

## ÚLTIMAS EVIDENCIAS DE LOS ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES DE ANGIOTENSINA (ARA-II): MUCHO RUIDO Y POCAS NUECES

Antonio López Andrés. Servicio de Prestaciones Farmacéuticas. SNS-O

### Resumen:

Los ARA-II son un grupo de antihipertensivos que actúan bloqueando los receptores tipo 1 de la angiotensina-II. En los últimos años se ha disparado su uso debido a la presión comercial de más de 30 marcas y presentaciones comerciales de siete principios activos.

Este artículo trata de analizar si se justifica o no esta alta prescripción basándonos en los ensayos clínicos publicados con estos medicamentos y de la evidencia de ellos extraída.

Para ello, se revisan los diferentes ensayos clínicos en hipertensión, nefropatía diabética y pacientes con insuficiencia cardíaca o postinfartados. En casi ninguno de estos ensayos se muestran ventajas clínicamente significativas de estos medicamentos frente a los ya existentes. Son pocos los ensayos en los que se comparan los ARA-II con los IECA y cuando se han comparado, no han conseguido demostrar ninguna mejora desde el punto de vista de morbi-mortalidad frente a los IECA. La no comparación con la terapia óptima en algunas indicaciones deja sin relevancia alguno de los resultados obtenidos por estos medicamentos. Cuando se utilizan a altas dosis, como ocurre en algunos de estos ensayos, el perfil de efectos adversos no es ni mucho menos similar a placebo como se ha argumentado en muchas ocasiones. Si tenemos en cuenta la eficiencia de estos medicamentos, la prescripción de ARA II solo se justifica en aquellos pacientes que precisen un IECA y no lo toleren por la tos.

Este grupo terapéutico fue objeto de revisión en el Boletín de Información Farmacoterapéutica de Navarra en noviembre de 2000<sup>1</sup> Desde entonces, se han publicado bastantes ensayos clínicos con antagonistas de los receptores de angiotensina-II (ARA-II), muchos de los cuales estaban recién iniciados cuando se realizó dicha revisión. Con los datos disponibles actualmente y las evidencias extraídas de dichos estudios se puede concluir cuál es el lugar actual en la terapéutica de estos medicamentos.

Actualmente son siete los ARA-II comercializados: losartán, irbesartán, candesartán, valsartán, eprosartán, telmisartán y olmesartán. Están disponibles presentaciones de estos fármacos a diferente dosis solos o asociados con hidroclorotiazida. En los últimos años el crecimiento del consumo de estos medicamentos ha sido espectacular, de tal forma que el uso medido en DHD (dosis por cada mil habitantes y día) se ha multiplicado

por 5 en los últimos cinco años (tabla 1 y 2), y su facturación ha pasado de 1.155.000 € en 1999 a 4.193.559 € en el año 2003 en Navarra (tabla 3). Ante esta realidad nos podríamos hacer las siguientes preguntas: ¿hay suficientes motivos que justifiquen este uso?, ¿hemos mejorado el tratamiento de la hipertensión, insuficiencia cardíaca, nefropatía diabética, etc.?, ¿ha habido algún tipo de mejora en términos de morbi-mortalidad que sea relevante para la población general? ¿es eficiente la gran utilización de ARA-II que se está haciendo en nuestro país?, ¿ha vencido, una vez más, el agresivo marketing farmacéutico a la sensatez, prudencia y racionalidad en el uso de los medicamentos y recursos? El objetivo de este boletín será tratar de responder a estas pre-

Tabla 1. Evolución del consumo de ARA-II e IECA en Navarra

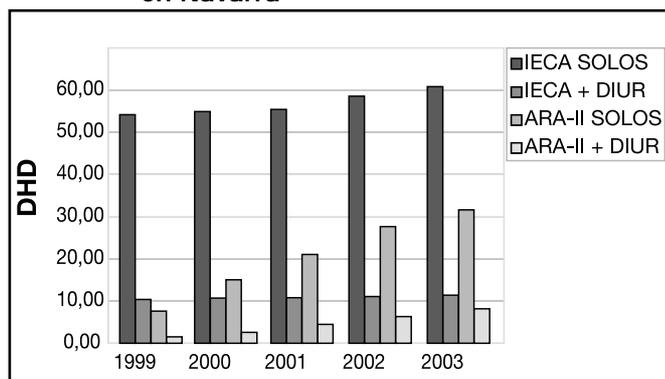
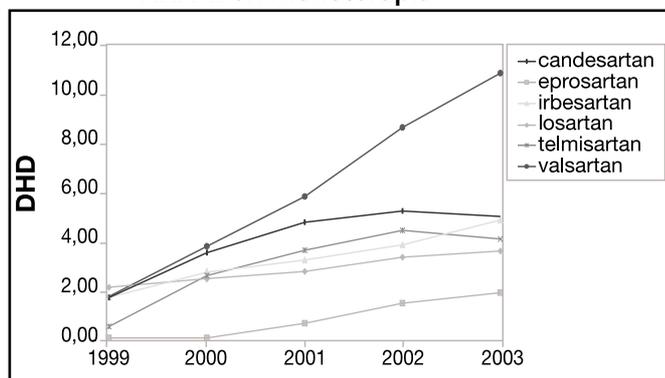
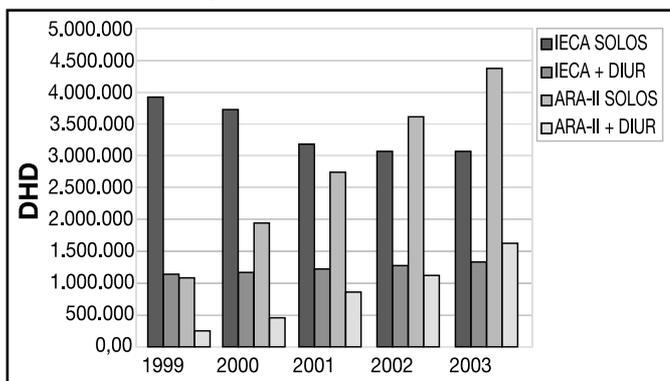


