

Criterios para establecer el lugar en la Terapéutica de los Antagonistas de los Receptores de la Angiotensina II (ARA-II)

Criterios

Fecha de aprobación 02/julio/2010.



Autores:

Documento original:
Jesús Álvarez Duque.
Farmacéutico de AP Área 2.

Luis Benito Ortiz.
Médico de Familia.
C.S. San Fernando II.

Fabiola Blanco Urzaiz.
Médico de Familia.
C.S. Santa Hortensia.

Virginia Greciano Greciano.
Farmacéutica de AP Área 2.

M^º Jesús Grifo Peñuelas.
Médico de Familia.
C.S. Velilla de S. Antonio.

Henar Martínez Sanz.
Farmacéutica de AP Área 2.

Revisores:

Isabel González Anglada.
Médico internista. Servicio Medicina Interna Hospital de Alcorcón.

Coordinación:

Blanca Novella Arribas.
Médico de Familia. Subdirección General de C. de Farmacia y PS.

Marta Alcaraz Borrajo.
Farmacéutica. Subdirección General de C. de Farmacia y PS.

Actualización prevista (2013):

Si se publica información científica relevante que modifique las recomendaciones del documento se podrán realizar revisiones parciales del mismo.

contenidos

Mensajes Clave

Introducción y Análisis de la Situación en la Comunidad de Madrid

Alcance y Objetivos

Indicaciones Autorizadas

Eficacia: ¿Qué dicen los ensayos clínicos?

Hipertensión arterial
Insuficiencia cardiaca
Nefropatía diabética
Nefropatía no diabética
Pacientes de alto riesgo cardiovascular

Seguridad

Bibliografía

Este documento ha sido realizado siguiendo los procedimientos de trabajo establecidos por el Comité de Continuidad Asistencial en Farmacoterapia perteneciente al Consejo Asesor de Farmacia de la Comunidad de Madrid. El borrador del documento ha sido elaborado por un equipo multidisciplinar utilizando la mejor evidencia disponible en ese momento y posteriormente fue publicado en la página web de la Consejería para recibir propuestas y alegaciones de los profesionales del SERMAS. Tras el análisis de las mismas fue aprobado por el Consejo Asesor de Farmacia el 2 de julio y es de aplicación en los diferentes ámbitos sanitarios de la Comunidad de Madrid.

Declaración conflicto de intereses:

Los autores y revisores del documento han realizado la declaración de intereses aprobada por el Consejo Asesor en Farmacia de la Comunidad de Madrid. Los autores, revisores y coordinadores del documento declaran no tener conflicto de intereses en relación con el tema desarrollado con la industria farmacéutica u otras industrias relacionadas con la salud.

Edita: Servicio Madrileño de Salud. Consejería de Sanidad de la Comunidad de Madrid.

ISSN: 2174-405X.

Disponible en: <https://saluda.salud.madrid.org/atematica/areafarmacia/Paginas/Protocolos.aspx>
<http://bit.ly/CriteriosARAI>

Revisado y aprobado por el Comité de Continuidad en Farmacoterapia: 22 febrero 2010.

Fecha de revisión por los profesionales sanitarios: 7 - 21 junio 2010.

Fecha de aprobación por el Consejo Asesor en Farmacia: 2 julio 2010.

¿Cuál es el lugar en terapéutica de los ARA-II?

A pesar de las nuevas evidencias aparecidas en los últimos años, ningún ensayo clínico o metaanálisis ha demostrado que haya diferencias de eficacia entre los ARA-II y los IECA en términos de beneficio para la salud.

Si además consideramos que las evidencias científicas que sustentan las distintas indicaciones de estos fármacos son más sólidas con IECA y que actualmente el coste de los ARA-II es mayor, los IECA continúan siendo de elección en la mayoría de las situaciones clínicas que recomienden la utilización de un antagonista del sistema renina-angiotensina. Por tanto los ARA-II sólo deberían utilizarse:

- Como alternativa de tratamiento a los IECA en pacientes con hipertensión arterial o insuficiencia cardíaca que no los puedan tolerar por tos.
- En pacientes diabéticos tipo 2 hipertensos con macroalbuminuria e insuficiencia renal en los cuales podría utilizarse tanto ARA-II como IECA dependiendo del riesgo cardiovascular del paciente.

¿En qué casos pueden utilizarse los ARA-II en la hipertensión arterial?

En la hipertensión arterial **no complicada** los diuréticos tiazídicos a dosis bajas son los fármacos de primera línea debido a su eficacia demostrada, a que ningún otro grupo ha demostrado ser más eficaz y a su bajo coste. Los betabloqueantes, calcioantagonistas, IECA y ARA-II pueden ser de elección dependiendo de las condiciones asociadas, factores de riesgo o comorbilidad. Los ARA-II no han demostrado diferencias de eficacia con los IECA en la reducción de eventos cardiovasculares. Por lo tanto, en caso de que sea preciso bloquear el sistema renina-angiotensina para el tratamiento de la hipertensión arterial, los ARA-II serían una alternativa a los IECA cuando éstos no se toleran.

¿Qué beneficios han demostrado en la insuficiencia cardíaca?

Los ARA-II no han demostrado diferencias de eficacia con los IECA en la reducción de la morbi-mortalidad asociada a la insuficiencia cardíaca crónica ni a la insuficiencia cardíaca postinfarto. Son una alternativa a éstos cuando no se toleran.

¿Cuál es su papel en la nefropatía diabética?

En nefropatía diabética se deben utilizar fármacos inhibidores del sistema renina-angiotensina (IECA o ARA-II).

- En pacientes con microalbuminuria, los ARA-II tienen una eficacia similar a los IECA en prevención de la progresión de la nefropatía. Por tanto, en estos pacientes los IECA serían los fármacos de elección.
- En pacientes diabéticos tipo 2, hipertensos, con macroalbuminuria y con insuficiencia renal, a falta de estudios con IECA, estaría indicada la utilización de ARA-II para reducir el riesgo de progresión a enfermedad renal terminal, siendo los IECA la alternativa.

¿Cuál es su papel en la nefropatía no diabética?

Los ARA-II pueden aportar algún beneficio cuando se añaden a los IECA en retrasar la progresión de la nefropatía no diabética. No obstante, no tienen autorizada esta indicación y no evitan la necesidad de diálisis.

¿Qué beneficios han demostrado en pacientes de alto riesgo cardiovascular?

En pacientes de alto riesgo cardiovascular se recomienda utilizar IECA. Los ARA-II no han demostrado diferencias de eficacia con respecto a IECA o amlodipino. En los pacientes que no puedan tolerar los IECA, los ARA-II son una alternativa, al igual que otros fármacos.

¿Hay evidencia de su uso en combinación con los IECA?

La asociación de IECA y ARA-II sólo ha demostrado algún beneficio en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica. En pacientes con nefropatía y con proteinuria manifiesta reduce la eliminación renal de albúmina. En ambos casos, este beneficio lleva asociado un **incremento significativo de las reacciones adversas**, por lo que debería reservarse a pacientes en estadios avanzados de la enfermedad cuando se han descartado otras alternativas y bajo estrecha monitorización. En otras condiciones la combinación no ha demostrado superioridad frente al uso de IECA en monoterapia.

¿Es indistinto utilizar cualquier principio activo?

No, hay que respetar las indicaciones autorizadas en ficha técnica para cada principio activo, pues coinciden con las situaciones clínicas en las que cada uno ha demostrado beneficios. El que tiene más indicaciones aprobadas es losartán, que además ya dispone de genérico.

¿En qué situaciones se consideran una alternativa a los IECA por intolerancia?

En pacientes con tos crónica que toman IECA se debe interrumpir el tratamiento y sustituir por un ARA-II una vez descartadas otras causas de tos.

En cambio, los ARA-II no son una buena alternativa en los pacientes que han experimentado angioedema con IECA, pues se han comunicado casos de angioedema con ARA-II en pacientes que ya lo habían presentado con IECA. Por tanto, en estos pacientes, es preferible utilizar otro tratamiento.

¿En qué pacientes deben utilizarse con precaución o están contraindicados?

Están contraindicados en el segundo y tercer trimestre de embarazo y en insuficiencia hepática grave.

Debe tenerse especial precaución en los pacientes que presentan mayor riesgo de hiperkalemia: enfermedad renal crónica, diabetes, insuficiencia cardíaca descompensada, depleción de volumen y edad avanzada, así como aquellos tratados con la combinación de un IECA y un ARA-II. En estos pacientes se recomienda valorar la función renal, monitorizar el potasio sérico y suspender los fármacos que reducen la excreción renal de potasio, entre otras medidas.

INTRODUCCIÓN Y ANÁLISIS DE LA SITUACIÓN EN LA COMUNIDAD DE MADRID

Los ARA-II, los IECA y aliskireno actúan inhibiendo el sistema renina-angiotensina-aldosterona. Los ARA-II bloquean selectivamente los receptores tipo I de la angiotensina II, antagonizando así los efectos del péptido: la vasoconstricción, retención hidrosalina, la activación del sistema nervioso simpático y la fibrosis vascular y miocárdica. Los IECA impiden la conversión de angiotensina I a II. A diferencia de los ARA-II, los IECA también impiden la hidrólisis de bradiquininas y sustancia P, responsables de la tos achacable a estos fármacos. Aliskireno actúa inhibiendo directamente y de forma selectiva la renina humana, bloqueando de esta manera la conversión de angiotensinógeno en angiotensina I y reduciendo los niveles de angiotensina I y II. Por otro lado, a diferencia de los IECA y los ARA-II, parece que disminuye la actividad de la renina plasmática, aunque se desconoce la implicación clínica de este efecto¹.

Los datos de utilización de IECA y ARA-II que se presentan a continuación proceden de las recetas oficiales prescritas, tanto por médicos de atención primaria como de especializada, que han sido dispensadas en oficinas de farmacia.

