultorio fue la siguiente: -12.4 y -9.8 mmHg con AZL 40 y CAN 12 mg, respectivamente con valor  $p = 0.0003$ . La reducción de la PAS en consultorio fue la siguiente: -21.8 y -17.5 mmHg con AZL 40 y CAN 12 mg, respectivamente con valor  $p < 0.0001$ . La reducción de la PAS media de 24 horas fue -12.1 y -7.6 mmHg con AZL 40 y CAN 12 mg, respectivamente y la reducción de la PAD media de 24 horas fue -7.6 y -5.5 mmHg, respectivamente, la primera con valor  $p$  de 0.0001 y la segunda 0.0007. El porcentaje de individuos que alcanzaron una PAS/D  $< 130/85$  mmHg o una reducción de la PAS/D  $\geq 20/\geq 10$  mmHg en consultorio fue de 51.8 y 34.3% con AZL 40 y CAN 12 mg, respectivamente. No hubo diferencia en la incidencia de los eventos adversos reportados entre el grupo AZL y CAN.

En este cuarto ensayo clínico con AZL utilizando la medición de la PAS/D en consultorio, se confirmó que AZL 40 mg –dosis máxima aprobada en Japón– fue significativamente superior a su antecesor CAN 12 mg –dosis máxima aprobada en Japón–; asimismo, con la medición de la PAS/D de 24 horas, AZL 40 mg también fue superior a CAN 12 mg. Al igual que en otros estudios la

superioridad de AZL 40 mg no se asoció con incremento en la incidencia de eventos adversos comparado con CAN 12 mg.

Los cuatro estudios analizados confirman que: a) en población japonesa AZL 40 mg es significativamente superior a CAN 12 mg, y b) en población americana e hispana AZL 80 mg es significativamente superior a VAL 320 mg y OLM 40 mg –dosis terapéuticas máximas aprobadas fuera de Japón–, tanto en la reducción de la PAS media de 24 horas como en la PAS en consultorio con reducciones proporcionales y significativas de la PAD. Vinculado con lo anterior, el logro de la meta terapéutica –PAS  $< 140$  mmHg o reducción  $\geq 20$  mmHg– se reportó superior con AZL 80 mg vs VAL 320 mg y OLM 40 mg. La eficacia superior de AZL 80 mg no se asoció con incremento de eventos adversos o abandono del tratamiento comparado con VAL 320 mg y OLM 40 mg. La magnitud de la superioridad de AZL vs VAL y OLM es concordante entre los diferentes estudios analizados, siendo vs VAL 320 mg de -2.0 a -4.3 mmHg la diferencia en PAS media de 24 horas y de -5.3 a -5.4 mmHg la diferencia en PAS de consultorio y vs OLM 40 mg -2.0 a -2.5 y -2.9 a -3.5 mmHg, respectivamente. Si bien la magnitud de tales diferencias podría lucir pequeña, ya desde principios de siglo diferencias en la PAS  $\geq 2$  mmHg se han asociado con grandes diferencias en desenlaces cardiovasculares.<sup>1,2,13</sup>

## ESTUDIOS CLÍNICOS CON AZILSARTÁN EN COMBINACIÓN CON CLORTALIDONA

Tomando en cuenta la vasta –si bien ignorada por muchos médicos– bibliografía que sustenta que clortalidona (CLD) es un antihipertensivo tiazídico *like* que mg a mg es más eficaz que la tiazida hidroclorotiazida (HCT) en la reducción de la presión arterial en consultorio y ambulatoria de 24 horas,<sup>14-21</sup> y que tal eficacia se ha asociado con diferencia de HCT, con un efecto favorable en subrogados de hiperten-

sión arterial, como la hipertrofia ventricular izquierda<sup>22</sup> y con reducción significativa de eventos cardiovasculares,<sup>23-27</sup> la segunda fase de investigación de AZL se enfocó a demostrar el efecto aditivo de AZL/CLD y la superioridad de la combinación AZL/CLD sobre AZL/HCT y sobre OLM/HCT, esta última previamente catalogada como la combinación fija más eficaz o potente. A continuación se revisan los estudios doble ciego prototipos de esta fase de investigación clínica de AZL/CLD.

### Azilsartán más clortalidona. Prueba de concepto

Sica y su grupo<sup>28</sup> publicaron por vez primera en 2012 los resultados de la comparación doble ciega, factorial de dosis fijas, de AZL y CLD como monoterapias en diferentes dosis vs la combinación fija de AZL/CLD en diferentes dosis en la presión arterial medida en consultorio y con monitoreo ambulatorio de 24 horas en individuos con hipertensión arterial. Específicamente se compararon: AZL 20, 40 y 80 mg y CLD 12.5 y 25 mg vs AZL 20/12.5, AZL 20/25, AZL 40/12.5, AZL 40/25, AZL 80/12.5 y AZL 80/25 mg. El estudio incluyó individuos *naïve* o poslavado farmacológico con presión arterial sistólica (PAS)  $\geq 160$  y  $\leq 190$  mmHg en consultorio. El objetivo primario se consideró el cambio de la PAS media de 24 horas entre la basal y la semana 8; el objetivo secundario fue el cambio de la PAS en consultorio en el mismo lapso. Se incluyeron 1714 individuos con presión arterial media de 24 horas de 149-154/89-92 mmHg y en consultorio de 163-166/94-96 mmHg. La reducción de la PAS media de 24 horas en la semana 8 fue -12.1, -12.8 y -15.1 mmHg con AZL 20, 40 y 80 mg; -12.7 y -15.9 con CLD 12.5 y 25 mg; -22.9 y -26.3 mmHg con AZL 20/CLD 12.5 y AZL 20/CLD 25 mg; -24.4 y -29.8 mmHg con AZL 40/CLD 12.5 y AZL 40/CLD 25 mg y -26.3 y -28.0 mmHg con AZL 80/CLD 12.5 y AZL 80/25 mg, respectivamente, con valor  $p < 0.05$  para la comparación de todas las com-

