



# BOLETÍN



## DE USO RACIONAL DEL MEDICAMENTO

AÑO XIII

NÚMERO 3 (Trimestral)

OCTUBRE 2005

Autoras: Teresa Viejo Cordero\*, Ana Sangrador Rasero\*.

### SUMARIO

#### ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES DE LA ANGIOTENSINA II.

#### LUGAR EN TERAPÉUTICA:

Introducción: pág 1

Mecanismo de acción, indicaciones  
terapéuticas y efectos adversos pág 2

Evidencia científica: pág 4

Tablas: pág 8

Evolución de la prescripción: pág 9

Conclusiones: pág 10

### ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES DE LA ANGIOTENSINA II

#### INTRODUCCION

Tras el conocimiento de la importancia del **Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona** en la regulación de la presión sanguínea y del equilibrio electrolítico, la aparición de los **Inhibidores de la Enzima Convertidora de la Angiotensina (IECAs)**, hace ya más de 20 años, supuso un importante avance en la farmacología cardiovascular y hoy constituyen uno de los grupos de medicamentos para el tratamiento de la Hipertensión Arterial (HTA). En el año 1996 se inició la comercialización de los **Antagonistas de los Receptores de la Angiotensina II (ARA II)**, inicialmente sólo con la indicación del tratamiento de la Hipertensión Arterial y con la teórica ventaja respecto a los IECAs de presentar menor incidencia de algún efecto adverso.

Actualmente son siete los ARA-II comercializados en España: candesartan, eprosartan, irbesartan, losartan, telmisartan, olmesartan y valsartan. Están disponibles presentaciones comerciales de diferentes dosis, en monoterapia o asociados con hidroclorotiazida.

En los últimos años el incremento de la prescripción de los ARA II ha sido muy importante.

En esta revisión pretendemos actualizar los conocimientos sobre los ARA II y determinar en que situaciones clínicas son de elección respecto a los IECAs, **una vez que se haya determinado que es de elección un medicamento que actúe inhibiendo el funcionamiento del Sistema Renina-Angiotensina.**

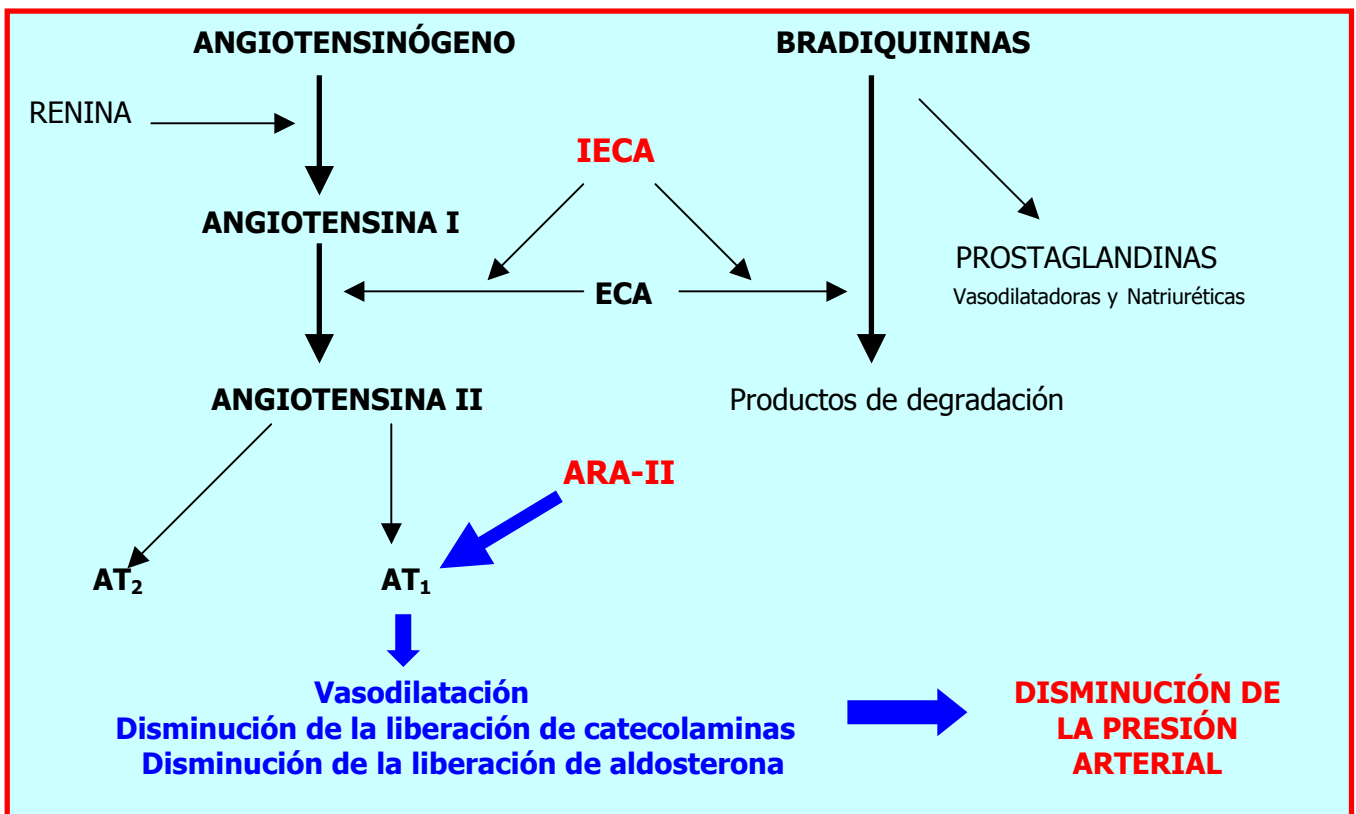
La utilización en España de los Inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina (IECAs) se inició hace ya más de 20 años. Desde hace 9 años disponemos también de los antagonistas de los receptores de la angiotensina II, ARA II, que interfieren en el funcionamiento del mencionado Sistema en otro nivel diferente. Esta diferencia puede resultar beneficiosa para evitar o disminuir algunos efectos secundarios que producen los IECAs, principalmente la tos.

