

## Sumario

### EDITORIAL

¿Son necesarios tantos "SARTANES"?

ARA II: EVIDENCIAS Y LUGAR EN TERAPÉUTICA

### ESTUDIO LIFE

### ESTUDIOS EN INSUFICIENCIA CARDIACA

### ESTUDIOS EN NEFROPATÍA DIABÉTICA

### ¿Qué ARA-II?

### ¿IECA o ARA-II?

ALLHAT:  
LAS TIAZIDAS COMO  
TRATAMIENTO DE ELECCIÓN  
EN HIPERTENSIÓN

## EDITORIAL

### ¿Son necesarios tantos "SARTANES"?

**E**n marzo de 1995 nos hacíamos en este mismo boletín INFAC la siguiente pregunta: ¿Son necesarios 10 IECA? Siete años después nos podemos volver a hacer una pregunta similar con un grupo de fármacos relacionados: ¿Son necesarios tantos "sartanes"? Actualmente se encuentran comercializados seis ARA-II. Si bien losartán supuso una innovación terapéutica, en el sentido de presentar un nuevo mecanismo de acción sobre el sistema renina-angiotensina y, por consiguiente, la disminución de la incidencia de tos (que puede ser motivo de abandono del tratamiento con IECA), el resto de ARA II que han ido apareciendo paulatinamente en el mercado no han supuesto ninguna aportación terapéutica sobre losartán. Al hablar de innovación terapéutica nos estamos refiriendo, tal y como ha establecido la International Society of Drug Bulletins (sociedad a la que pertenece este boletín), a la demostración por parte del nuevo tratamiento de un beneficio real para el paciente sobre las opciones previamente existentes (1). Llama la atención que los ARA-II más utilizados en nuestra comunidad sean valsartán y candesartán (casi el 50% del total de ARA II prescritos), mientras losartán representa el 19%, y que, por ejemplo, telmisartán y eprosartán, últimos comercializados y por tanto, con perfiles de seguridad menos establecidos, representen ya el 15% del grupo.

Cuando nos preguntamos si son necesarios tantos ARA II, también nos estamos refiriendo al consumo que de éstos se está haciendo actualmente en nuestro medio. Hasta finales de 2001 no hemos tenido evidencias de que algunos de estos fármacos aporten beneficios sobre la morbimortalidad: sin embargo, su uso ha crecido enormemente desde su comercialización, y en el año 2001 ya representaban el 13% de los antihipertensivos prescritos en la CAPV.

Nos planteamos si realmente está justificado este uso tan masivo que se está haciendo de los ARA-II. Hemos de tener en cuenta que **en las comparaciones directas que se han hecho entre IECA y ARA-II no se ha demostrado beneficio alguno de los ARA-II en la disminución de la morbimortalidad**. Además, aunque el estudio LIFE muestra resultados favorables a losartán en relación con un beta-bloqueante en pacientes de alto riesgo, también el ensayo HOPE demuestra que un IECA reduce la morbimortalidad en pacientes de alto riesgo cardiovascular, independientemente de su efecto sobre la presión arterial: se plantea, así, que quizá el efecto beneficioso se derive del bloqueo del sistema renina-angiotensina, mecanismo común a ambos tipos de fármacos. Por tanto, serían necesarias más comparaciones directas entre IECA y ARA-II, junto con estudios farmacoeconómicos, que establezcan mejor el lugar de los ARA-II en terapéutica.

Lamentablemente, dudamos de que la industria farmacéutica, promotora de la gran mayoría de ensayos clínicos, se decida a realizar este tipo de estudios, ya que muchos de los laboratorios comercializadores de IECA (la mayoría de ellos con la patente caducada o próxima a caducar) tienen en su cartera también un ARA-II.

**1** 1995eko martxoan, INFAC buletinean ere, galdera hauxe egiten genuen: 10 IECA beharrezkoak al dira? Zazpi urte igaro ondoren, antzerako galdera bat egin dezakegu zerikusia duten farmako-talde bati dagokionez: Beharrezkoa al da hainbeste "SARTAN"? Gaur egun, sei ARA-II komertzializatuta daude. Losartan izenekoa berrikuntza terapeutikoa izan zen, zeren eragin-mekanismo berria baizen renina-angiotensinaren sistemarako, eta, ondorioz, eztularen intzidentzia gutxitu egiten zen (IECA-dun tratamenduari uzteko arrazoi izanik); baina merkatuan apurka-apurka agertzen ari den gainerako ARA-IIak ez du egin inolako aportazio terapeutikorik losartanarekiko. International Society of Drug Bulletins delakoak ezarri duena kontuan izanda (buletin hau erakunde horretakoa da), berrikuntza terapeutikoari buruz hitz egiten dugunean esan nahi dugu tratamendu berriak frogatu behar duela onura erreala dela pazientearentzat, ordura arte zeuden beste aukerekin konparatuta (1). Atentziaz ematekoa zera da, gure erkidegoan gehien erabiltzen diren ARA-IIak balsartan eta candesartan direla (preskribitutako ARA-II guztien ia %50); losartan, adibidez, %19a da; eta telmisartan eta eprosartan, honezkerok, %15a dira taldean, eurak izanik komertzializatu diren azkenak eta, ondorioz, segurtasun-profilak gutxi jarrita dituztenak.