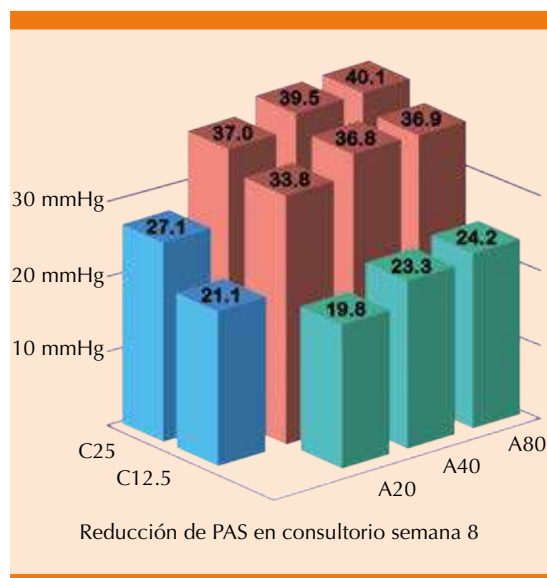
binaciones vs sus componentes individuales. La reducción de la PAS en consultorio en la semana 8 fue -19.8, -23.3 y -24.2 mmHg con AZL 20, 40 y 80 mg; -21.1 y -27.1 con CLD 12.5 y 25 mg; -33.8 y -37.0 mmHg con AZL 20/CLD 12.5 mg y AZL 20/CLD 25 mg; -36.8 y -39.5 mmHg con AZL 40/CLD 12.5 y AZL 40/CLD 25 mg y -36.9 y -40.1 mmHg con AZL 80/CLD 12.5 y AZL 80/25 mg, respectivamente, con valor  $p < 0.05$  para la comparación de todas las combinaciones vs sus componentes individuales. El porcentaje de individuos que alcanzaron la meta  $< 140/< 90$  mmHg en la semana 8 fue de 29.7, 36.2 y 51.9% con AZL 20, 40 y 80 mg; 34.2 y 51.3% con CLD 12.5 y 25 mg; 69.5 y 73.2% con AZL 20/CLD 12.5 mg y AZL 20/CLD 25 mg; 73.3 y 81.3% con AZL 40/CLD 12.5 mg y AZL 40/CLD 25 mg y 76.2 y 85.4% con AZL 80/CLD 12.5 mg y AZL 80/25 mg, respectivamente, con valor  $p < 0.05$  para la comparación de todas las combinaciones vs sus componentes individuales. Los resultados anteriores fueron homogéneos en los diferentes subgrupos analizados, hubo mayor incidencia numérica, no clínicamente significativa y favorecida por el diseño de dosis fijas de eventos adversos, especialmente mareo, hipotensión e incremento de creatinina en los grupos AZL 40 y 80 mg con la dosis máxima de CLD (25 mg); la hipocalemia ocurrió en un bajo porcentaje y fue más frecuente en el grupo CLD que en los grupos de AZL/CLD.

En este excelente estudio de diseño factorial se confirmó la superioridad de la combinación fija de AZL/CLD sobre ambos de sus componentes en la reducción de la presión arterial sistólica en consultorio y media de 24 horas. En individuos con hipertensión arterial estadio II (PAS  $\geq 160$  mmHg) el 75% alcanzó la meta terapéutica con las dosis comercializadas de AZL 40-80/CLD 12.5 mg, en tanto que alrededor del 50% lo logró con AZL o CLD como monoterapias. Estos resultados orientan claramente sobre el tipo de terapia (monoterapia o terapia combinada)

en función de la brecha terapéutica de presión arterial (regla 20/10).<sup>1,2</sup> **Figura 3**

**Azilsartán/clortalidona vs azilsartán más hidroclorotiazida**

Bakris y su grupo<sup>29</sup> publicaron en 2012 los resultados de la comparación doble ciega, doble simulación, controlada con activo y titulada hacia la meta tensional de AZL 40/CLD 12.5→25.0 mg vs AZL 40/HCT 12.5→25.0 mg en la presión arterial medida en consultorio y con monitoreo ambulatorio de 24 horas en



**Figura 3.** Estudio factorial de azilsartán y clortalidona. Se observa claramente el efecto en la reducción de la presión arterial sistólica (PAS) en consultorio en la semana 8 de tratamiento con las monoterapias de azilsartán (barras verdes) y clortalidona (barras azules); asimismo, se observa el efecto sinérgico de la combinación de azilsartán 20, 40 y 80 mg con clortalidona 12.5 y 25 mg. Las combinaciones de azilsartán/clortalidona 40/12.5 y 80/12.5 mg reducen la PAS entre 35 y 40 mmHg, en tanto la monoterapia con azilsartán 40 y 80 mg lo hace entre 20 y 25 mmHg.<sup>28</sup> Esta gama de eficacia terapéutica con la monoterapia o la combinación de dosis fija tiene gran relevancia clínica y, como se corrobora en otros estudios, es constante.<sup>29,30</sup>

individuos con hipertensión arterial. El estudio incluyó individuos *naïve* o poslavado farmacológico con presión arterial sistólica (PAS)  $\geq 160$  y  $\leq 190$  mmHg en consultorio. El objetivo primario fue el logro de la meta de presión arterial en las semanas 6 y 10 de tratamiento:  $< 140/< 90$  y  $< 130/< 80$  mmHg, la primera para individuos sin diabetes mellitus o enfermedad renal crónica y la segunda para individuos con estas enfermedades; como objetivo secundario principal se consideró el cambio de la PAS media de 24 horas en los mismos lapsos. Se incluyeron 609 individuos con presión arterial promedio en consultorio de 164.6/95.4 mmHg. La reducción de la presión arterial sistólica en consultorio en la semana 6 fue -35.1 y -29.5 mmHg con AZL 40/CLD 12.5 mg y AZL 40+HCT 12.5 mg con valor  $p \leq 0.001$ ; los pacientes que en la semana 6 no alcanzaron la meta fueron escalados y en la semana 10 la reducción de la PAS fue -37.8 y -32.8 con AZL 40/CLD 25 y AZL 40+HCT 25 mg con valor  $p \leq 0.001$ . La reducción de la PAS media de 24 horas en la semana 6 fue -25.7 y -19.9 mmHg con AZL 40/CLD 12.5 y AZL 40+HCT 12.5 mg, y en la semana 10 fue -26.6 y -22.4 mmHg, respectivamente, ambas con valor  $p \leq 0.001$ . El porcentaje de individuos que alcanzaron la meta en la semana 6 fue de 64.1 vs 45.9% con AZL 40/CLDL 12.5 y AZL 40+HCT 12.5 mg con valor  $p < 0.001$ , y en la semana 10 fue de 71.5 vs 63.2% con  $p 0.013$  con AZL 40/CLD 25 y AZL 40+HCT 25 mg. Los resultados anteriores fueron homogéneos en los diferentes subgrupos analizados y no existió diferencia en la incidencia de los eventos adversos reportados, incluyendo hipocalcemia entre el grupo CLD e HCT.