Recientemente, se han publicado más ensayos clínicos realizados con los ARA II.

En el presente boletín pretendemos actualizar los conocimientos sobre este grupo de medicamentos en base a las evidencias científicas disponibles hasta la fecha.

\*Farmacéuticas de Atención Primaria.

## MECANISMO DE ACCIÓN<sup>1,2</sup>



**Figura 1. Sistema Renina-Angiotensina**

**IECA:** Inhibidor del enzima convertidor de angiotensina

**ECA:** Enzima convertidora de angiotensina

**ARA II:** Antagonista de los receptores de la angiotensina II

**AT<sub>1</sub>:** Receptor tipo 1 de la angiotensina II

**AT<sub>2</sub>:** Receptor tipo 2 de la angiotensina II

## INDICACIONES TERAPÉUTICAS<sup>3-9</sup>

Las indicaciones terapéuticas de los ARA II son las siguientes (Tabla 1).

- **Hipertensión arterial esencial: todos los ARA II.**
- **Nefropatía diabética: irbesartan y losartan**
- **Insuficiencia cardiaca: candesartan** en asociación a un IECA o cuando el IECA no es bien tolerado, **losartan** en combinación con diuréticos y/o digitálicos y **valsartan**.
- **Prevención de accidentes cerebrovasculares** en pacientes hipertensos con hipertrofia ventricular izquierda: **losartan**.

## EFFECTOS ADVERSOS

Los datos de seguridad publicados sobre los ARA-II muestran que presentan un **adecuado perfil de seguridad**<sup>3-9</sup>.

Los efectos adversos relacionados con la reducción de la actividad de la angiotensina son similares a los IECA, en cambio, los relacionados con la vía de la bradiquinina, como la tos o el angioedema son menos frecuentes.

**Efectos adversos más frecuentes:**

- **Cardiovasculares:** hipotensión (sobre todo en pacientes con hipovolemia o tratados con diuréticos), hipotensión ortostática, edema, palpitaciones.
- **Nerviosos:** mareo, cefalea, astenia, insomnio.

**Tabla 1. Características de los ARA II <sup>3-9</sup>**

<b>Principio Activo</b>	<b>Vida media</b>	<b>Biodisponibilidad</b>	<b>Reducción de dosis</b>	<b>Indicaciones autorizadas</b>	<b>Comentarios adicionales</b>
<b>Candesartan</b>	9 h	14%	En insuficiencia renal, insuficiencia hepática y ancianos	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hipertensión arterial</li> <li>• Insuficiencia cardíaca y reducción de la función sistólica ventricular izquierda (fracción de eyección del ventrículo izquierdo <math>\leq</math> 40%) como tratamiento añadido a los IECA o cuando éstos no se toleren</li> </ul>	Alta selectividad por receptores AT1. Metabolitos activos
<b>Eprosartan</b>	13 h	26%	-	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hipertensión arterial</li> </ul>	Administrar en ayunas. No presenta metabolismo hepático
<b>Irbesartan</b>	11-15 h	60-80%	En insuficiencia renal severa	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hipertensión arterial</li> <li>• Nefropatía en pacientes con diabetes tipo 2 e hipertensión como parte de su tratamiento antihipertensivo</li> </ul>	Alta selectividad por receptores AT1
<b>Losartan</b>	6-9 h	33%	En insuficiencia renal, insuficiencia hepática y ancianos	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hipertensión arterial</li> <li>• Insuficiencia cardíaca, en combinación con diuréticos y/o digitálicos.</li> <li>• Prevención del accidente cerebrovascular en pacientes hipertensos con hipertrofia ventricular izquierda</li> </ul>	Actividad uricosúrica Metabolitos activos
<b>Olmesartan medoxomilo</b>	13 h	26%	-	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hipertensión arterial</li> </ul>	Profármaco, que se convierte en olmesartan en la mucosa intestinal
<b>Telmisartan</b>	24 h	40-60%	En insuficiencia hepática	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hipertensión arterial</li> </ul>	
<b>Valsartan</b>	9 h	23%	En insuficiencia renal, insuficiencia hepática y ancianos	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hipertensión arterial</li> <li>• Insuficiencia cardíaca sintomática cuando no se puedan utilizar IECA, o como tratamiento añadido a los IECA cuando no se puedan utilizar los beta-bloqueantes</li> <li>• Insuficiencia cardíaca sintomática o disfunción sistólica asintomática después de un infarto de miocardio reciente (12 horas-10 días)</li> </ul>	Administrar en ayunas