Hainbeste ARA-II beharrezkoa den galdetzen dugunean, gaur egun gure inguruan egiten den farmako horien kontsumoaz ere ari gara galdetzen. Izan ere, 2001eko urtearen azkenetara arte, ez dugu izan ebidentziarik farmako horietako batek ere morbimortalitateko onurarik ekarri duenik: hala ere, beren kontsumoa itzel zabaldu da: 2001ean, EHAEan preskribitu ziren antihipertentsiboen %13a zen.

Planteatu behar da, beraz, ea benetan justifikatuta dagoen ARA-II horiek hainbeste eta hainbeste erabiltzea. Kontuan izan behar dugu, gainera, IECAren eta ARA-IIren artean egin diren konparazio zuzenetan, ez dela bat ere frogatu ARA-IIen inongo onurarik morbimortalitate gutxitzerakoan. Bestetik, LIFE ikerlanak losartanaren aldeko emaitzak erakutsi ditu, arrisku handiko pazienteei jarritako beta-blokeatzaileari dagokion aldetik; baina HOPE entseguak ere erakusten du IECA batek morbimortalitatea gutxitzen duela arrisku handiko paziente kardiobaskularretan, presio arterialari efekturik egiten dion kontuan izan barik. Hori horrela, planteatzen dena da ea efektu onuragarria renina-angiotensina delako sistemaren blokeotik datorren, farmako-mota bien mekanismoa komuna da-eta. Beharrezkoa litzateke, beraz, konparazio zuzen gehiago egitea IECAren eta ARA-IIen artean, eta ikerlan farmakoekonomiko gehiago ere bai, argiago erakutsi dezaten zein den ARA-IIen lekua terapeutikoa.

Tamalez, gure susmoa da farmazia-industriak, entsegu klinikorik gehien bultzatzailea izanik, ez duela erabakiko horrelako ikerlanik egiterik, zeren IECAren laborategi komertzializatzaile askok (gehienek patentea iraungita edo iraungitzez dute) ARA-II bat ere badute beren karteran.

## ARA II: EVIDENCIAS Y LUGAR EN TERAPÉUTICA

“La reciente publicación de varios ensayos clínicos de gran tamaño realizados con antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARA-II) ha modificado la evidencia disponible sobre su utilidad en el tratamiento de patologías cardiovasculares y renales, que son objeto de este boletín (ver tabla)”.

### ESTUDIO LIFE

El estudio LIFE, publicado en marzo de 2002, ha sido el primer ensayo clínico aleatorizado que ha mostrado que un ARA-II puede reducir la morbimortalidad cardiovascular en pacientes hipertensos. Se incluyeron 9.193 pacientes con Hipertensión Arterial (HTA) y signos electrocardiográficos de hipertrofia ventricular izquierda (HVI) –y por tanto, población de alto riesgo–, a los que se administró como fármaco de inicio losartán o atenolol, ambos a dosis de 50 mg/día. Para conseguir el objetivo de control de Tensión Arterial (TA), en sucesivos pasos se podía añadir 12,5 mg de hidroclorotiazida, doblar la dosis del fármaco inicial, y por último doblar dosis de hidroclorotiazida o añadir otros fármacos antihipertensivos. Tras más de 4 años de seguimiento, la incidencia global de Infarto Agudo de Miocardio (IAM), Accidente Cerebro Vascular (ACV) y muertes de causa cardiovascular (criterio combinado principal de medida) fue ligeramente inferior en el grupo losartán que en el grupo atenolol. Al analizar por separado los resultados no hubo diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos de tratamiento en la incidencia de IAM ni en la muerte cardiovascular, pero sí en la incidencia de ACV. Losartán fue mejor tolerado que atenolol. Hubo muy pocas diferencias en el control de la TA conseguido en los dos grupos, por lo que los autores sugieren que los beneficios de losartán pueden ser independientes de su efecto sobre la presión arterial (2).

Junto con los resultados del estudio principal se publicaron los obtenidos en el subgrupo de diabéticos (1.195 pacientes, la mayoría con Diabetes Mellitus (DM) tipo 2). En los diabéticos, la reducción de la incidencia global de IAM, ACV y muertes de causa cardiovascular obtenida con losartán fue mayor que la observada en el estudio principal. En este subgrupo disminuye asimismo la mortalidad total (3).