En este interesante y muy bien diseñado ensayo clínico con AZL 40 mg combinado con dosis iguales de CLD e HCT, se confirma en un ensayo doble ciego/doble simulación la superioridad mg a mg de CLD sobre HCT en la reducción de la PAS en consultorio y media de 24 horas. Asi-

mismo, en individuos con hipertensión arterial estadio II (PAS  $\geq$  160 mmHg) dos terceras partes alcanzaron la meta terapéutica con la dosis comercializada de AZL 40/CLD 12.5 mg, en tanto que menos del 50% lo logró con AZL 40+HCT 12.5 mg, diferencia clínica y estadísticamente muy significativa.

#### *Azilsartán/clortalidona vs olmesartán/hidroclorotiazida*

Cushman y colaboradores<sup>30</sup> publicaron en 2012 los resultados de la comparación doble ciega, controlada con activo y con titulación forzada hacia la dosis máxima de AZL 20/CLD 12.5→40/12.5→40/25 mg; AZL 40/CLD 12.5→80/12.5→80/25.0 mg vs OLM 20/HCT 12.5→40/12.5→40/25 mg en la presión arterial medida en consultorio y con monitoreo ambulatorio de 24 horas en individuos con hipertensión arterial. El estudio incluyó individuos *naïve* o poslavado farmacológico con presión arterial sistólica (PAS)  $\geq$  160 y  $\leq$  190 mmHg en consultorio. El objetivo primario fue el cambio de la presión arterial sistólica en consultorio en la semana 12 de tratamiento; como objetivo secundario principal se consideró el cambio de la presión arterial sistólica media de 24 horas en la semana 12 de tratamiento. Se incluyeron 1071 individuos con presión arterial promedio en consultorio de 165/96 mmHg. La reducción de la presión arterial sistólica en consultorio en la semana 12 fue -42.5, -44.0 y -31.1 mmHg con AZL 40/CLD 25, AZL 80/CLD 25 y OLM 40/HCT 25 mg con  $p \leq 0.001$  con ambas dosis de ALZ vs OLM. La reducción de la presión arterial sistólica media de 24 horas en la semana 12 fue -33.9, -36.3 y -27.5 mmHg con AZL 40/CLD 25, AZL 80/CLD 25 y OLM 40/HCT 25 mg también con  $p \leq 0.001$  con ambas dosis de AZL vs OLM. Si bien no fue el objetivo primario, en la semana 8 equivalente a las dosis de AZL 40/CLD 12.5, AZL 80/CLD 12.5 y OLM 40/HCT 12.5 mg, las reducciones de la presión arterial sistólica en

consultorio fueron -39.1, -39.4 y -33.5 mmHg, respectivamente con  $p \leq 0.001$ ; por diseño la reducción de la presión arterial sistólica media de 24 horas en la semana 8 no se evaluó. Los resultados anteriores fueron homogéneos en los diferentes subgrupos analizados y existió mayor incidencia de eventos adversos en forma dosis dependiente en los grupos de AZL, especialmente mareo, hipotensión e incremento de creatinina en el grupo de AZL 80/CLD 25 mg. Sin embargo, la incidencia de eventos adversos mayores y eventos adversos con discontinuación del tratamiento fue similar entre los grupos de tratamiento.

En este atrevido y también muy bien diseñado ensayo clínico con AZL 40 y 80 mg titulados a 25 mg de CLD y comparado con la dosis máxima de OLM -40 mg- también titulado a 25 mg de HCT se confirma en un ensayo doble ciego la superioridad mg a mg de CLD sobre HCT en la reducción de la presión arterial sistólica en consultorio y media de 24 horas, y de manera inferida -puesto que es imposible disecar los efectos de ambos componentes- también se confirma la superioridad de AZL sobre OLM con deltas en la presión arterial sistólica en consultorio en las semana 8 de -5.6 y -5.9 mmHg y en la semana 12 de -5.4 y -6.9 mmHg con AZL 40/CLD 12.5 y AZL 80/CLD 12.5 mg vs OLM 40/HCT 12.5 y OLM 40/HCT 25 mg, respectivamente. En este ensayo de titulación forzada hacia la dosis máxima se observó mayor incidencia (directamente proporcional a las dosis) de mareo, hipotensión y elevación "funcional" de creatinina, especialmente en el grupo con titulación forzada por diseño (independientemente de la presión arterial) a AZL 80/CLD 25 mg, sin que ello determinara un incremento significativo de eventos adversos serios, discontinuación del tratamiento o ambos.

Los siete estudios previos, caracterizados por una alta calidad en el diseño y en la conducción, confirman los siguientes conceptos clínicos vinculados con las características farmacológicas de

azilsartán y clortalidona. AZL es un BRAT1-AII más eficaz que VAL, CAN y OLM con lo que puede inferirse que dentro de su clase es muy probablemente el más eficaz.<sup>31,32</sup> La asociación de AZL con clortalidona tiene un efecto aditivo muy importante, siendo igualmente la combinación de dosis fija de un BRAT1-AII con un diurético más eficaz, con reducción de la presión arterial sistólica en consultorio cercana a 40 mmHg (AZL/CLD 80/12.5 mg) y logro de la meta < 140/< 90 mmHg cercana a 80% (AZL 80/CLD 12.5% mg) en individuos con presión arterial mayor de 160/90 mmHg y con logros superiores con la dosis de AZL/CLD 80/25 mg (no comercializada en México). Lo anterior sin incremento de eventos adversos significativos, especialmente cuando se prescribe un esquema terapéutico apropiado para la brecha tensional de cada individuo con hipertensión arterial en función de las presentaciones aprobadas en cada región.

## EXPERIENCIA EN EL CENTRO DE INVESTIGACIÓN CARDIOMETABÓLICA DE AGUASCALIENTES

En conocimiento de la evidencia ya revisada y con la aprobación en México de azilsartán (AZL) y azilsartán-clortalidona (AZL-CLD) en 2015, a partir de ese año nuestra experiencia clínica con su administración se ha incrementado. En este apartado presentamos el análisis retrospectivo y descriptivo de los resultados clínicos de eficacia con la administración de AZL y AZL-CLD en nuestro centro.