- **Hiperpotasemia:** por bloqueo de la liberación de aldosterona principalmente en pacientes con insuficiencia renal crónica, insuficiencia cardiaca congestiva, o que toman otros medicamentos.
- **Tos:** la incidencia de tos secundaria a ARA-II es menor que con los IECA, aunque su aparición no puede descartarse en tratamientos a largo plazo. Los ARA-II son una alternativa en pacientes con tos persistente asociada a IECA. La retirada del tratamiento con un IECA por tos es raramente requerido<sup>10,11,12</sup>. Es preciso **descartar antes otras causas de la tos** (infección del tracto respiratorio superior, tos relacionada con el tabaco o reflujo gastroesofágico), **para evitar retirar un IECA de manera innecesaria**. En pacientes con insuficiencia cardiaca es preciso, además, descartar tos relacionada con edema pulmonar<sup>13</sup>.  
**Según las conclusiones de los estudios publicados al respecto sólo en un 10% de los pacientes sería necesario sustituir el tratamiento con un IECA por un ARA II, y en este caso, un tercio de los pacientes seguirían presentando tos con un ARA II**<sup>13-16</sup>.
- **Angioedema:** aunque los ARA-II no interfieren la vía de la bradiquinina, se han descrito casos de angioedema no relacionados con este mecanismo. La aparición de angioedema es independiente de la dosis y la duración del tratamiento.
- **Otros:** diarrea, dolor abdominal, náuseas, mialgia, elevación transitoria de la GPT, elevación de la creatinina, disminución de la excreción de ácido úrico (losartan e irbesartan).
- **Riesgo de infarto de miocardio (IM)**<sup>17</sup>: recientemente se ha publicado un metaanálisis<sup>10</sup> en el cual se analizaba el posible aumento del riesgo de IM en pacientes en tratamiento con ARA II. La principal conclusión del estudio es que hasta que no se realicen nuevos estudios específicamente diseñados para analizar este problema, por el momento se puede garantizar la seguridad de los ARA II respecto al incremento del riesgo de IM.

## INTERACCIONES<sup>3-9</sup>

Se potencia la hiperpotasemia que producen los ARA II cuando se toma conjuntamente con:

- ♦ suplementos de potasio
- ♦ diuréticos ahorradores de potasio
- ♦ heparina
- ♦ penicilina sódica
- ♦ y si ocurre **sobredosis de digoxina**.

## FARMACOCINÉTICA<sup>3-9</sup>

La absorción de los ARA II por vía oral es adecuada. La presencia de alimentos puede reducir la absorción gastrointestinal de **eprosartan y valsartan** en un **25%** y **40%** respectivamente, por lo que se recomienda su administración fuera del horario de las comidas. Todos los ARA II se metabolizan a nivel hepático a través del citocromo P450, a excepción del **eprosartan** y **olmesartan**, y algunos como **candesartan** y **losartan** presentan metabolitos activos. El **candesartan** es un profármaco, por lo que se aconseja utilizar dosis más bajas en hepatopatías crónicas (**Tabla 1**).

## CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES<sup>3-9</sup>

No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve, sin embargo se recomienda iniciar el tratamiento con dosis menores en: pacientes mayores de 75 años, en insuficiencia renal moderada a severa y en aquellos sometidos a diálisis.

Los ARA-II están **contraindicados** en:

- ♦ estenosis de la arteria renal
- ♦ estenosis aórtica y mitral
- ♦ cardiomiopatía hipertrófica obstructiva (por su efecto vasodilatador),
- ♦ hiperaldosteronismo (por estar afectado el Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona)
- ♦ insuficiencia hepática grave
- ♦ cirrosis biliar
- ♦ colestasis.
- ♦ Al igual que los IECA también están contraindicados en el **embarazo**: el Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona es fundamental en el mantenimiento de la perfusión renal fetal a partir del segundo trimestre. Se han descrito efectos adversos en animales y casos de toxicidad en humanos durante el embarazo.
- ♦ No hay datos clínicos sobre la utilización de los ARA-II durante la **lactancia**, por lo que no se recomienda su uso.

- ◆ Debido a que no hay datos sobre seguridad y eficacia en **menores de 18 años**, no se aconseja su utilización.

## EVIDENCIA CIENTÍFICA DE LOS ARA II

### HIPERTENSIÓN

Los ARA-II han demostrado ser tan eficaces en la disminución de los valores de Presión Arterial como el resto de los antihipertensivos:  $\beta$ -bloqueantes, antagonistas del calcio, diuréticos e IECAs<sup>18,19</sup>.

Actualmente, son tres los principales estudios que se han realizado para evaluar el papel de los ARA-II sobre la morbi-mortalidad en pacientes hipertensos.

- ◆ El primero fue el estudio **LIFE<sup>20</sup>**, donde se comparaba **losartan** frente a **atenolol** en 9.000 pacientes, con edades comprendidas entre 55-80 años, con hipertrofia ventricular izquierda.

En este estudio se observó una menor incidencia de la variable combinada [accidente cerebrovascular (ACV), infarto de miocardio (IM) y mortalidad cardiovascular] en el grupo de losartan (11%) frente al grupo de atenolol (13%). Esta reducción se debió fundamentalmente al **beneficio sobre el ictus ya que en las otras dos variables no se encontraron diferencias significativas**.

- ◆ El estudio **SCOPE<sup>21</sup>**, comparó la eficacia de **candesartan** en 4.964 pacientes ancianos de 70 a 89 años con hipertensión arterial leve a moderada frente a **placebo** (inicialmente, pues a medida que avanzó el estudio, al grupo placebo se le instauró tratamiento antihipertensivo). No se observaron diferencias significativas entre los dos grupos en la aparición del primer episodio cardiovascular principal (muerte de origen cardiovascular, IM no fatal o ictus no fatal). A pesar de que hubo diferencias significativas en el control de la tensión arterial, tampoco se observaron diferencias significativas entre los dos grupos en relación con la incidencia de IM fatal, no fatal o total, ni respecto a la incidencia de ictus fatal, mortalidad de origen cardiovascular o mortalidad total. Sólo se apreciaron diferencias significativas en la incidencia de ictus no fatal.

Tampoco se observaron diferencias entre los dos grupos en cuanto al deterioro de la función cognitiva.

