

Sumario:

1. Mecanismo de acción.
 2. Efectos adversos y contraindicaciones.
 3. Indicaciones.
 4. Lugar en terapéutica.
 - 4.1. Papel en la hipertensión arterial.
 - 4.2. Papel en la insuficiencia cardiaca.
 - 4.3. Papel en la nefropatía diabética.
 - 4.4. Papel en el post-infarto de miocardio.
- Conclusiones.
Bibliografía.

IECA Y ARA II. DIFERENCIAS Y SIMILITUDES

Arroyo Pineda V (Farmacéutica de Area – Talavera de la Reina)

El sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) juega un importante papel en la regulación de la presión sanguínea y en la homeostasis de fluidos y electrolitos. Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) fueron los primeros agentes inhibidores del SRAA utilizados en la hipertensión arterial (HTA) y la insuficiencia cardiaca (IC). Los antagonistas de los receptores AT-1 de la angiotensina II (ARA II), de mecanismo de acción muy similar, han demostrado también ser seguros y útiles para estas indicaciones. Este grupo terapéutico ya ha sido objeto de estudio en este boletín: López de Coca E. Antagonistas de los receptores de la Angiotensina II. Boletín Farmacoterapéutico de Castilla-La Mancha 2002; I (3). En esta revisión se van a analizar las similitudes y diferencias entre las dos familias de medicamentos, con especial énfasis en su mecanismo de acción, indicaciones, potenciales efectos adversos y, sobre todo, el lugar de cada uno de ellos en el tratamiento de la HTA, la IC y la nefropatía diabética, de acuerdo con los resultados de los últimos estudios publicados.

1. MECANISMO DE ACCIÓN (1)

El SRAA es una compleja cascada enzimática que termina en la formación de angiotensina II, que produce vasoconstricción a nivel vascular y excreción de agua y sodio a nivel renal. Actualmente disponemos de dos vías para bloquear dicho sistema: Los IECA, que inhiben la conversión de angiotensina I a angiotensina II, y los ARA II, que bloquean la unión de angiotensina II a los receptores tipo 1. El bloqueo del SRAA que realizan los ARA II presenta dos diferencias sobre el modo de hacerlo de los IECA:

1. No se produce acumulación de quininas ni de angiotensina I, evitando los efectos adversos derivados de este fenómeno, sobre todo la tos, aunque también se evita el efecto vasodilatador favorable de las bradiquininas.
2. El bloqueo es más completo, ya que antagoniza también la angiotensina II generada por vías enzimáticas alternativas.

2. EFECTOS ADVERSOS Y CONTRAINDICACIONES (2, 3)

Los efectos adversos más frecuentes de los ARA II son cefalea (8-10%), astenia (2-3%) y mareo (2-4%). Respecto a los IECA la principal ventaja es que no producen tos y, como ellos, no alteran el metabolismo de los glúcidos o los lípidos. Como los IECA, pueden producir hipercaliemia y deteriorar la función renal en ancianos sin historia previa de nefropatía. Otros efectos secundarios menos frecuentes, y también descritos con IECA, son las alteraciones del gusto, hipersalivación, alteración de pruebas hepáticas, rash y leucopenia. No se han de utilizar en pacientes con insuficiencia hepática, ya que su metabolismo se produce básicamente por el hígado.

Están contraindicados en pacientes con antecedentes de angioedema, en lactancia, embarazo, estenosis de la arteria renal, e hipersensibilidad al fármaco. Como los IECA, son menos eficaces en pacientes de raza negra.

3. INDICACIONES

Actualmente en España hay 11 IECA, todos ellos autorizados para el tratamiento de la HTA, algunos de ellos son eficaces en la IC y otros lo son en la nefropatía diabética.

Los ARA II comercializados hasta ahora son 6, todos también aprobados para el tratamiento de la HTA. Al igual que sucede con los IECA, los principios activos del grupo tienen distintos perfiles farmacocinéticos, por lo cual pueden manifestar potenciales diferencias en eficacia (4). Losartán es el único de su grupo hasta ahora autorizado en nuestro país en el tratamiento de la IC en combinación con diuréticos o digitálicos, o ambos, fundamentalmente si existe intolerancia a IECA. El valsartán acaba de recibir la aprobación por parte de la FDA americana para el tratamiento de la IC (5) y está en trámites de recibir la de la Unión Europea. Recientemente, se ha demostrado la eficacia de irbesartán y losartán para retrasar la progresión de la insuficiencia renal de los pacientes con nefropatía establecida en la DM tipo 2 (3).