El estudio LIFE es metodológicamente correcto, aunque la aplicación en la práctica de sus resultados tiene varias limitaciones. En primer lugar, sólo se incluye un grupo seleccionado de pacientes de alto riesgo, hipertensos con HVI. **El estudio no justifica, por tanto, la selección de losartán como tratamiento de primera línea en pacientes sin HVI** ya que no se conoce si losartán presentaría alguna ventaja sobre atenolol en estos pacientes. En segundo lugar, la mayoría de los participantes en el estudio necesitaron la adición de hidroclorotiazida para obtener un buen control de la TA (menos del 10% de los pacientes terminaron el estudio con los fármacos en monoterapia), por lo que algunos autores sugieren que los resultados deben interpretarse como la comparación de losartán+hidroclorotiazida frente a atenolol+hidroclorotiazida en vez de una comparación del ARA-II frente al beta-bloqueante (4,5).

*En las comparaciones directas, los ARA-II no son mejores que los IECA en disminuir morbimortalidad.*

Queda también por conocer si losartán es más eficaz que otros antihipertensivos distintos de atenolol. Concretamente, **no hay evidencias sobre si los ARA-II ofrecen alguna ventaja respecto a los IECA en este tipo de pacientes (con HVI)**. En este sentido, contamos con los resultados del estudio HOPE, que encontró que un IECA, ramipril 10 mg, redujo frente a placebo el riesgo combinado de IAM, ACV y muerte cardiovascular en pacientes de alto riesgo, entre los que se encontraban diabéticos con hipertensión como factor de riesgo añadido. Al igual que en el estudio LIFE, la disminución del riesgo fue independiente de la reducción de la presión arterial (6).

**Tampoco hay evidencias sobre si los ARA-II ofrecen ventajas frente a los diuréticos tiazídicos**, cuyo papel como fármacos de primera elección ha quedado reforzado con la publicación de los resultados finales del estudio ALL-HAT (7), que se comentan en otro apartado de este boletín. En este ensayo, realizado en 33.357 hipertensos con otro factor de riesgo cardiovascular añadido, un 21% de los pacientes tenían HVI.

### ESTUDIOS EN INSUFICIENCIA CARDIACA

El tratamiento con IECA se considera la piedra angular en la terapia de la insuficiencia cardiaca congestiva (ICC), como se ha demostrado en múltiples estudios (8). Teóricamente, los ARA-II podrían ser más efectivos, ya que bloquean de manera más completa el sistema renina-angiotensina (SRA). Tras un estudio previo, en el que casualmente se observó un descenso de la mortalidad con losartán vs captopril, se realizó el estudio ELITE-II para comparar captopril con losartán en pacientes mayores de 60 años con ICC. No hubo diferencias significativas en la mortalidad por todas las causas, aunque el riesgo fue algo mayor para losartán. Los mismos autores concluyen que los IECA deben seguir siendo el tratamiento de elección en ICC (9). Un meta-análisis reciente que siguió la metodología Cochrane, confirma estos resultados. En este meta-análisis al evaluar ARA-II frente a placebo en ausencia del IECA, se observó una tendencia favorable al ARA-II en reducir la mortalidad y la hospitalización, pero las diferencias no fueron significativas (10).

Tampoco en pacientes que han sufrido un IAM con signos y/o síntomas de ICC durante la fase aguda se ha podido probar que losartán sea superior a captopril en reducir la mortalidad. En el estudio OPTIMAAL losartán aumentó ligeramente, aunque de forma no significativa, la mortalidad frente a captopril. Además, los autores admiten la posibilidad de que losartán no sea mejor que placebo (no utilizado en el ensayo clínico por razones éticas), debido a que no alcanzó el límite marcado para establecer la no-inferioridad respecto a captopril (11).