Tabla 2. Evolución del consumo de los diferentes ARA-II en monoterapia



**Tabla 3. Evolución del consumo de ARA-II e IECA en importe**



guntas basándonos en los datos aportados por los ensayos clínicos publicados hasta la fecha.

## MECANISMO DE ACCIÓN

Los ARA-II actúan bloqueando la unión de la angiotensina-II (AII) a los receptores tipo 1 de la AII (AT1) presentes en la pared arterial y otros tejidos. Como consecuencia de este bloqueo se produce una inhibición del efecto vasopresor y liberador de aldosterona. Al no bloquearse la síntesis de AII, ésta podría actuar sobre los receptores tipo 2 de la angiotensina (AT2) produciendo vasodilatación y otros efectos beneficiosos como angiogénesis, aumento de la conductancia al  $K^+$ , etc., aún no conocidos del todo<sup>2</sup>.

Esta diferencia en el mecanismo de acción entre los IECA y los ARA-II tiene algunas implicaciones teóricas. Por un lado, el bloqueo del sistema renina-angiotensina es más específico al actuar únicamente a nivel de receptor, permitiendo niveles plasmáticos de AII que pueden seguir actuando en otros receptores (AT2). Por otra parte a diferencia de los IECA, estos medicamentos no interfieren en la degradación de bradiquinina y, por tanto, al no producirse su acumulación, no ocasionarían los efectos adversos derivados de la misma, como por ejemplo la tos<sup>3</sup>. Pero la bradiquinina también tiene efectos vasodilatadores, antimitóticos y anti trombóticos directos e indirectos de los que carecerían los ARA-II<sup>4,5</sup> y que pueden explicar el diferente comportamiento entre IECA y ARA-II en cuanto a eficacia en algunas situaciones<sup>6</sup>.

Teóricamente el bloqueo de la AII por dos mecanismos diferentes podría tener un efecto sumatorio que se tradujera en un beneficio para el paciente en las diferentes indicaciones, ya que se bloquearía con más intensidad el efecto de la AII. Algunos estudios previos sugieren mejoras neurohormonales, de remodelado miocárdico y sintomatología clínica<sup>7,8</sup>. En la práctica, los resultados de la asociación de ARA-II al tratamiento con IECA, como veremos, no ha sido muy relevante.

## HIPERTENSIÓN ARTERIAL

Todos los ARA-II han demostrado ser tan eficaces, a la hora de bajar las cifras tensionales, como los antihipertensivos clásicos (enalapril, atenolol, nifedipino, hidroclorotiazida, amlodipino...). Un metanálisis de 43 estudios sugiere que todos los ARA-II presentan una eficacia antihipertensiva similar<sup>9</sup>.

Los primeros antihipertensivos que demostraron eficacia preventiva de las complicaciones de la hipertensión arterial fueron algunos diuréticos y  $\beta$ -bloqueantes. Dicha eficacia preventiva también la han demostrado posteriormente ciertos IECA y algunos antagonistas del calcio<sup>10</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>11</sup>. En este estudio, en el que se comparaba losartán frente a atenolol en pacientes hipertensos con hipertrofia ventricular izquierda, se mostraba una menor incidencia de la variable combinada (accidente cerebrovascular (ACV), infarto de miocardio (IM) y mortalidad cardiovascular) en el grupo losartán (11%) frente al grupo atenolol (13%), lo que supone una disminución del riesgo del orden del 13% [RR= 0,87 (0,77-0,98)]. Esta reducción del riesgo era fundamentalmente debida a los beneficios sobre ACV, ya que en las otras dos variables (IM y mortalidad cardiovascular) no se encontraron diferencias significativas. Por otro lado, en el análisis de las variables secundarias, los resultados muestran una menor incidencia de nuevos casos de diabetes en el grupo tratado con losartán (6% frente a 8%), lo que supone una disminución del riesgo del 25% [RR= 0,75 (0,63-0,88)] .