En la figura 1 se representa la evolución en el consumo (dosis por mil habitantes y día, DHD) que han tenido ambos grupos de fármacos (tanto monofármacos como asociados a otros grupos, principalmente diuréticos) en la Comunidad de Madrid. Desde el 2005 el grupo de ARA-II ha crecido un 65,5% y el de IECA aproximadamente un 11%. En el 2009, cerca del 40% de los pacientes que estaban en tratamiento con un medicamento del sistema renina angiotensina aldosterona estaban utilizando un ARA-II.

En cuanto a la selección de principios activos, en la figura 2 se puede ver que enalapril y sus asociaciones es el fármaco más prescrito en 2009.

Evolución consumo fármacos que afectan Sistema Renina Angiotensina

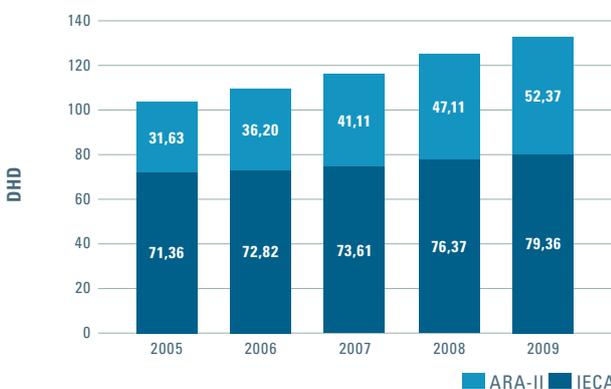


Figura 1: Evolución del consumo de fármacos que afectan al sistema renina angiotensina aldosterona medido en DHD (dosis diaria definidas por 1.000 habitantes y día). Fuente: farm@drid.

Perfil de utilización por principio activo (% DDD)

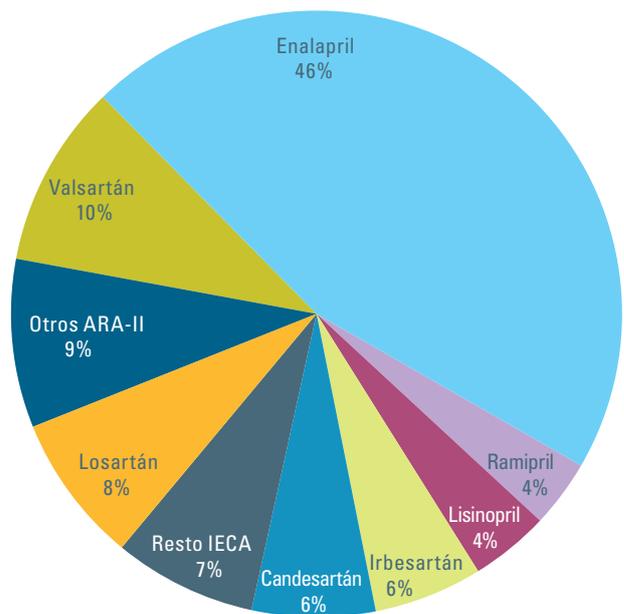


Figura 2: Consumo de dosis diarias definidas (DDD) de IECA y ARA-II por principio activo (monofármaco y asociaciones) en 2009. Fuente: farm@drid.

ALCANCE Y OBJETIVOS

El objetivo de este documento es realizar una revisión basada en la evidencia científica disponible para determinar el lugar en la terapéutica de los ARA-II. Para ello se evaluará su eficacia en comparación con los IECA en las distintas indicaciones en las que se utilizan, así como su seguridad y coste.

INDICACIONES AUTORIZADAS

Los ARA-II están autorizados para su utilización en hipertensión arterial, insuficiencia cardiaca crónica y en insuficiencia cardiaca en pacientes que han sufrido recientemente un infarto de miocardio, en nefropatía diabética en diabéticos tipo 2, así como para la prevención de eventos cardiovasculares en pacientes de alto riesgo. Basándose en datos sobre eficacia, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios ha aprobado indicaciones diferentes para cada uno de los fármacos (ver tabla 1)². Aunque existen estudios que avalan su beneficio en la nefropatía no diabética, no deberían utilizarse por no tener la indicación autorizada.

Tabla 1. Indicaciones autorizadas de los fármacos que afectan al sistema renina-angiotensina-aldosterona.

| Indicación | | LOS | VAL | IRB | CAN | TEL | EPR | OLM | IECA ⁹ | ALIS |
|---|------------------------------|----------------|----------------|-----|----------------|----------------|-----|-----|-------------------|------|
| HTA | Esencial | X ¹ | X ¹ | X | X | X | X | X | X | X |
| | HVI | X ² | | | | | | | X | |
| Nefropatía diabética | HTA + DM2 + Microalbuminuria | | | X | | | | | X | |
| | HTA + DM2 + Proteinuria | X | | X | | | | | X | |
| | Diabetes tipo 1 | | | | | | | | X | |
| Insuficiencia cardíaca | IC crónica | X ³ | X ⁴ | | X ⁵ | | | | X | |
| | IC post-IAM | | X ⁶ | | | | | | X | |
| Nefropatía no diabética | | | | | | | | | X | |
| Insuficiencia renal | | | | | | | | | X | |
| Reducción riesgo cardiovascular en pacientes de alto riesgo | | | | | | X ⁷ | | | X | |

LOS: losartán; **VAL:** valsartán; **IRB:** irbesartán; **CAN:** candesartán; **TEL:** telmisartán; **EPR:** eprosartán; **OLM:** olmesartán. **ALIS:** aliskireno. **HTA:** hipertensión arterial; **HVI:** hipertrofia ventricular izquierda; **DM2:** diabetes tipo 2; **IC:** insuficiencia cardíaca; **IAM:** infarto agudo de miocardio.

- En adultos, niños y adolescentes de 6-18 años de edad.
- Reducción del riesgo de accidente cerebrovascular en pacientes adultos hipertensos con HVI confirmada mediante ECG.
- Tratamiento IC crónica (≥ 60 años), cuando no se pueden utilizar IECA. Los pacientes con IC que han sido estabilizados con IECA no deben cambiar a losartán. Deben tener una función sistólica ventricular izquierda (FEVI) $\leq 40\%$ y deben estar clínicamente estabilizados y en tratamiento para la IC.
- Tratamiento de la IC sintomática cuando no se puedan utilizar IECA, o como tratamiento añadido a los IECA cuando no se puedan utilizar betabloqueantes.
- Tratamiento de pacientes con insuficiencia cardíaca y reducción de la función sistólica ventricular izquierda (FEVI $\leq 40\%$) como tratamiento añadido a los IECA o cuando los IECA no se toleren.
- Tratamiento de pacientes clínicamente estables con IC sintomática o disfunción sistólica asintomática del VI después de un IAM (12 horas-10 días).
- Reducción de la morbilidad cardiovascular en pacientes con enfermedad cardiovascular aterotrombótica manifiesta (historia de enfermedad coronaria, ictus, o enfermedad vascular periférica) o diabetes mellitus tipo 2 con lesión de órgano diana documentada.
- No todos los principios activos de IECA tienen autorizadas todas las indicaciones.

EFICACIA: ¿QUÉ DICEN LOS ENSAYOS CLÍNICOS?

Con el fin de obtener una visión de conjunto del grupo de inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona, a continuación se resumen los principales resultados de los ensayos clínicos realizados con los ARA-II junto con los IECA y aliskireno en las mismas indicaciones. La tabla 2 que aparece al final de este apartado recoge de manera simplificada toda la evidencia actual.

1. Hipertensión arterial

Los ARA-II parecen tener una eficacia similar a otros antihipertensivos en la reducción de eventos cardiovasculares en pacientes hipertensos. Sin embargo, todavía no se han comparado con los diuréticos tiazídicos ni han demostrado beneficios frente a los IECA, fármacos de primera elección en la HTA no complicada. Por lo tanto, su papel sigue siendo el de una alternativa a los IECA cuando éstos no se toleran.

Con las evidencias actuales aliskireno no supone una alternativa clínica a IECA o a los ARA-II en pacientes hipertensos.

1.1. Evidencias con los ARA-II

Efecto sobre la presión arterial

Todos los ARA-II han demostrado reducir significativamente las cifras de presión arterial frente a placebo y es por ello por lo

que están autorizados en el tratamiento de la hipertensión arterial (HTA) esencial:

- En un metaanálisis se demuestra que los 5 grandes grupos de antihipertensivos (diuréticos, betabloqueantes, antagonistas del calcio, IECA y ARA-II) reducen las cifras de tensión arterial de forma similar³.
- Una revisión sistemática que compara específicamente los IECA y los ARA-II no encuentra diferencias entre los dos grupos de fármacos en cuanto a reducción de la presión arterial a largo plazo⁴.
- Una reciente revisión sistemática muestra que no hay diferencias entre los diferentes ARA-II en cuanto a su eficacia en reducir las cifras de presión arterial⁵.

Efecto sobre la morbi-mortalidad

Varios metaanálisis han demostrado que no hay diferencias significativas entre diuréticos tiazídicos, betabloqueantes, IECA y antagonistas del calcio en la reducción de los eventos cardiovasculares⁶⁻⁸, siendo los diuréticos tiazídicos a dosis bajas los que cuentan con una evidencia más robusta en pacientes sin patología cardiovascular previa en comparación con IECA, antagonistas del calcio y betabloqueantes⁹. No hay ensayos clínicos de ARA-II frente a placebo que evalúen morbi-mortalidad cardiovascular, de ahí que no hayan sido incluidos en los principales metaanálisis. Los ensayos clínicos que se han publicado proporcionan resultados discrepantes:

- Se han realizado ensayos clínicos comparándolos frente a otros antihipertensivos en pacientes con HTA y otro factor de riesgo:
 - Pacientes con *HTA + hipertrofia ventricular izquierda*¹⁰ según criterios electrocardiográficos: en la población global para la cual había sido diseñado el estudio, losartán presentó una incidencia menor que atenolol en la variable combinada, que incluía mortalidad cardiovascular, infarto de miocardio o accidente cerebrovascular, debido fundamentalmente a las diferencias observadas entre ambos fármacos en la incidencia de accidente cerebrovascular. Por otra parte, se encontraron diferencias a favor de losartán en el subgrupo de pacientes diabéticos y en la variable secundaria de accidente cerebrovascular.
 - Pacientes con *HTA de alto riesgo cardiovascular*¹¹: no se encontraron diferencias entre valsartán y amlodipino en la reducción de la morbilidad y mortalidad cardiaca. Se observaron más infartos en el primer año (variable secundaria) en el grupo que recibió valsartán que en el de amlodipino.
 - Pacientes con *HTA y accidente cerebrovascular*¹²: un estudio abierto encuentra que eprosartán es más eficaz que nitrendipino en cuanto a la reducción de la mortalidad total y los eventos cardio y cerebrovasculares.
 - Pacientes con *HTA, enfermedad coronaria, insuficiencia cardíaca o su combinación*¹³: un estudio abierto realizado en Japón encontró que valsartán fue mejor que otros antihipertensivos (no ARA-II). No obstante, cuando se observaban beneficios en la variable principal combinada, éstos se debían a una reducción del ictus, pero sin encontrar diferencias en el infarto ni en la mortalidad.
- Se ha publicado un estudio de un régimen de antihipertensivos basado en candesartán en pacientes ancianos con HTA leve-moderada, que únicamente consiguió demostrar una reducción en el ictus no fatal¹⁴.