ESTUDIO	POBLACIÓN. DISEÑO	RESULTADOS	COMENTARIOS
<b>HTA CON HVI (EN ECG)</b>			
<b>LIFE</b> 2002 ECA (ref 2)	9.193 pacientes (1195 diabéticos); 55-80 años; HTA y signos electrocardiográficos de HVI. Seguimiento medio: 4,8 años Tratamiento escalonado en 2 grupos: - losartán o atenolol 50 mg/día ambos - añadir hidroclorotiazida 12,5 mg en ambos casos - doblar dosis de losartán o atenolol - doblar dosis de hidroclorotiazida o añadir otros anti HTA Resultado principal: combinado de ACV, IAM y muerte cardiovascular	<b>Resultado combinado:</b> Losartán 11% vs atenolol 13%; p=0,021 Análisis por separado de los tres factores: <b>Ictus:</b> losartán 5% vs atenolol 7%; p=0,001. <b>Mortalidad cardiovascular:</b> losartán 4% vs atenolol 5%; p=0,206. <b>IAM:</b> losartán 4% vs atenolol 4%; p= 0,491. Diabetes de nueva aparición: losartán: 6% vs atenolol 8%; p= 0,001.	Menos del 10% de los pacientes terminan en monoterapia  Beneficio independiente de la cifra de PA obtenida.
<b>LIFE</b> SUBGRUPO DIABÉTICOS 2002 ECA (ref 3)	1.195 diabéticos (la mayoría tipo 2), del estudio LIFE. Media de edad 67 años. Seguimiento: 4,7 años. Resultado principal: combinado de ACV, IAM y muerte cardiovascular	<b>Resultado combinado:</b> losartán 18% vs atenolol 23%; p=0,031. Análisis por separado: <b>Ictus:</b> 9% vs 11%; p=0,204. <b>Mortalidad cardiovascular:</b> 6% vs 10%; p=0,028. <b>IAM:</b> 7% vs 8%; p=0,373.	Beneficio independiente de la cifra de PA obtenida
<b>INSUFICIENCIA CARDIACA</b>			
<b>Jong P,</b> 2002 Meta-análisis (ref 10)	12.469 adultos con ICC y terapia estándar. Se compara efecto de ARA-II frente a fármacos control (IECA o placebo) Resultados: - Mortalidad por todas las causas y Hospitalización por ICC.	ARA-II no superiores a IECA o placebo en mortalidad (OR 0,96 (IC95% 0,75-1,23) ni hospitalización (OR 0,86 (IC95% 0,69-1,06)).	
<b>ELITE II</b> 2000 ECA (ref 9)	3.152 pacientes > 60 años con ICC, y terapia estándar. Se les administra además losartán o captopril. Seguimiento medio: 1,5 años. Resultado principal: Mortalidad por todas las causas Resultados secundarios: muerte súbita, parada cardíaca resucitada, hospitalización, efectos adversos	- <b>mortalidad por todas las causas:</b> losartán 17,7% vs captopril 15,9%; p=0,16. En grupo de losartán menos abandonos de tratamiento por efectos adversos (9,7% vs 14,7% p<0,001) o tos (0,3% vs 2,7% p<0,001) que captopril.	
<b>Vai-Heft</b> 2001 ECA (ref 12)	5.010 pacientes >18 años con ICC clase II-IV, en terapia estándar con IECA, diuréticos, beta-bloqueantes y/o digoxina. Seguimiento: 23 meses Se les administra además valsartán o placebo Resultado principal: mortalidad, y combinado de morbimortalidad (parada cardíaca resucitada + hospitalización por IC + administración iv de inotrópicos o vasodilatadores durante > 4 horas sin hospitalización.	-mortalidad: valsartán 19,7% vs placebo 19,4%; p=0,80. -combinado de muerte o morbilidad: 28,8% vs 32,1%; p=0,009. Se debe principalmente a una disminución en las hospitalizaciones por IC en el grupo valsartán (13,8% vs 18,2%; p< 0,001) análisis de subgrupos: En los pacientes que toman IECA+β-bloqueante, valsartán aumenta la mortalidad vs placebo (p=0,009).	Según el análisis realizado por la FDA a partir de datos no publicados, no hay diferencias entre los grupos en el nº de hospitalizaciones por todas las causas. Posibilidad de un efecto negativo de valsartán por un aumento de efectos adversos.
<b>OPTIMAAL</b> 2002 ECA (ref 11)	5.477 pacientes > 50 años con IAM y signos de IC fase aguda. Seguimiento medio: 2,7 años Se compara losartán vs captopril Resultado: mortalidad por todas las causas	-Mortalidad: losartán 18,2% vs captopril 16,4%; p=0,069. No se pudo demostrar que losartán sea mejor que placebo (no satisfizo el criterio preespecificado de no inferioridad)	End points secundarios y terciarios: diferencias significativas en la mortalidad cardiovascular: losartán 15,3% vs captopril 13,3%; p=0,032.
<b>NEFROPATÍA DIABÉTICA</b>			
<b>IRMA-2</b> 2001 ECA (ref 14)	590 pacientes; 30-70 años; con HTA, DM tipo 2 y microalbuminuria, en tratamiento anti HTA. Seguimiento medio: 2 años. Al tratamiento HTA habitual se añade: - Irbesartán 150 mg - Irbesartán 300 mg - placebo Resultado principal: progresión a nefropatía diabética.	Resultado principal -IRB 150 mg vs placebo: RR 0,61 (IC95% 0,34-1,08); p=0,08 -IRB 300 mg vs placebo: RR 0,30 (IC95% 0,14-0,61); p<0,001 (datos no ajustados)	Beneficio independiente de la cifra de PA obtenida
<b>RENAAL</b> 2001 ECA (ref 15)	1.513 pacientes; 31-70 años; con HTA, DM tipo 2 y nefropatía, en tratamiento anti HTA. Seguimiento medio: 3,4 años. Al tratamiento anti HTA habitual se añade: - Losartán 50 ó 100 mg - placebo Resultado principal: combinado de muerte, progresión a fallo renal o duplicación de creatinina sérica Resultado secundario: combinado de morbimortalidad cardiovascular.	-Resultado combinado: Losartán 43,5% vs placebo 47,1%; p=0,02 -Resultado secundario: losartán 32,9% vs placebo 35,2%; p=0,26	
<b>IDNT</b> 2001 ECA (ref 16)	1.715 pacientes; 30-70 años; con HTA, DM tipo 2 y nefropatía, en tratamiento anti HTA. Seguimiento medio: 2,6 años. Al tratamiento anti HTA habitual se añade: - irbesartán (IRB) 300 mg - amiodipino (AML) 10 mg - placebo Resultado principal: combinado de muerte, progresión a fallo renal o duplicación de creatinina sérica Resultado secundario: combinado de morbimortalidad cardiovascular	Resultado combinado: - IRB vs placebo: 32,6% vs 39,0%; p=0,02. - AML vs placebo: 41,1% vs 39,0%; p=0,69. - IRB vs AML: 32,6% vs 41,1%; p=0,006. Resultado secundario: - IRB vs placebo: 23,8% vs 25,3%; p=0,40. - AML vs placebo: 22,6% vs 25,3%; p=0,29. - IRB vs AML: 23,8% vs 22,6%; p= 0,79.	El grupo de AML registró significativamente peores resultados que el de IRB y el placebo en el end point principal, a pesar de que las cifras de presión arterial con IRB y AML fueron similares.

