



BOLETÍN DE INFORMACIÓN
FARMACOTERAPÉUTICA
DE NAVARRA

Volumen 8, nº 4 (noviembre 2000)

[Búsquedas](#)[Sumario](#)[Inicio](#)[e-mail](#)

Antagonistas de los receptores de angiotensina (ARA-II)

Antonio López Andrés - Servicio de Prestaciones Farmacéuticas

Gregorio Tiberio López - Jefe de Sección. Servicio de Medicina Interna. Hospital Virgen del Camino

Cambio de presentación de aspirina microencapsulada (Adiro®)

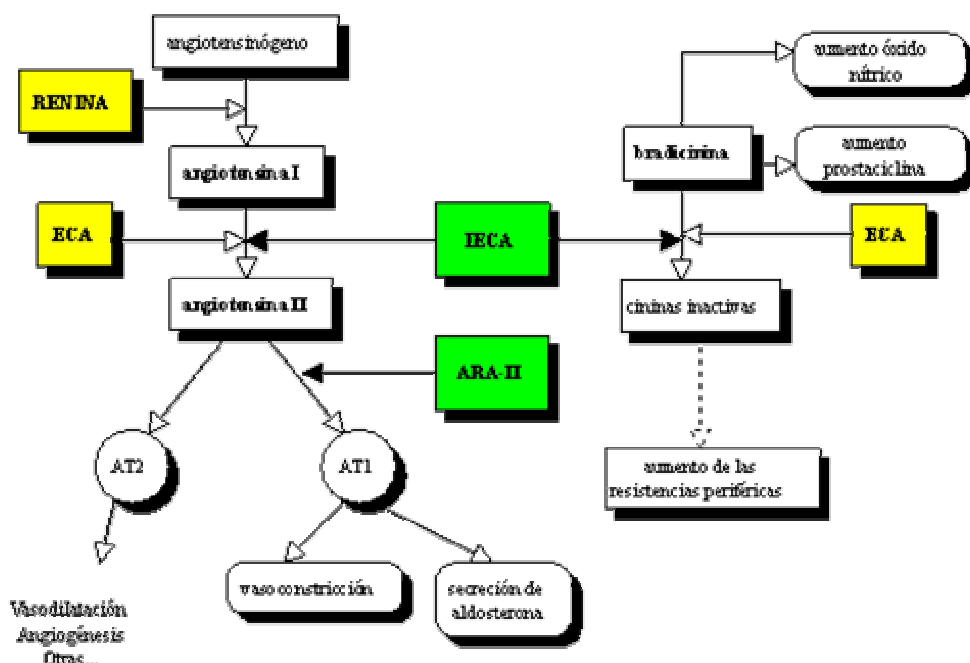
[Mecanismo de acción](#)[Eficacia clínica](#)[Efectos adversos](#)[Precauciones, contraindicaciones, interacciones](#)[Uso racional de ARA-II](#)[Conclusiones](#)[Cambio de presentación microencapsulada \(Adiro\)](#)[Bibliografía recomendada](#)

El sistema renina-angiotensina aldosterona juega un papel integral en la fisiopatología de la hipertensión ya que afecta a la regulación del volumen de líquido, balance electrolítico y volumen sanguíneo. La renina cataliza la conversión de angiotensinógeno en angiotensina I que por acción de la enzima convertidora (ECA), se convierte en la sustancia activa angiotensina II (AII). Esta sustancia desarrolla potente vasoconstricción, secreción de aldosterona y activación simpática que contribuyen al desarrollo de hipertensión¹. Pero además este sistema está implicado no solo en la vasoconstricción sino también en procesos de remodelación miocárdica y arritmogénesis característicos de la insuficiencia cardíaca². Hasta hace unos años, este sistema solamente se podía interrumpir utilizando los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA). Los ARA-II son una familia de antihipertensivos que también actúan sobre el sistema renina angiotensina, pero con un mecanismo de acción diferente. Actualmente se encuentran comercializados en nuestro país losartan, valsartan, irbesartan, candesartan y telmisartan.

[índice](#) 

MECANISMO DE ACCIÓN

Actúan bloqueando la unión de la AII a los receptores tipo 1 de la angiotensina (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 esta 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 todo³.