- ◆ Por último, el estudio **VALUE<sup>22</sup>** comparó la mortalidad cardiovascular de **valsartan** frente a **amlodipino** en 5.245 pacientes de más de 50 años y con alto riesgo cardiovascular.

Después de un seguimiento de 4,2 años, no hubo diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en la variable principal de este estudio: morbi-mortalidad cardíaca.

Se produjeron más infartos de miocardio en el grupo valsartan que en el grupo amlodipino, de manera estadísticamente significativa. En el grupo valsartan hubo un menor número de nuevos casos de diabetes, también de manera significativa. En cuanto a la mortalidad total, aunque fue mayor en el grupo valsartan, este dato no fue estadísticamente significativo.

Respecto a los efectos adversos, amlodipino presentó significativamente más edemas periféricos y mayor hipopotasemia, pero valsartan presentó más mareos, fatiga, dolor de cabeza, síncope, diarrea y angina de pecho también de manera significativa.

- ◆ Recientemente se ha publicado el estudio **MOSES<sup>23</sup>**, en el cual se analiza el papel de los **ARA II en la prevención secundaria del ictus**. Un total de 1.405 pacientes hipertensos de alto riesgo con historia previa de accidente cerebrovascular en los últimos 24 meses fueron randomizados para recibir **eprosartan** o **nitrendipino**. El seguimiento del estudio fue de 2,5 años. La variable primaria estaba compuesta por la mortalidad total y todos los eventos cardiovasculares y cerebrovasculares, incluyendo los eventos recurrentes. El resultado de esta variable fue significativamente menor en el grupo de eprosartan. La reducción de la presión arterial fue similar en ambos grupos.

### ELECCIÓN EN HIPERTENSIÓN ARTERIAL

- ◆ **HTA esencial no complicada: IECAs**
- ◆ **HTA con Hipertrofia del Ventrículo Izquierdo: Losartan**
- ◆ **Pacientes intolerantes a IECAs: ARAII**



## NEFROPATÍA DIABÉTICA EN DIABETES TIPO 2

**Irbesartan** y **losartan** son los dos únicos ARA-II con indicación para el tratamiento de la nefropatía diabética en pacientes con diabetes tipo 2.

(Nota: Recordemos aquí la gran importancia de la determinación de la microalbuminuria en pacientes hipertensos diabéticos ya que su conocimiento va a determinar la elección del tratamiento farmacológico más adecuado.)

Los estudios que han evaluado la morbi-mortalidad cardiovascular de los ARAII en pacientes hipertensos con nefropatía diabética son los siguientes:

### PREVENCIÓN SECUNDARIA DE LA NEFROPATÍA DIABÉTICA EN HIPERTENSOS DIABÉTICOS TIPO 2:

◆ Estudio **IRMA-2**<sup>24</sup>, la progresión de microalbuminuria a nefropatía diabética establecida en pacientes diabéticos tipo 2 con microalbuminuria fue significativamente menor con **irbesartan** (300 mg), que con **placebo**.

### PREVENCIÓN TERCIARIA DE LA NEFROPATÍA DIABÉTICA EN HIPERTENSOS DIABÉTICOS TIPO 2:

◆ En el estudio, **IDNT**<sup>25</sup>, **irbesartan** (300 mg) fue significativamente superior a **placebo** y a **amlodipino** en evitar la progresión a fallo renal o en la duplicación de la creatinina sérica en pacientes diabéticos tipo 2 con nefropatía diabética establecida. No se observaron diferencias significativas frente a placebo o amlodipino en cuanto a disminución de morbi-mortalidad cardiovascular.

◆ En el estudio, **RENAAL**<sup>26</sup>, **losartan** mostró que a dosis de 50 o 100 mg fue significativamente superior a **placebo** en evitar la progresión a fallo renal o la duplicación de creatinina sérica (reducción del riesgo del 16%) en pacientes diabéticos tipo 2 con nefropatía diabética establecida, aunque no demostró, tampoco, menor morbi-mortalidad cardiovascular.

En ninguno de estos tres estudios se incluyeron pacientes que estuvieran tomando algún IECA, y a aquellos pacientes que lo estaban tomando se les suspendió el tratamiento antes del inicio del estudio y se les sometió a un periodo de lavado.

Existen, además **otros estudios**:

◆ Un subestudio del estudio **HOPE**<sup>27</sup>, mostró en el año 2000 que los IECAs (**ramipril**) disminuyen la morbi-mortalidad cardiovascular y disminuyen la proteinuria en pacientes con diabetes tipo 2 y nefropatía.

◆ En el año 2004, se publicó el estudio **DETAIL**<sup>28</sup>. En él, se randomizaron 250 participantes con diabetes tipo 2 y nefropatía diabética en estadio inicial para recibir **telmisartan** (80 mg/día) o **enalaprilo** (20 mg/día). La variable primaria era el cambio en el grado de filtración glomerular durante 5 años. Las variables secundarias incluían los cambios anuales en la ratio de filtración glomerular, niveles de creatinina sérica, excreción urinaria de albúmina y presión arterial, la ratio de enfermedad renal terminal, los eventos cardiovasculares y la muerte por todas las causas. Se observó que telmisartan no es inferior a enalapril en proporcionar renoprotección a largo plazo en pacientes con hipertensión media a moderada, diabetes tipo 2 y nefropatía diabética en estadio inicial. Estos datos no pueden ser extrapolados, en principio, a pacientes con nefropatía más avanzada.