Hay razones teóricas que sugieren que los IECA y los ARA-II podrían ser útiles en combinación, debido por una parte a posibles efectos beneficiosos de los IECA independientes de su acción sobre la angiotensina II, posiblemente relacionados con la bradiquinina, y por otra parte, por el bloqueo más completo del SRA que produce el ARA-II. El estudio Val-Heft se diseñó para probar esta hipótesis. Los pacientes con ICC en tratamiento estándar (IECA, diuréticos, beta-bloqueantes y/o digoxina) se aleatorizaron para recibir de forma añadida valsartán o placebo. Tras un seguimiento medio de 23 meses, no hubo diferencias significativas entre los grupos para el resultado principal de mortalidad por todas las causas. En el resultado combinado de mortalidad y morbilidad hubo diferencias a favor de valsartán debidas principalmente a una reducción en la hospitalización por empeoramiento de la ICC (12). Sin embargo, un análisis más detallado de los datos, realizado por la FDA pero no incluido en la publicación del estudio, muestra que la tasa de hospitalización por todas las causas no presenta diferencias significativas entre ambos grupos de tratamiento; por ello, el informe de dicha agencia evaluadora se plantea la incógnita (por el momento sin aclarar) de si el beneficio obtenido con valsartán en la disminución de las hospitalizaciones por empeoramiento de la ICC quedaría anulado por otros aspectos negativos de seguridad relacionados con el fármaco (13). En los análisis de subgrupos según el tratamiento estándar, se vio que en el 7% de pacientes que no recibía IECA, valsartán reducía significativamente la mortalidad, mientras que en el 32% de pacientes que tomaban IECA y beta-bloqueantes, añadir valsartán aumentaba la mortalidad (12).

Por tanto, **no se puede recomendar el empleo de ARA-II como tratamiento de primera línea en pacientes con ICC, dado que no han demostrado superioridad respecto a los IECA, que continúan siendo el tratamiento de elección.** Es más, según el meta-análisis antes citado, no está claramente establecido que sean superiores a placebo (10). Queda por aclarar el papel de la combinación ARA-II+IECA, mientras que actualmente está muy bien establecido el beneficio obtenido con la combinación IECA+beta-bloqueante (8).

## ESTUDIOS EN NEFROPATÍA DIABÉTICA

Numerosos estudios han demostrado un efecto beneficioso de los IECA en pacientes con nefropatía y DM tipo 1 (tanto en hipertensos como en normotensos) (8). En pacientes con DM tipo 2 no se disponía de datos tan numerosos ni concluyentes. En septiembre de 2001 se publicaron los estudios IRMA-2, IDNT y RENAAL. En el estudio IRMA-2 se compararon irbesartán 300 mg, irbesartán 150 mg y placebo en pacientes diabéticos tipo 2 con microalbuminuria. Irbesartán 300 mg e irbesartán 150 mg en menor medida, disminuyeron la incidencia de progresión a nefropatía (14). En los estudios RENAAL e IDNT, de diseño muy parecido los dos, se compararon losartán e irbesartán, respectivamente, frente a placebo en pacientes diabéticos tipo 2, con hipertensión y nefropatía. El ARA-II disminuyó la incidencia del resultado combinado de muerte, progresión a fallo renal o duplicación de la creatinina sérica basal (considerada un punto surrogado váli-

do de fallo renal). No hubo diferencias significativas en la morbimortalidad cardiovascular (15,16).