El estudio LIFE fue objeto de revisión en este boletín<sup>12</sup>. Las principales críticas que se hicieron a este estudio se centraron en su validez externa:

Todos los pacientes tenían hipertrofia ventricular izquierda. Si se extraen los resultados obtenidos en los pacientes diabéticos, no se puede concluir que losartán presente ventajas sobre atenolol en los pacientes diabéticos<sup>13</sup>. De hecho un subestudio del estudio LIFE hecho sólo en diabéticos mostraba una reducción en la variable principal del 24% [HR= 0,76 (0,58-0,98) p=0,031]<sup>14</sup>. En pacientes no diabéticos la reducción en la variable principal es del 11%, poco concluyente cuando el trabajo se planteó para detectar diferencias mayores del 15%.

El losartán ha mostrado ser mejor que atenolol en unas circunstancias en las que quizás el tratamiento de comparación hubiese tenido que ser un IECA.

Por otro lado, el estudio SCOPE<sup>15</sup>, comparó la eficacia de candesartán en 4.964 pacientes ancianos de 70 a 89 años con hipertensión arterial leve a moderada frente a placebo (en este estudio hubo un 16% de placebo real). No se observaron diferencias significativas

en la aparición del primer episodio cardiovascular principal (muerte de origen cardiovascular, IM no fatal o ictus no fatal) [reducción del riesgo del 10,9% (-6,0 - 25)  $p=0,19$ ]. A pesar de que hubo diferencias significativas en el control de la tensión, 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 causa cardiovascular o mortalidad total. Solo se apreciaron diferencias significativas en la incidencia de ictus no fatal [reducción del riesgo del 27,8% (1,3 - 47,2)  $p=0,04$ ]. No se encontraron diferencias entre los grupos en el deterioro de la función cognitiva.

El último estudio completado en hipertensión es el estudio VALUE<sup>16</sup> en el que se compara la mortalidad cardiovascular de valsartán frente a amlodipino en pacientes hipertensos de alto riesgo. Para este estudio se reclutaron 15.245 pacientes de más de 50 años (67 años de media) y con un alto riesgo cardiovascular a los que se les hizo un seguimiento de 4,2 años. La variable principal de este estudio media morbi-mortalidad cardiaca. No hubo diferencias significativas entre el grupo valsartán y el grupo amlodipino [HR=1,04 (0,94-1,15)  $p=0,49$ ]. Se produjeron más infartos de miocardio en el grupo valsartán (369) que en el grupo amlodipino (313), siendo estas diferencias significativas [HR=1,19 (1,02-1,38)  $p=0,02$ ]. En el grupo valsartán hubo un menor número de casos nuevos de diabetes (690) que en el grupo amlodipino (845) y esta diferencia era significativa [OR=0,77 (0,69-0,86)  $p<0,0001$ ]. La mayoría de los pacientes del estudio presentaban sobrepeso (la media del IMC era 28,65 Kg/m<sup>2</sup>). En cuanto a la mortalidad total, aunque fue mayor en el grupo valsartán (841) que en el grupo amlodipino (818) no hubo diferencias significativas [HR=1,04 (0,94-1,14)  $p=0,45$ ].

Los autores achacan las diferencias obtenidas en las variables a favor de amlodipino a un mejor control tensional por parte de éste [15,2/8,2 mmHg de reducción en el valsartán y 17,3/9,9 mmHg en amlodipino  $p<0,0001$ ]. Respecto a los efectos adversos amlodipino presentó significativamente más edemas periféricos y mayor hipopotasemia, pero valsartán presentó más mareos, fatiga, dolor de cabeza, síncope, diarrea y angina de pecho también de una forma significativa. En este estudio y en otros que veremos se demuestra que cuando las dosis de ARA-II aumentan aparecen de una forma notoria los efectos adversos. Los últimos estudios están acabando con esa falsa idea de que la tolerancia de los ARA-II era similar a la del placebo<sup>16</sup>.

No existen hasta la fecha comparaciones directas, de las que se puedan extraer datos de morbi-mortalidad, de ARA-II frente a diuréticos o IECA en pacientes hipertensos. En este sentido habrá que esperar a los resultados de otros ensayos como el estudio ONTARGET<sup>17</sup> en el que se compara telmisartán frente a ramiprilo o ambos en la reducción del riesgo cardiovascular en pacientes hipertensos de alto riesgo.