### ELECCIÓN EN PREVENCIÓN DE LA ENFERMEDAD RENAL EN HIPERTENSOS DIABÉTICOS TIPO 2

- ◆ **Prevención primaria: IECAs**
- ◆ **Prevención secundaria: IECAs**
- ◆ **Prevención terciaria: Losartan o Irbesartan**
- ◆ **Pacientes intolerantes a IECAs en prevención secundaria: Losartan o Irbesartan**

## INSUFICIENCIA CARDIACA

Varios son los ensayos clínicos realizados para evaluar la eficacia de los ARA-II en la insuficiencia cardiaca (IC); en ellos se han obtenido resultados muy dispares.

◆ El estudio **ELITE**<sup>29</sup> se diseñó para analizar la seguridad de **losartan** y **captoprilo** en mayores de 65 años con IC. La mortalidad total ofreció un resultado inesperado a favor de losartan, lo que llevó a la realización del estudio **ELITE-II**<sup>30</sup>, donde no se confirmaron

estos resultados. **Losartan** fue mejor tolerado pero no se pudo demostrar que fuera superior a **captoprilo**. En ninguno de los dos grupos se observaron diferencias significativas en la mortalidad total.

♦ En el estudio **VAL-HEFT**<sup>31</sup>, donde se incluyeron 5.009 pacientes con fracción de eyección <40%, se evaluó la eficacia de **valsartan** (40-160 mg), comparado con **placebo**, añadido al tratamiento convencional (**IECAs, diuréticos, digoxina y β-bloqueantes**). Tras tres años de seguimiento, los pacientes tratados con valsartan presentaron una reducción del 13% en la morbi-mortalidad y en el tiempo transcurrido hasta la primera hospitalización.

La mortalidad total fue similar en ambos grupos. Sin embargo, los efectos beneficiosos del valsartan no aparecían en los pacientes tratados junto con IECA y β-bloqueantes: valsartan disminuía la morbi-mortalidad en los pacientes no tratados con β-bloqueantes y la aumentaba en los tratados con ellos.

♦ El último ensayo publicado de pacientes con IC es el estudio **CHARM**<sup>32</sup>, donde se comparó **candesartan a altas dosis** (32 mg/día) frente a **placebo** en tres tipos de pacientes y donde la variable principal era la mortalidad cardiovascular y la hospitalización. En el análisis global del estudio, se observó una disminución absoluta estadísticamente significativa en la mortalidad total del 1,6% en el grupo tratado con candesartan. Este estudio consta de los siguientes sub-estudios:

**1.-Pacientes intolerantes a IECAs, CHARM alternativo**<sup>33</sup> en los pacientes que no podían tolerar un IECA el **candesartan** mostró una disminución en la mortalidad de origen vascular y en los ingresos hospitalarios por IC (33% vs 40% con placebo), rozando la significación estadística. Sin embargo, el número de infartos fue mayor en el grupo candesartan que en el grupo placebo.

**2.-Pacientes en tratamiento con IECAs, CHARM añadido**<sup>34</sup>: también se observó una reducción en la variable principal: mortalidad cardiovascular u hospitalización por IC (38% con candesartan vs 42% con placebo). La diferencia en la mortalidad total no fue significativa. A diferencia del estudio VAL-HEFT, los efectos beneficiosos del

candesartan también se observaron en el grupo que tomaba β-bloqueantes. Hubo un notable incremento de efectos adversos, debido, principalmente, a que las altas dosis de candesartan ocasionaron sobre todo hipotensión, elevación de los niveles de creatinina e hiperpotasemia. Hubo un mayor porcentaje de abandonos en el grupo candesartan (24,2%) que en el grupo placebo (18,3%). Estos resultados no aclaran el beneficio de la adición de un ARA II a la terapia antihipertensiva estándar.

**3.-Pacientes con fracción de eyección ventricular > 40%, CHARM preservado**<sup>35</sup>: La adición de un ARA-II (candesartan) al tratamiento de estos pacientes no modificó significativamente la variable principal (mortalidad cardiovascular u hospitalización por IC).

### ELECCIÓN EN INSUFICIENCIA CARDIACA

- ♦ **Insuficiencia Cardíaca: IECAs**
- ♦ **Pacientes intolerantes a IECAs: Losartan, Candesartan o Valsartan**

### PACIENTES POSTINFARTADOS

Se han publicado dos estudios :

♦ En el estudio **OPTIMAAL**<sup>36</sup> se comparó **losartan** frente a **captoprilo**. En el grupo losartan la mortalidad aumentó ligeramente, aunque no de forma significativa, frente al grupo captoprilo. Se piensa que esta falta de efecto de losartan se debió a que se utilizaron dosis insuficientes del mismo (50 mg).

♦ En el otro estudio, **VALIANT**<sup>37</sup>, que medía mortalidad se comparó **captoprilo** 50 mg, **valsartan** 160 mg y **captoprilo** 50 mg + **valsartan** 80 mg.

Tras una media de seguimiento de 25 meses, no hubo diferencias significativas en la variable primaria (mortalidad total) ni en las variables secundarias entre los tres grupos.

El número de efectos adversos fue significativamente mayor en el grupo de valsartán + captoprilo que en el grupo de captoprilo solo. La hipotensión y la disfunción renal fueron significativamente mayores en el grupo de valsartan que en el grupo de

captopril, mientras que la tos fue mayor en el grupo de captopril.