En la tabla 1 aparecen las indicaciones aprobadas para los IECA y ARA II comercializados en nuestro país, de acuerdo con las fichas técnicas de los productos.

4. LUGAR EN TERAPÉUTICA

En la tabla 2 recordamos los principales logros de la intervención terapéutica mediante IECA en el tratamiento de la HTA, la IC, la protección renal y en la prevención secundaria post-infarto agudo de miocardio. A continuación iremos viendo el papel de los ARA II en cada una de estas patologías.

4.1. Papel en el tratamiento de la HTA.

Existen múltiples estudios que demuestran la capacidad de los ARA II para disminuir la presión arterial en todos los grados de HTA. Los ARA II ocasionan descensos de la tensión similares a los observados con IECA, betabloqueantes, antagonistas del calcio o diuréticos (2). En lo relativo a resultados a largo plazo sobre la morbimortalidad asociada al síndrome hipertensivo, sólo se dispone de datos del estudio LIFE, aunque existen otros en marcha (VALUE, SCOPE y ABCD-2) (3).

El estudio LIFE comparaba losartán con atenolol en pacientes con HTA e hipertrofia ventricular izquierda. El descenso de la tensión arterial en ambos grupos fue idéntico. En la variable mortalidad total, la diferencia entre ambos tratamientos no fue estadísticamente significativa. En la variable de resultado compuesta (mortalidad cardiovascular, ACV, IAM), la diferencia resultó estadísticamente significativa a favor del losartán, debido a la diferencia en las tasas de accidente cerebrovascular (6).

En un análisis del subgrupo de pacientes diabéticos del estudio LIFE sí se mostraron reducciones significativas de todos los eventos a favor del losartán (2).

No se ha evaluado hasta ahora si los ARA II ofrecen alguna ventaja frente a los IECA en el tipo de hipertensos analizados en este ensayo.

En el Sexto Informe del Comité Americano Conjunto (JNV-VI) se indica que se preferirán dosis bajas de diuréticos y betabloqueantes como primera alternativa terapéutica en hipertensos no complicados (7). Estos criterios han sido después apoyados por la Sociedad Española de Cardiología en su Guía de práctica clínica en hipertensión arterial (8). Los ARA II no son fármacos de 1ª elección en HTA, sino una alternativa a los IECA cuando estando éstos indicados, exista intolerancia por tos.

Tabla 1. Indicaciones autorizadas de IECA y ARA II.