## NEFROPATÍA DIABÉTICA

Tres son los estudios que miden morbi-mortalidad en pacientes hipertensos con nefropatía diabética por diabetes tipo 2: IRMA-2<sup>18</sup>, IDNT<sup>19</sup> y RENAAL<sup>20</sup>. En el primero de ellos la progresión a nefropatía diabética fue menor con irbesartán que con placebo. Estas diferencias eran significativas con dosis de 300 mg [RR=0,30 (0,14-0,61)  $p<0,001$ ]. En el segundo estudio (IDNT), irbesartán 300 mg fue significativamente mejor que placebo y amlodipino en el combinado de muerte, progresión a fallo renal o duplicación de creatinina sérica aunque no se vieron diferencias significativas frente a placebo o amlodipino en morbi-mortalidad cardiovascular. Por último, el estudio RENAAL mostró que losartán a dosis de 50 ó 100 mg es significativamente mejor que placebo en el combinado de muerte, progresión a fallo renal o duplicación de creatinina sérica [reducción del riesgo del 16% (2-28)  $p=0,02$ ] aunque no demostró menos morbi-mortalidad cardiovascular [reducción del riesgo del 10% ( $p=0,26$ )] (el estudio RENAAL se suspendió precisamente en pacientes con diabetes tipo 2 por no compararse con IECA ante las evidencias de eficacia de éstos en esa indicación<sup>20</sup>). En ninguno de estos tres estudios se aceptaron para su inclusión pacientes que tomaran algún IECA, y aquellos que lo estaban tomando se les suspendió el tratamiento y se les sometió a un periodo de blanqueo.

Hasta que aparecieron los ARA-II, numerosos estudios habían mostrado un efecto beneficioso de los IECA en pacientes con nefropatía y DM tipo 1 (tanto en hipertensos como normotensos) aunque en pacientes con DM tipo 2 no se disponía de datos tan numerosos ni tan concluyentes<sup>21</sup>. Los IECA han confirmado que enlentecen la progresión de la enfermedad renal de forma más eficaz que otros medicamentos<sup>22</sup>. Aunque no existían grandes ensayos, los clínicos hace años que habían asumido que el bloqueo del sistema renina-angiotensina tenía un valor especial en enlentecer la nefropatía relacionada con la diabetes tipo 2. Esta práctica no solo era por analogía con otros tipos de nefropatía con proteinuria, sino también por los datos de estudios pequeños pero representativos<sup>23,24,25</sup>. Un estudio en el año 1999 concluyó que un IECA puede ser coste-efectivo cuando se administra a pacientes de edad media con diabetes tipo 2, independientemente de su estado renal<sup>26</sup>. En el año 2000 un subestudio del ensayo HOPE (*Heart Outcomes Prevention Evaluation Study*) conocido como MICRO-HOPE<sup>27</sup> mostraba que los IECA protegen frente a los episodios cardiovasculares y disminuyen la proteinuria en pacientes con diabetes tipo 2 y microalbuminuria. Cuando salieron estos datos el estudio IRMA y IDNT ya estaban finalizados y aunque el estudio RENAAL se paró, (por considerar que debían compararse frente a IECA) ya estaba prácticamente finalizado. En un estudio de cohortes presentado en junio de 2004 y realizado en Canadá, los IECA han demostrado reduc-

ción de mortalidad por cualquier causa en pacientes diabéticos tipo 2. Cuando se comparaba con la cohorte control, los pacientes que tomaban IECA tuvieron menos mortalidad total [8,6% vs 17,1% HR=0,49 (0,40-0,61)  $p<0,001$ ] y menos mortalidad cardiovascular [3,4% vs 5,2% HR=0,63 (0,44-0,90)  $p=0,01$ ]. Estos datos se han obtenido en condiciones de realidad de práctica clínica y no dentro de un ensayo clínico<sup>28</sup>.

Cuando se quiere analizar la eficacia de una terapia farmacológica, ésta se debe comparar frente a terapia óptima. Puesto que se sospecha que la eficacia de los ARA-II en esta indicación no es mayor que con los IECA, no se plantean ensayos que comparen unos con otros, ya que difícilmente se justificaría la prescripción de ARA-II, dada la diferencia tan marcada en el coste ante una eficacia, como mucho, similar<sup>29</sup>.

## INSUFICIENCIA CARDIACA (IC) Y PACIENTES POSTINFARTADOS

Son varios los estudios que han evaluado el papel de los ARA-II en la insuficiencia cardiaca con resultados dispares.

El primero fue el estudio ELITE II<sup>30</sup> Este estudio comparaba captoprilo frente a losartán en 3.152 pacientes con IC y el objetivo primario era mortalidad total y el secundario la reducción de muerte súbita y/o parada cardiaca con resucitación. En ninguno de los dos objetivos se observaron diferencias significativas entre los dos tratamientos ensayados.

En el estudio RESOLVD<sup>7</sup> en el que se comparaban candesartán, enalapril o la combinación de ambos, no hubo diferencias significativas ni en la tolerancia al ejercicio, ni en la evolución en la clase funcional de insuficiencia, ni en la calidad de vida. Este estudio se acabó prematuramente ya que el comité ético decidió finalizarlo al darse un mayor número de episodios (hospitalización por IC y/o muerte) en el grupo de candesartán. Este estudio no estaba diseñado para valorar morbi-mortalidad y no estaba bien definida la dosis de candesartán.