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). Además a diferencia de los IECA, estos medicamentos no interfieren en la degradación de bradicinina y por tanto al no producirse su acumulación no ocasionarían los efectos adversos derivados de la misma, como por ejemplo la tos. Sin embargo, este hecho tiene como contrapartida que no se produce el efecto vasodilatador de la bradicinina, por lo que este grupo de fármacos carecería de los efectos beneficiosos de los IECA que se derivan de este sistema.⁴ Las implicaciones de eficacia clínica que pueden tener estas diferencias en las distintas indicaciones tanto de IECA como de ARA-II no están claras.

índice 

EFICACIA CLÍNICA

Hipertensión arterial

Todos los ARA-II han demostrado ser igual de eficaces, a la hora de bajar las cifras tensionales, que los antihipertensivos clásicos (enalapril, atenolol, nifedipino, hidroclorotiazida, amlodipino...), aunque estos ensayos eran todos a corto plazo y sin datos de morbimortalidad. De todos los ARA-II comercializados, losartan fue el primero y es el que más ensayos y estudios posee. Actualmente, se encuentran en marcha varios ensayos con ARA-II que pretenden valorar el papel de estos fármacos en la disminución de morbimortalidad asociada a la disminución de cifras tensionales (estudio VALUE con valsartan y LIFE con losartan)⁵. Ensayos preliminares indican que estos medicamentos pueden contribuir a la regresión de la hipertrofia ventricular izquierda asociada con la hipertensión crónica⁶. Los efectos antihipertensivos de los ARA-II aumentan al asociarse con diuréticos tiazídicos debido a su efecto sinérgico y, de hecho, asociados a hidroclorotiazida (HTZ) han mostrado igual eficacia antihipertensiva que captopril + HTZ o enalapril + HTZ. Los ARA-II han presentado en ensayos preclínicos efectos aditivos al asociarlos con IECA potenciando el efecto antihipertensivo e incrementando el flujo sanguíneo renal, aunque no se sabe las implicaciones prácticas que pueden tener estos datos^{2,3}. Losartan se diferencia de los otros ARA-II por ser uricosúrico, siendo el mecanismo de este efecto desconocido así como su relevancia clínica². Los estudios clínicos sugieren que ningún ARA-II es superior a otro en el paciente hipertenso a dosis equipotenciales⁷.

Insuficiencia cardiaca

Losartan es capaz de incrementar la capacidad de ejercicio en pacientes con insuficiencia cardiaca ya sea sintomática o asintomática. Es el ARA-II hasta la fecha mejor evaluado en esta patología y el único que tiene aprobada esta indicación. En el estudio ELITE⁸ se comparaban losartan frente a captopril en pacientes con IC sintomática leve-severa durante 48 semanas, con el objetivo de evaluar los dos fármacos en cuanto a su seguridad, siendo el objetivo primario el impacto sobre las cifras de creatinina y el secundario un parámetro combinado que valoraba el ingreso y/o muerte por IC. No se observaron diferencias en estos dos parámetros principales, aunque en la mortalidad total el número de pacientes que fallecieron fue significativamente menor con losartan que con captopril. Este resultado levantó una gran polémica ya que el estudio no fue diseñado para valorar mortalidad, por lo que se diseñó el estudio ELITE II⁹. Este estudio comparaba captopril frente a losartan en 3152 pacientes con IC y el objetivo primario era mortalidad total y el segundo la reducción de muerte súbita y/o parada cardiaca con resucitación. En ninguno de los dos objetivos se vio diferencias significativas por lo que los autores concluyeron que captopril u otros IECA siguen siendo el tratamiento de elección en pacientes con IC y losartan debe utilizarse solo cuando los IECA no se toleran. Recientemente se publicó el estudio RESOLVD en el que se comparaban candesartan, enalapril o la combinación de ambos. Tanto en la tolerancia al ejercicio, evolución en la clase funcional de insuficiencia o en la calidad de vida no hubo diferencias significativas¹⁰. Este estudio se acabó prematuramente ya que el comité ético decidió finalizarlo al darse un

mayor número de eventos (hospitalización por IC y/o muerte) en el grupo de candesartan. Este estudio no estaba diseñado para valorar morbi-mortalidad y aunque las conclusiones de los autores son que candesartan es tan efectivo, seguro o tolerable como enalapril en pacientes con insuficiencia cardíaca hay que valorar estos resultados con prudencia, no solo por el hecho de la suspensión prematura del estudio, sino también por que se trataba de un estudio piloto, incapaz de extraer conclusiones sobre parámetros clínicos relevantes con un alto grado de confianza¹¹.