### Método

Entre marzo y mayo de 2020 realizamos una revisión retrospectiva de nuestra base de datos enfocada a seleccionar los expedientes de todos los individuos con hipertensión arterial tratados *de novo/switch* con/a AZL o AZL-CLD a partir de 2015. En este análisis se incluyen todos los individuos con hipertensión arterial tratados con

AZL o AZL-CLD que tuvieron una medición basal de la presión arterial y al menos una medición de la presión arterial de control en tratamiento estable al menos durante cuatro semanas.

### Análisis y resultados

Realizamos un análisis descriptivo enfocado especialmente a evaluar la eficacia anti-HTA de AZL y AZL-CLD. Se detectaron 297 individuos con hipertensión arterial tratados *de novo/switch* con AZL o AZL-CLD. Entre ellos 86, 84, 7 y 120 individuos fueron tratados con AZL 40, AZL/CLD 40/12.5, AZL 80 y AZL/CLD 80/12.5 mg al día, respectivamente. Todos tuvieron una medición basal y una medición control en tratamiento (la considerada para el análisis) de la presión arterial en consultorio con un baumanómetro de mercurio (Tycos CE 0050) realizada por un médico cardiólogo (ECMV) de acuerdo con los lineamientos de la AHA.<sup>1</sup> El lapso entre la medición de la presión arterial basal y la medición control en tratamiento reportadas en este análisis es variable puesto que la práctica clínica en nuestro centro se basa en la Guía AHA/ACC 2017, considerando meta general deseada < 130/80 mmHg. En forma general, la prescripción de AZL en monoterapia o AZL/CLD se basa fundamentalmente en el perfil clínico del individuo con hipertensión arterial (riesgo absoluto), en la brecha terapéutica de presión arterial (presión real – presión meta), en su condición de tratamiento anti-HTA (*naïve* o con tratamiento previo insuficiente) y en la evolución de la respuesta tensional con el tratamiento inicial. En otras palabras, estos resultados reflejan nuestra práctica de escalar hacia la meta, lo que en la mayoría de los casos requiere solo un paso, si bien con menos frecuencia puede ameritar dos o tres pasos.

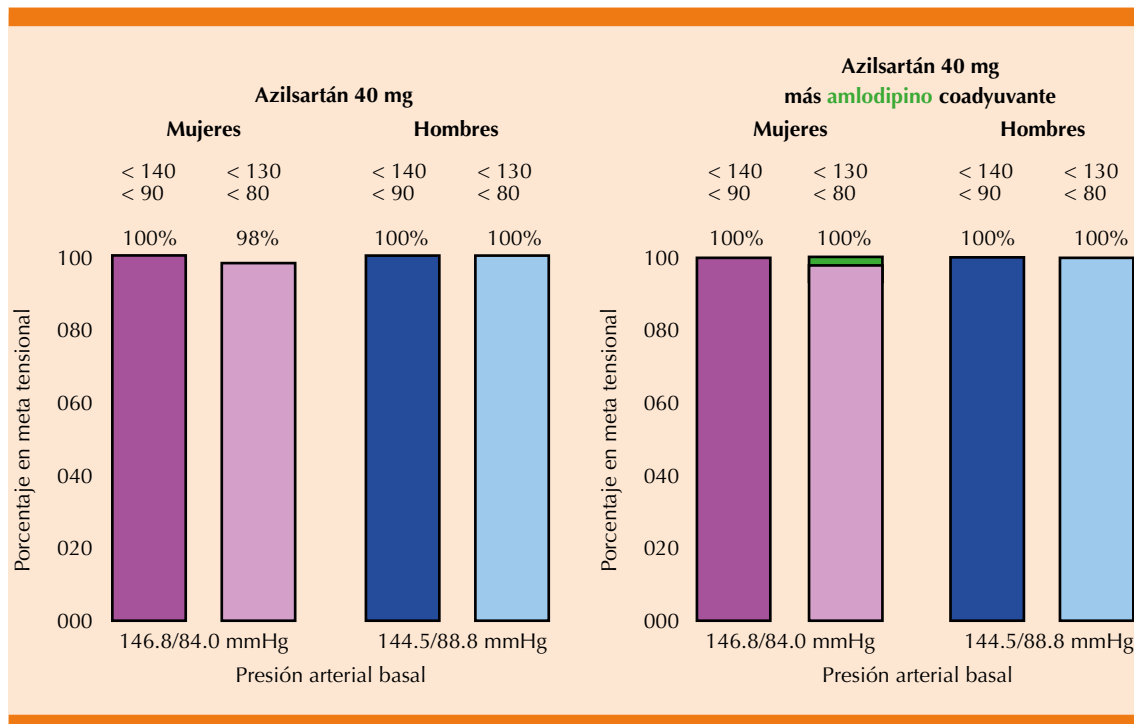
### Grupo AZL 40 mg

Incluyó 86 individuos con hipertensión arterial; sexo femenino/masculino 50/36; edad prome-

dio mujeres/hombres 63.0/57.4 años; presión arterial sistólica (PAS)/presión arterial diastólica (PAD) basal promedio, mujeres 146.8/84.0 y hombres 144.5/88.8 mmHg; PAS/PAD control en tratamiento, mujeres 116.5/70.3 y hombres 116.6/73.4 mmHg; reducción promedio de PAS/PAD, mujeres -30.2/-13.7 y hombres -27.8/-15.3 mmHg. Eficacia en mujeres: 50/50 (100%) mujeres lograron una meta < 140/90 mmHg con AZL 40 mg y 49/50 (98%) lograron una meta < 130/80 mmHg con AZL 40 mg; en 1/50 (2%) se agregó amlodipino 2.5 mg con lo que se logró una presión < 130/80 mmHg. Eficacia en hombres: 36/36 hombres (100%) lograron una meta < 140/90 y < 130/80 mmHg con AZL 40 mg. **Figura 4**

*Grupo AZL/CLD 40/12.5 mg*

Incluyó 84 individuos con hipertensión arterial; sexo femenino/masculino 57/27; edad promedio mujeres/hombres 60.5/60.1 años; presión arterial sistólica (PAS)/ presión arterial diastólica (PAD) basal promedio, mujeres 144.4/86.1 y hombres 144.2/86.5 mmHg; PAS/PAD control en tratamiento, mujeres 116.5/71.2 y hombres 117.4/73.2 mmHg; reducción promedio de PAS/PAD, mujeres -28.9/-14.8 y hombres -26.8/-13.3 mmHg. Eficacia en mujeres: 57/57 (100%) mujeres lograron una meta < 140/90 mmHg con AZL/CLD 40/12.5 mg y 50/57 (89%) lograron una meta < 130/80 mmHg con AZL/CLD 40/12.5 mg; en las 7 que no lograron esta meta no se con-