En el año 2001 se publicó el estudio Val-Heft<sup>31</sup> (*Valsartan in Heart Failure Trial*) con 5.009 pacientes en clase II-IV (NYHA), con fracción de eyección < 40% tratados con IECA (95%), diuréticos (85%), digoxina (85%) y  $\beta$ -bloqueantes (35%) que además recibieron valsartán (40-160 mg) o placebo. Tras tres años de seguimiento se demostró que la mortalidad total era similar en ambos grupos, si bien el tratado con valsartán presentaba una reducción del 13% en la morbimortalidad y el tiempo hasta la primera hospitalización. Sin embargo los efectos beneficiosos del valsartán no aparecían en los pacientes tratados junto con IECA y  $\beta$ -bloqueantes. De hecho, valsartán disminuía la morbi-mortalidad en los pacientes no tratados con  $\beta$ -bloqueantes, mientras que la aumentaba en los tratados con ellos.

El último ensayo en pacientes con insuficiencia cardiaca publicado es el estudio CHARM (*Candesartan in Heart Failure Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity*)<sup>32</sup>. El estudio comparaba la utilización de candesartán a altas dosis (32 mg) frente a placebo en tres tipos de pacientes con insuficiencia cardiaca: pacientes intolerantes a IECA (CHARM-alternativo)<sup>33</sup>, pacientes que tomaban IECA (CHARM añadido)<sup>34</sup> y pacientes con fracción de eyección ventricular izquierda >40% (CHARM preservado)<sup>35</sup>. Por otra parte también se hizo un análisis global del programa. En el análisis global del estudio se vio una disminución absoluta en la mortalidad total del 1,6% a favor de candesartán (HR=0,90 [0,82-0,99]  $p=0,032$  (el 59% de los pacientes no tomaba IECA)).

Si analizamos por partes cada uno de los subestudios del estudio CHARM se obtienen los siguientes datos:

- Estudio CHARM alternativo: en aquellos pacientes que no podían tomar IECA, el candesartán mostró una disminución en la mortalidad de origen vascular y/o en los ingresos por IC (HR= 0,70 [0,60-0,81]  $p<0,0001$ ) aunque la mortalidad total rozaba la significación estadística (HR=0,83 [0,70-0,99]  $p=0,033$ ). Sin embargo, el número de infartos fue mayor en el grupo candesartán que en el grupo placebo (HR=1,52 [1,06-2,18]  $p=0,025$ ).
- Estudio CHARM añadido: la variable principal de valoración fue la combinación formada por muerte cardiovascular u hospitalización por IC (HR=0,85 [0,75-0,96]  $p=0,010$ ). La diferencia de mortalidad total no fue significativa (HR=0,89 [0,77-1,02]  $p=0,105$ ). A diferencia del estudio Val-Heft, los resultados en la variable principal eran favorables a candesartán también en el grupo que tomaba  $\beta$ -bloqueantes. Las teóricas ventajas en cuanto a la menor mortalidad cardiovascular y menor número de ingresos hospitalarios se contraponían con un notable incremento en los efectos adversos. Las altas dosis utilizadas de candesartán ocasionaron sobre todo más hipotensión ( $p=0,07$ ), elevación de creatinina ( $p=0,0001$ ) e hiperpotasemia  $p<0,0001$ . Hubo un mayor porcentaje de abandonos en el grupo candesartán (24,2%) que en el grupo placebo (18,3%)  $p=0,0003$ .
- Estudio CHARM preservado: la adición de un ARA-II a dosis altas en pacientes con función ventricular izquierda preservada (fracción de eyección >40%) no modificó significativamente la variable principal (mortalidad cardiovascular u hospitalización por IC (RR=0,86 [0,74-1,00]  $p=0,051$ )). De este estudio se puede concluir que en pacientes con IC de bajo riesgo, el candesartán no tiene una utilidad demostrada (recordemos que el 81% de los pacientes de este ensayo no tomaba IECA)

El estudio CHARM ha sido presentado como la respuesta a las preguntas que faltaban sobre la utilidad de los ARA-II en los pacientes con insuficiencia cardiaca, y

se ha pretendido argumentar sobre todo la utilidad de los ARA-II como medicamento añadido a la terapia estándar (IECA, diurético y/o  $\beta$ -bloqueante) contestando a las dudas surgidas en otros ensayos. Lo cierto es que la modestia de los resultados obtenidos en el estudio CHARM añadido hace que no esté nada clara la utilidad de estos medicamentos como medicamento añadido a la terapia estándar.

El estudio RALES<sup>36</sup>, con espironolactona, demostró una reducción del 30% en la mortalidad total (RR=0,70 [0,60-0,82]  $p<0,001$ ) y un 30% en el número de hospitalizaciones (RR=0,70 [0,59-0,82]  $p<0,001$ ) cuando se añadía al tratamiento con IECA. La reducción de la variable combinada de muerte u hospitalización fue del 32% (RR=0,68 [0,59-0,78]  $p<0,001$ ). A diferencia de lo que ocurría con dosis altas de candesartán, no hubo cambios significativos en la tensión arterial (hipotensión), y los cambios que hubo en la creatinina y la potasemia no tuvieron relevancia clínica. Sin embargo, la utilización de espironolactona es muy escasa a pesar de los buenos resultados. Al igual que con espironolactona, algunos ensayos con  $\beta$ -bloqueantes (metoprolol<sup>37</sup>, bisoprolol<sup>38</sup>, carvedilol<sup>39</sup>) han mostrado importantes mejoras en la mortalidad cuando se añadían al tratamiento con IECA, muy superiores a las obtenidas con candesartán. Si vemos que el coste de 25 mg de espironolactona es de 0,126€ y el de 32 mg de candesartán 2,01€ (16 veces más) entenderemos por qué se pretende a pesar de los resultados de los ensayos, proponer a los ARA-II como tercer o cuarto medicamento en la insuficiencia cardiaca.