Benazepril	<ul style="list-style-type: none"> - Hipertensión. - Como tratamiento adyuvante en la ICC. - Insuficiencia renal crónica progresiva leve o moderada (aclaración de creatinina 30-60 ml/min), excepto pacientes con nefropatía poliquística, hipertensiva o túbulo intersticial.
Captopril	<ul style="list-style-type: none"> - Hipertensión. - IC crónica con reducción de la función ventricular sistólica en combinación con diuréticos y, cuando sea apropiado, con digitálicos y betabloqueantes. - Infarto de miocardio: <ul style="list-style-type: none"> o Tratamiento a corto plazo (4 semanas): En pacientes clínicamente estables dentro de las primeras 24 horas siguientes a un infarto. o Prevención a largo plazo de la insuficiencia cardíaca sintomática: En pacientes clínicamente estables con disfunción ventricular izquierda asintomática (fracción de eyección <math>\leq 40\%</math>). - Nefropatía diabética macroproteinúrica en pacientes con diabetes tipo I.
Cilazapril	<ul style="list-style-type: none"> - Todos los grados de hipertensión. - ICC como terapia adicional con digitálicos y/o diuréticos.
Enalapril	<ul style="list-style-type: none"> - <i>Tratamiento:</i> Todos los grados de HTA; hipertensión renovascular; todos los grados de IC. - <i>Prevención de la IC sintomática en pacientes con disfunción ventricular izquierda asintomática:</i> Retarda el desarrollo de la IC sintomática en pacientes con fracción de eyección = $\leq 35\%$.
Espirapril	<ul style="list-style-type: none"> - Hipertensión esencial.
Fosinopril	<ul style="list-style-type: none"> - Hipertensión solo o en combinación con otros agentes antihipertensivos. - Tratamiento de la IC en combinación diurético
Lisinopril	<ul style="list-style-type: none"> - Hipertensión arterial esencial y renovascular, solo o con otros antihipertensivos. - Tratamiento de la ICC como adyuvante a diuréticos y digital. - Pacientes hemodinámicamente estables, dentro de las primeras 24 horas siguientes a un infarto agudo de miocardio, para prevenir el desarrollo posterior de disfunción ventricular izquierda o IC y mejorar la supervivencia. Los pacientes deberán recibir los tratamientos estándares recomendados (trombolíticos, aspirina y betabloqueantes). - Nueva 2002: Tratamiento de las complicaciones renales de la diabetes mellitus en pacientes normotensos insulino dependientes e hipertensos no insulino dependientes con nefropatía incipiente caracterizada por microalbuminuria. Lisinopril reduce la tasa de excreción de albúmina renal en pacientes normotensos con diabetes mellitus insulino dependiente.
Perindopril	<ul style="list-style-type: none"> - Hipertensión arterial. - IC.
Quinapril	<ul style="list-style-type: none"> - Hipertensión arterial tanto en monoterapia como asociado a diuréticos o beta-bloqueantes. - ICC asociado a un diurético y/o un glucósido cardiotónico.
Ramipril	<ul style="list-style-type: none"> - Hipertensión esencial en monoterapia o en combinación con otros antihipertensivos como diuréticos o antagonistas del calcio. - IC posterior al infarto de miocardio. - Tratamiento de las complicaciones renales de la DM1 ya sean normotensos o hipertensos y de la nefropatía incipiente en pacientes con DM2 hipertensos caracterizada por microalbuminuria. - No es adecuado para el tratamiento de la hipertensión debida a hiperaldosteronismo primario. - Nueva indicación 2001: Prevención del infarto de miocardio, ictus o muerte cardiovascular en pacientes con un elevado riesgo cardiovascular, tales como enfermedad cardíaca coronaria (con o sin historia clínica de infarto de miocardio), historia clínica de ictus o de enfermedad vascular periférica. - Nueva indicación 2001: Prevención de la progresión a microalbuminuria (nefropatía incipiente) y hasta macroalbuminuria (nefropatía manifiesta) en pacientes de elevado riesgo cardiovascular.
Trandolapril	<ul style="list-style-type: none"> - Hipertensión arterial. - Infarto de miocardio con disfunción ventricular izquierda (con o sin IC).
Candesartán	<ul style="list-style-type: none"> - Hipertensión arterial.
Eprosartán	<ul style="list-style-type: none"> - Hipertensión arterial esencial.
Irbesartán	<ul style="list-style-type: none"> - Hipertensión esencial. - Nueva indicación 2002: Tratamiento de la nefropatía en pacientes con diabetes tipo 2 e hipertensión, como parte de su tratamiento antihipertensivo.
Losartán	<ul style="list-style-type: none"> - Hipertensión. - IC en combinación con diuréticos y/o digitálicos. - Enfermedad renal en pacientes con diabetes tipo 2 con proteinuria e hipertensión, como parte del tratamiento antihipertensivo.
Telmisartán	<ul style="list-style-type: none"> - Hipertensión esencial.
Valsartán	<ul style="list-style-type: none"> - Hipertensión arterial esencial.

Fuente: Fichas Técnicas de Cibacén®, Capotén®, Inhibace®, Renitec®, Renormax®, Tenso Stop®, Doneka®, Coversyl®, Acuprel®, Carasel®, Goptén®, Paraprés®, Navixén®, Karvea®, Cozaar®, Micardis® y Miten®.

Tabla 2. Principales logros de los IECA (modificada de 3).

<i>Tratamiento de la IC</i> Reducción de morbilidad	CONSENSUS I, SOLVD, Escasany.
<i>Prevención secundaria post-IAM</i> Especialmente en casos de disfunción ventricular	SAVE, AIRE, TRACE y GISSI-3.
<i>Protección renal</i> Prevención 1ra, 2ra y 3ra en DM tipo 1*. Prevención 1ra y 2ra en DM tipo 2. Detención o freno de la evolución de la insuficiencia renal crónica en nefropatías no diabéticas.	EUCLID, Ravid, Viberti, Lewis, Gaede, Parving, ACE Inhibitors in Diabetic Nephropathy Trialist Group, MICROHOPE, AIPRI, REIN, Jaffar.
<i>Prevención cardiovascular 1ra en el paciente hipertenso</i> Especialmente en casos de diabetes.	UKPDS, CAPPP, STOP Hipertensión 2.
<i>Prevención cardiovascular 2ra en el paciente de alto riesgo</i> Incluso en ausencia de HTA	HOPE

(*) La prevención 1ra de la nefropatía diabética es la prevención de la nefropatía incipiente (excreción urinaria de albúmina de 30 a 300 mg/24 h, también denominada microalbuminuria); prevención 2ra se refiere a la prevención de la nefropatía establecida (proteinuria > 300 mg/24 h) en los pacientes con microalbuminuria; prevención 3ra es la detención o freno de la progresión de la nefropatía establecida hacia la insuficiencia renal crónica terminal.