**ELECCIÓN EN INSUFICIENCIA CARDIACA TRAS INFARTO DE MIOCARDIO**

- ◆ **Insuficiencia Cardíaca: IECAs**
- ◆ **Pacientes intolerantes a IECAs: Losartan o Valsartan**

**PREVENCIÓN DEL RIESGO DE DIABETES**

Según los datos publicados en un reciente metaanálisis<sup>38</sup> se sugiere que los IECAs y los ARA II pueden reducir el riesgo de desarrollar diabetes tipo 2 en pacientes de alto riesgo: con síndrome metabólico, hipertensión, historia familiar de diabetes, obesidad, insuficiencia cardíaca o enfermedad coronaria. El metaanálisis de los 12 estudios (116.220 pacientes), realizados con IECAs o ARA II, mostró que los IECAs reducían el riesgo de desarrollar nuevos casos de diabetes tipo 2 en un 27% y los ARA II en un 23%.

Los autores concluyen que **se precisan más estudios específicamente diseñados para analizar esta variable.**

**Tabla 2. Dosis diaria recomendada de los ARA-II en la hipertensión arterial**

Principio activo	Dosis inicial	Dosis máxima
Candesartan	4 mg/24h	32 mg/24h
Eprosartan	300 mg/12h	600 mg/12h
Irbesartan	150 mg/24h	300 mg/24h
Losartan	50 mg/24h	100 mg/24h
Olmesartan	10 mg/24h	40 mg/24h
Telmisartan	40 mg/24h	80 mg/24h
Valsartan	80 mg/24h	160 mg/24h

**Tabla 3. Coste de la Dosis Diaria Definida (DDD) de los ARA-II**

Principio activo	DDD* (mg)	CTD** (€)
Candesartan	8	0,87
Eprosartan	600	0,81
Irbesartan	150	0,87
Losartan	50	0,87
Olmesartan	20	0,91
Telmisartan	40	0,90
Valsartan	80	0,87

Fuente: Nomenclátor SIFARCAN marzo 2005

\*DDD: Dosis Diaria Definida.

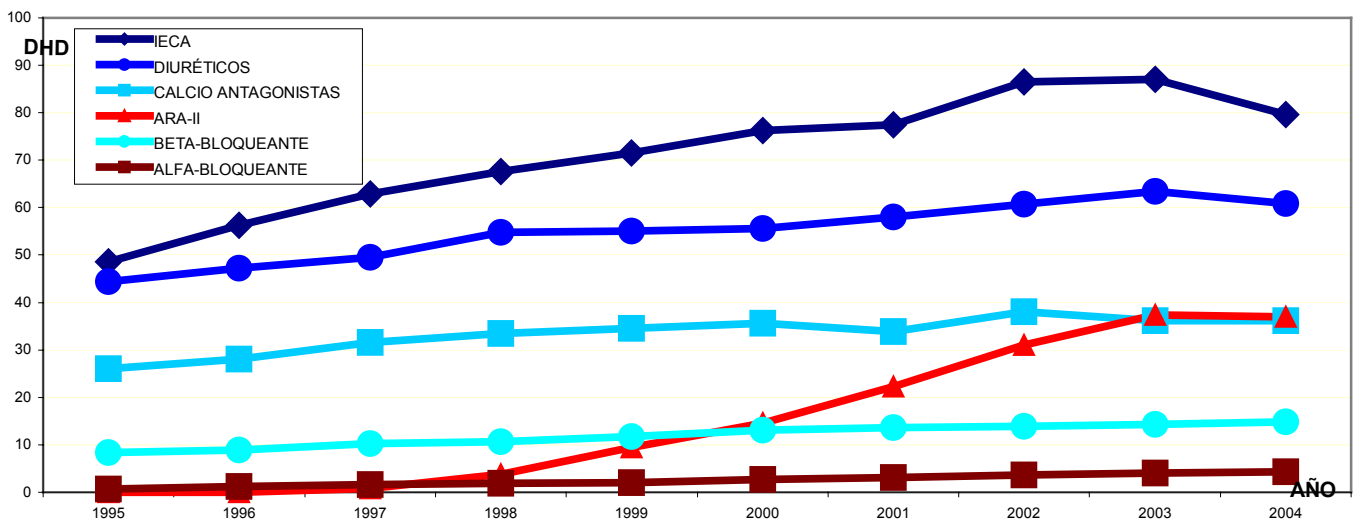
\*\*CTD: Coste tratamiento día calculado con el PVP medio de las especialidades con dosis igual a la DDD.

**Tabla 4. Principales estudios realizados con los ARA II**

Estudios	Fármacos	Resultados
<b>HIPERTENSIÓN</b>		
LIFE	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Losartan vs Atenolol</li> </ul>	-Menor incidencia de ACV. Sin diferencias en mortalidad cardiovascular e infarto miocardio.
SCOPE	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Candesartan vs Placebo</li> </ul>	-Sin diferencias en mortalidad cardiovascular.
VALUE	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Valsartan vs Amlodipino</li> </ul>	-Sin diferencias en mortalidad cardiovascular.



INSUFICIENCIA RENAL		
IRMA-2	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Irbesartan vs Placebo</li> </ul>	-Disminución en la progresión a nefropatía diabética en pacientes con microalbuminuria.
IDNT	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Irbesartan vs Placebo vs Amlodipino</li> </ul>	-Sin diferencias en la mortalidad cardiovascular. Mejor irbesartan en evitar la duplicación de niveles de creatinina sérica y en evitar la progresión a fallo renal.
RENAAL	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Losartan vs Placebo</li> </ul>	-Sin diferencias en la mortalidad cardiovascular. Mejor losartan en evitar la duplicación de niveles de creatinina y en evitar la progresión a fallo renal.
INSUFICIENCIA CARDIACA		
ELITE II	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Losartan vs Captoprilo</li> </ul>	-Sin diferencias en mortalidad total.
VAL HEFT	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Valsartan + otros antihipertensivos vs Placebo</li> </ul>	-Valsartan disminuyó la morbi-mortalidad, pero en los tratados junto $\beta$ -bloqueantes no. Sin diferencias en mortalidad total.
CHARM	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Candesartan vs Placebo</li> </ul>	-Disminuyó 1,6% la mortalidad en el CHARM global.
POSTINFARTO		
OPTIMAAL	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Losartan vs Captoprilo</li> </ul>	-Sin diferencias en mortalidad total.
VALIANT	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Valsartan vs Valsartan + Captoprilo vs Captoprilo</li> </ul>	-Sin diferencias en mortalidad total, pero más efectos secundarios con captoprilo + valsartan



**Figura 1. Evolución de la prescripción de los grupos terapéuticos más prescritos utilizados en el tratamiento de la HTA en Cantabria. Años 1995-2004.**

Fuente: SIFARCAN. 1995-2004.