Tampoco en pacientes que han sufrido un infarto con signos y/o síntomas de IC se ha podido probar que los ARA-II sean mejores que los IECA. En este sentido se han publicado dos estudios: el estudio OPTIMAAL<sup>40</sup> y el estudio VALIANT<sup>41</sup>. En el estudio OPTIMAAL se comparaba losartán frente a captoprilo. En el grupo losartán aumentó ligeramente, aunque de forma no significativa la mortalidad frente a captoprilo (RR=1,13 [0,99-1,2],  $p=0,07$ ). En este estudio, los autores incluso, admiten la posibilidad de que el losartán no sea mejor que placebo en esta indicación ya que no alcanzó el límite marcado para establecer la no inferioridad respecto a captoprilo. Esta falta de efecto de losartán en este tipo de pacientes se ha achacado a la baja dosis utilizada en el ensayo (50 mg).

El estudio VALIANT mide mortalidad y aporta la información relevante de comparación entre IECA y ARA-II: captoprilo, captoprilo + valsartán y valsartán en poblaciones muy similares. Valsartán mostró ser no inferior a captoprilo (HR=1,00 [97,5% 0,90-1,11]  $p=0,98$ ) y el grupo valsartán + captoprilo no mostró menos mortalidad que captoprilo (HR=0,98 al 97,5% [0,89-1,09]  $p=0,73$ ). El número de efectos adversos fue significativamente mayor en el grupo valsartán + captoprilo que en el grupo captoprilo. La hipotensión y el abandono por causas renales fue también significativamente

mayor en el grupo valsartán que en el grupo captoprilo, mientras que la tos fue significativamente mayor en el grupo captoprilo.

En base a los datos aportados por los estudios en insuficiencia cardiaca o en situaciones de disfunción ventricular, cuando los ARA-II se han comparado con los IECA (estudio ELITE II, OPTIMAAL, RESOLVD, VALIANT) no han sido mejores en ninguna de las variables en términos de morbi-mortalidad. Cuando se han añadido a la terapia estándar (en la que siempre debe figurar un IECA) los resultados en general han defraudado, ya que el bloqueo por dos mecanismos de la vía de la angiotensina no ha mejorado en general los resultados en términos de morbimortalidad (estudio Val-Heft, VALIANT, RESOLVD), si exceptuamos el CHARM-añadido que nos ha dado resultados modestos y dudas acerca de la seguridad de estos medicamentos a altas dosis.

## CONCLUSIONES

**Hipertensión:** Los ARA-II reducen los niveles tensionales igual que los antihipertensivos clásicos. Los diuréticos tiazídicos siguen siendo los antihipertensivos de elección en la hipertensión no complicada y cada vez con más evidencias<sup>42</sup>. Puesto que de momento no existen comparaciones directas frente a diuréticos o IECA, con el fin de lograr una mayor eficiencia en el tratamiento de la hipertensión, deberíamos reservar los ARA-II para aquellos pacientes en los que el tratamiento de elección fuera un IECA (pacientes diabéticos o con disfunción ventricular izquierda) y no toleraran éstos por la tos.

**Nefropatía diabética:** si bien existen estudios que demuestran la eficacia de estos medicamentos en la nefropatía diabética en pacientes con diabetes tipo 2, la ausencia de comparaciones directas con IECA hace que no podamos afirmar que sean tan buenos como los IECA en atenuar algunas de las complicaciones derivadas de la diabetes, y que éstos sigan siendo de elección.

**Insuficiencia cardiaca:** En el tratamiento de la insuficiencia cardiaca los IECA junto con diuréticos de asa son el tratamiento de elección. Si hay que añadir un tercer o cuarto medicamento, los  $\beta$ -bloqueantes como bisoprolol, metoprolol o carvedilol (en pacientes seleccionados que los toleren) o la espironolactona (en fases avanzadas de la enfermedad) han demostrado mayor eficacia en la reducción de la morbi-mortalidad que los ARA-II. Si los pacientes no se controlan, teóricamente se podría añadir un ARA-II, pero a las dosis a las que ha mostrado algo de eficacia, la hipotensión y la alteración de parámetros bioquímicos limita mucho el manejo diario en la práctica de estos pacientes ya bastante poli-medicados. Esto, junto con la controversia (estudio Val-Heft) en la utilización conjunta con un  $\beta$ -bloqueante,

debe limitar el uso de ARA-II a aquellos pacientes que no toleran los IECA<sup>43</sup>.