Por lo tanto, los ARA-II son fármacos que pueden ser potencialmente útiles en la insuficiencia cardíaca (aunque parece que no más eficaces que los IECA). Los discretos resultados obtenidos en los últimos ensayos hacen que no se pueda afirmar todavía que estos fármacos puedan ser tratamientos de primera línea en insuficiencia cardíaca. Hay en marcha otros estudios en esta patología como el estudio CHARM (candesartan) y el estudio Val-HeFT (valsartan) en los que se valorarán resultados de morbilidad y mortalidad, que nos mostrarán el verdadero papel de estos medicamentos en la IC.

Nefropatía

En la actualidad no se dispone de estudios a largo plazo de los efectos renales de los ARA-II aunque los estudios a corto plazo han mostrado efecto beneficioso sobre la hemodinámica renal y la proteinuria. Asimismo en ensayos comparativos dichos efectos son cuantitativa y cualitativamente comparables a los obtenidos con IECA³. Posiblemente cuando concluyan los estudios actuales que se están realizando con losartan (RENNAL), irbesartan (IDNT) y candesartan (CALM) se podrán sacar mayores conclusiones acerca de la utilidad de estos medicamentos en nefropatía diabética y si son o no más eficaces que los IECA en esta indicación.

[índice](#) 

EFFECTOS ADVERSOS

El perfil de efectos adversos es similar para todos estos fármacos, siendo los más frecuentes cefalea, mareos y fatiga. También se han descrito infección de vías respiratorias superiores, dolor de espalda y efectos adversos a nivel gastrointestinal con telmisartan^{3,12} (náuseas, dispepsia y dolor abdominal). En general son bien tolerados y la diferencia más importante con los IECA es la práctica desaparición de la tos como efecto adverso. En cambio en cuanto al angioedema, efecto adverso grave pero poco frecuente de los IECA, no parece haber diferencias ya que se han comunicado varios casos asociados a losartan y valsartan³ lo que indica el desconocimiento en el mecanismo de producción. La incidencia de insuficiencia renal en ancianos con insuficiencia cardíaca y sin historia de enfermedad renal anterior, es similar con losartan y captopril¹³.

[índice](#) 

PRECAUCIONES, CONTRAINDICACIONES, INTERACCIONES

Los medicamentos que actúan directamente sobre el sistema renina-angiotensina-aldosterona se han asociado con daño y/o muerte fetal o neonatal, por tanto no deben utilizarse durante el embarazo y tampoco durante la lactancia ya que se desconoce la cantidad real de este tipo medicamentos en la leche¹. Valsartan, candesartan y telmisartan también están contraindicados en alteración hepática grave, cirrosis biliar y colestasis y valsartan y telmisartan en alteración renal grave y pacientes en diálisis¹⁴.

Se han constatado interacciones de losartan con ketoconazol, cimetidina y rifampicina, aunque parece que no obligan a modificar la pauta de tratamiento⁷. Este tipo de interacción a nivel de citocromo P450 no se ha descrito con valsartan, irbesartan o candesartan. Una interacción significativa es la que se produce entre telmisartan y digoxina en la que los niveles de digoxina se pueden elevar hasta un 20%¹. Cuando se administran con alimentos, losartan sufre una mínima alteración en su biodisponibilidad, mientras que telmisartan, candesartan e irbesartan no se modifican y valsartan reduce su biodisponibilidad en un 50%³. Al igual que los IECA no deben ser prescritos de forma simultánea con suplementos de potasio ni con diuréticos ahorradores de potasio³.

[índice](#) 

USO RACIONAL DE ARA-II

Siguiendo las recomendaciones actuales del Joint National Committee on Hypertension (JNC VI)¹⁵ y las recomendaciones de la OMS y la Sociedad Internacional de Hipertensión (SIH) de 1999 para el manejo de la hipertensión¹⁶, los ARA-II no son antihipertensivos de primera elección.