1.2. Evidencias frente a los IECA

No hay ensayos clínicos específicamente diseñados en HTA que comparen la eficacia de ARA-II frente a IECA en cuanto a reducción de morbi-mortalidad cardiovascular. Por otra parte, los IECA han demostrado de forma consistente su eficacia antihipertensiva frente a placebo en la reducción de eventos cardiovasculares en pacientes hipertensos^{8,9}. En comparación con otros antihipertensivos, se observa en numerosos ensayos que los IECA reducen la morbi-mortalidad de forma similar a diuréticos, betabloqueantes y antagonistas del calcio¹⁵⁻²². No obstante, tal y como muestra una reciente revisión de la Cochrane⁹ los diuréticos a dosis bajas siguen siendo el tratamiento de elección en prevención primaria en pacientes hipertensos.

1.3. Evidencias con aliskireno

Aliskireno reduce la presión arterial en una magnitud similar a IECA y ARA-II en ensayos de corta duración²³⁻²⁷. Hasta el momento no hay resultados en morbi-mortalidad cardiovascular con aliskireno. Hay dos ensayos que evalúan su eficacia en hipertensos con lesión de órganos diana, pero únicamente se miden variables intermedias^{28,29}. En un ensayo realizado en pacientes hipertensos con hipertrofia ventricular izquierda tratados con aliskireno, losartán o la combinación de ambos, no se obtienen diferencias en la reducción de la masa ventricular izquierda entre los 3 grupos de comparación³⁰.

2. Insuficiencia cardiaca

2.1. Insuficiencia cardiaca crónica

Los ARA-II no han demostrado diferencias de eficacia respecto a los IECA en la reducción de la morbi-mortalidad en pacientes con insuficiencia cardiaca. Constituyen una alternativa válida en pacientes con disfunción sistólica que no toleran los IECA.

El tratamiento combinado puede aportar algún beneficio en cuanto a la reducción de hospitalizaciones en pacientes tratados con betabloqueantes si el paciente no puede recibir inhibidores de la aldosterona, a expensas de aumentar significativamente los efectos secundarios y requiriendo una cercana monitorización.

Evidencias con los ARA-II en monoterapia

- En el programa CHARM **candesartán** en monoterapia ha sido estudiado en 2 grupos de población diferentes: en pacientes con disfunción ventricular izquierda e intolerancia a IECA y en pacientes con función ventricular izquierda preservada.
 - Pacientes con intolerancia a IECA y disfunción ventricular izquierda (FE $\leq 40\%$): en comparación con placebo, 32 mg al día de candesartán añadidos al régimen habitual reduce la variable compuesta de mortalidad cardiovascular y hospitalizaciones por empeoramiento de insuficiencia cardíaca gracias, fundamentalmente, a la reducción de hospitalizaciones^{31,32}.
 - Pacientes con fracción de eyección conservada (FE $>40\%$): no se encontraron diferencias entre placebo y candesartán añadido a la terapia habitual del paciente, en cuanto a la reducción del riesgo de la variable compuesta de mortalidad cardiovascular e ingreso hospitalario por insuficiencia cardíaca³³.
- Añadir **irbesartán** a la terapia habitual no aporta beneficios en pacientes con fracción de eyección conservada (FE $>40\%$)³⁴.
- En el ensayo clínico ELITE II realizado en pacientes ancianos con insuficiencia cardiaca y FE $\leq 40\%$, no hubo diferencias significativas entre **losartán** y **captopril** en ninguna de las variables estudiadas, incluyendo todas las causas de mortalidad (variable principal), muerte súbita, hospitalizaciones o calidad de vida relacionada con la salud, aunque losartán pero fue mejor tolerado³⁵.
- Un metaanálisis que compara la eficacia de IECA y ARA-II en pacientes con insuficiencia cardiaca crónica y alto riesgo de infarto de miocardio, no encuentra diferencias entre ambos grupos de fármacos a la hora de reducir el riesgo de mortalidad total ni de hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca³⁶.
- En un ensayo clínico recientemente publicado³⁷ realizado en pacientes con fracción de eyección reducida e intolerantes a IECA, se ha observado que cuando **losartán** se utiliza a dosis de 150 mg diarios (más alta que la dosis máxima recomendada en cualquier indicación) se obtiene un pequeño beneficio sobre la variable combinada (mortalidad y hospitalización por insuficiencia cardiaca) en comparación con la dosis habitual de 50 mg al día, aunque no disminuye la mortalidad global ni la cardiovascular. Por otro lado, aumenta significativamente la incidencia de hipotensión, hiperpotasemia y deterioro renal.

Evidencias con los IECA en monoterapia

- Los IECA, en concreto **enalapril**, ha demostrado reducir la mortalidad y el número de hospitalizaciones en pacientes con insuficiencia cardiaca sintomática con fracción de eyección conservada o reducida³⁸⁻⁴⁰.

Evidencias con los IECA y ARA-II en combinación

- **Valsartán** no ofrece beneficios adicionales en la morbi-mortalidad cuando se añade a la terapia estándar, aunque puede disminuir la hospitalización por insuficiencia cardiaca y mejorar la calidad de vida. No redujo la mortalidad global y se encontró que en el subgrupo de pacientes en tratamiento con IECA y betabloqueantes, añadir valsartán incrementó el riesgo de muerte⁴¹.
- Sin embargo el estudio CHARM-Añadido, de mejor calidad que el anterior, demostró que cuando se añade **candesartán** al tratamiento con IECA en pacientes betabloqueados se reduce la mortalidad y las hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca en pacientes con FE \leq 40%, aunque el tratamiento combinado aumenta la incidencia de efectos adversos de forma relevante: un 4% presentaron hiperkalemia grave, un 11% duplicaron las cifras de creatinina y un 25% tuvieron que suspender el tratamiento por efectos adversos⁴².
- La combinación de IECA y ARA-II se acompaña de un incremento importante de abandonos de tratamiento y de efectos adversos fundamentalmente hipotensión sintomática, hiperkalemia y empeoramiento de la función renal^{43,44}.

Evidencias con aliskireno e IECA en combinación

- En un ensayo clínico²⁹ de corta duración (3 meses) realizado en pacientes estables con insuficiencia cardiaca crónica y péptido natriurético cerebral plasmático (BNP) elevado, en tratamiento, salvo contraindicación, con IECA o ARA-II y un betabloqueante, mostró que la adición de aliskireno 150 mg al día redujo los niveles de la porción N-terminal inactiva del BNP.

2.2. Insuficiencia cardiaca post-infarto

Los ARA-II no son más eficaces que los IECA en la reducción de la morbi-mortalidad en pacientes con insuficiencia cardiaca post-infarto. Constituyen una alternativa válida en pacientes que no toleran los IECA. No se recomienda utilizarlos en combinación, pues no mejora la supervivencia y aumentan los efectos adversos.

Evidencias con los ARA-II en monoterapia

- Los ARA-II (**losartán** y **valsartán**) tienen una eficacia similar a los IECA (**captopril**) en reducir la mortalidad y los eventos cardiovasculares en pacientes post-infartados complicados con fallo cardiaco^{45,46}.

Evidencias con los IECA en monoterapia

- Los IECA (**captopril**, **ramipril**, **trandolapril**) han demostrado reducir la mortalidad en pacientes post-infartados con disfunción sistólica⁴⁷⁻⁴⁹.

Evidencias con los IECA y ARA-II en combinación

- La combinación de IECA (**captopril**) y ARA-II (**valsartán**) no mejora la supervivencia en comparación con los fármacos por separado, mientras que aumenta significativamente los efectos adversos⁴⁶.

3. Nefropatía diabética

En pacientes con microalbuminuria o macroalbuminuria, los ensayos clínicos muestran que los ARA-II tienen una eficacia similar a los IECA en cuanto a la progresión de la nefropatía; sin embargo los IECA han demostrado reducir el riesgo de eventos cardiovasculares y de mortalidad total cuando se utilizan a dosis altas, por lo que se consideran el tratamiento de elección.

En pacientes diabéticos tipo 2 hipertensos con macroalbuminuria establecida e insuficiencia renal, a falta de estudios con IECA, estaría indicada la utilización de ARA-II (**losartán** o **irbesartán**), para reducir el riesgo de progresión a enfermedad renal terminal, siendo los IECA una alternativa, aunque hasta la fecha no han conseguido demostrar un aumento de la supervivencia en estos pacientes. Por otro lado los IECA han mostrado tener beneficios cardiovasculares en pacientes con nefropatía diabética que, hasta el momento, no han demostrado los ARA-II, por lo que en pacientes de alto riesgo cardiovascular los IECA podrían ser de elección. Por ello, distintas guías de práctica clínica de calidad recomiendan la utilización indistinta de IECA o ARA-II^{50,51}.