4.2. Papel en la insuficiencia cardiaca (IC).

Hasta ahora, sólo los IECA y los betabloqueantes han demostrado un beneficio inequívoco y consistente sobre la morbilidad a medio y largo plazo en los pacientes con IC crónica. Dentro del grupo de los IECA, aunque generalmente se admite su efecto de clase, no todos tienen la indicación admitida en el tratamiento de la IC, prefiriéndose en la clínica aquéllos que disponen de estudios de supervivencia (captopril, enalapril, lisinopril, ramipril, entre otros) (9).

En lo relativo a los ARA II, los estudios iniciales sobre sus efectos en la IC indicaron un perfil de actuación hemodinámica y neurohormonal y sobre la capacidad de ejercicio paralelo al de los IECA (10). Respecto a la eficacia a largo plazo sobre la morbilidad asociada a esta enfermedad, se han establecido dos líneas de investigación: estudios en los que se comparan IECA y ARA II, y estudios en los que se analiza la asociación de ARA II más IECA, siendo los dos ensayos más relevantes ELITE II y Val-HeFT.

El estudio ELITE se diseñó para analizar la seguridad de losartán y captopril en mayores de 65 años con IC. La mortalidad total ofreció un resultado inesperado a favor del losartán, lo que llevó a la realización del ELITE II que no confirmó los resultados del primero. La mortalidad total en 2 años de seguimiento fue similar con ambos tratamientos, al igual que la variable combinada de mortalidad y

hospitalización. El losartán fue mejor tolerado (9,7% de abandono terapéutico frente al 14,7% del captopril), pero no se pudo demostrar que fuera superior al IECA en términos de mortalidad (11).

El estudio Val-HeFT evaluó la eficacia del valsartán a dosis altas (320 mg/día), comparado con placebo, añadido al tratamiento convencional de la IC. La mortalidad total fue similar en ambos grupos, si bien en el grupo del valsartán, se redujeron las hospitalizaciones, y mejoraron los síntomas clínicos y la calidad de vida. La adición de ARA II en los pacientes que recibían IECA y betabloqueante se asoció con un efecto adverso sobre la mortalidad (12, 13).

Los proyectos CHARM aportarán detalles sobre el lugar de los ARA II en este campo (3).

A la vista de los resultados de estos estudios, los IECA continúan siendo el tratamiento de elección en la IC. El papel de los ARA II está establecido como alternativa a un tratamiento IECA no tolerado por tos persistente. La posible eficacia de la terapia combinada IECA más ARA II no está claramente probada, aunque podría ser útil cuando no se pueden usar betabloqueantes. La triple asociación IECA-ARA II-betabloqueante puede tener un efecto desfavorable (9, 14, 3, 15, 16, 17).

Por todo lo anterior, podemos decir que disponemos ya de resultados que nos permiten afirmar que los ARA II son útiles en la IC, si bien se requieren estudios adicionales para confirmar si son equivalentes a los IECA y si la combinación ARA II + IECA proporciona un beneficio o un perjuicio adicional, en comparación con el uso de cada uno por separado (14-17).

4.3. Papel en la nefropatía diabética.

En la tabla 1 aparecen reflejados los principales logros alcanzados por los IECA en la protección renal. Los primeros estudios con ARA II indicaron un perfil de actuación renal en la línea de los fármacos IECA: aumento del flujo sanguíneo renal, efecto inicial neutro sobre la filtración glomerular, acción natriurética y disminución de la excreción urinaria de albúmina. También se verificó su seguridad en casos con insuficiencia renal, incluso en asociación con IECA (3).

Recientemente se ha aprobado una nueva indicación para el irbesartán y el losartán en el tratamiento de las afecciones renales, como parte del tratamiento antihipertensivo, en pacientes hipertensos con diabetes tipo-2. La aprobación se ha basado en los resultados de los estudios clínicos IRMA II (18), IDNT (19) y RENAAL (20), que demuestran que la instauración lo antes posible de un tratamiento nefroprotector en los diabéticos tipo 2, podría modificar considerablemente la morbilidad y la mortalidad de esta enfermedad. Estos estudios constituyen la primera evidencia clara de beneficio en la nefropatía asociada a DM tipo 2 (21).