¿Cuál es el mayor inconveniente de estos estudios? Hasta ese momento **los IECA eran el tratamiento “patrón de oro” en nefropatía diabética, y los ARA-II no han sido comparados** en estos ensayos frente a los mismos. Numerosos autores creen que un efecto similar al conseguido por los ARA-II se conseguiría también con los IECA y proponen a los dos grupos farmacológicos como tratamiento de primera elección en nefropatía diabética (8,17,18). La American Diabetes Association recomienda utilizar preferentemente un IECA en los pacientes hipertensos con diabetes tipo 1, y un ARA II en los hipertensos con diabetes tipo 2 (19). También en esta patología queda por establecer el posible beneficio del tratamiento combinado con IECA+ARA II.

## ¿Qué ARA-II?

Los ARA-II tienen entre sí algunas diferencias estructurales y farmacocinéticas, como distinta vida media de eliminación, presencia o no de metabolitos activos, etc. Losartán es además uricosúrico. Algunos datos sugieren diferencias en la eficacia antihipertensiva; sin embargo, no se conoce todavía la significación clínica en términos de morbimortalidad de estas diferencias, o si el efecto beneficioso observado en los ensayos clínicos es un efecto de clase (20). Hay en marcha algunos estudios que pueden ayudar a clarificar estos aspectos.

Actualmente el fármaco mejor evaluado, en mayor número de pacientes y mayor número de patologías, es losartán. Irbesartán podría ser una alternativa en pacientes con nefropatía diabética. Valsartán podría considerarse una alternativa en pacientes con ICC que no toleren un IECA, aunque de momento no tiene aprobada esta indicación en España. Actualmente todos los ARA II comercializados están indicados para el tratamiento de la HTA esencial. Losartán e irbesartán están indicados también en el tratamiento de nefropatía en pacientes con HTA, DM tipo 2 y losartán tiene además aprobada la indicación para el tratamiento de IC, en combinación con diuréticos y/o digitales.

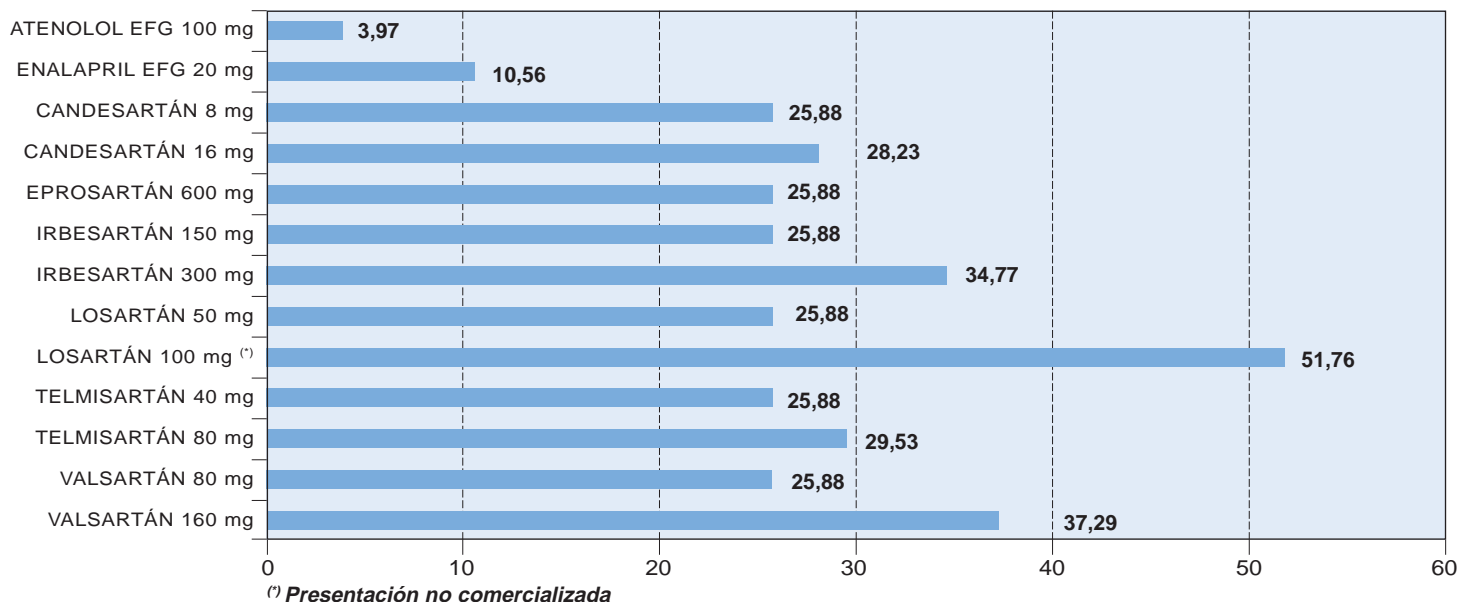
## ¿IECA o ARA-II?