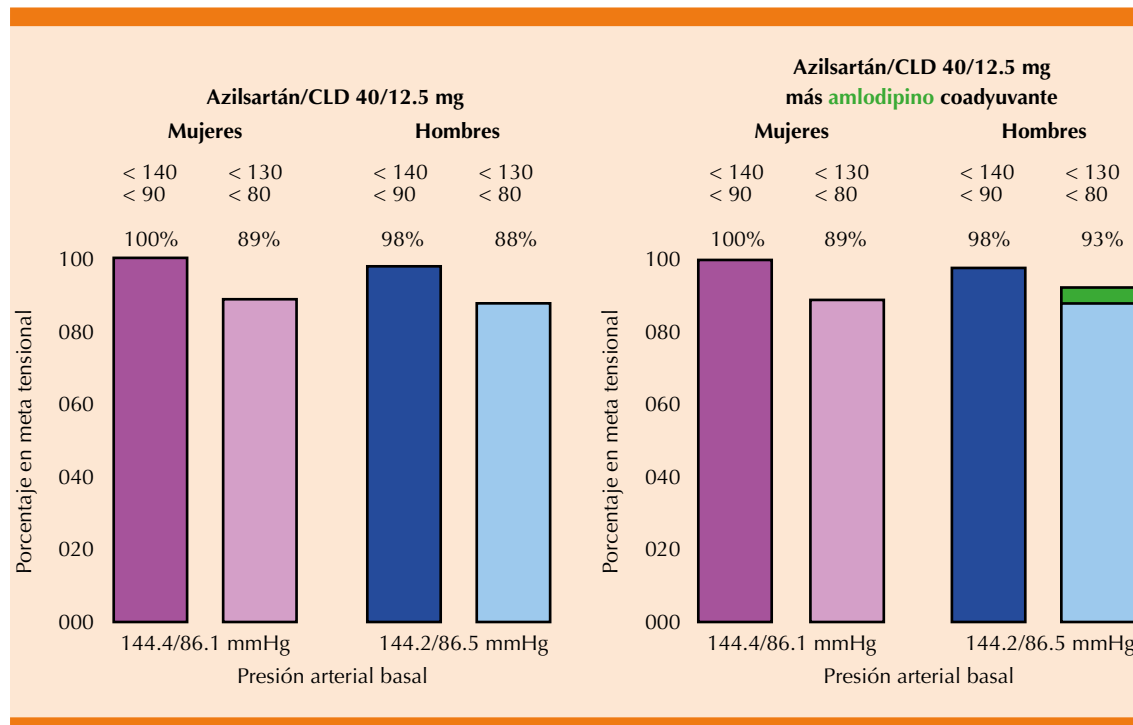
**Figura 4.** Reducción de la presión arterial con azilsartán 40 mg. Se observa que en individuos con presión arterial < 150/90 mmHg, AZL 40 mg en monoterapia fue muy eficaz para lograr la meta < 140/90 y < 130/80 mmHg. Este grupo de individuos hiperrespondedores refleja un respuesta terapéutica medida en reducción de mmHg de presión arterial sistólica superior a la reportada en población blanca y similar a la reportada en población japonesa con reducción de la presión arterial sistólica > 20 mmHg con reducción proporcional de la presión arterial diastólica.

sideró el escalamiento terapéutico. Eficacia en hombres: 26/27 hombres (96.2%) lograron una meta < 140/90 y 24/27 (88.8%) lograron una meta < 130/80 mmHg con AZL/CLD 40/12.5 mg; en 1/27 (3.7%) se agregó amlodipino 2.5 mg con lo que se logró una presión < 130/80 mmHg, en los 2 que no lograron esta meta no se consideró el escalamiento terapéutico. **Figura 5**

**Grupo AZL 80 mg**

Incluyó solo 7 individuos con hipertensión arterial; sexo femenino/masculino 3/4; edad promedio mujeres/hombres 77.0/54.7 años; presión arterial sistólica (PAS)/presión arterial diastólica

(PAD) basal promedio, mujeres 172.6/88.3 y hombres 139.0/84.5 mmHg; PAS/PAD control en tratamiento, mujeres 116.6/64.6 y hombres 118.7/73.0 mmHg; reducción promedio de PAS/PAD, mujeres -56.0/-23.6 y hombres -20.2/-11.5 mmHg. Eficacia en mujeres: 1/3 (33.3%) mujeres logró una meta < 140/90 mmHg con AZL 80 mg, 1/3 y 1/3 requirieron amlodipino 5 y 10 mg, respectivamente, con lo que lograron presiones < 140/90 mmHg y con dichos esquemas las 3/3 lograron una meta < 130/80 mmHg. Eficacia en hombres: 3/4 hombres (75%) lograron una meta < 140/90 y en 1/4 (25%) se agregó amlodipino 5 mg con lo que se logró una presión < 130/80 mmHg; 3/4 hombres (75%) lograron una



**Figura 5.** Reducción de la presión arterial con AZL/CLD 40/12.5 mg. Se observa que en individuos con presión arterial < 150/90 mmHg, AZL/CLD 40/12.5 mg fue igualmente muy eficaz para lograr la meta < 140/90 y < 130/80 mmHg. Este grupo de individuos normorrespondedores refleja la respuesta terapéutica esperada medida en reducción de mmHg de presión arterial sistólica reportada en población blanca con reducción de la presión arterial sistólica entre 30 y 35 mmHg con reducción proporcional de la presión arterial diastólica. Lo anterior explica el alto porcentaje de éxito terapéutico en individuos cuya brecha terapéutica basal es < 20/10 mmHg.

meta < 130/80 mmHg con AZL 80 mg y como ya se comentó en 1/4 (25%) se agregó amlodipino 5 mg con lo que se logró la meta < 130/80 mmHg (no graficado por el bajo número de casos).