En la hipertensión esencial no asociada a otras patologías, no deberían desplazar a aquellos medicamentos con gran experiencia de uso y que además han demostrado ser útiles en la reducción de la morbi-mortalidad asociada a la HTA (diuréticos y β -bloqueantes)*. En aquellos pacientes que según su patología asociada a la HTA (nefropatía, postinfarto, diabetes) un IECA sería el antihipertensivo de elección, parece que pueden ser útiles, aunque todavía faltan datos que permitan considerarlos como sustitutos de éstos². Hasta el momento en los ensayos publicados no parece que sean más eficaces.

* Recientemente captopril y diltiazem han mostrado en 2 ensayos ser tan eficaces como β -bloqueantes y diuréticos en la disminución de la morbi-mortalidad cardiovascular en pacientes hipertensos^{17,18}.

Tabla 1. Guía para la selección de medicamentos en hipertensión¹⁶.

Tipo de antihipertensivo	Indicaciones claras	Posibles indicaciones	Contraindicaciones claras	Posibles contraindicaciones
Diuréticos	Insuficiencia cardiaca Pacientes ancianos Hipertensión sistólica	Diabetes	Gota	Dislipemia Hombres sexualmente activos
β-bloqueantes	Angina Tto después de infarto de miocardio Taquiarritmias	Insuficiencia cardiaca Embarazo Diabetes	Asma y EPOC Bloqueo cardiaco ^a	Dislipemia Deportistas Enfermedad vascular periférica
IECA	Insuficiencia cardiaca Disfunción ventricular izquierda después de infarto de miocardio Nefropatía diabética		Embarazo Hiperpotasemia	Estenosis bilateral de la arteria renal
Antagonistas del calcio	Angina Pacientes ancianos Hipertensión sistólica	Enfermedad vascular periférica	Bloqueo auriculo ventricular ^b	Insuficiencia cardiaca congestiva ^c
α -bloqueantes	Hipertrofia prostática	Intolerancia a la glucosa Dislipemia		Hipotensión ortostática [†]
ARA-II	Tos por IECA	Insuficiencia cardiaca	Embarazo Estenosis bilateral de la arteria renal	

a.- grado 2-3 de bloqueo auriculo ventricular

b.- grado 2-3 de bloqueo auriculo ventricular con verapamilo o diltiazem

c.- verapamilo o diltiazem

†.- y posiblemente en insuficiencia cardiaca ¹⁹

En los ensayos publicados hasta la fecha en IC no parece que los ARA-II mejoren los resultados obtenidos con los IECA. Además, se han abierto nuevas expectativas en el tratamiento de este tipo de pacientes, con fármacos como espironolactona (estudio RALES), bisoprolol (estudio CIBIS-II) y carvedilol (estudio COPERNICUS). Cada vez hay más argumentos a favor del uso de algunos β-bloqueantes en la IC.

En nefropatía diabética podemos decir lo mismo que en el caso de la insuficiencia cardiaca, actualmente captopril y otros IECA son los medicamentos de elección. Los estudios preliminares parecen indicar que los ARA-II también pueden ser útiles, pero esta impresión necesita confirmarse en estudios a largo plazo.

Hay que tener en cuenta que el grupo de los IECA sigue creciendo, y que los ARA-II lo están haciendo con incrementos muy altos por lo que es de imaginar que los ARA-II se están utilizando como primera elección en pacientes con hipertensión esencial. Es preocupante ver cómo medicamentos que escasamente llevan dos años comercializados, están alcanzando cuotas de mercado superiores a otros avalados por muchos años de uso y, lo que es más importante, por estudios que demuestran su utilidad a la hora de disminuir la morbi-mortalidad por HTA.

Casi el 60% de los pacientes hipertensos de atención primaria no presentan ninguna contraindicación para recibir β -bloqueantes y diuréticos²⁰. Sin embargo, en el año 1999 sólo el 28,8% de los envases prescritos en Navarra pertenecía a estos grupos terapéuticos²¹. La importante promoción de que son objeto grupos como los IECA y ARA-II (9 IECA y 5 ARA-II con un total de más de 45 marcas diferentes comercializadas en los últimos 5 años en España), es una de las causas principales del perfil de utilización de estos grupos de antihipertensivos²⁰. Utilizar unos pocos antihipertensivos de diferentes clases terapéuticas permite conocer mejor tanto su efectividad como sus efectos adversos.