En el IRMA II se ha demostrado que el irbesartán a dosis altas (300 mg/día) es eficaz para prevenir el desarrollo de nefropatía establecida en pacientes con DM tipo 2, HTA y microalbuminuria. El IDNT y el RENAAL demuestran la eficacia de irbesartán y losartán, respectivamente, en el tratamiento de la nefropatía establecida en casos de DM tipo 2. Los pacientes que recibieron ARA II obtuvieron una reducción significativa del riesgo relativo de progresión de la insuficiencia renal, necesidad de diálisis-trasplante o de muerte.

Recogiendo los resultados de los últimos ensayos clínicos sobre protección renal realizados con IECA y ARA II, el Documento de Consenso 2002 sobre Nefropatía Diabética (22), entre las medidas de protección renal y vascular, indica como primer escalón del tratamiento en la DM 1 a los IECA, tanto en pacientes hipertensos como en normotensos microalbuminúricos, dado que estos fármacos reducen precozmente la hiperfiltración glomerular, la presión intraglomerular y la microalbuminuria. En caso de intolerancia o efectos secundarios se recomienda el tratamiento con ARA II. En la DM 2 el tratamiento de primera elección será un IECA o un ARA II. A raíz de los estudios IRMA

II, IDNT y RENAAL, tanto el irbesartán a dosis de 300 mg/día como losartán a dosis de 100 mg/día serán considerados como fármacos de primera elección en el paciente diabético tipo 2 con proteinuria establecida.

4.4. Papel en el post-infarto de miocardio.

El captoprilo y otros IECA son los fármacos de elección en pacientes con infarto agudo de miocardio (IAM), para disminuir la frecuencia de fallo cardíaco, disfunción ventricular derecha o mortalidad postinfarto (23). Los mayores beneficios se observan cuando se inicia el tratamiento dentro de las primeras 24 horas siguientes a un infarto.

Dos ensayos clínicos han sido iniciados para evaluar el efecto de los ARA II tras un IAM. El estudio OPTIMAAL, cuyos resultados ya han sido publicados (24) y el VALIANT, que compara valsartán, captopril y la asociación de ambos, pendiente de finalizar (25). En el OPTIMAAL se comparaba la eficacia del losartán con la del captoprilo, observándose que el losartán presentaba unos efectos similares a la hora de disminuir la morbimortalidad asociada al IAM, por lo que concluye que el tratamiento de elección en estos pacientes debe seguir realizándose con IECA. El losartán era mejor tolerado, por lo que podría ser utilizado en caso de pacientes con intolerancia a los mismos. El losartán aún no dispone de esta indicación aprobada en nuestro país.

BIBLIOGRAFÍA

1. López de Coca E. Antagonistas de los receptores de la Angiotensina II. Boletín Farmacoterapéutico de Castilla-La Mancha 2002; I (3).
2. Ortiz J, Pérez E. Uso de los antagonistas de los receptores de la angiotensina II. Notas farmacoterapéuticas 2002; (33): 5-7.
3. Gorostidi M, Concejo B, Prieto MA, Marín R. Antagonistas de receptores angiotensina II. Una revisión farmacoterapéutica. Hipertensión 2002; 19 (3): 129-38.
4. Burnier M, Brunner HR. Angiotensin II receptor antagonists. Lancet 2000; 355 (9204): 637-45.
5. Wellington K, Goa K. Valsartan in chronic heart failure. Drugs 2002; 2 (4): 267-274.
6. Dahlöf B et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hipertensión study (LIFE): a randomised trial against atenolol. Lancet 2002; 359: 995-1003.
7. González-Juanatey. ¿Sustituyen los antagonistas de los receptores de la angiotensina II a los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina en el tratamiento de la hipertensión arterial? [editorial] Rev Esp Cardiol 2000; 53: 4-12.