#### Grupo AZL/CLD 80/12.5 mg

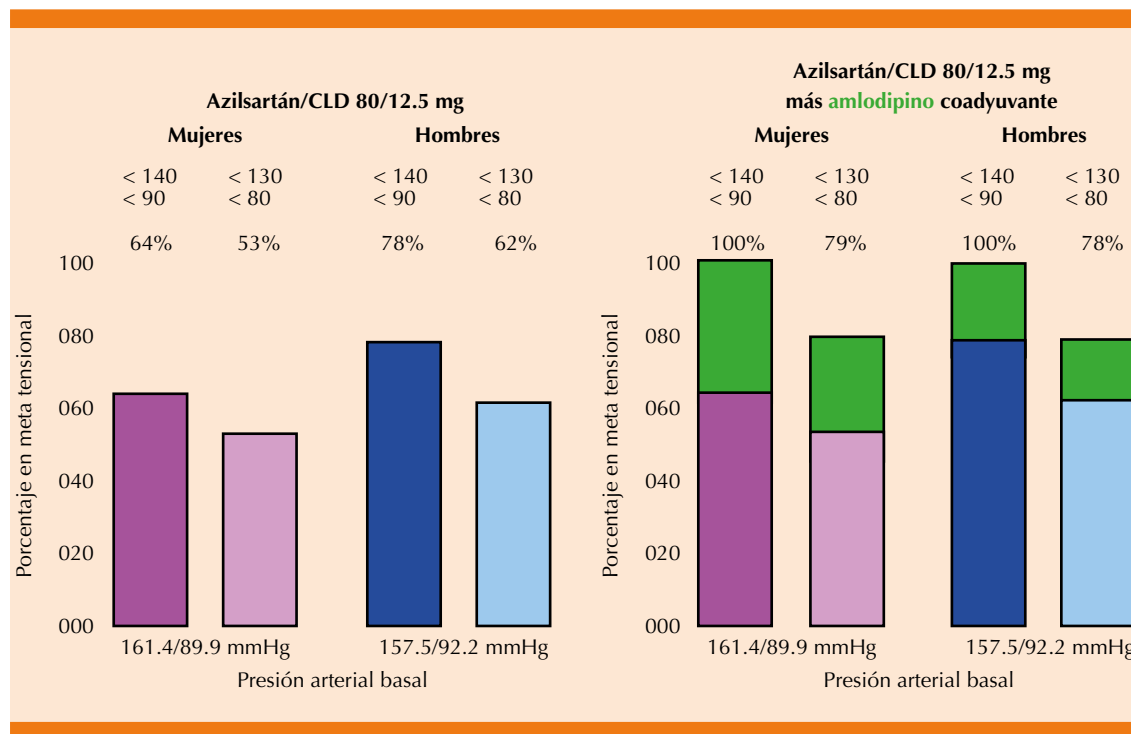
Incluyó 120 individuos con hipertensión arterial; sexo femenino/masculino 83/37; edad promedio mujeres/hombres 65.3/60.4 años; presión arterial sistólica (PAS)/presión arterial diastólica (PAD) basal promedio, mujeres 161.4/88.9 y hombres 157.5/92.2 mmHg; PAS/PAD control en tratamiento (incluye tratamiento coadyuvante con amlodipino), mujeres 122.9/73.5 y hombres 121.5/74.2 mmHg; reducción promedio de PAS/PAD (incluye tratamiento coadyuvante con amlodipino), mujeres -38.4/-15.6 y hombres -36.0/-18.0 mmHg. Eficacia en mujeres: 53/83 (63.8%) mujeres lograron una meta < 140/90 mmHg con AZL/CLD 80/12.5 mg y en 3/83 (3.6%), 23/83 (27.7%) y 4 casos/83 (4.8%) se agregó amlodipino 2.5, 5 y 10 mg, respectivamente, con lo que lograron presiones < 140/90 mmHg y 44/83 (53%) lograron una meta < 130/80 mmHg con AZL/CLD 80/12.5 mg y en 3/83 (3.6%), 17/83 (20.4%) y 2 casos/83 (2.4%) se agregó amlodipino 2.5, 5 y 10 mg, respectivamente, con lo que lograron presiones < 130/80 mmHg. Eficacia en hombres: 29/37 hombres (78.3%) lograron una meta < 140/90 y en 2/37 (5.4%), 6/37 (16.2%) se agregó amlodipino 2.5 y 5 mg, respectivamente, con lo que lograron presiones < 140/90 mmHg; 23/37 (62.1%) lograron una meta < 130/80 mmHg con AZL/CLD 80/12.5 mg; en 1/37 (2.7%) y 5 casos/37 (13.5%) se agregó 2.5 y 5 mg, respectivamente, con lo que se logró una presión < 130/80 mmHg. **Figura 6**

#### Análisis y recomendaciones derivadas

Nuestra experiencia con prácticamente 300 individuos con hipertensión arterial tratados *de*

*novo* o con *switch* con/a AZL o AZL/CLD son congruentes con la eficacia reportada en los estudios de fase III. Con la aceptación *a priori* de que nuestro análisis tiene las limitaciones implícitas de una revisión retrospectiva de la base de datos de un médico especialista con un análisis solamente descriptivo enfocado a la eficacia, por otra parte, sus resultados nos proporcionan la oportunidad de hacer observaciones de vida real no factibles en los estudios clínicos. Las conclusiones prácticas de nuestra revisión son las siguientes:

- a) En individuos con hipertensión arterial con cifras < 150/90 mmHg (especialmente *naïve* a tratamiento farmacológico), la administración de AZL en monoterapia 40 mg proporciona en una subpoblación que hemos denominado hiperrespondedores un porcentaje de éxito terapéutico prácticamente del 100% para lograr las metas < 140/90 y < 130/80 mmHg.
- b) En individuos con hipertensión arterial con cifras < 150/90 mmHg (*naïves* o con falla a otros tratamientos), la administración de AZL/CLD 40/12.5 mg proporciona un porcentaje de éxito prácticamente del 100% para lograr la meta < 140/90 mmHg y del 90% para lograr la meta < 130/80 mmHg, la cual, en caso indicado, puede optimizarse con la administración coadyuvante de amlodipino.
- c) La administración de AZL en monoterapia 80 mg tiene poco uso y no podemos extraer conclusiones clínicamente importantes con él.
- d) En individuos con hipertensión arterial con cifras > 150/90 mmHg (generalmente con falla a otros tratamientos), la administración de AZL/CLD 80/12.5 mg proporciona en mujeres un porcentaje de éxito superior al 60% para lograr la