**Hipertensión arterial:** En HTA no complicada, diuréticos tiazídicos y beta-bloqueantes siguen siendo los fármacos de elección. En pacientes diabéticos, un IECA puede ser una buena alternativa. En caso de HVI, en un ensayo clínico losartán ha demostrado superioridad frente a atenolol, especialmente en pacientes diabéticos.

**Insuficiencia cardiaca:** Los IECA deben seguir siendo el tratamiento de primera línea. El ARA-II solamente se justifica en los pacientes con intolerancia a los IECA.

**Nefropatía diabética:** Tanto los IECA como los ARA-II son efectivos en disminuir la progresión de la nefropatía. Para DM tipo 1 hay más estudios con IECA y para DM tipo 2 con ARA-II (losartán, irbesartán).

## COSTE TRATAMIENTO 28 DÍAS PARA DOSIS ESTÁNDAR Y MÁXIMA (€)



### BIBLIOGRAFÍA

- ISDB Declaration on therapeutic advance in the use of medicines. 2001.
- Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE, Julius S, Beevers G, de Faire U et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartán Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002;359:995-1003.
- Lindholm LH, Ibsen H, Dahlöf B, Devereux RB, Beevers G, de Faire U et al. Cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the Losartán Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002;359:1004-10.
- González-Juanatey JR. Más allá de la reducción de las cifras de presión en el tratamiento de la hipertensión arterial. Implicaciones del estudio LIFE. *Rev Esp Cardiol* 2002;55[9]:887-94.
- Hypertension artérielle: quelle place pour les antagonistes de l'angiotensine II? *Rev Prescr* 2002;22[232]:696-698.
- 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.
- The 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.
- Grupo de trabajo sobre Guías de Práctica Clínica de Osakidetza, Osatzen y Eusten. Guía de Práctica Clínica sobre HTA. Subdirección de Atención Primaria. Osakidetza-Servicio Vasco de Salud, (en imprenta). 2002.
- Pitt B, Poole-Wilson PA, Segal R, Martinez FA, Dickstein K, Camm AJ et al. Effect of losartán compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: randomised trial-the Losartán Heart Failure Survival Study ELITE II. *Lancet* 2000; 355:1582-87.
- Jong P, Demers C, McKelvie RS, Liu PP. Angiotensin receptor blockers in heart failure: meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:463-70.
- Dickstein K, Kjeksus J, and the OPTIMAAL Steering Committee, for the OPTIMAAL Study Group. Effects of losartán and captopril on mortality and morbidity in high-risk patients after acute myocardial infarction: the OPTIMAAL randomised trial. *Lancet* 2002;360:752-60.
- Cohn JN, Tognoni G. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartán in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001; 345:1667-75.
- [http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/01/briefing/3793B1\\_03\\_MEDSTAT.pdf](http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/01/briefing/3793B1_03_MEDSTAT.pdf)
- Parving HH, Lehnert H, Bröchner-Mortensen J, Gomis R, Andersen S, Arner P. The effect of irbesartán on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001;345:870-8.
- Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH et al. Effects of losartán on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001;345:861-9.
- Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl T, Pohl MA, Lewis JB et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartán in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001;345:851-60.
- Hutchinson A, McIntosh A, Griffiths CJ, Amiel S, Bilous R, Chaturvedi N et al. Clinical guidelines and evidence review for Type 2 diabetes. Blood pressure management. Sheffield: SCHARR, University of Sheffield; 2002.
- Remuzzi G, Schieppati A, Ruggenti P. Nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2002;346:1145-51.
- American Diabetes Association. Diabetic Nephropathy. *Diabetes Care* 2002;25 (Supl 1): S85-S89.
- Burnier M, Brunner HR. Angiotensin II receptor antagonists. *Lancet* 2000;355:637-45.

