

# BOLETIN INFORMATIVO FARMACOTERAPEUTICO



INSALUD

Area de Atención Primaria de Melilla  
Centro de Información del Medicamento

Vol. I N° 5 AÑO 2002

## Antagonistas de los receptores de la Angiotensina II (ARA II)

Autor: González Sánchez, JM

### SUMARIO:

**Introducción. Mecanismo de acción. Farmacocinética. Eficacia ( en hipertensión arterial, en patología cardíaca y en enfermedad renal ). Seguridad. Precauciones y contraindicaciones. Interacciones. Conclusiones.**

### Introducción:

El sistema renina-angiotensina (SRA) constituye uno de los principales focos de atención en la patología cardiovascular y renal. El SRA es una cascada bioenzimática que da lugar a la formación de angiotensina II (AII), un péptido vasoactivo relevante en la regulación de la presión arterial (PA), en la homeostasis hidrosalina y en el funcionamiento y estructura cardiovascular. La AII está implicada en la patogénesis de la hipertensión arterial (HTA), la insuficiencia cardíaca congestiva, la progresión de la insuficiencia renal crónica y en la enfermedad vascular arterioesclerótica.(1)

La intervención farmacológica sobre el SRA mediante fármacos inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA) ha demostrado ser eficaz en disminuir la morbimortalidad asociada a determinadas patologías cardiovasculares y renales.(2)

El primer ARA II comercializado fue losartán al que han seguido 5 principios activos más:

Irbesartán, valsartán, candesartán, telmisartán y eprosartán.

### Mecanismo de acción de los fármacos ARA II. (3)

Bloqueo específico y selectivo de los receptores AT1(angiotensina 1).

#### Consecuencias:

1.- Se impide la acción de la angiotensina II de cualquier procedencia (vía ECA o vía no ECA) y se favorece el estímulo de los receptores AT2. La función de los AT2 es menos conocida y de momento no está claramente definida la trascendencia clínica de su estimulación.

2.- Las kininas se metabolizan a péptidos inactivos, evitándose su acumulación y los posibles efectos adversos derivados de la misma. Por otra parte puede producirse una mayor estimulación de los receptores AT2, que da lugar a óxido nítrico y prostaglandinas vasodilatadoras.(4)

### Farmacocinética

Los ARA II comercializados se administran por vía oral y

pueden darse con o sin alimentos.

El Losartán es el único ARA II con metabolitos activos. Su principal metabolito activo tiene una potencia de 10 a 20 veces superior a losartán y ejerce las 2/3 partes de la actividad del medicamento. Candesartán, por su baja biodisponibilidad, se comercializa en forma de profármaco candesartán cilexetilo, que se transforma completamente en candesartán durante su absorción en el tracto gastrointestinal.

**Eficacia:** La indicación aprobada para todos los ARA II es el tratamiento de la HTA. Losartán también está indicado para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca en combinación con diuréticos o digitálicos o con ambos.

### 1.- Eficacia en HTA .(1)

En la evaluación de la eficacia de un fármaco antihipertensivo se distinguen 3 niveles:

Resultados inmediatos, intermedios y a largo plazo. Entre los primeros destaca la acción propiamente hipotensora. Los principales resultados intermedios son los efectos sobre los factores de riesgo cardiovascular de tipo metabólico, sobre la masa del ventrículo izquierdo o la capacidad de ejercicio y las acciones sobre parámetros renales. Por último, la eficacia más trascendente de los fármacos antihipertensivos son los resultados a largo plazo sobre la morbimortalidad asociada al síndrome hipertensivo.

En la actualidad no se dispone de resultados que hayan demostrado la eficacia antihipertensiva de los ARA II a largo plazo. Varios ensayos clínicos (VALUE, LIFE, SCOPE y ABCD-2V) están en curso.

### 2.- Efectos sobre la patología cardíaca.

Los tres principales focos de atención en este apartado son los efectos sobre la hipertrofia ventricular izquierda, la insuficiencia cardíaca y el infarto de miocardio.

#### 2.a.- Hipertrofia ventricular izquierda

La capacidad de los fármacos antihipertensivos para disminuir la hipertrofia ventricular izquierda puede resultar decisiva en la mejora del pronóstico del paciente hipertenso. Prácticamente todos los fármacos antihipertensivos han demostrado disminuir la hipertrofia ventricular izquierda si bien los IECA ofrecen un beneficio especial. Aunque el grado de evidencia no es tan alto, existen estudios con ARA II que demuestran su capacidad de reducir la hipertrofia ventricular izquierda.

## 2.b.- Insuficiencia cardíaca

El estudio ELITE se diseñó para analizar comparativamente la seguridad de losartán y captopril en pacientes mayores de 65 años con insuficiencia cardíaca.

Los IECA continúan siendo el tratamiento de elección en la insuficiencia cardíaca. Los ARA II estarían indicados en caso de intolerancia a los IECA. La posible superioridad de la asociación de un IECA y un ARA II con respecto a un IECA no está demostrada y el uso de simultáneo de IECA, ARA II y betabloqueante podría tener un efecto desfavorable.