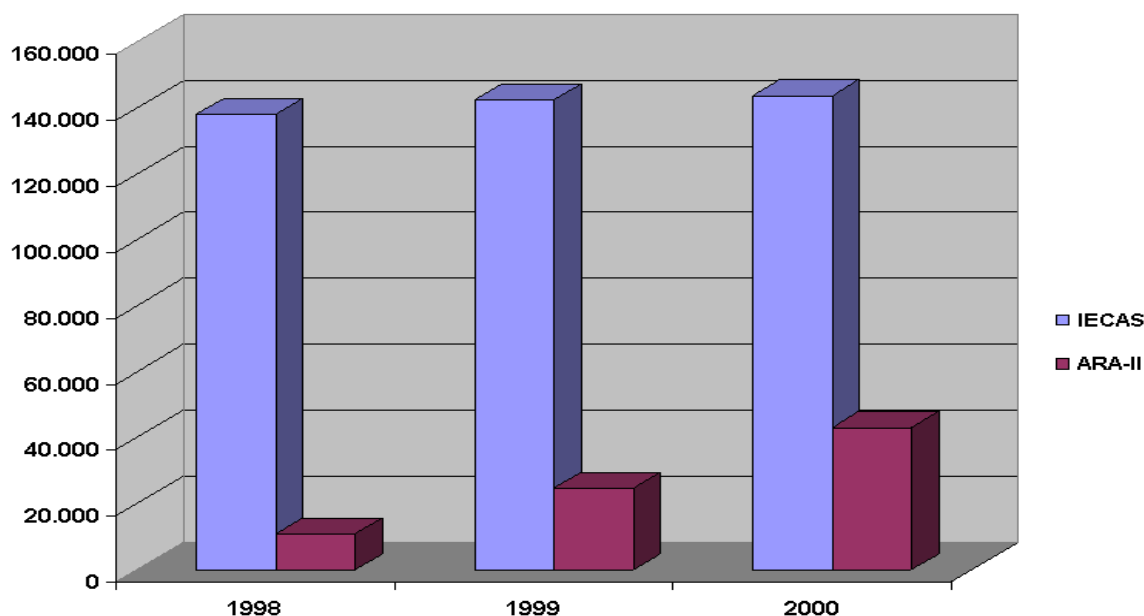
Es necesario un enfoque más racional y basado en los estudios epidemiológicos con seguimientos prolongados. De esta forma se podrá aplicar a cada paciente los resultados de los ensayos clínicos en las diferentes enfermedades asociadas a la hipertensión y recibirá el beneficio de la prevención de la enfermedad cardiovascular²⁰.

[índice](#) 