En cuanto a la combinación de IECA y ARA-II, no se recomienda su utilización en pacientes con microalbuminuria por falta de evidencia en cuanto a su eficacia y el incremento de efectos adversos. Se podría considerar en pacientes seleccionados con patología renal avanzada cuyos niveles de proteinuria no se reduzcan pese al tratamiento con un IECA o ARA-II a dosis máximas, con una estrecha monitorización del potasio y los efectos adversos.

Tanto IECA como ARA-II presentan beneficios específicos en cuanto a protección renal en pacientes diabéticos, independientemente de las cifras de tensión arterial⁵⁰. También se ha observado que, en individuos no diabéticos con enfermedad renal crónica, estos fármacos constituyen la base del tratamiento por su efecto renal, el cual está relacionado con la presencia o ausencia de albúmina en orina⁵⁰, sin que se hayan encontrado diferencias significativas entre ambos grupos de fármacos. En cuanto a los beneficios cardiovasculares en pacientes con nefropatía diabética, los datos son más limitados debido a la falta de ensayos clínicos que evalúen la reducción de eventos cardiovasculares como variable principal en este grupo de población. Se han realizado metaanálisis de ensayos clínicos y análisis secundarios de ensayos clínicos que muestran que los IECA a dosis altas podrían disminuir la mortalidad total⁵² y los eventos cardiovasculares en pacientes diabéticos tipo 2 con nefropatía diabética^{52,53}.

En lo que respecta al **doble bloqueo** del sistema renina angiotensina en pacientes con nefropatía, los pocos ensayos clínicos que se han realizado, muestran que la combinación de IECA y ARA-II reduce los niveles de proteinuria en mayor grado que la monoterapia en pacientes con niveles más altos de proteinuria, pero con un incremento significativo de los efectos adversos. Se desconoce el efecto que esta reducción podría tener sobre variables renales y cardiovasculares clínicamente importantes.

Los ARA-II se han estudiado tanto en pacientes hipertensos o normotensos con diabetes tipo 2 y cifras normales de albuminuria, como en los dos estadios de la proteinuria: microalbuminuria y proteinuria franca o macroalbuminuria.

3.1. Pacientes con normoalbuminuria: prevención microalbuminuria

Evidencias con los IECA

- Una revisión sistemática⁵⁴ realizada por la Fundación Cochrane ha encontrado que, en pacientes diabéticos con normoalbuminuria, los IECA, en comparación con placebo, disminuyen el riesgo de desarrollar microalbuminuria. Parece que el efecto es independiente de la presión arterial inicial, la función renal y el tipo de diabetes, no obstante los datos son demasiado escasos para poder afirmarlo con rotundidad.

Evidencias de los ARA-II

- Una serie de ensayos clínicos realizados en diabéticos tipo 1 y 2, normotensos o con presión arterial controlada y con niveles normales de albuminuria, no encuentra que **candesartán** 32 mg al día durante 5 años prevenga el desarrollo de microalbuminuria⁵⁵.
- Un ensayo clínico⁵⁶ realizado en pacientes diabéticos tipo 1 normotensos y con niveles normales de albuminuria en el que se compara enalapril 20 mg al día, losartán 100 mg al día y placebo durante 5 años no encuentra beneficio del tratamiento con enalapril o losartán en cuanto a la reducción del desarrollo de lesiones morfológicas, la incidencia de microalbuminuria o el deterioro de la función renal.

3.2. Pacientes con microalbuminuria: prevención de macroalbuminuria

Evidencias con los ARA-II en monoterapia

- **Irbesartán** ha demostrado su eficacia frente a placebo retrasando la progresión a nefropatía. El efecto es dosis-dependiente, observándose diferencias significativas sólo con 300 mg al día y no con 150 mg al día de irbesartán⁵⁷.
- En algunos estudios a pequeña escala en los que se han comparado directamente **ARA-II con IECA**, no se han podido encontrar diferencias entre ambos grupos de fármacos en la progresión de la nefropatía⁵⁸⁻⁶⁰.
- En otro estudio comparativo **valsartán** fue superior a amlodipino en la reducción de la albuminuria⁶¹, pero valsartán no tiene esta indicación aprobada.
- Distintos metaanálisis han mostrado que los ARA-II incrementan la probabilidad de regresión de microalbuminuria a normoalbuminuria⁵², reducen la progresión de micro a macroalbuminuria y disminuyen la albuminuria^{62,63} en pacientes diabéticos.

Evidencias con los IECA en monoterapia

- La mayoría de los estudios con IECA se han realizado en diabéticos con microalbuminuria pero sin HTA, aunque también se ha demostrado eficacia frente a placebo en pacientes hipertensos⁵² y sin que se hayan encontrado diferencias con diuréticos, antagonistas del calcio y betabloqueantes^{17,22,64}.
- Al igual que con los ARA-II, distintos metaanálisis con los IECA han mostrado que incrementan la probabilidad de regresión de microalbuminuria a no albuminuria⁵², reducen la progresión de micro a macroalbuminuria y disminuyen la albuminuria^{62,63} en pacientes diabéticos tipo 1 ó 2, normotensos o hipertensos.

Evidencias con los IECA y ARA-II en combinación

- Se ha estudiado la combinación de un IECA (lisinopril) con un ARA-II (candesartán) en un ensayo clínico que incluía pacientes diabéticos tipo 2, hipertensos con microalbuminuria. En este estudio la combinación consiguió una mayor reducción de la presión arterial y de la albuminuria que cada uno de los fármacos por separado, pero no consiguió demostrar la superioridad en la reducción del índice albúmina/creatinina frente al uso del IECA solo⁶⁵. No se pudo determinar si el beneficio de la combinación en la disminución de la excreción renal de albúmina era debido a la reducción de la presión arterial o a un bloqueo más completo del sistema renina angiotensina.
- Un ensayo clínico de corta duración⁶⁶ compara la eficacia de la combinación de valsartán 320 mg al día/lisinopril 20 mg al día, con cada uno de los fármacos en monoterapia (valsartán 320 mg al día, lisinopril 40 mg al día), en pacientes hipertensos con microalbuminuria (74% con diabetes tipo 2) en cuanto a la reducción del ratio albúmina/creatinina urinaria. La combinación consigue mayor reducción de la microalbuminuria que la monoterapia independientemente del descenso de la presión arterial.

3.3. Pacientes con macroalbuminuria: prevención de enfermedad renal terminal

Los pacientes con macroalbuminuria se benefician tanto del tratamiento con ARA-II como con IECA, al reducir la proteinuria y retardar la progresión a estadios más graves de enfermedad renal^{52,62}. Aunque ninguno de ellos ha demostrado reducir la mortalidad, algunos estudios que comparan IECA a dosis máximas frente a placebo parecen aumentar la supervivencia en pacientes con nefropatía diabética⁵².

Evidencias con los ARA-II en monoterapia

Se han realizado dos grandes estudios que han consolidado el lugar en terapéutica de los ARA-II⁶⁷⁻⁶⁸. Ambos ensayos incluyeron diabéticos tipo 2, entre 50 y 60 años, hipertensos, con proteinuria franca e insuficiencia renal y evaluaron una variable que combinaba la duplicación de la creatinina sérica, la enfermedad renal terminal y la mortalidad.

- En el ensayo clínico RENAAL⁶⁷ **losartán** fue más eficaz que placebo en cuanto a progresión de la nefropatía pero no en la variable secundaria de reducción de la morbi-mortalidad cardiovascular.
- En el IDNT⁶⁸ **irbesartán** fue más eficaz que amlodipino en reducir la variable combinada, aunque con ninguno de los fármacos se observaron diferencias respecto a placebo en cuanto a la reducción de la morbi-mortalidad cardiovascular⁶⁹.

Evidencias con los IECA en monoterapia

A diferencia de los ARA-II, no se han realizado grandes ensayos clínicos que evalúen la eficacia de los IECA en retrasar o reducir la progresión de los pacientes con macroalbuminuria e insuficiencia renal a enfermedad renal terminal. La evidencia disponible se basa en metaanálisis en el que se agregan los datos de ensayos clínicos de pacientes con distintos grados de proteinuria.

- Una revisión sistemática que analiza los IECA y ARA-II en pacientes con nefropatía diabética muestra que frente a placebo, los IECA son eficaces en cuanto a la reducción del riesgo de insuficiencia renal terminal en pacientes diabéticos tipo 1 ó 2. En esta revisión concluyen que aunque ambos confieren una protección renal similar, sólo los IECA a dosis plenas reducen la **mortalidad** por todas las causas frente a placebo⁵².
- En otra revisión sistemática que compara el efecto sobre la reducción de proteinuria en pacientes con nefropatía independientemente de la causa, tampoco se encuentra diferencia entre IECA y ARA-II a corto o medio plazo⁶².

Evidencias con los IECA y ARA-II en combinación

- Un metaanálisis realizado con estudios de pequeño tamaño, de corta duración y con población seleccionada, muestra que la combinación de IECA y ARA-II reduce la proteinuria más que cada uno de los fármacos por separado⁶².

Evidencias con aliskireno y ARA-II en combinación

- En un ensayo clínico de corta duración (6 meses) realizado en pacientes diabéticos tipo 2, hipertensos y con albuminuria, tratados con losartán 100 mg al día, la adición de aliskireno 150/300 mg al día reduce el índice albúmina/creatinina²⁸ en comparación con losartán en monoterapia.

4. Nefropatía no diabética

Los ARA-II pueden aportar algún beneficio cuando se añaden a los IECA retrasando la progresión de la nefropatía no diabética. No obstante, no tienen autorizada esta indicación y no evitan la necesidad de diálisis.

- Los IECA han demostrado ser más eficaces que otros fármacos antihipertensivos en retrasar la progresión de la enfermedad renal no diabética⁷⁰.
- La adición de un ARA-II (losartán) al tratamiento con IECA (trandolapril) puede retardar la progresión de la nefropatía, pero es insuficiente para evitar la necesidad de diálisis⁷¹.

5. Pacientes de alto riesgo cardiovascular

Los ARA-II son igual de eficaces que los IECA en la reducción de la morbi-mortalidad cardiovascular en pacientes de alto riesgo cardiovascular, por lo que ramipril 10 mg al día sigue siendo de elección. No se recomienda utilizarlos en combinación, pues ésta no mejora la supervivencia y aumentan los efectos adversos.