**Figura 6.** Grupo AZL/CLD 80/12.5 mg.

Se observa que en individuos con presión arterial > 160/90 mmHg, AZL/CLD 80/12.5 mg fue eficaz para lograr la meta < 140/90 y < 130/80 mmHg. Este grupo de individuos normorrespondedores igualmente refleja la respuesta terapéutica esperada medida en reducción de mmHg de presión arterial sistólica reportada en población blanca con reducción de la presión arterial sistólica entre 35 y 39 mmHg con reducción proporcional de la presión arterial diastólica. A diferencia del grupo AZL/CLD 40/12.5 mg, en este grupo con mayor elevación de la presión arterial y, por ende, mayor brecha terapéutica (> 30/10 mmHg) el éxito terapéutico es concordante con lo reportado en población blanca (60-75%), lo que hace necesario complementar el tratamiento con amlodipino entre un 25 y 40% de los casos, alcanzando así la meta < 140/90 mmHg en prácticamente el 100% y < 130/80 mmHg en el 80% de los casos.

meta < 140/90 mmHg y superior al 50% para lograr la meta < 130/80 mmHg; en hombres los porcentajes de éxito son mayores, superior al 75% para lograr la meta < 140/90 mmHg y superior al 60% para lograr la meta < 130/80 mmHg. En ambos casos la administración coadyuvante de amlodipino (2.5, 5 o 10 mg) permite lograr las metas < 140/90 mmHg en el 100% y < 130/80 mmHg en prácticamente el 80% de los casos.

Con fundamento en estos resultados nuestra recomendación clínica es la siguiente:

1. En individuos con presión arterial < 150/90 mmHg *naïves* a tratamiento, especialmente con riesgo cardiovascular bajo o intermedio que incluye la ausencia de daño a órganos blanco, se sugiere como una variante parcial a las Guías vigentes, iniciar AZL en monoterapia 40 u 80 mg y evaluar la respuesta terapéutica en 4 a 8 semanas.

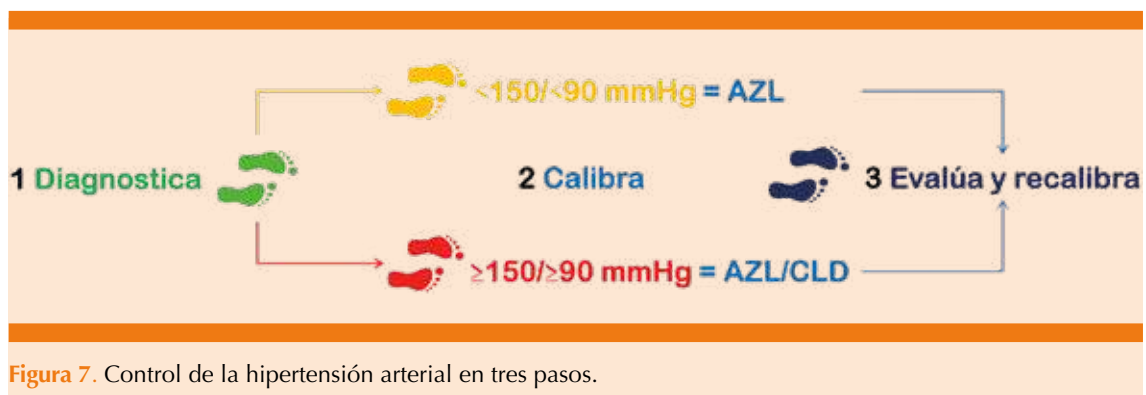
2. En individuos con presión arterial < 150/90 mmHg con falla a otros tratamientos cambiar a AZL/CLD 40/12.5 mg y, en caso necesario, escalar a 80/12.5 mg en 4 a 8 semanas y revalorar la respuesta terapéutica en un lapso similar.
3. En individuos con presión arterial > 150/90 mmHg *naïves* o con falla a tratamiento iniciar AZL/CLD 80/12.5 mg y, en caso necesario, agregar amlodipino en 4 a 8 semanas como coadyuvante en dosis ajustada de acuerdo con la meta deseada y la brecha de presión arterial (2.5, 5 o 10 mg).

Con este esquema se asegura en un porcentaje superior al 90% y en un tiempo entre 4 y 12 semanas la meta < 140/90 mmHg y en un porcentaje superior al 75% la meta < 130/80 mmHg.

En nuestra revisión no se realizó un análisis de incidencia de eventos adversos. Sin embargo, durante la revisión de los expedientes se hizo evidente que debido a nuestra práctica de seleccionar la dosis inicial de acuerdo con las características clínicas comentadas y escalar el tratamiento de acuerdo con la respuesta terapéutica se logra un balance clínico satisfactorio entre eficacia y seguridad con incidencia muy baja de eventos adversos. **Figura 7**

## REFERENCIAS

1. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults. *J Am Coll Cardiol* 2017, doi: 10.1016/j.jacc.2017.11.006.
2. Guía ESC-ESH 2018. DOI: 10.1016/j.recesp.2018.12.005.
3. Ojima M, Igata H, Tanaka M, Sakamoto H, et al. In vitro antagonistic properties of a new angiotensin type 1 receptor blocker, Azilsartan, in receptor binding and function studies. *J Pharmacol Exp Ther* 2011; 336: 801-808. doi: 10.1124/jpet.110.176636.
4. Kusumoto K, Igata H, Ojima M, et al. Antihypertensive, insulin-sensitising and renoprotective effects of a novel, potent and long-acting angiotensin II type 1 receptor blocker, azilsartan medoxomil, in rat and dog models. *Eur J Pharmacol* 2011; 669: 84-93. doi: 10.1016/j.ejphar.2011.07.014.
5. Iwai M, Imura Y, Chen R, Horiuchi M. TAK-536, a new AT1 receptor blocker, improves glucose intolerance and adipocyte differentiation. *Am J Hypertens* 2007; 20: 579-586. doi: 10.1016 / j.amjhyper.2006.12.010.
6. Zhao M, Li Y, Wang J, Ebihara K, et al. Azilsartan treatment improves insulin sensitivity in obese spontaneously hypertensive Koletzky rats. *Diabetes Obes Metab* 2011; 13: published online 12 July 2011. Doi.org/10.1111/j.1463-1326.2011.01471.x
7. Kajiya T, Ho C, Wang J, Vilardi R, Kurtz TW. Molecular and cellular effects of azilsartan: a new generation angiotensin II receptor blocker. *J Hypertens* 2011; 29: 2476-2483. doi: 10.1097/HJH.0b013e32834c46fd.
8. Naruse M, Koike Y, Kamei N, Sakamoto R, Yambe Y, Arimitsu M. Effects of azilsartan compared with telmisartan on insulin resistance in patients with essential hypertension and type 2 diabetes mellitus: an open-label randomized clinical trial. *PLoS One* 2019; 14 (4): e0214727. doi: 10.1371/journal.pone.0214727.