8. Lombera F, Barrios V, Soria F, Placer L, Cruz JM, Tomás L. Guías de práctica clínica de la Sociedad Española de Cardiología en hipertensión arterial. *Rev Esp Cardiol* 2000; 53: 66-90.
9. Lobos JM, González A. Actualización en el tratamiento farmacológico de la insuficiencia cardíaca crónica. *Atención Primaria* 2002; 30 (4): 248-255.
10. McKelvie RS, Yusuf S, Pericack D, Burns RJ, Probstfield J, Tsuyuki RT, White M, et al. Comparison of candesartan, enalapril and their combination in congestive heart failure. Randomised evaluation of strategies for left ventricular dysfunction (RESOLVD) Pilot Study. *Circulation* 1999; 100: 1056-64.
11. Pitt B, Poole-Wilson PA, Segal R, Martínez FA, Dickstein K, Camm AJ et al. Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: randomised trial-the Losartan Heart Failure Survival Study ELITE II. *Lancet* 2000; 355: 1582.
12. Conn JN, Tognoni G, for the Valsartan Heart Failure Trial Investigators. *N Eng J Med* 2001; 345: 1667-75.
13. Campbell DJ. Valsartan in chronic heart failure [letter]. *N Eng J Med* 2002; 346 (15): 1173-4.
14. Anonim. Heart Failure: Is there a role for angiotensin II receptor blockers? *Issues in emerging health technologies* 38: 2002.
15. Barrios V, Campuzano R, Camino A. Papel de los ARA II en la insuficiencia cardíaca. *Hipertensión* 2001; 18 (4): 186-196.
16. Houghton AR. Angiotensin II receptor antagonists in chronic heart failure: where do they fit? *Drugs* 2002; 62 (10): 1433-40.
17. Jong P, Demers C, McKelvie RS, Liu PP. Angiotensin receptor blockers in heart failure: meta-analysis of randomised controlled trials. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39 (3): 463-70.
18. Parving HH, Lehnert H, Bröchner-Montensen J, Gomis R, Andersen S y Arner P. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Eng J Med* 2001; 345: 870-8.
19. 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 Eng J Med* 2001; 345: 851-60.
20. Brenner BM, Cooper ME, Dick de Zeeuw, Keane WF, Mitch et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. *N Eng J Med* 2001; 345; 861-9.
21. Los antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARAI) en la nefropatía diabética [editorial]. *MEDIFAM* 2002; 12 (7): 421-425.
22. Alvaro F, Pablos PL, Esmatjes E, Fernández A, Lurbe E, Marín R, et al. Pautas de detección, prevención y tratamiento de la nefropatía diabética en España. *Hipertensión* 2002; 19 (9): 412-20.
23. Anónimo. Losartán y captopril en el infarto de miocardio. *PAM* 2002; 26 (257): 888-897.
24. Dickstein K, Kjeshus J et al. Effects of losartan and captopril on mortality and morbidity in high-risk patients after acute myocardial infarction: the OPTIMAAL randomised trial. *Lancet* 2002; 360 (9335): 752-60.
25. Pfeffer MA, McMurray J, Leizorovicz A, Maggioni AP, Rouleau JL, Van de Werf F, et al. Valsartan in acute myocardial infarction trial (VALIANT): Rationale and design. *Am Heart J* 2000; 140: 727-34

CONCLUSIONES

1. IECA y ARA II son dos grupos de fármacos que actúan inhibiendo el SRAA, aunque a distintos niveles. El bloqueo que producen los ARA II es más completo y no producen acumulación de quininas, evitando ciertos efectos adversos, sobre todo tos, aunque también se evita el efecto vasodilatador favorable de las mismas.
2. Los ARA II no son de 1ª elección en HTA, sino una alternativa a los IECA cuando estando éstos indicados, exista intolerancia por tos.
3. En la IC los IECA continúan siendo el tratamiento de elección. El papel de los ARA II (losartán) está establecido como alternativa a un tratamiento IECA no tolerado por tos persistente. La posible eficacia de la terapia combinada IECA más ARA II no está claramente probada, aunque podría ser útil cuando no se pueden usar betabloqueantes. La triple asociación IECA-ARA II-betabloqueante puede tener un efecto desfavorable.
4. En la nefropatía diabética, los IECA son el primer escalón del tratamiento en la DM 1, tanto en hipertensos como en normotensos microalbuminúricos. En caso de intolerancia se recomiendan los ARA II. En la nefropatía diabética asociada a la DM 2, losartán e irbesartán han demostrado un beneficio hasta ahora no probado por el tratamiento con fármacos IECA.
5. En el post-infarto de miocardio los IECA siguen siendo de elección. Hasta ahora ningún ARA II tiene esta indicación aprobada en nuestro país.
6. Los costes de ARA II son muy superiores a los de los IECA (ver tabla 3).

Tabla 3. Presentaciones y coste de IECA y ARA II, ordenados por coste/DDD.