En pacientes de alto riesgo cardiovascular que no puedan tolerar los IECA, los ARA-II son una alternativa, al igual que otros fármacos como el amlodipino.

5.1. Reducción de los eventos vasculares

Evidencias con los ARA-II en monoterapia

- En el estudio ONTARGET⁷² realizado en pacientes con enfermedad vascular estable o diabetes con lesión de órgano diana, pero sin insuficiencia cardíaca, muestra que los **ARA-II** (telmisartán) no son más eficaces que los **IECA** (ramipril) en cuanto a la reducción de morbi-mortalidad cardiovascular. La asociación de ambos no aumenta los beneficios e incrementa significativamente los efectos adversos. Por otra parte, cuando el ARA-II se administró a los pacientes que previamente no toleraron el IECA⁷³, no se encontraron diferencias entre telmisartán y placebo en cuanto a la reducción del riesgo de la variable principal compuesta por mortalidad cardiovascular, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular e ingreso por insuficiencia cardíaca.
- En un ensayo clínico realizado en pacientes con ictus isquémico reciente no se encontraron diferencias entre **telmisartán** y **placebo** en cuanto a la reducción de las tasas de ictus recurrente ni los eventos cardiovasculares⁷⁴.
- En el ensayo clínico VALUE¹¹ en el que se incluían pacientes con HTA de alto riesgo cardiovascular, no se encontraron diferencias entre **valsartán** y **amlodipino** en la reducción de la morbilidad y mortalidad cardíacas. Se observaron más infartos en el primer año (variable secundaria) en el grupo que recibió valsartán que en el de amlodipino.

Evidencias con los IECA en monoterapia

- En el ensayo clínico HOPE⁷⁵ realizado en pacientes mayores de 55 años con alto riesgo cardiovascular (evidencia de enfermedad vascular o diabetes tipo 2 más otro factor de riesgo cardiovascular) pero sin insuficiencia cardíaca, **ramipril** 10 mg al día administrado durante 5 años redujo, en comparación con placebo, el riesgo de infarto de miocardio, accidente cerebrovascular o mortalidad cardiovascular.
- El ensayo clínico ADVANCE⁷⁶ realizado en pacientes diabéticos mayores de 55 años con alto riesgo cardiovascular (evidencia de enfermedad vascular u otro factor de riesgo cardiovascular), la asociación de **perindopril** e **indapamida** durante 5 años redujo ligeramente la incidencia de eventos micro y macrovasculares clínicamente relevantes en comparación con placebo.

5.2. Reducción de los eventos renales

- En un análisis secundario del estudio ONTARGET⁷⁷ realizado en pacientes con alto riesgo cardiovascular pero relativamente bajo riesgo renal, los efectos de **telmisartán** no difirieron de los de ramipril en la variable renal que combinaba la duplicación de la creatinina sérica, la diálisis y la mortalidad. Por otro lado, la asociación de **telmisartán** y **ramipril** a dosis plenas empeoró significativamente la variable renal combinada a pesar de reducir la proteinuria.
- El ensayo clínico TRANSCEND realizado en el mismo tipo de pacientes que el ONTARGET pero intolerantes a IECA y sin macroalbuminuria, al igual que el anterior, tras 4-5 años de tratamiento, no se encontraron diferencias entre **telmisartán** y **placebo** en cuanto a la prevención del deterioro de la función renal y la necesidad de diálisis⁷⁸.

Tabla 2. Evidencia en las distintas situaciones clínicas de los fármacos que afectan al sistema renina-angiotensina-aldosterona

| Indicación | Variable evaluada | IECA | ARA-II | | | | | | | ALI |
|----------------------|-----------------------------------|------|--------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| | | | LOS | VAL | IRB | CAN | TEL | EPR | OLM | |
| HTA | Morbi-mortalidad cardiovascular | Sí | Sí | Sí | No | No★ | No | Sí | No | No |
| Nefropatía diabética | Progresión de la microalbuminuria | Sí | Sí | Sí | Sí | No | Sí | No | No | No |
| | Progresión de la macroalbuminuria | Sí■ | Sí | No | Sí | No | No | No | No | Sí▲ |
| | Mortalidad | Sí | No | No | No | No | No | No | No | No |
| IC | Morbi-mortalidad cardiovascular | Sí | Sí | Sí | No | Sí | No | No | No | No |
| IC post-IAM | Mortalidad | Sí | Sí | Sí | No | No | No | No | No | No |
| Riesgo CV elevado | Morbi-mortalidad cardiovascular | Sí | No | No | No | No | Sí● | No | No | No |

HTA: hipertensión arterial; **IC:** insuficiencia cardiaca; **CV:** cardiovascular.

Sí: el fármaco ha demostrado eficacia en algún ensayo clínico controlado. No: el fármaco no tiene ningún ensayo clínico controlado en esa indicación o no ha demostrado eficacia.

★ Sin diferencias significativas frente a placebo en la variable principal combinada (mortalidad cardiovascular, ictus no fatal e infarto no fatal), sólo beneficios en el ictus no fatal (variable secundaria).

■ Reducción de proteinuria. No se han realizado grandes ensayos clínicos que evalúen la eficacia de los IECA en retrasar o reducir la progresión de los pacientes con macroalbuminuria e insuficiencia renal a enfermedad renal terminal. La evidencia disponible en cuanto a la reducción del riesgo de progresión a enfermedad renal terminal se basa en metaanálisis en el que se agregan los datos de ensayos clínicos de pacientes con distintos grados de proteinuria.

▲ Asociado a losartán reduce el índice albúmina/creatinina. Se desconoce el beneficio en variables renales clínicamente importantes.

● En pacientes de alto riesgo cardiovascular. No ha demostrado diferencias respecto a placebo en pacientes de alto riesgo con intolerancia a IECA, ni en pacientes con ictus isquémico reciente.

SEGURIDAD

Los ARA-II se toleran bien. Tanto la frecuencia global de efectos adversos como la tasa de abandonos por efectos adversos es similar a placebo. Los efectos adversos más frecuentes de los ARA-II son los que aparecen en la tabla 3.

Tos por IECA: ¿es tan frecuente?

En pacientes con tos crónica que toman IECA se debe interrumpir el tratamiento y sustituir por un ARA-II una vez descartadas otras causas de tos, incluida la propia insuficiencia cardiaca.

Hay que tener en cuenta que no todos los casos de tos en pacientes tratados con IECA son imputables al fármaco, ni todos son causa de abandono del tratamiento.

Una de las indicaciones para el cambio de un IECA a un ARA-II es la aparición de tos, ya que con éstos últimos la incidencia es muy baja. A veces, la tos por IECA puede ser causa de retirada del tratamiento. En pacientes con tos de etiología no filiada que toman IECA se debe interrumpir el tratamiento, si la tos es debida al fármaco los síntomas remiten habitualmente al cabo de 1-4 semanas⁷⁹.

La evidencia muestra que:

- La prevalencia de tos por IECA es variable en función de la metodología empleada en la recogida de la información. Mientras que en los estudios clínicos oscila dentro de un intervalo amplio (5-35%), en aquellos prospectivos que describen y evalúan la presencia del síntoma, la cifra baja a un 0-3%⁷⁹.
- En un reciente metaanálisis, tanto la frecuencia como la diferencia de tos entre ambos grupos de fármacos fue mayor en ensayos clínicos (9,9% en IECA vs 3,2% en ARA-II) que en los estudios de cohortes (1,7% vs 0,6% respectivamente), ya que en los primeros el seguimiento del efecto en el paciente es más estrecho⁴.
- En el estudio ONTARGET⁷² hubo más pacientes que interrumpieron tratamiento con ramipril que con telmisartán a causa de la tos (4,2% vs 1,1%, NNH: 32).
- La farmacovigilancia postcomercialización de enalapril⁸⁰ por monitorización de la prescripción produjo 360 casos de tos en un total de 12.543 pacientes (2,9%) y en el caso de captopril⁸¹ de un 0,8% en un total de 30.515 pacientes.
- En las fichas técnicas de los IECA se cita la tos como reacción adversa frecuente, es decir que afecta entre un 1-10%, aunque sólo incluye cifras concretas para trandolapril (3,9%), quinapril (3,2%) y cilazapril (<2%).
- Otras fuentes bibliográficas^{82,83} proporcionan cifras similares para estos y otros IECA, en ningún caso superiores al 12%.

¿Son los ARA-II una alternativa a los IECA cuando aparece angioedema?

Los ARA-II deben utilizarse con extrema precaución en los pacientes que han experimentado angioedema con IECA, pues se han comunicado casos de angioedema con ARA-II en pacientes que ya habían presentado este efecto adverso con IECA. Por tanto, en estos pacientes sería preferible utilizar otro antihipertensivo.

- Aunque el angioedema es una reacción adversa poco frecuente (frecuencia 0,1-0,5%), en algunos ensayos clínicos se ha observado una incidencia algo menor con ARA-II que con IECA, por lo que algunos autores los han recomendado como alternativa a éstos cuando aparece este efecto adverso⁸⁴.
- En el ONTARGET⁷² no se encontraron diferencias significativas entre los pacientes que interrumpieron tratamiento con ramipril (0,3%) que con telmisartan (0,1%) debido al angioedema.
- Sin embargo, se han comunicado casos de angioedema con ARA-II en pacientes que ya habían experimentado este efecto adverso con IECA, por lo que deberían utilizarse con extrema precaución en estos pacientes^{85,86}.

¿Producen los ARA-II menos hiperkaliemia que los IECA?

No se han demostrado diferencias en la incidencia de hiperkaliemia entre los IECA y los ARA-II. En los pacientes tratados con fármacos que afectan al sistema renina-angiotensina-aldosterona con mayor riesgo de este efecto adverso (enfermedad renal crónica, diabetes, insuficiencia cardíaca descompensada, edad avanzada, tratamiento combinado IECA y ARA-II) se recomienda valorar la función renal y monitorizar el potasio sérico, entre otras medidas.