El estándar de comparación de los ARA-II debe ser los IECA, y hasta ahora cuando ha habido comparaciones directas con los IECA, los ARA-II no han conseguido mostrar la más mínima ventaja en términos de eficacia clínica. De hecho el diseño de los estudios de comparación suele ser de no inferioridad.

Debemos prestar especial atención a la lamentable tendencia de los promotores de ensayos clínicos a no incluir algunos medicamentos eficaces en estos ensayos por el hecho de que su patente haya caducado y/o sean menos rentables. La necesidad legítima de desarrollo y obtención de beneficio con los nuevos medicamentos debe compensarse con la obligación de com-

pararse con los medicamentos ya establecidos, que son efectivos y más baratos<sup>29</sup>.

Después de lo revisado en este trabajo, el gran consumo de ARA-II no se justifica ni en términos de mejora clínica frente a los medicamentos ya existentes ni, por supuesto, en términos de eficiencia y de optimización de los recursos. El imparable crecimiento de estos medicamentos se debe fundamentalmente al intenso y agresivo marketing de las compañías farmacéuticas. Éstas se esfuerzan en mostrar mejoras insignificantes con grandes ensayos clínicos<sup>44</sup> para justificar el uso masivo de unos medicamentos que no han sido capaces de mejorar los resultados de otros con 10 ó 20 años en el mercado pero que ya no rinden pingües beneficios.

Principio Activo	Nombre comercial	DDD	Coste de la DDD (€)
Losartán	Cozaar®	50 mg	0,92
Irbesartán	Aprovel®, Karvea®	150 mg	0,92
Candesartán	Atacand®, Parapress®	8 mg	0,92
Valsartán	Diovan®, Kalpress®, Miten®, Vals®	80 mg	0,92
Telmisartan	Micardis®, Pritor®	40 mg	0,92
Eprosartán	Futuran®, Navixen®, Regulaten®, Tevetens®	600 mg	0,92
Olmesartán	Ixia®, Olmetec®, Openvas®	20 mg	0,92
Enalapril	Enalapril EFG	10 mg	0,13

	Nombre comercial	Presentación	Precio (€)
Losartán + HCTZ	Cozaar Plus®	50/12,5	25,88
	Fortzaar®	100/25	31,64
Irbesartán + HCTZ	Coaprovel®, Karvezide®	150/12,5	25,88
		300/12,5	34,77
Candesartán + HCTZ	Atacand Plus®, Parapres Plus®	16/12,5	28,23
Valsartán + HCTZ	Co Diovan®, Co Vals® Kalpress Plus®, Miten Plus®	80/12,5	25,88
		160/12,5	37,29
Telmisartán + HCTZ	Micardis Plus®, Pritor Plus®	40/12,5	25,88
		80/12,5	29,53
Enalapril + HCTZ	Enalapril + HCTZ EFG	20/12,5	12,24

## BIBLIOGRAFÍA

- 1.- López A, Tiberio G. Antagonistas de los receptores de angiotensina (ARA-II). *Boletín de Información Farmacoterapéutica de Navarra*. 2000; 8: 1-4
- 2.- Galgo A, García I, González Galatea I, Ruiz E, Saniger JM. *Notas Farmacoterapéuticas* 1999; 6 (3):1-5.
- 3.- Gainer JV et al. Effect of bradykinin-receptor blockade on the response to angiotensin-converting-enzyme inhibitor in normotensive and hipertensive subjects. *N Eng J Med* 1998; 339: 1285-92.
- 4.- Witherow FN, Helmy A, Webb DJ, et al. Bradykinin contributes to the vasodilator effects of chronic angiotensin-converting enzyme inhibition in patients with heart failure. *Circulation* 2001; 104: 2177-81.
- 5.- Witherow FN, Dawson P, Ludlam CA, et al. Marked bradykinin-induced tissue plasminogen activator release in patients with heart failure maintained on long-term angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 961-66.
- 6.- Cruden NL, Witherow FN, Webb DJ, Fox KA, Newby DE. Bradykinin Contributes to the Systemic Hemodynamic Effects of Chronic Angiotensin-Converting Enzyme Inhibition in Patients With Heart Failure. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2004 Apr 22 [En imprenta]
- 7.- McKelvie RS, Yusuf S, Pericak D, et al, for the RESOLVD Pilot Study Investigators. Comparison of candesartan, enalapril, and their combination in congestive heart failure: randomized evaluation of strategies for left ventricular dysfunction (RESOLVD) pilot study. *Circulation* 1999; 100: 1056-64.
- 8.- Hamroff G, Katz SD, Mancini D, et al. Addition of angiotensin II receptor blockade to maximal angiotensin-converting enzyme inhibition improves exercise capacity in patients with severe congestive heart failure. *Circulation* 1999; 99: 990-92.
- 9.- Conlin PR, Spence JD, Williams B et al. Angiotensin II antagonists for hypertension: are there differences in efficacy?. *Am J Hypertens* 2000; 13:418-26.
- 10.- Hypertension artérielle: quelle place pour les antagonistes de l'angiotensine II. *La Revue Prescrire* 2002; 22:696-698
- 11.- 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
- 12.- Erviti J, Imizcoz MA, Gaminde I. Estudio LIFE (Losartan vs Atenolol): Revisión bibliográfica y evaluación crítica. *Boletín de Información Farmacoterapéutica de Navarra* 2002;10 (4):1-4
- 13.- Wiedermann CJ. Losartan for cardiovascular disease in patients with and without diabetes in the LIFE study [letter]. *Lancet* 2002;359:2199.
- 14.- Lindholm LH, Ibsen H, Dahlöf B, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the Losartan Intervention for Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002;359:1004-10.
- 15.- Lithell H, Hansson L, Skoog I et al. The study on cognition and prognosis in the elderly (SCOPE): principal results of a randomized double-blind intervention trial. *Journal of Hypertensio* 2003;21:875-86
- 16.- 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; 363:2022-2031
- 17.- Unger T. The ongoing telmisartan alone and in combination with ramipril global endpoint trial program. *Am J Cardiol*. 2003 May 22;91(10A):28G-34G.
- 18.- 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.
- 19.- Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl T, Pohl MA, Lewis JB et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartán in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001;345:851-60.
- 20.- Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, et al. Effects of losartán on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001;345:861-9.
- 21.- Consejo de Redacción. ARA-II: Evidencias y lugar en la terapéutica. *Información Farmacoterapéutica de la Comarca* 2002; 10:51-54.
- 22.- The ACE Inhibitors in Diabetic Nephropathy Trialist Group. Should all patients with type 1 diabetes mellitus and microalbuminuria receive angiotensin-converting enzyme inhibitors? A meta-analysis of individual patient data. *Ann Intern Med* 2001;134:370-9.
- 23.- Ravid M, Brosh D, Levi Z, Bar-Dayán 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.
- 24.- 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.
- 25.- Lacourcière Y, Bélanger 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.
- 26.- 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.
- 27.- Heart Outcomes Prevention Evaluation 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. [Erratum, *Lancet* 2000;356:860.]