P. activo	Presentaciones con un solo principio activo	Coste/ DDD
Enalapril	2.5 mg 10 y 60 comp; 5 mg 10 y 60 comp; 10 mg 10, 20, 56, 60 comp; 20 mg 28 com (marcas y EFG)	0.14-0.27
Lisinopril	5 mg 60 comp; 20 mg 28 comp (varias marcas y EFG)	0.26-0.28
Quinapril	5 mg 60 comp; 20 y 40 mg 28 comp (Acuprel®, Ectren®, Lidaltrin®)	0.28-0.55
Captopril	12.5 mg 20 comp; 25 mg 60 comp; 50 mg 30 comp; 100 mg 15 comp (varias marcas y EFG)	0.29-0.38
Ramipril	12.5, 2.5 y 5 mg 28 comp (Acovil®, Carasel®)	0.31-0.49
Cilazapril	1 mg 30 comp; 2.5 y 5 mg 28 comp (Inhibace®, Inocar®)	0.37-0.44
Benazepril	5 mg 30 comp (Labopal®); 10 y 20 mg 28 comp (Cibacen®, Labopal®)	0.37-0.47
Trandolapril	0.5 y 2 mg 28 comp (Gopten®, Odrik®)	0.60-0.62
Fosinopril	10 y 20 mg 28 comp (Fosinil®, Fositens®, Hiperlex®, Tensocardil®, Tenso-Stop®)	0.66-0.77
Perindopril	4 mg 30 comp (Coversyl®)	0.73
Espirapril	6 mg 28 comp (Renormax®, Renpress®)	0.76
Eprosartán	300 y 400 mg 56 cáps (Tevetens®); 600 mg 28 comp (Futuran®, Navixen®, Regulaten®, Tevetensâ)	0.92
Irbesartán	75, 150 y 300 mg 28 cáps (Aprovelâ, Karveaâ)	0.92
Losartán	12,5 mg 7 comp; 50 mg 28 comp (Cozaarâ)	0.92
Telmisartán	20, 40 y 80 mg 28 comp (Micardisâ, Pritoraâ)	0.92
Valsartán	80 y 160 mg 28 unid (Diovanâ, Kalpressâ, Miten®, Valsâ)	0.92
Candesartán	4, 8 y 16 mg 28 cáps (Atacandâ, Parapressâ)	0.92-0.93

Coste/DDD: Coste de la Dosis Diaria Definida de las presentaciones más adecuadas para el tratamiento de la hipertensión.

FUENTE: Nomenclator Digitalis Diciembre 2002.

Tabla 4. Dosis diaria recomendada de IECA y ARA II en las diferentes indicaciones.

P. activo	Hipertensión arterial	Insuficiencia cardiaca	Otras indicaciones (*)
Benazepril	10-20 mg/24 h. Máx. 40 mg/24 h	2.5-10 mg/24 h. Máx. 20 mg/24 h	IRC: 10 mg/24 h
Captopril¹	12.5-50 mg/12 h. Máx. 75 mg/12 h	Inicio: 6.25 mg/8-12 h. Mant: 75-150 mg/día	ND-1: 75-100 mg/día
Cilazapril¹	Inicio: 1.25 mg/24 h. Mant: 2.5-5 mg/24 h	Inicio: 0.5 mg/24 h. Mant: 1-2,5 mg. Máx: 5 mg	
Enalapril²	10-20 mg/24 h. Máx. 40 mg/24 h	Inicio: 2.5 mg. Mant: 20 mg/día en 1 ó 2 dosis	
Espirapril	Inicio: 3 mg/24 h. Mant: 6 mg/24 h		
Fosinopril	10-40 mg/24 h	10-40 mg/24 h	
Lisinopril²	Inicio: 10 mg/24 h. Mant: 20-80 mg/24 h	Inicio: 2.5 mg/24 h. Máx: 35 mg/24 h	CRDM: 10-20 mg/24 h
Perindopril¹	4-8 mg/24 h	2-4 mg/24 h	
Quinapril³	Inic: 10 mg/24 h. Mant: 20-40 mg. Máx: 80	Inicio: 10 mg/día. Mant: 20-40 mg/día	
Ramipril⁴	Mant: 2.5-5 mg/24 h. Máx: 10 mg	Inicio: 2.5 mg/12 h. Máx: 10 mg/día	ND: 1.25-5 mg/24 h
Trandolapril³	2-4 mg/24 h		
Candesartán⁵	Inicio: 4 mg/24 h. Mant: 8 mg. Máx: 16 mg		
Eprosartán	600 mg/24 h		
Irbesartán⁶	150 mg/24 h		ND-2: 150-300 mg/24
Losartán⁷	50-100 mg/24 h	Inicio: 12.5 mg/24 h. Mant: 50 mg/24 h	ND-2: 50-100 mg/24 h
Telmisartán	20-40 mg/24 h. Máx: 80 mg		
Valsartán	80-160 mg/24 h		

FUENTE: Fichas Técnicas de Cibacén®, Capotén®, Inhibace®, Renitec®, Renormax®, Tenso Stop®, Doneka®, Coversyl®, Acuprel®, Carasel®, Goptén®, Paraprés®, Navixén®, Aprovel®, Cozaar®, Micardis® y Miten®.