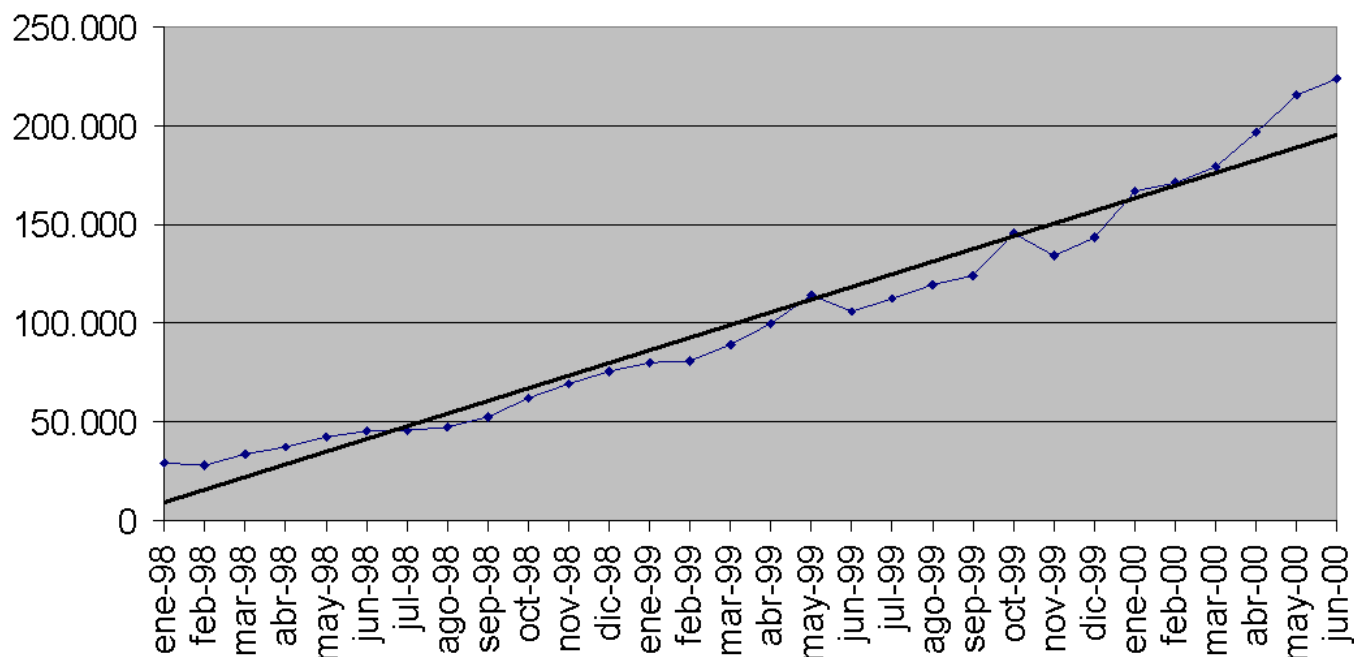
CONCLUSIONES

Por tanto, en base a los datos existentes al día de hoy y a la evidencia mostrada por los ensayos publicados con estos medicamentos, podemos afirmar que el uso de los ARA-II debe limitarse a los pacientes que necesitan un IECA para el tratamiento de su HTA o su patología asociada y que no lo toleran fundamentalmente debido a la tos seca que producen en algunos pacientes. Losartan es el ARA-II con más antigüedad en el mercado y por tanto del que se tiene más información y con mayor número de indicaciones reconocidas. Después de la comercialización de losartan ninguno de los otros ARA-II ha demostrado ser más eficaz o mejor tolerado en las diferentes indicaciones en que se han ensayado.

CONSUMO EN ENVASES. ENERO-AGOSTO



EVOLUCIÓN DEL CONSUMO GLOBAL DE ARA-II EN DDD EN NAVARRA



ESPECIALIDADES FARMACÉUTICAS			
Principio Activo	Nombre comercial	Presentación	PVP
Losartan	Cozaar®	50 mg 28 cap	4305
		12,5 mg 7 comp	613
Valsartan	Diovan®	80 mg 28 cap	4305
	Kalpress®	160 mg 28 cap	6204
	Vals®		
Irbesartan	Aprovel®	75 mg 28 cap	3884
	Karvea®	150 mg 28 cap	4305
		300 mg 28 cap	5784
Candesartan	Atacand®	4 mg 28 cap	1814
	Parapress®	8 mg 28 cap	4305
		16 mg 28 cap	4695
Telmisartan	Micardis®	40 mg 28 cap	4305
	Pritor®	80 mg 28 cap	4915

COSTE TRATAMIENTO DÍA (DDD)		
Principio Activo	DDD*	Coste Tratamiento/Dia (ptas)

Losartan	50 mg	154
Valsartan	80 mg	154
Irbesartan	150 mg	154
Candesartan	8 mg	154
Telmisartan	40 mg	154
Captopril	50 mg	46
Enalapril	10 mg	31

* El aumento de la dosis de ARA-II en el tratamiento de la HTA suele tener una respuesta plana, no así la asociación con HCZ que es capaz de ofrecer una respuesta antihipertensiva eficaz cuando la dosis de ARA-II es insuficiente²².

[índice](#) 

CAMBIO DE PRESENTACIÓN DE ASPIRINA MICROENCAPSULADA (ADIRO®)

Recientemente Bayer ha notificado el cambio de presentaciones de Adiro®, retirando las de 200 y 500 mg y sustituyéndolas por las de 100 y 300 mg. Este cambio ha originado que nuevamente los médicos se planteen el tema de la dosis óptima de aspirina a utilizar como antiagregante plaquetario.