- La hiperkaliemia se produce por una disminución en la secreción de aldosterona, por lo que es un efecto común a los fármacos que bloquean el sistema renina-angiotensina-aldosterona⁸⁷.
- Aunque se ha sugerido una menor incidencia con los ARA-II, en los ensayos que han comparado los IECA con los ARA-II no se han encontrado diferencias significativas en la incidencia de hiperkaliemia ni en la suspensión del fármaco por este efecto adverso^{35,45,46,60,65,71,72,75,77}.
- Los pacientes con mayor riesgo de hiperkaliemia son aquellos con enfermedad renal crónica, diabetes, insuficiencia cardíaca descompensada, depleción de volumen y edad avanzada, y también aquellos en tratamiento combinado con un IECA y un ARA-II. En estos pacientes se recomienda valorar la función renal, monitorizar el potasio sérico, suspender los fármacos que reducen la excreción renal de potasio (AINE, diuréticos ahorradores de potasio), evitar sustitutivos de la sal y plantas medicinales que contengan potasio, administrar diuréticos tiazídicos o de asa para favorecer la excreción de potasio en el riñón e iniciar el tratamiento con IECA o ARA-II a dosis bajas⁸⁷.

Análisis de costes

En las figuras siguientes se compara el coste anual con distintas alternativas de IECA y ARA-II. Se han seleccionado los IECA que tienen indicación oficial para la patología y disponen de especialidad farmacéutica genérica y los ARA-II que cuentan con ensayos clínicos de morbi-mortalidad. Para el cálculo se ha utilizado el precio menor de la especialidad comercializada a julio de 2010 y las dosis autorizadas en la ficha técnica de los productos para cada una de las indicaciones.

HTA dosis mantenimiento

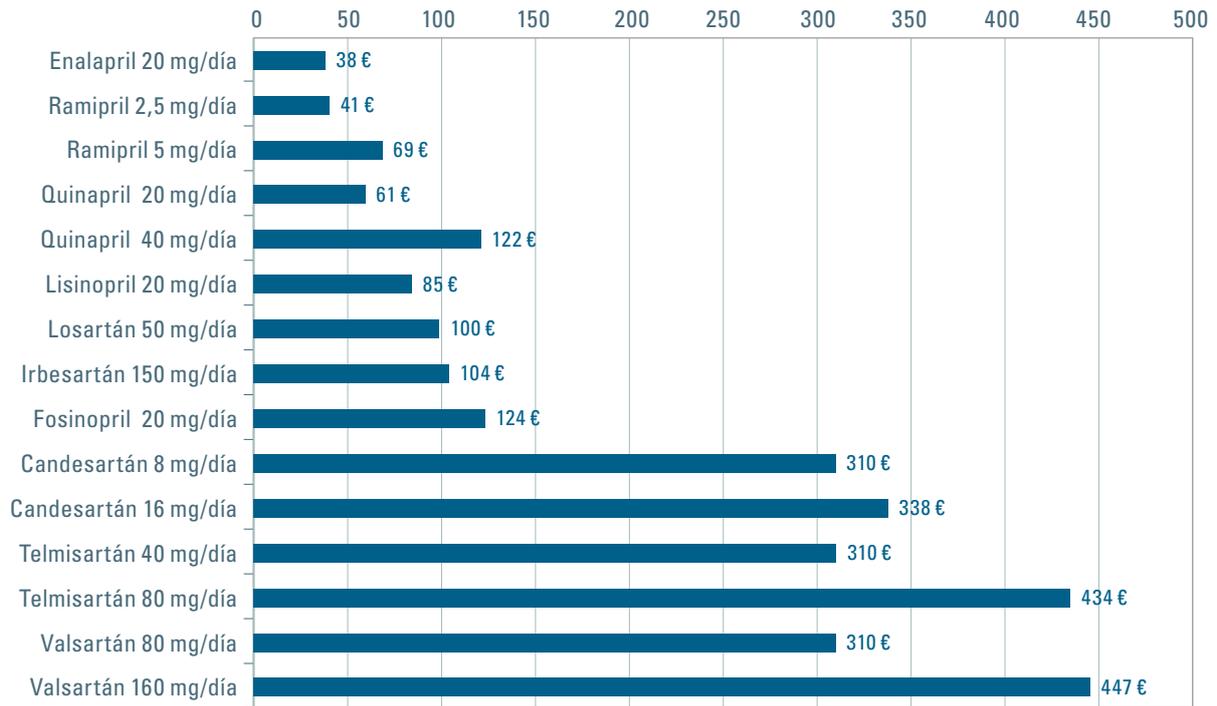
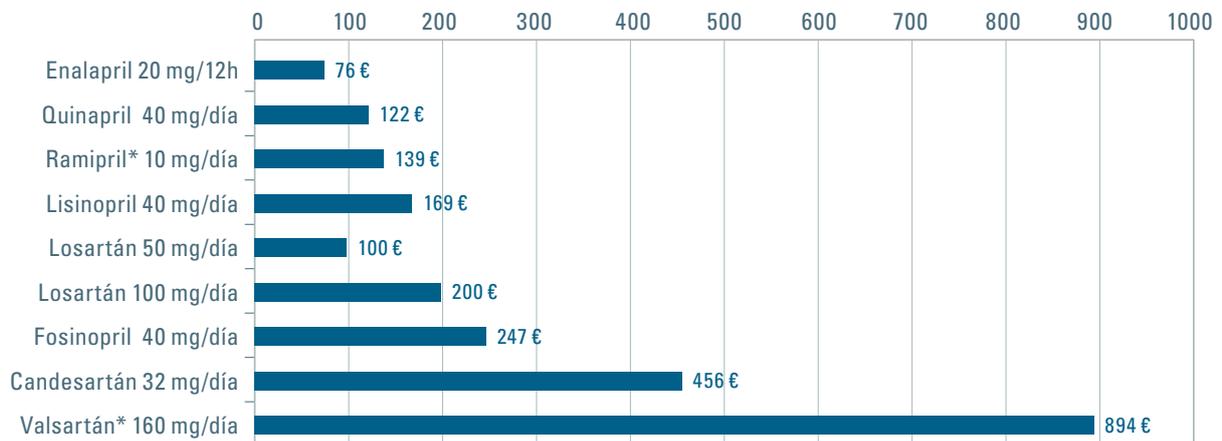


Figura 3. Coste anual de tratamiento de IECA y ARA-II en HTA.

Insuficiencia cardiaca dosis objetivo/máxima



* Autorizado para IC post infarto de miocardio

Figura 4. Coste anual de tratamiento de IECA y ARA-II en insuficiencia cardiaca.

Las figuras que aparecen a continuación pretenden servir de orientación sobre el coste comparativo de diferentes principios activos.

Tabla 3. Presentaciones, posología y seguridad de los ARA-II.

| Principio activo | Presentaciones | Pauta | Observaciones |
|--------------------|---|---|---|
| Losartán | Losartán: 12,5 mg, 7 comp. 50 mg, 28 comp. rec; 100 mg, 28 comp. Losartán/HCTZ: 50/12,5 mg, 28 comp. 100/25 mg, 28 comp. | HTA: 50-100 mg/día; 6-18 años: si 20-50 kg, 25-50 mg/día, si > 50 kg, 50-100 mg/día Con HCTZ: 50/12,5 mg-100/25 mg/ día. HTA + HVI: 50-100 mg/día. IC: Inicio: 12,5 mg/día. Objetivo: 50 mg/día. ND: Inicio: 25-50 mg/día. Máxima: 100 mg/día. | Pacientes con IC: comenzar a dosis bajas y titular hasta el objetivo de dosis o, en su defecto, la dosis máxima tolerada doblando la dosis (normalmente cada 2 semanas). Una vez alcanzada, mantenerla indefinidamente si no aparecen complicaciones. Tras cada subida de dosis monitorizar la función renal y el potasio sérico. Pacientes con HTA: comenzar a dosis bajas e ir incrementando (normalmente cada 4 semanas) hasta conseguir un control óptimo de la PA o hasta la dosis máxima autorizada. Tras cada subida de dosis monitorizar la función renal y el potasio sérico. |
| Valsartán | Valsartán: 40 mg, 14 comp. 80 mg, 28 comp. 160 mg, 28 comp. 320 mg, 28 comp. Valsartán/HCTZ: 80/12,5 mg, 28 comp. 160/12,5-25 mg, 28 comp. 320/12,5-25 mg; 28 comp. Valsartán/amlodipino: 160/5-10 mg, 28 comp. | HTA: 80-320 mg/día; Con HCTZ: 160/12,5 mg-320/25 mg/día. Con amlodipino: 5/160 mg-10/160 mg/día. IC: Inicio: 40 mg/12h. Objetivo: 160 mg/12h. IC postIM: Inicio 20 mg/12h. Objetivo: 160 mg/12 h. | Pacientes con ND: comenzar a dosis bajas y titular hasta la dosis máxima tolerada autorizada doblando la dosis cada 1-2 semanas. Tras cada subida de dosis monitorizar la función renal, niveles de potasio y PA. NO incrementar las dosis si hay empeoramiento de la función renal o hiperpotasemia. |
| Irbesartán | Irbesartán: 75 mg, 14-28 comp. 150 mg, 14-28 comp. 300 mg, 14-28 comp. Irbesartán/HCTZ: 150/12,5 mg, 28 comp. 300/12,5-25 mg, 28 comp. | HTA: 150-300 mg/día (75 mg) ¹ ; Con HCTZ: 150/12,5 mg-300/25 mg/día. ND: Inicio: 75 ¹ -150 mg/día. Máxima: 300 mg/día. | EFFECTOS ADVERSOS frecuentes (>1%): Hipotensión ortostática, mareo postural. En algunos son frecuentes también los síntomas de infección respiratoria, pseudogripal, fatiga, astenia... y síntomas gastrointestinales (dispepsia, diarrea, dolor abdominal...). Hiperkalemia |
| Candesartán | Candesartán: 4 mg, 14 comp. 8 mg, 28 comp. 16 mg, 28 comp. 32 mg, 28 comp. Candesartán/HCTZ: 16/12,5 mg, 28 comp. | HTA: 8-32 mg/día; En IH: inicio: 2 mg/día. IR: inicio: 4 mg/día. Con HCTZ: 16/12,5-32/25 mg/día. IC: Inicio: 4 mg/día. Objetivo: 32 mg/día. | PRECAUCIONES: Pacientes con estenosis de la arteria renal. En pacientes con deterioro de la función hepática u obstrucción biliar. En estos casos, se recomienda comenzar con dosis bajas (losartán 25 mg/día; valsartán máx. 80 mg/día). |
| Telmisartán | Telmisartán: 20 mg, 28 comp. 40 mg, 28 comp. 80 mg, 28 comp.. Telmisartán/HCTZ: 40/12,5 mg, 28 comp. 80/12,5-25 mg, 28 comp. | HTA: 20-80 mg/día; En IR grave y hemodiálisis: inicio: <20 mg/día. En IH no superar 40 mg/día. Con HCTZ: 40/12,5-80/25 mg/día. Prevención cardiovascular: 80 mg/día. | CONTRAINDICACIONES: Embarazo (especialmente durante el 2º-3º trimestre) e insuficiencia hepática grave (especialmente las asociaciones con HCTZ). |
| Eprosartán | Eprosartán: 600 mg, 28 comp. Eprosartán/HCTZ: 600/12,5 mg, 28 comp. | HTA: 600 mg/día; Con HCTZ: 600/12,5 mg/día. | INTERACCIONES Con suplementos de potasio o fármacos que aumentan el potasio sérico: diuréticos ahorradores de potasio, AINE-coxib, heparinas, inmunosupresores (ciclosporina, tacrolimus) y litio. |
| Olmesartán | Olmesartán: 10 mg, 28 comp. 20 mg, 28 comp. 40 mg, 28 comp. Olmesartán/HCTZ: 20/12,5-25 mg, 28 comp. Olmesartán/amlodipino: 20/5 mg, 28 comp. 40/5-10 mg, 28 comp. | HTA: 10-40 mg/día; En IR leve-moderada y en IH moderada: Dosis máx: 20 mg/día. | |