(*) IRC: Insuficiencia renal crónica progresiva. ND: Nefropatía diabética. ND-1: Nefropatía diabética tipo 1. CRDM: Complicaciones renales de la diabetes mellitus. ND-2: Nefropatía en diabetes tipo 2 e hipertensión. No se incluyen las dosis tras el infarto de miocardio, ya que el tratamiento se debe instaurar en el hospital bajo estricta vigilancia.

(1) Se debe ajustar la dosis en caso de insuficiencia renal o pacientes ancianos.

(2) Se debe ajustar la dosis en caso de hipertensión renovascular o insuficiencia renal.

(3) Se debe ajustar la dosis en caso de disfunción renal.

(4) Se debe ajustar la dosis en caso de insuficiencia renal, insuficiencia hepática y otros.

(5) Se debe ajustar la dosis en caso de insuficiencia renal o hepática.

(6) Se debe ajustar la dosis en caso de mayores de 75 años y pacientes en hemodiálisis.

(7) Se debe ajustar la dosis en caso de mayores de 75 años, pacientes en hemodiálisis, afectación hepática y depleción del volumen intravascular.

NOTIFIQUE REACCIONES ADVERSAS Y PARTICIPE EN EL “SISTEMA ESPAÑOL DE FARMACOVIGILANCIA (SEFV)”

La Agencia Española del Medicamento, como coordinador del SEFV, anima a todos los profesionales de la salud a notificar las **sospechas** de reacciones adversas relacionadas con medicamentos. La notificación de reacciones adversas comunes o aparentemente insignificantes pueden ayudar a identificar problemas con el uso de medicamentos.

No es necesario tener toda la información confirmada. **Sólo la sospecha de la relación** entre el uso de un medicamento y una reacción adversa es suficiente para notificar.

¿QUÉ NOTIFICAR?

En particular, se recomienda notificar:

- Todas las sospechas de reacciones adversas a los **nuevos medicamentos** recientemente comercializados (últimos 5 años).
- Las reacciones adversas **graves** relacionadas con el resto de medicamentos, tales como las que:
 - Resulten mortales.
 - Amenacen la vida.
 - Provoquen una hospitalización o la prolonguen.
 - Ocasionen incapacidad laboral o escolar.
 - Induzcan defectos congénitos.
 - Sean importantes como criterio médico.

Se deben considerar también las reacciones que se ocasionen como consecuencia de interacciones (de fármacos entre sí, con alimentos, alcohol, tabaco, etc).

¿CÓMO NOTIFICAR?

Se deben utilizar las “**tarjetas amarillas**” que distribuye el Centro Autonómico de Farmacovigilancia (Servicio de Epidemiología - Consejería de Sanidad; Avda. Francia, 4. 45071 TOLEDO; Tel. (925) 267211 / 267176; Fax (925) 267265 / 267158; e-mail: ve@jccm.es) o mediante comunicación al laboratorio titular del medicamento relacionado.

Comité de Redacción: Arroyo Pineda V, Díez de Celis C, González Gero M^a Y, Lloret Callejo M^a A, Montero Fernández M^a J, Morales Garrido S, Muñoz Carreras M^a I, Muñiz Gavilán A, Perez Rodríguez I, Ventura López P .

Colaboración: Comisiones del Uso Racional del Medicamento de Albacete, Alcázar de San Juan, Ciudad Real, Cuenca, Guadalajara, Puertollano, Talavera de la Reina y Toledo.

Edita SESCAM: Gerencias de Atención Primaria de: Albacete, Alcázar de San Juan, Ciudad Real, Cuenca, Guadalajara, Puertollano, Talavera de la Reina y Toledo.

Dirección de Correo: Purificación Ventura López: Avda 1º de Mayo, 32.13500 Puertollano (Ciudad Real). Teléfono: 926-42.74.04, Fax: 926-44.00.29. e-mail: pventura@sescam.org

I.S.S.N.: 1576-2408 - D.L.: GU-141-2000 - NIPO: 352-00-029-6