- 28.- Eurich DT, Majumdar SR, Tsuyuki RT et al. Reduced Mortality Associated With the Use of ACE Inhibitors in Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 2004 27: 1330-1334
- 29.- Hostetter TH. Prevention of end-stage renal disease due to type 2 diabetes. Editorial. *N Engl J Med* 2001;345:910-912
- 30.- Pitt B, Poole-Wilson PA, Segal R, Martinez FA, Dickstein K, Camm AJ et al. Effect of losartán compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: randomised trial—the Losartán Heart Failure Survival Study ELITE II. *Lancet* 2000; 355:1582-87
- 31.- Cohn JN, Tognoni G. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartán 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.- McMurray 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: 767–71.
- 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 CHARMPreserved Trial. *Lancet* 2003; 362: 777–81.
- 36.- Pitt B, Zannad F, Remme WJ et al. The Effect of Spironolactona on Morbidity and Mortality in Patients with Severe Heart Failure. *N Engl J Med* 1999:341:709-17
- 37.- MERIT-HF Study Group. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet* 1999; 353: 2001–07.
- 38.- CIBIS-II Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet* 1999; 353:9–13.
- 39.- Packer M, Fowler MB, Roecker EB, et al. Effect of carvedilol on the morbidity of patients with severe chronic heart failure: results of the carvedilol prospective randomized cumulative survival (COPERNICUS) study. *Circulation* 2002; 106: 2194–99.
- 40.- 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.
- 41.- Pfeffer Ma, McMurray JJV, Velazquez EJ 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.
- 42.- Chobanian AV, Bakris GL, Black HR et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. The JNC 7 Report. *JAMA* 2003;289:2560-2572
- 43.- Anónimo. *Butll Groc* 2003;16(5):17-19
- 44.- Penston J. Letter to editor. *Lancet* 2003;362:1678

**COMITÉ DE REDACCIÓN**

**PRESIDENTA:** Dña. Isabel Martín Montaner. **VOCALES:** Dña. Cristina Agudo Pascual - Dña. M<sup>a</sup> Teresa Artázcoz Sanz - D. Juan Manuel Casas Fernández de Tejerina. - D. Miguel Ángel Imízcoz Zubigaray - D. Ramón Villanueva Moreno - Dña. Mercedes Noceda Urarte - Dña. Lourdes Muruzábal Sitges - D. José Luis Larrión Zugasti - Dña. M<sup>a</sup> José Ariz Arnedo - D. Rodolfo Montoya Barquet - Dña. Maite Hermoso de Mendoza. **COORDINADOR:** D. Juan Erviti López.

ISSN: 1138-1043

DL: NA-1263-1997

**Información y suscripciones:**

Servicio Navarro de Salud - Osasunbidea  
Pza. de la Paz, s/n, - 31002 PAMPLONA  
Tfno. 848 42 90 47 • Fax: 848 42 90 10  
<http://www.navarra.es/salud/publicaciones>