Merece la pena recordar que la aspirina provoca la alteración persistente del efecto plaquetario, manifestada clínicamente por la prolongación del tiempo de hemorragia. Este efecto es debido a la inactivación de la ciclooxigenasa, enzima que cataliza la producción del tromboxano A₂ que es un inductor lábil de la agregación plaquetaria. Aspirina actúa en dianas diferentes según la dosis por lo que inhibe o bloquea distintos procesos que producen a su vez diferentes resultados clínicos¹.

Una dosis única de 5 a 100 mg de aspirina produce la inhibición, dosis dependiente, de la actividad de la ciclooxigenasa plaquetaria, y con 100 mg se consigue su inhibición total. Este efecto es rápido y ocurre incluso antes de aparecer el fármaco en la circulación sistémica. Por otra parte, es importante recordar que el efecto sobre la inhibición plaquetaria es acumulativo y son suficientes 30 a 50 mg diarios administrados durante 7-10 días para conseguir la supresión completa de la síntesis de tromboxano.

Basado en este efecto antiagregante plaquetario las indicaciones actuales de la aspirina en patología cardiovascular se pueden resumir en la siguiente tabla. Las dosis que se señalan son las utilizadas en los estudios que apoyan su uso.

Indicación	Dosis Diaria (mg)
Angina inestable, angina estable, isquemia silente y situación después de sufrir infarto de miocardio ^{2,3}	60 / 162
Inicio del infarto agudo de miocardio ²	300 / 500*
Después de cirugía coronaria ²	60 / 162
Después de angioplastia coronaria ^{2,3}	75 / 300
Fibrilación auricular sin cardiopatía ^{2,4}	60 / 300
Bioprótesis cardiacas ²	60 / 162
Ataque isquémico cerebral transitorio y después de ictus no hemorrágico ^{4,5}	50 / 325 / 1200
Insuficiencia arterial crónica de extremidades inferiores ⁶	75 / 325
Prevención primaria en pacientes de alto riesgo ^{2,3}	60 / 162

* dosis única que deberá seguirse con 100 mg diarios

Como se puede observar las dosis en las que se basan los estudios que apoyan el uso de aspirina son muy variables, sin embargo en la mayoría de los supuestos clínicos se encuentran en el rango entre 60 y 300 mg, pudiendo deducir los siguientes consejos clínicos:

- En el paciente que sufre clínica compatible con infarto agudo de miocardio debe administrarse una dosis de aspirina de 300 a 500 mg. El efecto es más rápido si el comprimido se mastica que si se toma entero.
- En situaciones de angina inestable, angina estable, después de haber padecido un infarto de miocardio o tras la cirugía coronaria es suficiente la dosis de 100 mg.
- Después de implantar un Stent intracoronario se aconseja durante 2 a 4 semanas la asociación de aspirina a la dosis de 100 mg con ticlopidina o clopidogrel. Después de ese tiempo se mantendrá la aspirina sola como en los apartados previos.
- En la enfermedad vascular cerebral la dosis a utilizar ha sido más discutida. Con dosis de 100 a 300 mg se obtiene beneficio en la disminución de nuevos episodios aunque parece recomendable utilizar 300 mg. Las dosis más altas u otras alternativas se deben reservar para los pacientes que repiten episodios isquémicos llevando previamente las dosis referidas.
- Los pacientes portadores de bioprotesis se pueden beneficiar de la asociación de aspirina a dosis bajas y dipiridamol.
- Pacientes en fibrilación auricular crónica, sin cardiopatía estructural y que no este indicada la anticoagulación oral, se aconseja la dosis de 300 mg.
- Pacientes con enfermedad arterial crónica se benefician de dosis entre 100 y 300 mg.
- En prevención primaria estaría indicada la dosis de 100 mg en aquellos individuos con riesgo alto de padecer enfermedad vascular, evitando su uso en los hipertensos moderados o severos, por el mayor riesgo de ictus hemorrágico.

[Subir](#)[Búsquedas](#)[Sumario](#)[Inicio](#)[e-mail](#)