



Facultad de Veterinaria
Universidad Zaragoza



Trabajo Fin de

Autor/es

Director/es

Facultad de Veterinaria

INDICE

ABREVIATURAS	3
RESUMEN	4
INTRODUCCIÓN	5
JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS	6
METODOLOGÍA	7
REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA:	
INSUFICIENCIA CARDIACA	8
SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA-ALDOSTERONA	8
TRATAMIENTO DE LA ICC CANINA	9
ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES DE LA ANGIOTENSINA II	12
-HISTORIA	12
-MECANISMO DE ACCIÓN	12
-FARMACOCINÉTICA	13
-EFECTOS FARMACOLÓGICOS	14
-EFECTOS ADVERSOS	15
-INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS	15
-INDICACIONES TERAPÉUTICAS	15
PAPEL DE LOS ARA II EN LA ICC	16
ARA II VS IECA	16
- ENSAYOS CLÍNICOS :	
HIPERTENSIÓN ARTERIAL	17
INSUFICIENCIA CARDIACA	18
NEFROPATÍA DIABÉTICA	20
NEFROPATÍA NO DIABÉTICA	23
PACIENTES DE ALTO RIESGO CARDIOVASCULAR	23
CASOS CLÍNICOS CON PROBLEMA DEL USO DE LOS IECA	25
CONCLUSIÓN	26
VALORACIÓN PERSONAL	28
AGRADECIMIENTOS	29
BIBLIOGRAFÍA	30

ABREVIATURAS

ADH: Hormona Antidiurética

ARA II: Antagonistas de los Receptores de la Angiotensina II

ARB: Angiotensin-receptor blocker

ACEi: angiotensin-converting enzyme inhibitor

ECA: Enzima Convertidora de Angiotensina

HTA: Hipertensión Arterial

IECA: Inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina

ICC: Insuficiencia Cardíaca Congestiva

RESUMEN

Uno de los ejes centrales en el tratamiento de la ICC es la inhibición del sistema renina-angiotensina-aldosterona, debido a que su activación resulta perjudicial para el corazón, puesto que produce un aumento de la resistencia, incrementando notablemente el riesgo de fibrosis del miocardio y la aparición de edemas. Es por ello que la inhibición del sistema resulta clave para el tratamiento de la ICC. Actualmente los fármacos utilizados en veterinaria con este fin son los IECA, pero hay situaciones en las que el uso de estos fármacos está desaconsejado, o que tras el inicio del tratamiento aparecen efectos secundarios y hay que retirarlos.

Este trabajo revisa el uso potencial de los ARA II, fármaco que también inhibe el sistema renina-angiotensina, en perros con insuficiencia cardíaca congestiva utilizando para ello el modelo en medicina humana dada la falta de información sobre este tópico en medicina veterinaria. En humana los ARA II son utilizados en el tratamiento de la ICC cuando los pacientes no toleran los IECA. Por ello, uno de los objetivos principales de este trabajo es demostrar la utilidad potencial del uso de los ARA II en las situaciones en que los IECA están desaconsejados o producen efectos adversos en medicina veterinaria.

Tras la revisión podemos concluir que los ARA II no han demostrado diferencias de eficacia respecto a los IECA en la reducción de la morbi-mortalidad en pacientes con insuficiencia cardíaca. Es por ello que los IECA continúan siendo el tratamiento de elección. Los ARA II son una buena alternativa en aquellas situaciones en las que los IECA dan lugar a efectos secundarios. Además, podrían emplearse con cierta precaución en aquellas situaciones en las que el uso de los IECA está desaconsejado, ya que también podrían producir efectos adversos.

SUMMARY

One of the essential issues within the CHF treatment is the inhibition of the renin-angiotensin-aldosterone system due to its activation that might result disastrous for the heart. This because it produces an augmentation of resistance that increments notably the risk of myocardial fibrosis and the appearances of edema. The inhibition system is therefore of very essential importance for the CHF treatment. The medicine used by vets with this objective nowadays is ACEi, but in certain cases these pharmaceuticals are not advised and/or through initial use secondary effects might appear and refrain from use is therefore advisable.

This essay revises the potential use of ARB (a pharmaceutical drug that also inhibits the renin-angiotensin-aldosterone system), for dogs with insufficient cardiac congestion applying the drug according human model due to the lack of information about this topic within the field of veterinarian pharmaceuticals. In the human medical field, ARB is used for a CHF treatment when the patient has intolerance to ACEi. For this reason, one of the principal intentions of this essay is to demonstrate the potential use of ARB in situations where ACEi is not advised or when it produces side effects when used for veterinarian prescription.