DHD: número de DDD (Dosis Diaria Definida) por 1.000 habitantes/día.

La evolución de la prescripción de ARA II (línea roja) se ha incrementado en Cantabria de año en año de una manera significativa desde el año 1996 (en que se comercializó el losartan) y como no había ocurrido nunca con ningún otro grupo terapéutico utilizado en el tratamiento de la HTA. Por ejemplo, en el año 1998 su prescripción aumentó en Cantabria un 400% respecto al año 1997.

El incremento del gasto farmacéutico en el tratamiento de la HTA, que ha supuesto este aumento de la prescripción de ARA II, ha sido muy alto: el coste medio de los ARA II es cuatro veces superior que el coste medio de los IECAs (a dosis equipolentes). Este hecho ha ocasionado una elevada inversión en recursos sanitarios y apenas ha aportado ventajas a la población en términos de morbi-mortalidad de origen cardiovascular.

## **CONCLUSIONES**

1. En base a la evidencia científica disponible hasta la fecha los ARA II no han demostrado ventajas frente a los IECA en términos de morbi-mortalidad cardiovascular.
2. Los ARA II han demostrado un adecuado perfil de seguridad.
3. Los ARA II son una apropiada alternativa cuando el tratamiento con IECA está indicado y no es bien tolerado.
4. El coste del tratamiento con un ARA II cuadruplica el coste del tratamiento con un IECA a dosis equipotentes.
5. En base a **criterios de coste-efectividad** (misma eficacia y menor coste) solamente se debe elegir un ARA II en lugar de un IECA en las siguientes situaciones clínicas:
  - **Intolerancia a los IECA por tos**
  - **HTA con hipertrofia del ventrículo izquierdo**
  - **Prevención terciaria de la enfermedad renal en hipertensos diabéticos tipo 2.**

## **BIBLIOGRAFÍA**

1. Bermam MA, Walh MF, Sowers JR. Angiotensin II biochemistry and physiology. Update on angiotensin II receptor blockers. *Cardiovasc Rev* 1997; 15: 75-100.
2. Gainer JV, et al. Effect of bradykinin-receptor blockade on the response to angiotensin-converting-enzyme inhibitor in normotensive and hypertensive subjects. *N Eng J Med* 1998; 339: 1285-92.
3. Ficha Técnica de candesartan: Parapres<sup>®</sup>, Atacand<sup>®</sup>, Blopress<sup>®</sup>. Ministerio de Sanidad y Consumo.
4. Ficha Técnica de eprosartan: Tevetens<sup>®</sup>, Navixen<sup>®</sup>, Regulaten<sup>®</sup>, Futuran<sup>®</sup>. Ministerio de Sanidad y Consumo.
5. Ficha Técnica de irbesartan: Karvea<sup>®</sup>, Aprovel<sup>®</sup>. Ministerio de Sanidad y Consumo.
6. Ficha Técnica de losartan: Cozaar<sup>®</sup>. Ministerio de Sanidad y Consumo.
7. Ficha Técnica de olmesartan: Olmetec<sup>®</sup>, Openvas<sup>®</sup>, Ixia<sup>®</sup>. Ministerio de Sanidad y Consumo.
8. Ficha Técnica de telmisartan: Micardis<sup>®</sup>, Pritor<sup>®</sup>. Ministerio de Sanidad y Consumo.
9. Ficha Técnica de Kalpress<sup>®</sup>, Diovan<sup>®</sup>, Vals<sup>®</sup>, Miten<sup>®</sup>. Ministerio de Sanidad y Consumo.
10. Baker DE, ACE inhibitor-induced cough (Drug consult). In: Klaxco RK (Ed): DRUGDEX<sup>®</sup> System. Thomson Micromedex, Greenwood Village, Colorado (Edition expires June 2005).
11. Meyler's Side Effects of Drugs. Dukes & Aronson. 14<sup>th</sup> Ed, (2000), Elsevier.
12. The National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Chronic heart failure: national clinical guidelines for diagnosis and management in primary and secondary care. Royal College of Physicians of London; 2003. [http://www.nice.org.uk/pdf/Full\\_Guideline.pdf](http://www.nice.org.uk/pdf/Full_Guideline.pdf) (accessed 4 May 2005).
13. Lacourciere Y. The incidence of cough: a comparison of lisinopril, placebo and telmisartan, a novel angiotensin II antagonist. Telmisartan Cough Study Group. *Int J Clin Pract* 1999; 53: 99-103.
14. Paster RZ, et al. Use of losartan in the treatment of hypertensive patients with a history of cough induced by angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Clin Ther* 1998; 20: 978-89.
15. Oparil S. Eprosartan versus enalapril in hypertensive patients with cough. *Curr Ther Res* 1999; 60: 1-14.
16. Chan P, et al. Double-blind comparison of losartan, lisinopril and metolazone in elderly hypertensive patients with previous angiotensin-converting enzyme inhibitor induced cough. *J Clin Pharmacol* 1997; 37: 253-7.
17. McDonald MA, Simpson SH, Ezekowitz JA, Gyenes G, Tsuyuki RT. Angiotensin receptors blockers and risk of myocardial infarction: systematic review. *BMJ* 2005 Sept 23. (Epub ahead of print).
18. Song JC, White CM: Pharmacologic, pharmacokinetic, and therapeutic differences among angiotensin II receptor antagonists. *Pharmacother* 2000 ; 20 : 130-9.
19. Dina R, Jafari M. Angiotensin II-receptor antagonists : an overview. *Am J Health-Syst Pharm* 2000 ; 57 : 1231-41.
20. 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: 995-1003.
21. Lithell H, Hansson L, Skoog I et al. The study on cognition and prognosis in the elderly (SCOPE): principal results of a randomised double-blind intervention trial. *Journal of Hypertension* 2003; 21: 875-86.
22. Julius S, et al. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartán or amlodipine: the VALUE randomised trial. *The Lancet* 2004; 363 : 2022-31.
23. Schrader J, et al for the MOSES Study Group. Morbidity and mortality after stroke, eprosartan compared with nitrendipine for secondary prevention: principal results of a prospective randomized controlled study (MOSES). *Stroke* 2005; 36(6): 1218-26.
24. Parving HH, Lehnert H, Bröchner-Mortensen J, et al. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001; 345: 870-8.

25. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl T, Pohl MA, Lewis JB et al. Renoprotective effect of the angiotensin receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001; 345: 851-60.
26. 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: 861-9.
27. Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Study Investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. *Lancet* 2000; 355: 253-9.
28. Barnett AH, et al, for the diabetics Exposed to Telmisartan and Enalapril Study Group (DETAIL). Angiotensin-Receptor blockade versus Converting-Enzyme inhibition in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2004; 351: 1952-61.
29. Pitt B et al. Randomised trial of losartan versus caotipril in patients over 65 with hear failure (evaluation of losartan in the elderly study, ELITE). *Lancet* 1997; 349 (9054): 747-52.
30. Pitt B, Poole-Wilson PA, Segal R, et al. Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: randomised trial-the Losartan Heart Faikure Survival Study ELITE II. *Lancet* 2000; 355: 1582-7.
31. Cohn J et al. A randomised trial of the angiotensinreceptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001; 345: 1667-75.
32. Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB et al. Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: the CHARM-Overall programme. *Lancet* 2003; 362: 759-66.
33. Granger CB, McMurray JJ, Yusuf S et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative. *Lancet* 2003; 362: 772-776.
34. Mc Murray JJ, Östergren J, Swedber K et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function taking angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Added trial. *Lancet* 2003; 362: 767-771.
35. Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial. *Lancet* 2003; 362: 777-781.
36. Dickstein K, Kjekshus J. Effects of losartan and captopril on mortality and morbidity in high-risk patients after acute myocardial infarction: the OPTIMAAL randomised trial. *Lancet* 2002; 360: 752-60.
37. Pfeffer Ma, McMurray JJV, et al. Valsartan, captopril, or Both in Myocardial Infarction Complicated by Heart Failure, Left Ventricular Dysfunction or Both. *N Engl J Med* 2003; 349: 1893-1906.
38. Abuissa H, Jones PG, Marso SP, O'Keefe JH Jr. Angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin receptor blockers for prevention of type 2 diabetes, a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 821-26.
39. The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic. *JAMA* 2002; 288: 2981-97.
40. Ravid M, Brosh D, Levi Z, Bar-Dayyan Y, Ravid D, Rachmani R. Use of enalapril to attenuate decline in renal function in normotensive, normoalbuminuric patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1998; 128: 982-8
41. Mogensen CE, Neldam S, Tikkanen I et al. Randomised controlled trial of dual blockade of renin-angiotensin system in patients with hypertension, microalbuminuria, and non-insulin dependent diabetes: the candesartan and lisinopril microalbuminuria (CALM) study. *BMJ* 2000; 321: 1440-4.
42. Lacourciere Y, Belanger A, Godin C et al. Long-term comparison of losartan and enalapril on kidney function in hypertensive type 2 diabetics with early nephropathy. *Kidney Int* 2000; 58: 762-9.
43. Golan L, Birkmeyer JD, Welch HG. The cost-effectiveness of treating all patients with type 2 diabetes with angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Ann Intern Med* 1999; 131: 660-7.
44. Strippoli GF, et al. Effects of angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor antagonists on mortality and renal outcomes in diabetes nephropathy. *Br Med* 2004; 329: 828-839.

### **INDICE ANUAL:**

**Boletín N°1(Extraordinario):  
Bioequivalencia: hablemos del ± 20%  
Boletín N°2: Tratamiento combinado del  
asma bronquial. Asociaciones en un  
mismo inhalador.**

## **SERVICIO CÁNTABRO DE SALUD**

### **COMITE DE REDACCIÓN :**

**GERENCIAS DE ATENCIÓN PRIMARIA  
DE LOS SECTORES:  
TORRELAVEGA-REINOSA  
SANTANDER-LAREDO**

### **REDACCIÓN**

**Avenida del Besaya s/n  
Teléfono: 83 50 50 Fax: 89 81 80  
39300 TORRELAVEGA  
Avda.Cardenal Herrera Oria s/n  
Edificio anexo a la Residencia Cantabria  
Teléfono: 942 20 27 00 Fax : 942 20 34 04  
39011 SANTANDER**

ISSN: 1576-8295

Dep Legal: SA 165-2000

<http://www.scsalud.es/publicaciones/>