## 2.c.- Infarto de miocardio

Dos ensayos clínicos están evaluando el efecto de los ARA II tras un infarto de miocardio. El estudio OPTIMAL está comparando losartán y captopril y el VALIANT valsartán, captopril y valsartán asociado a captopril.

## 2.d.- Efectos sobre la enfermedad renal

Los primeros estudios con ARA II indicaron un perfil de actuación renal en la línea de los fármacos IECA: aumento del flujo sanguíneo renal, efecto inicial neutro sobre la filtración glomerular, acción natriúrica y disminución de la excreción urinaria de albúmina. También se verificó la seguridad de los ARA II en pacientes con insuficiencia renal incluso en asociación con fármacos IECA.(2)

**Seguridad:** Los ARA II son una clase de fármacos globalmente bien tolerados. Los efectos adversos más estudiados son los que se consideran característicos de los fármacos IECA: hipotensión, insuficiencia renal e hiperpotasemia, derivados de su mecanismo hemodinámico y del efecto antialdosterónico; tos seca y angioedema, achacados a la acumulación de kininas.(5)

· La hipotensión tras la primera dosis se produce principalmente cuando se administran IECA a pacientes con hipovolemia o con depleción de sal (como los que reciben diuréticos). Se ha descrito que este efecto secundario podría ser menos frecuente con ARA II en probable relación con un inicio de acción más gradual, aunque en el estudio ELITE la incidencia de hipotensión fue similar con losartán y captopril.

· El deterioro agudo o subagudo de función renal causado por los IECA principalmente en casos de estenosis bilateral de arterias renales, de estenosis unilateral en riñón único o de enfermedad vascular renal difusa, sobre todo en pacientes de edad avanzada, también puede presentarse con los ARA II.

· Tanto los IECA como los ARA II pueden causar hiperpotasemia, particularmente cuando se administran con fármacos ahorradores de potasio y en pacientes con insuficiencia renal, aunque se ha descrito en menor medida con los ARA II.

· La tos seca es un efecto adverso de clase frecuente (5-20 %) con los IECA y, en muchas ocasiones, conlleva el abandono del tratamiento. Los ARA II presentan una incidencia de tos similar a la observada con placebo (1,5-3 %) o con otros fármacos antihipertensivos no IECA, incluso en pacientes con antecedentes de tos por IECA, y el porcentaje de abandonos por esta causa es menor.

\* El angioedema es una reacción poco frecuente (0,1-0,5 %) pero grave causada por los IECA. También se ha descrito con los ARA II, aunque la incidencia parece más baja.

· Otros efectos secundarios menos frecuentes, y también descritos con IECA, son las alteraciones del gusto, la hipersalivación (debe descartarse que no sea una forma menor de angioedema), la alteración de pruebas hepáticas (incluida la hepatitis tóxica), rash y leucopenia.

· No se ha establecido la seguridad de los ARA II en niños.

### Precauciones y contraindicaciones:

Los ARA II están contraindicados como los IECA en las siguientes situaciones:

· Embarazo y lactancia.  
· Estenosis bilateral de arterias renales o estenosis unilateral en riñón único.(6)

Al igual que sucede con los IECA, el tratamiento con fármacos ARA II debe observar una serie de precauciones y recomendaciones:

\*Precaución en pacientes con edad superior a 75 años, insuficiencia cardíaca congestiva grave, insuficiencia renal y en pacientes con enfermedad vascular aterosclerótica.

\*Precaución en pacientes con insuficiencia hepática, en pacientes con hipovolemia o con depleción de sal, en pacientes con riesgo de desarrollar hiperpotasemia y en pacientes con antecedentes de angioedema idiopático o secundario a un IECA.

### Interacciones

Los ARA II, como grupo, comparten con los IECA una serie de interacciones con trascendencia clínica:

· Potencian el efecto hipotensor: anestésicos, diuréticos.  
· Antagonizan el efecto hipotensor: analgésicos (con los AINE además se incrementa el riesgo de daño renal).  
· Posibilidad de producir hiperpotasemia con: AINEs (Ketorolaco, etc.), ciclosporina, diuréticos ahorradores de potasio (riesgo de hiperpotasemia grave), sales de potasio y otros medicamentos susceptibles de incrementar los niveles séricos de potasio (ej: heparina).

\* Aumentan las concentraciones plasmáticas de digoxina con telmisartán. Se debe controlar la digoxinemia pues sus niveles pueden elevarse hasta un 20-49% y provocar toxicidad con síntomas de náuseas, vómitos y arritmias.(7)

· Reducen la excreción de litio y aumentan sus concentraciones plasmáticas. Se recomienda un cuidadoso control de los niveles de litio dado que podrían aumentar los niveles y la toxicidad por litio durante la administración concomitante.

### Conclusiones:

· La inhibición farmacológica del SRA constituye una de las claves terapéuticas en la patología cardiovascular y renal, como se ha demostrado mediante el tratamiento IECA.

