

## Evidencia con ARA-II

La Angiotensina II es un péptido vasoactivo implicado en la patogénesis de la Hipertensión Arterial, la Insuficiencia Cardíaca Congestiva, la progresión de la Insuficiencia Renal y la Enfermedad Vasculares Arteriosclerótica.

Los Antagonistas de los receptores de la Angiotensina II (**ARA-II**, "sartanes") bloquean de forma selectiva y reversible sólo el receptor  $AT_1$ , a diferencia de los IECAs que además inhiben la degradación de Bradiquininas favoreciendo la liberación de óxido nítrico y prostaglandinas vasoactivas responsables de la "tos". Pero también puede ser una ventaja ya que la bradiquinina tiene efectos vasodilatadores y antitrombóticos.

### HIPERTENSIÓN ARTERIAL

Los ARA-II son tan eficaces en la disminución de la TA como los Antihipertensivos clásicos. **En ningún estudio** sobre su efecto en la morbi-mortalidad cardiovascular se han comparado con IECAs.

En el estudio **LIFE** se comparó *Losartán* con *Atenolol* en 9.000 pacientes con HTA. Hubo menor incidencia de ictus con *Losartán*. Las diferencias no fueron significativas en reducción de mortalidad cardiovascular ni infarto.

En el estudio **SCOPE** se comparó *Candesartán* con placebo en 4.964 ancianos hipertensos. Tras 3-7 años de seguimiento no se encontraron diferencias ni en la incidencia de mortalidad cardiovascular ni en infarto de miocardio, si las hubo en el control de la TA y en la incidencia de ictus no fatal.

En el estudio **VALUE** *Valsartán* se comparó frente a *Amlodipino* en 15.245 pacientes con alto riesgo cardiovascular. Tras 4 años no se encontraron diferencias en la

morbi-mortalidad cardiovascular. Hubo más infartos de miocardio en el grupo de *Valsartán* y más nuevos casos de diabetes en el grupo de *Amlodipino*.

La Sociedad Americana de Hipertensión en el Joint National Committee recomienda como **1ª elección en HTA** un diurético. La Sociedad Europea de Hipertensión matiza que depende del paciente, debido a las alteraciones metabólicas que ocasionan los diuréticos.

### INSUFICIENCIA CARDIACA

El estudio **ELITE** (n=722) fue diseñado para demostrar la tolerabilidad renal de *Losartán* frente a *Captopril* pero no se encontraron diferencias en los niveles de creatinina sérica, sin embargo hubo menor mortalidad total en el grupo de *Losartán*. Este hecho no se confirmó en el estudio **ELITE II** más amplio (n=3.152). No hubo diferencias ni en la mortalidad total ni en la muerte súbita cardíaca.

Teóricamente podría ser beneficiosa la asociación de IECAs con ARA-II. Así se diseñó el estudio **VAL-HEFT** que comparaba *Valsartán* con placebo, más su tratamiento habitual en 5.010 pacientes con IC. La morbi-mortalidad mejoró. No hubo diferencias en la mortalidad total, mientras que al añadir *Valsartán* a pacientes ya tratados con IECAs o betabloqueantes aumentó la mortalidad.

*Candesartán* en el estudio **CHARM** frente a placebo mejoró la mortalidad cardiovascular, en el estudio **RESOLVD** frente a *Enalapril* no se detectaron diferencias significativas.

En un **meta-análisis** de 24 ensayos clínicos (n=38.080) concluye que en pacientes con IC los ARA-II reducen la mortalidad y las hospitalizaciones por IC frente a placebo. **Frente a IECAs no hay diferencias significativas.**

## POSTINFARTO DE MIOCARDIO

En el **estudio OPTIMAAL** se comparó *Losartán* (50mg/día) frente a *Captoprilo*. No se encontraron diferencias significativas en la mortalidad total ni en la recidiva de infarto de miocardio, sin embargo la mortalidad por enfermedad cardiovascular fue mayor en el grupo del ARA-II. Se achacaron los resultados a la baja dosis utilizada de *Losartán*.

En el **VALIANT** se utilizaron *Valsartán*, *Captoprilo* y *Valsartán + Captoprilo* en un estudio multicéntrico, doble ciego, con 14.703 pacientes. La mortalidad por cualquier causa fue similar en los 3 grupos. Con *Valsartán* fue más frecuente la hipotensión y la disfunción renal; con *Captoprilo* la tos y alteraciones del gusto.