After investigating and revising different sources about this topic, we can come to the conclusion that ARB does not show any difference in efficiency in relation to ACEi in its reduction of mortality and morbidity in patients with heart failures. This is the reason why ACEi continues to be preferable. In cases where ACEi produces secondary effects, ARB will be a good alternative. Also, ARB can be utilized (tough with certain precaution, due to possible adverse effects), in those cases where ACEi is being disadvised.

INTRODUCCIÓN

El tratamiento estándar de la ICC en el perro incluye como primera opción el uso de los IECA para inhibir el eje renina-angiotensina-aldosterona, y de hecho cuando revisamos la bibliografía es la única que encontramos a pesar de que en medicina humana los ARA II están bastante descritos como alternativa a los IECA. Solamente en el gato encontramos descrito, y de hecho hay una presentación comercial de un ARA II, para el tratamiento de la insuficiencia renal.

Este trabajo trata sobre el uso potencial de los ARA II como tratamiento en casos de insuficiencia cardíaca congestiva en medicina veterinaria. Los ARA II también actúan inhibiendo dicho eje, por ello se realizará una revisión bibliográfica sobre estos fármacos con el fin de valorar su posible uso en el tratamiento de la ICC canina como alternativa a los IECA, y los supuestos en los cuales los IECA podrían estar desaconsejados.

JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

En el campo de la medicina interna de pequeños animales dentro de la cardiología, la inhibición del sistema renina-angiotensina-aldosterona se realiza con IECA, y su uso está respaldado en todas las publicaciones que hay sobre el consenso de la terapéutica de la ICC en perros. No obstante, como desarrollaremos en este trabajo, hay casos en los que no es aconsejable el uso de IECA en perros; la búsqueda de alternativas a esta situación es lo que nos ha llevado a plantear este trabajo que ha sido realizado con el fin de demostrar que los ARA II pueden ser una buena alternativa en el tratamiento de la ICC canina en aquellas situaciones que los IECA no sean tolerados, planteando los siguientes objetivos:

- Conocer la fisiología del Sistema renina-angiotensina-aldosterona
- Conocer las pautas de tratamiento de la ICC
- Conocer el uso de los ARA II en medicina humana
- Conocer las propiedades farmacológicas de los ARA II
- Comparar los IECA con los ARA II

METODOLOGÍA

1- Revisión bibliográfica: En primer lugar se ha realizado una revisión bibliográfica sobre los ARA II, utilizando para ello libros, bases de datos científicas como el Pubmed, revistas, etc.

2-Selección de la información: Una vez revisada toda la información, se ha procedido a estudiar los casos clínicos recogidos en el hospital clínico veterinario, y en los que el uso de IECA estaba contraindicado.

3-Confeccion del trabajo: Una vez seleccionada toda la información útil para la memoria, el siguiente paso ha sido la confección del trabajo, siguiendo un orden lógico y abordando el tema desde un punto más general hacia un punto más en particular.

REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

INSUFICIENCIA CARDÍACA

La insuficiencia cardíaca es un síndrome clínico en el que el gasto cardíaco es inadecuado para mantener las necesidades de perfusión para el metabolismo tisular y la capacidad de ejercicio está limitada. Puede ser consecuencia de la incapacidad del corazón para enviar sangre correctamente (insuficiencia sistólica) o un llenado ventricular inadecuado (insuficiencia diastólica). La identificación correcta de la causa de la cardiopatía y los mecanismos que conducen a insuficiencia cardíaca permiten al clínico elegir entre el tratamiento adecuado, mejorando de este modo el pronóstico.

Sea cual sea el mecanismo, la ICC se asocia a un descenso de la presión arterial y una activación de los mecanismos compensadores enfocados a restaurar la presión arterial normal ^[1]. A lo largo del tiempo, el exceso de activación de los mecanismos neurohormonales “compensatorios” conduce al síndrome clínico de ICC. Aunque esos mecanismos estimulan la circulación en fases de hipotensión aguda e hipovolemia, su activación permanente acelera más el deterioro de la función cardíaca. Los principales cambios neurohormonales en la insuficiencia cardíaca incluyen el incremento del tono simpático, la atenuación del tono vagal, la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona y la liberación de la hormona antidiurética (ADH-vasopresina). Estos sistemas neurohormonales trabajan independientemente y en común para incrementar el volumen vascular (por la retención de sodio y agua y el incremento de la sed) y el tono vascular. La excesiva retención de líquido da como resultado edema y derrames. La vasoconstricción sistémica mantenida incrementa el trabajo cardíaco, reduciendo el gasto cardíaco y pudiendo exacerbar la regurgitación.