· Los ARA II son una alternativa en el manejo de la HTA, las enfermedades cardiovasculares y renales, siendo su indicación principal sustituir a los IECA en caso de intolerancia por tos.(8)

· El papel de los ARA II en la insuficiencia cardíaca también está establecido como alternativa a un tratamiento IECA no tolerado. La posible eficacia de la terapia combinada IECA-ARA II no está claramente probada y la triple asociación IECA-ARA II- Betabloqueante podría tener un efecto desfavorable.

· En la nefropatía establecida asociada a la diabetes tipo 2 losartán e ibesartán han demostrado ofrecer un beneficio hasta ahora no demostrado por el tratamiento IECA.

· Los ensayos clínicos en curso irán determinando el papel de los ARA II en el manejo de las distintas facetas del síndrome hipertensivo y del resto de las enfermedades cardiovasculares. La prescripción de un ARA II, como la de cualquier otro fármaco, deberá basarse en la mejor evidencia disponible.

#### ESPECIALIDADES FARMACEUTICAS COMERCIALIZADAS DE ARA II

ARA II	DOSIS INICIO (mg)	DOSIS MANTENIMIENTO (mg/día)	NOMBRE COMERCIAL	PRESENCIA TACION	PVP (EUROS)	DDD	CTD (EUROS)
Losartán	50	50-100 en una o dos tomas	<b>Cozaar</b>	50 mg 28 comp	25,88	50	0,94
Valsartán	80	80-160 en una toma	<b>Diován</b> <b>Kalpres</b> <b>Vals</b>	80 mg 28 caps 160 mg 28 caps	22,66 32,79	80	0,94
Irbesartán	150	150-300 en una toma	<b>Aprovel</b> <b>Karvea</b>	75 mg 28 comp 150 mg 28 comp 300 mg 28 comp	23,34 25,88 34,77	150	0,94
Candesartán	4	8-16 en una o dos tomas	<b>Atacan</b> <b>Parapres</b>	4 mg 14 comp 8 mg 28 comp 16 mg 28 comp	10,90 25,88 29,53	8	0,94
Telmisartán	40	40-80 en una toma	<b>Micardis</b> <b>Pritor</b>	20 mg 28 comp 40 mg 28 comp 80 mg 28 comp	22,66 25,88 29,53	40	0,94
Eprosartán	600	600-800 en una o dos tomas	<b>Navixen</b> <b>Regulaten</b> <b>Tevetens</b>	600 mg 28 comp	25,88	600	0,94

## FÁRMACOS INHIBIDORES DE ENZIMA CONVERTIDORA DE ANGIOTENSINA

IECA Principio activo	Dosis inicio (mg/día)	Dosis mantenimiento (mg/día)	Presentación	DDD(mg)	CTD(euros)
Captopril	25	25-50/12-8 horas	50 mg 60 comp	50	0,29
Enalapril	5	10-20 /24 horas	20 mg 28 comp	10	0,18
			5 mg 60 comp		0,28
Lisinopril	2,5	10-20/24 horas	20 mg 28 comp	10	0,28
			5 mg 60 comp		0,29

( sólo se incluyen los IECA con especialidad farmacéutica genérica (EFG) comercializada y la presentación utilizada para el cálculo del CTD )  
 DDD : Dosis Diaria Definida; PVP : Precio de Venta al Público; CTD : Coste Tratamiento Día (calculado con la DDD)

### BIBLIOGRAFÍA:

- (1).-Laragh JH. Renin-angiotensin-aldosterone system for blood pressure and electrolyte homeostasis and its involvement in hypertension, in congestive heart failure, and in associated cardiovascular damage. *J Hum Hypertens* 1995;9:390.
- (2).-The ACE Inhibitors in Diabetic Nephropathy Trialist Group. Should all patients with type 1 diabetes mellitus and microalbuminuria receive angiotensin-converting enzyme inhibitors. A meta-analysis of individual patient data. *Ann Intern Med* 2001; 134: 370-379.
- (3).-Mimran A, Ribstein J. Angiotensin receptor blockers: pharmacology and clinical significance. *J Am Soc Nephrol* 1999;10:273-277.
- (4).-Kirk JK. Angiotensin II receptor antagonists: their place in

therapy. *Am Fam Physician* 1999;59:3140-3148.

(5).-Anónimo. Nuevos medicamentos comercializados en España (1998). *Panorama Actual Med* 1999; 23(221): 99-118.

(6).-Catálogo de Especialidades Farmacéuticas Año 2000. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos.

(7).-Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. *Arch Intern Med* 1997; 157:2413-2446.

(8).-Kaplan NM. Angiotensin II receptor blockers; will they replace angiotensin-converting enzyme inhibitors in the treatment of hypertension? *J Hum Hypertens* 2000; 14 (Suppl 1): 87-90.

### COMISION DE USO RACIONAL DEL MEDICAMENTO

Bueno Horcajadas A, Carrión Horcajadas JL, Cuenca Toro J, González Sánchez JM, Hermoso Castro LF,  
 López Cuevas I, Martínez Díaz J, Martínez Uriarte J, Sava Garcerán E, , Zafra Jiménez MA.

### GERENCIA DE ATENCION PRIMARIA DEL AREA DE MELILLA

C/ General Polavieja, 47. Melilla - 52005. Tfnos: 952674975-76. NIPO: 352-00-027-5