## NEFROPATÍA DIABÉTICA

En el **estudio RENAAL** se comparó *Losartán* con placebo, en el **IDNT** *Ibesartán* con *Amlodipino* y en el **IRMA-2** *Ibesartán* frente a placebo. Se produjo menor aumento de la creatinina sérica y de la progresión de la nefropatía con el ARA-II, *no hubo diferencias en la morbi-mortalidad cardiovascular*.

**Hay evidencia de que los IECAs disminuyen la mortalidad total**, los ARA-II no lo han demostrado.

## BIBLIOGRAFÍA

1. ADA. Position statement: Nephropaty in Diabetes. Diabetes Care 2004; 27 (suppl 1): s79-s83.
2. Anónimo. Terapia inicial de la hipertensión. The Medical letter (ed esp) vol XXVI (16):61-3.
3. Brenner BM, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. N Eng J Med 2001; 345: 861-9
4. Cohn JN, et al. Angiotensin receptor blocker valsartan in cronic Herat failure. N Eng J Med 2001; 345:1667-75.
5. Dahlof B, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE). Lancet 2002
6. Dickstein K, et al. Effects of Losartan and Captopril on mortality and morbidity in high-risk patients after acute myocardial infarction: OPTIMAL. Lancet 2002; 360: 752-60.
7. Julios S, et al. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular. VALUE. The lancet 2004; 363: 2022-31.

## CONCLUSIONES

La prescripción creciente de los ARA-II no está relacionada con la **Evidencia disponible de Ensayos Clínicos** en Hipertensión Arterial, Insuficiencia Cardíaca, Postinfarto, Nefropatía Diabética e Ictus.

Por el momento los ARA-II **no han demostrado ventajas a nivel de resultados clínicos sobre los IECAs** en ninguna indicación. Sus efectos adversos aumentan considerablemente al aumentar la dosis.

Por beneficio demostrado, experiencia de uso y coste **en HTA** los IECAs siguen siendo de elección sobre los ARA-II. Estos **son una alternativa** cuando el IECA no se tolere o no llegue a conseguir el objetivo deseado.

Según la Sociedad Europea de Cardiología en pacientes con IC **los ARA-II son una alternativa a los IECAs**, cuando estos no se toleren.

La Asociación Americana de Diabetes sólo recomienda el uso preferente de ARA-II en Diabéticos tipo II con hipertensión, macroalbuminuria e insuficiencia renal (creatinina sérica >1,5 mg/dl). En el resto de situaciones **mantiene de elección a los IECAs salvo intolerancia**.

Un editorial del British Medical Journal indicó que los ARA-II podrían aumentar el riesgo de infarto de miocardio. Con los datos disponibles esto no se ha constatado, pero si es cierto que los ARA-II aún no han demostrado la misma protección cardíaca que los IECAs.

8. Lee VC, et al. Meta-analysis: angiotensin-receptor blockers in chronic heart failure and high-risk acute myocardial infarction. Ann intern Med 2004; 141 (9): 693-704.
9. Pfeffer MA, et al. Effects of Candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: CHARM. Lancet 2003; 362: 772-6.
10. Pfeffer MA, et al. Valsartan, Captopril or Both in Myocardial infarction complicated by Herat Failure. N Engl J Med 2003; 349: 1893-906.
11. SEC. Guías de práctica clínica sobre el diagnóstico y tratamiento de la ICC. Rev Esp Cardiol 2005; 28(9): 1062-1092.
12. Verma S. Angiotensin receptor bloquers and myocardial infarction. BMJ 2004; 329:1248.

COMITÉ DE REDACCIÓN: Comisión Permanente de U.R.M.

**PRESIDENTE:** Fco. De la Torre Pérez. – **VICEPRESIDENTE:** Santiago Chavernas Bustamante. – **SECRETARIA:** Pilar Soler López.  
**VOCALES:** Andrés del Río López del Amo – Francisco Marchante Melero – José Maldonado Alconada – Juan Manuel Cruz Blasco  
 Juan Ros Alcalde – Rafael Hernández Salgado



EDITA:

INSTITUTO NACIONAL DE GESTIÓN SANITARIA – DIRECCIÓN TERRITORIAL DE CEUTA  
 GERENCIA DE ATENCIÓN SANITARIA – Recinto Sur, s/n. – 51001 CEUTA

Depósito Legal: CE 67 – 1999 • ISSN: 1577-6417 • NIPO: 356-06-003-6