HCTZ: hidroclorotiazida; **HTA:** hipertensión arterial; **IC:** insuficiencia cardíaca; **ND:** nefropatía diabética; **post; IM:** insuficiencia cardíaca sintomática o disfunción sistólica del ventrículo izquierdo tras un infarto de miocardio reciente. **HVI:** hipertrofia ventricular izquierda confirmada por ECG. **PA:** presión arterial. **IH:** función hepática alterada. **IR:** función renal alterada.

¹ En >75 años y/o hemodializados.

Bibliografía

1. Staessen JA, Li Y, Richart T. Oral renin inhibitors. *Lancet*. 2006;368:1449-56.
2. Fichas Técnicas. Agencia Española de Medicamentos y PS. Disponible en: <https://sinaem4.agedmed.es/consaem/fichasTécnicas.do?metodo=detalleForm&version=new> (acceso: noviembre 2009).
3. Law MR, Wald NJ, Morris JK, Jordan RE. Value of low dose combination treatment with blood pressure lowering drugs: analysis of 354 randomised trials. *BMJ* 2003;326:1427-34.
4. Matchar DB, McCrory DC, Orlando LA, Patel MR, Patel UD, Patwardhan MB, et al. Systematic review: comparative effectiveness of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers for treating essential hypertension. *Ann Intern Med*. 2008;148:16-29.
5. Heran BS, Wong MMY, Heran IK, Wright JM. Eficacia de los bloqueantes de los receptores de angiotensina sobre la disminución de la presión arterial para la hipertensión primaria (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2007 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2007 Issue 4. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
6. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomised trials. *Lancet*. 2003;362:1527-35.
7. Staessen JA, Wang JG, Thijs L. Cardiovascular prevention and blood pressure reduction: a quantitative overview updated until 1 March 2003. *J Hypertens*. 2003;21:1055-76.
8. Law MR, Morris JK, Wald NJ. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. *BMJ*. 2009;May 19;338:b1665.doi:10.1136/bmj.b1665
9. Wright JM, Musini VM. Fármacos de primera línea para la hipertensión arterial (Revisión Cochrane traducida) En: Biblioteca Cochrane Plus 2009. Número 3. Oxford: Update software Ltd. Disponible en: [Http://www.update-software.com](http://www.update-software.com). (Traducida de The Cochrane Library, 2009 Issue 3 Art nº CD001841. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.)
10. Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE, Julius S, Beevers G, de Faire U et al for the LIFE study group. 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.
11. Julius S, Kjeldsen SE, Weber M, Brunner HR, Ekman S, Hansson L et al; VALUE trial group. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial. *Lancet*. 2004;363:2022-31.
12. Schrader J, Lüders S, Kulschewski A, Hammersen F, Plate K, Berger J, et al; MOSES Study Group. Morbidity and mortality after stroke, eprosartan compared with nitrendipine for secondary prevention: principal results of a prospective randomized controlled study (MOSES). *Stroke* 2005;36(6):1218-26.
13. Mochizuki S, Dahlöf B, Shimizu M, Ikewaki K, Yoshikawa M, Taniguchi I, et al; Jikei Heart Study group. Valsartan in a Japanese population with hypertension and other cardiovascular disease (Jikei Heart Study): a randomised, open-label, blinded endpoint morbidity-mortality study. *Lancet*. 2007;369:1431-39.
14. Lithell H, Hansson L, Skoog I, Elmfeldt D, Hofman A, Olofsson B, et al; SCOPE Study Group. The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE): principal results of a randomized double-blind intervention trial. *J Hypertens*. 2003;21(5):875-86.
15. Hansson L, Lindholm LH, Niskanen L, Lanke J, Hedner T, Niklason A, et al. Effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Captopril Prevention Project (CAPPP) randomised trial. *Lancet*. 1999;353:611-6.
16. Hansson L, Lindholm LH, Ekblom T, Dahlöf B, Lanke J, Scherstén B, et al. Randomised trial of old and new antihypertensive drugs in elderly patients: cardiovascular mortality and morbidity the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2 study. *Lancet*. 1999;354:1751-6.
17. UK Prospective Diabetes Study Group. Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 39. *BMJ*. 1998;317:713-20.
18. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA*. 2002;288:2981-97.
19. Wing LM, Reid CM, Ryan P, Beilin LJ, Brown MA, Jennings GL, et al; Second Australian National Blood Pressure Study Group. A comparison of outcomes with angiotensin-converting-enzyme inhibitors and diuretics for hypertension in the elderly. *N Engl J Med*. 2003;348:583-92.
20. Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR, Wedel H, Beevers DG, Caulfield M, et al; ASCOT Investigators. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2005;366:895-906.
21. Tatti P, Pahor M, Byington RP, Di Mauro P, Guarisco R, Strollo G, Strollo F. Outcome results of the Fosinopril Versus Amlodipine Cardiovascular Events Randomized Trial (FACET) in patients with hypertension and NIDDM. *Diabetes Care*. 1998;21:597-603.
22. Estacio RO, Jeffers BW, Hiatt WR, Biggstaff SL, Gifford N, Schrier RW. The effect of nisoldipine as compared with enalapril on cardiovascular outcomes in patients with non-insulin-dependent diabetes and hypertension. *N Engl J Med*. 1998;338:645-52.
23. Musini VM, Fortin PM, Bassett K, Wright JM. Eficacia de los inhibidores de la renina para reducir la presión arterial en la hipertensión primaria (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2008 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2008 Issue 3. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
24. Stanton A. Blood pressure lowering in essential hypertension with an oral renin inhibitor, aliskiren. *Hypertension*. 2003;42:1137-43.
25. Gradman AH. Aliskiren, a novel orally effective renin inhibitor, provides dose-dependent antihypertensive efficacy and placebo-like tolerability in hypertensive patients. *Circulation*. 2005;111:1012-18.
26. Verdecchia P. Safety and efficacy of the oral direct renin inhibitor aliskiren in elderly patients with hypertension. *Blood press*. 2007;49:1047-55
27. Uresin Y. Efficacy and safety of the direct renin inhibitor aliskiren and ramipril alone or in combination in patients with diabetes and hypertension. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*. 2007; 8:190-8.
28. Parving HH, Persson F, Lewis JB, Lewis EJ, Hollenberg NK; AVOID Study Investigators. Aliskiren combined with losartan in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med*. 2008;358(23):2433-46.
29. McMurray JJV, Pitt B, Latini R, Maggioni AP, Solomon SD, Keefe DL, et al; for the Aliskiren Observation of Heart Failure Treatment (ALOFT) Investigators. Effects of the oral direct renin inhibitor aliskiren in patients with symptomatic heart failure. *Circ Heart Fail*. 2008;1:17-24.
30. Solomon SD, Appelbaum E, Manning WJ, Verma A, Berglund T, Lukashevich V et al; for the Aliskiren in Left Ventricular Hypertrophy (ALLAY) Trial Investigators. Effect of the direct renin inhibitor aliskiren, the angiotensin receptor blocker losartan, or both on left ventricular mass in patients with hypertension and left ventricular hypertrophy. *Circulation*. 2009;119:530-7.

31. Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, McMurray JJ, Michelson EL, et al; CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: the CHARM-Overall programme. *Lancet*. 2003;362(9386):759-66.
32. Granger CB, McMurray JJ, Yusuf S, Held P, Michelson EL, Olofsson B, et al; CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial. *Lancet*. 2003;362(9386):772-6.
33. Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, McMurray JJ, et al; CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial. *Lancet*. 2003;362(9386):777-81.
34. Massie BM, Carson PE, McMurray JJ, Komajda M, McKelvie R, Zile MR, et al; I-PRESERVE Investigators. Irbesartan in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *N Engl J Med*. 2008;359(23):2456-67.
35. Pitt B, Poole-Wilson PA, Segal R, Martínez FA, Dickstein K, Camm JA 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;355:1582-87.
36. Lee VC, Rhew DC, Dylan M, Badamgarav E, Braunstein GD, Weingarten SR. Meta-analysis: angiotensin-receptor blockers in chronic heart failure and high-risk acute myocardial infarction. *Ann Intern Med*. 2004;141(9):693-704.
37. Konstam MA, TNeaton JD, Dickstein K, Drexler H, Komajda M, Martínez FA, et al. Effects of high-dose versus low-dose losartan on clinical outcomes in patients with heart failure (HEAAL study): a randomised, double-blind trial. *Lancet* 2009;374:1840-48.
38. The CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *N Engl J Med*.1987;316:1429-35.
39. Cohn JN, Johnson G, Ziesche S, Cobb F, Francis G, Tristani F, et al. A comparison of enalapril with hydralazine-isosorbide dinitrate in the treatment of chronic congestive heart failure. *N Engl J Med*. 1991;325:303-10.
40. The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med*. 1991;325:293-302.
41. Cohn JN, Tognoni G for the Valsartan Heart Failure Trial Investigators. A randomised trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med*. 2001;345:1667-75.
42. McMurray JJ, Ostergren J, Swedberg K, Granger CB, Held P, Michelson EL, et al; CHARM Investigators and Committees. 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(9386):767-71.
43. Phillips CP, Kashani A, Ko DK, Francis G, Krumhloz HM. Adverse effects of combination angiotensin II receptor blockers plus angiotensin-converting enzyme inhibitors for left ventricular dysfunction. *Arch Intern Med*. 2007;167(18):1930-6.
44. Lakhdar R, Al-Mallah M, Lanfear DE. Safety and tolerability of angiotensin-converting enzyme inhibitor versus the combination of angiotensin-converting enzyme inhibitor and angiotensin receptor blocker in patients with left ventricular dysfunction: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of Card. Fail*. 2008;14:181-8.
45. Dickstein K, Kjekshus J, and the OPTIMAAL Steering Committee of the OPTIMAAL Study Group. 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.
46. Pfeffer MA, McMurray JJ, Velazquez EJ, Rouleau JL, Køber L, Maggioni AP, et al; Valsartan in Acute Myocardial Infarction Trial Investigators. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. *N Engl J Med*. 2003;349:1893-906.
47. Pfeffer MA, Braunwald E, Moyé LA, Basta L, Brown EJ Jr, Cuddy TE, et al. The SAVE Investigators. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the survival and ventricular enlargement trial. *N Engl J Med*. 1992;327:669-77.
48. The Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) Study Investigators. Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. *Lancet*. 1993;342:821-8.
49. Køber L, Torp-Pedersen C, Carlsen JE, Bagger H, Eliassen P, Lyngborg K, et al; Trandolapril Cardiac Evaluation (TRACE) Study Group. A clinical trial of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor trandolapril in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1995;333:1670-6.
50. Chronic kidney disease: early identification and management in adults in primary and secondary care. NICE clinical guideline 73 (2008). Disponible en: www.nice.org.uk/CG073/fullguideline.
51. Diagnosis and management of chronic kidney disease. A national clinical guideline. SIGN clinical guideline 103 (2008). Disponible en: www.sign.ac.uk.
52. Strippoli GFM, Bonifati C, Craig M, Navaneethan SD, Craig JC. Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y antagonistas de los receptores de angiotensina II para prevenir la progresión de la nefropatía diabética (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2007 Número 2. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2007 Issue 2. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.)
53. HOPE Study Investigators. Effects of Ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. *Lancet*. 2000;355:253-59.
54. Strippoli GFM, Craig M, Craig JC. Agentes antihipertensivos para la prevención de la nefropatía diabética (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2008 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2008 Issue 3. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.)
55. Bilous R, Chaturvedi N, Sjølie AK, Fuller J, Klein R, Orchard T, et al. Effect of candesartan on microalbuminuria and albumin excretion rate in diabetes. Three randomized trials. *Ann Intern Med*. 2009;151:11-20.
56. Mauer M, Zinman B, Gardiner R, Suissa S, Sinaiko A, Strand T, et al. Renal and retinal effects of enalapril and losartan in type 1 diabetes. *New Engl J Med*. 2009;361:40-51
57. Parving HH, Lehnert H, Brochner-Mortensen J, Gomis R, Andersen S, Arner P. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2001;345(12):870-8.
58. Muirhead N, Feagan BF, Mahon J, Lewanczuk RZ, Rodger NW, Botteri F, et al. The effects of valsartan and captopril on reducing microalbuminuria in patients with type 2 diabetes mellitus: a placebo-controlled trial. *Curr Ther Res*. 1999;60(12):650-60.
59. Lacourciere Y, Belanger A, Godin C, Halle JP, Ross S, Wright N, 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.
60. Barnett AH, Bain SC, Bouter P, Karlberg B, Madsbad S, Jervell J. Diabetics Exposed to Telmisartan and Enalapril Study Group. Angiotensin-receptor blockade versus converting-enzyme inhibition in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med*. 2004;351:1952-61.

61. Viberti G, Wheeldon NM. Microalbuminuria reduction with valsartan in patients with type 2 diabetes mellitus: a blood pressure-independent effect. *Circulation*. 2002;106(6):672-8.
62. Kunz R, Friedrich C, Wolbers M, Mann JFE. Meta-analysis: effect of monotherapy and combination therapy with inhibitors of the renin-angiotensin system on proteinuria in renal disease. *Ann Intern Med*. 2008;148:30-48.
63. Casas JP, Chua W, Loukogeorgakis S, Vallance P, Smeeth L, Hingorani AD, Mac Allister R. Effect of inhibitors of the renin-angiotensin system and other antihypertensive drugs on renal outcomes; systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2005;366:2026-33.
64. Marre M, Puig JG, Kokot F, Fernandez M, Jermendy G, Opie L, et al. Equivalence of indapamide SR and enalapril on microalbuminuria reduction in hypertensive patients with type 2 diabetes: the NESTOR Study. *J Hypertens*. 2004;22:1613-22.
65. Mogensen CE, Neldam S, Tikkanen I, Oren S, Viskoper R, Watts RW, Cooper ME for the CALM Study Group. 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(7274):1440-4.
66. Menne J, Farsang C, Deák L, Klebs S, Meier M, Handrock R. Valsartan in combination with lisinopril versus the respective high dose monotherapies in hypertensive patients with microalbuminuria: the VALERIA trial. *J Hypertens*. 2008;26:1860-7.
67. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med*. 2001;345(12):861-9.
68. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl T, Pohl MA, Lewis JB, et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2001;345(12):851-60.
69. Berl T, Hunsicker LG, Lewis JB, Pfeffer MA, Porush JG, Rouleau JL, et al. Cardiovascular outcomes in the Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial of patients with type 2 diabetes and overt nephropathy. *Ann Intern Med*. 2003;138(7):542-9.
70. Jafar TH, Schmid CH, Landa M, Giatras I, Toto R, Remuzzi G, for the ACE Inhibition in Progressive Renal Disease Study Group. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and progression of nondiabetic renal disease. A meta-analysis of patient-level data. *Ann Intern Med*. 2001;135:73-87.
71. Nakao N, Yoshimura A, Morita H, Takada M, Kayano T, Ideura T. Combination treatment of angiotensin-II receptor blocker and angiotensin-converting-enzyme inhibitor in non-diabetic renal disease (COOPERATE): a randomised controlled trial. *Lancet* 2003;361:117-24.
72. Yusuf S, Sleight P, Anderson C, Teo K, Copland I, Ramos B, et al. The ONTARGET Investigators. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med*. 2008;358:1547-59.
73. The TRANSCEND Investigators. Effects of the angiotensin-receptor blocker telmisartan on cardiovascular events in high-risk patients intolerant to angiotensin-converting enzyme inhibitors: a randomized controlled trial. *Lancet* 2008;372:1174-83
74. Yusuf S, Diener HC, Sacco RL, Cotton D, Ounpuu S, Lawton WA, et al, for the PROFESS Study Group. Telmisartan to prevent recurrent stroke and cardiovascular events. *N Engl J Med*. 2008;359:1225-37.
75. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med*. 2000;342:145-53.
76. ADVANCE Collaborative Group. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2007;370:829-40.
77. Mann JFE, Schmieder RE, McQueen M, Dyal L, Schumacher H, Pogue J, et al, on behalf of the ONTARGET investigators. Renal outcomes with telmisartan, ramipril, or both, in people at high vascular risk (the ONTARGET study): a multicentre, randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet*. 2008;372:547-53.
78. Mann JFE, Schmieder RE, Dyal L, McQueen M, Schumacher H, Pogue J, et al, for the TRANSCEND investigators. Effect of telmisartan on renal outcomes. *Ann Intern Med*. 2009;151:1-10.
79. Dicipinigitis PV. Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor-Induced Cough: ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2006; 129 :169-73.
80. Inman WH, Rawson NS, Wilton LV, Pearce GL, Speirs CJ. Postmarketing surveillance of enalapril. I: Results of prescription-event monitoring. *BMJ*. 1988;297:826-9.
81. Shoenberger JA, Testa M, Ross AD, Brennan WK, Bannon JA. Efficacy, safety, and quality-of-life assessment of captopril antihypertensive therapy in clinical practice. *Arch Intern Med*. 1990;150:301-6.
82. Anón. Fármacos cardiovasculares. En Martindale : Guía completa de consulta farmacoterapéutica 2006, 2ª ed.
83. Anón. ACE inhibitor-induced cough. En Micromex®DrugDex Consults. Disponible en <http://www.thomsonhc.com> .
84. Gavras I, Gavras H. Are patients who develop angioedema with ACE inhibition at risk of the same problem with AT1 receptor blockers? *Arch Intern Med*. 2003;163(2):240-1.
85. Warner KK, Visconti JA, Tschampel MM. Angiotensin II receptor blockers in patients with ACE inhibitor-induced angioedema. *Ann Pharmacother*. 2000;34(4):526-8.
86. Abdi R, Dong VM, Lee CJ, Ntoso KA. Angiotensin II receptor blocker-associated angioedema: on the heels of ACE inhibitor angioedema. *Pharmacotherapy*. 2002;22(9):1173-5.
87. Palmer BF. Managing hyperkalemia caused by inhibitors of the renin-angiotensin-aldosterone system. *N Engl J Med*. 2004;351(6):585-92.