**Figura 7.** Control de la hipertensión arterial en tres pasos.

9. White WB, Weber MA, Sica D, Bakris GL, et al. Effects of the angiotensin receptor blocker Azilsartan medoxomil *versus* olmesartan and valsartan on ambulatory and clinic blood pressure in patients with stages 1 and 2 hypertension. *Hypertension* 2011; 57: 413-420. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.163402.
10. Sica D, White WB, Weber MA, Bakris GL, et al. Comparison of a novel angiotensin II receptor blocker azilsartan medoxomil vs valsartan by ambulatory blood pressure monitoring. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2011; 13: 467-472. doi: 10.1111/j.1751-7176.2011.00482.x.
11. Bakris GL, Sica D, Weber M, White W, et al. The comparative effects of azilsartan medoxomil and olmesartan on ambulatory and clinic blood pressure. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2011; 13: 81-88. doi: 10.1111/j.1751-7176.2010.00425.x.
12. Rakugi H, Enya K, Sugiura K, Ikeda Y. Comparison of the efficacy and safety of azilsartan with that of candesartan cilexetil in Japanese patients with grade I-II essential hypertension: a randomized, double-blind clinical study. *Hypertens Res* 2012; 35: 552-558. doi: 10.1038/hr.2012.8.
13. Staessen JA, Wang JG, Thijs L. Cardiovascular prevention and blood pressure reduction: a quantitative overview updated until March 2003. *J Hypertens* 2003; 21: 1055-1076. doi: 10.1097/00004872-200306000-00002.
14. Carter BL, Ernst M, Cohen JD. Hydrochlorothiazide versus chlortalidone: Evidence supporting their interchangeability. *Hypertension* 2004; 43: 4-9. doi: 10.1161/01.HYP.0000103632.19915.0E.
15. Khosla N, Chua DY, Elliot WJ, Bakris GL. Are chlortalidone and hydrochlorothiazide equivalent blood-pressure-lowering medications? *J Clin Hypertens* 2005; 7: 354-356. doi: 10.1111/j.1524-6175.2005.04451.x.
16. Ernst ME, Carter BL, Goerdt CJ, et al. Comparative antihypertensive effects of hydrochlorothiazide and chlortalidone on ambulatory and office blood pressure. *Hypertension* 2006; 46: 352-358. doi: 10.1161/01.HYP.0000203309.07140.d3.
17. Sica DA. Chlortalidone: Has it always been the best thiazide-type diuretic? *Hypertension* 2006; 47: 321-322. doi: 10.1161/01.HYP.0000203147.75714.ba.
18. Flack JM, Sica DA, Nesbitt S. Chlortalidone versus hydrochlorothiazide as the preferred diuretic: Is there a verdict yet? *Hypertension* 2011; 57: 665-666. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.164566.
19. Kaplan N. Chlortalidone *versus* hydrochlorothiazide: A tale of tortoises and a hare. *Hypertension* 2011; 58: 994-995. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.183525.
20. Peterzan MA, Hardy R, Chaturvedi N, Hughes A. Meta-analysis of dose-response relationships for hydrochlorothiazide, chlortalidone, and Bendroflumethiazide on blood pressure, serum potassium and urate. *Hypertension* 2012; 59: 1104-1109. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.190637.
21. Weir MR, Agarwal R. Thiazide and thiazide-like diuretics: Perspectives on individualization of drug and dose based on therapeutic index. *Hypertension* 2012; 59: 1089-1090. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.112.192153.
22. Ernst ME, Neaton JD, Grimm RH, Collins G, et al. Long-term effects of chlortalidone versus hydrochlorothiazide on electrocardiographic left ventricular hypertrophy in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Hypertension* 2011; 58: 1001-1007. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.181248.
23. MRFIT Research Group. Mortality after 10 ½ years for hypertensive participants in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Circulation* 1990; 82: 1616-1628. doi: 10.1161/01.cir.82.5.1616.
24. Dorsh MP, Gillespie BW, Erickson SR, Bleske BE, Weder AB. Chlortalidone reduces cardiovascular events compared with hydrochlorothiazide: A retrospective cohort analysis. *Hypertension* 2011; 57: 689-694. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.161505.
25. Roush GC, Holford TR, Guddati AK. Chlortalidone compared with hydrochlorothiazide in reducing cardiovascular events: Systematic review and network meta-analysis. *Hypertension* 2012; 59: 1110-1117. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.112.191106.
26. Jennings GLR. Recent clinical trials of hypertension management. *Hypertension* 2013; 62: 3-7. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.00863.
27. Engberick RHGO, Frenkel WJ, van den Bogaard B, Brewster LM, et al. Effects of thiazide-type and thiazide-like diuretics on cardiovascular events and mortality: Systematic review and meta-analysis. *Hypertension* 2015; 65: 1033-1040. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.05122.
28. Sica D, Bakris GL, White WB, Weber M, et al. Blood pressure lowering efficacy of the fixed-dose combination of azilsartan medoxomil and chlortalidone: A factorial study. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2012; 14: 284-292. doi: 10.1111/j.1751-7176.2012.00616.x.
29. Bakris GL, Sica D, White WB, Cushman WC, et al. Antihypertensive efficacy with hydrochlorothiazide vs chlortalidone combined with azilsartan medoxomil. *Am J Med* 2012; 125: 1129.e1-1229.e10. doi: 10.1016/j.amjmed.2012.05.023.
30. Cushman WC, Bakris GL, White WB, Weber MA, et al. Azilsartan medoxomil plus chlortalidone reduces blood pressure more effectively than olmesartan plus hydrochlorothiazide in stage 2 systolic hypertension. *Hypertension* 2012; 60: 310-318. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.188284.
31. Takagi H, Misuno Y, Niwa M, Goto SN, Umemoto T. A meta-analysis of randomized controlled trials of azilsartan therapy for blood pressure reduction. *Hypertens Res* 2014; 37: 432-437. doi: 10.1038/hr.2013.142.
32. Bakris GL, Zhao L, Kupfer S, Hisada M, et al. Long-term efficacy and tolerability of azilsartan medoxomil/chlortalidone vs olmesartan medoxomil/hydrochlorothiazide in chronic kidney disease. *J Clin Hypertens* 2018; 1-9. doi: 10.1111/jch.13230.