Fecha revisión bibliográfica: Diciembre 2002

# ALLHAT: LAS TIAZIDAS COMO TRATAMIENTO DE ELECCIÓN EN HIPERTENSIÓN

En el número de JAMA de 18 de diciembre de 2002 se han publicado los resultados finales del estudio ALLHAT, uno de los más importantes ensayos en terapia antihipertensiva (1). De hecho, el Joint National Committee (JNC) está retrasando la edición de su séptimo informe hasta analizar los resultados de este ensayo (2). ALLHAT es un ensayo clínico de grandes proporciones, financiado por el National Heart, Lung, and Blood Institute (organismo sanitario público estadounidense) que se diseñó para determinar si la morbimortalidad cardiovascular era menor en pacientes hipertensos de alto riesgo tratados con un calcioantagonista, con un IECA, o con un alfa-bloqueante, todos ellos comparados con una tiazida.

La rama del alfa-bloqueante fue suspendida antes de la fecha prevista de finalización debido a un exceso de riesgo de insuficiencia cardiaca en el grupo aleatorizado a doxazosina (ver INFAC vol 8, nº7). En el artículo de JAMA se publican los resultados obtenidos sobre 33.357 hipertensos de grado 1 y 2 (35% de raza negra) mayores de 55 años con un factor de riesgo adicional, a los que se siguió durante 4-8 años. Los pacientes fueron aleatorizados a recibir clortalidona, amlodipino o lisinopril y se evaluó la morbimortalidad coronaria y cardiovascular.

**No hubo diferencias entre los tratamientos en el resultado principal** (combinación de mortalidad coronaria fatal o IAM no fatal). Comparado con clortalidona (tasa a los seis años de 11,5%), el riesgo relativo (RR) para amlodipino fue de 0,98 (IC95% 0,90-1,07) y para lisinopril de 0,99 (IC95% 0,90-1,08) (tasas a los seis años de 11,3% y 11,4% respectivamente).

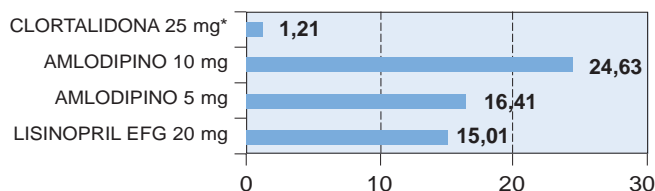
Sin embargo, **lisinopril y amlodipino presentaron un perfil más desfavorable que clortalidona en otros**

**resultados:** amlodipino aumentó significativamente el riesgo de insuficiencia cardiaca [RR 1,38 (IC95% 1,25-1,52)] y lisinopril aumentó el riesgo de ACV [RR 1,15 (IC95% 1,02-1,30)], la morbilidad cardiovascular combinada (mortalidad coronaria, IAM no fatal, ACV, revascularización, ingreso por angor o ICC y vasculopatía periférica) [RR 1,10 (IC95% 1,05-1,16)] e insuficiencia cardiaca [RR 1,19 (IC95% 1,07-1,31)]. Estos resultados desfavorables desaparecen en el subanálisis que excluye a los pacientes de raza negra excepto en el caso de la insuficiencia cardiaca.

Los resultados desfavorables en el resultado de insuficiencia cardiaca son consistentes para los dos fármacos en todos los subgrupos analizados: hombres y mujeres, mayores y menores de 65 años, raza blanca y negra y diabéticos y no diabéticos.

**El estudio ALLHAT concluye que los diuréticos tiazídicos son superiores para prevenir una o más formas de enfermedad cardiovascular y, puesto que son más baratos, deben ser los antihipertensivos de primera elección (1).**

## COSTE TRATAMIENTO 28 DIAS (€)



\* Presentación no comercializada. Cálculo a partir de la presentación de 50 mg.

## BIBLIOGRAFÍA

1. The 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 Treatment. *JAMA* 2002;288:2981-97.
2. Basile JN. Hypertension 2001: How will JNC VII be different from JNC VI? *Southern Med J* 2001;9:889-90.

Galdera, iradokizun edo parte-hartze lanak nori zuzendu / Para consultas, sugerencias y aportaciones dirigirse a: zure komarkako farmazilaria / el farmacéutico de su comarca o CEVIME/MIEZ - Tel. 945 01 92 66 - E-mail: cevime-san@ej-gv.es

Idazkuntza Batzordea / Consejo de Redacción: José Ramón Agirrezabala, Iñigo Aizpuru, Iciar Alfonso, Izaskun Aranzegi, María Armendáriz, Maitte Callén, Aritz Etxeberria, Julia Fernández, Susana Fernández, Iñaki García, Josune Iribar, Juan José Iglesias, Nekane Jaio, Itxasne Lekue, Javier Martínez, Carmela Mozo, Elena Olloquegui, Elena Ruiz de Velasco, Rita Sainz de Rozas, Elena Valverde, Javier Urraca.

ISSN: 1575054-X  
D.L.: BI-587-99



Osakidetza  
Servicio vasco de salud



OSASUN SAILA  
DEPARTAMENTO DE SANIDAD