Los efectos de la estimulación simpática (p. ej., aumento de la contractilidad, la frecuencia cardíaca y el retorno venoso) pueden incrementar inicialmente el gasto cardíaco, pero a largo plazo esos efectos van en detrimento del gasto por el incremento de esfuerzo debido a la pos-carga y los requerimientos de oxígeno, contribuyendo a la aparición de lesiones celulares y fibrosis miocárdica, y aumentando la posibilidad de desarrollar arritmias cardíacas.

SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA-ALDOSTERONA

El sistema renina-angiotensina-aldosterona posee efectos a más largo plazo. Mientras la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona siempre sucede antes de que la insuficiencia cardíaca congestiva sea manifiesta, y puede depender de la etiología subyacente, la liberación de renina desde el aparato yuxtaglomerular renal se produce secundariamente a la disminución de la presión de perfusión renal y la disminución de sodio en la mácula densa del túbulo renal distal.

La renina es liberada por los riñones y pasa a la sangre donde ejerce su función como proteasa. Actúa sobre el angiotensinógeno, un péptido producido por el hígado, convirtiéndolo en angiotensina I. Éste se compone de 10 aminoácidos y necesita la acción de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA) para convertirse en angiotensina II.

La angiotensina II tiene varios efectos importantes, incluyendo una potente vasoconstricción y la liberación de aldosterona desde la corteza adrenal. Los efectos adicionales de la angiotensina II incluyen el aumento de la sed y el apetito por la sal, la facilidad de síntesis y liberación de norepinefrina neuronal, el bloqueo de la recaptación de la norepinefrina neuronal, la liberación de vasopresina y el aumento de la secreción de epinefrina adrenal. La producción local de angiotensina II también ocurre en el corazón, los vasos sanguíneos, las glándulas adrenales y otros tejidos. La actividad local afecta a la estructura y la función cardiovascular, realzando los efectos simpaticomiméticos y originando un remodelado tisular que puede incluir hipertrofia, inflamación y fibrosis.

La aldosterona favorece la reabsorción del sodio y del cloro, así como la secreción de potasio e hidrógeno en los túbulos colectores renales, aumentando consecuentemente el volumen vascular debido a la reabsorción de agua acompañante. La elevación en la concentración de aldosterona puede originar hipopotasemia e hipomagnesemia y puede dificultar la función de los barorreceptores. La aldosterona, además se produce localmente dentro del sistema cardiovascular y es un mediador en la inflamación y la fibrosis. Su incremento mantenido puede conducir a un detrimento de la función ventricular y contribuye a un remodelado patológico y a la fibrosis miocárdica.

La hormona antidiurética se libera en el lóbulo posterior de la glándula hipofisaria. Esta hormona produce directamente una vasoconstricción e incluso una reabsorción de agua libre en la nefrona distal. Aunque el aumento de la osmolaridad del plasma o el volumen de sangre disminuido son los estímulos que ayudan a liberar la ADH, la reducida efectividad del volumen circulante y otros estímulos no osmóticos causan una liberación continuada de la misma en los pacientes con insuficiencia cardíaca. Esta liberación constante contribuye al desarrollo, en algunas ocasiones, de una hiponatremia dilucional ^[2].

Este sistema tiene un papel muy importante en la insuficiencia cardíaca ya que la base del tratamiento consiste en su bloqueo mediante la utilización de fármacos. Los fármacos disponibles para éste fin son los IECA o los ARA II.

TRATAMIENTO DE LA ICC CANINA

El ACVIM (American College of Veterinary Internal Medicine) ha publicado unas pautas consensuadas sobre los fármacos a utilizar en el tratamiento de la ICC en función del estadio clínico ^[3]:

Clasificación de los estadios

El nuevo sistema describe cuatro estadios básicos de insuficiencia cardíaca:

- Estadio A: pacientes con un riesgo elevado de desarrollar una insuficiencia cardíaca pero que actualmente no tienen ningún desorden estructural en el corazón.
- Estadio B: pacientes con cardiopatía estructural, pero nunca han manifestado signos clínicos causados por la insuficiencia cardíaca. El estadio B, además, se divide en dos sub-estadios:
 - Estadio B1: pacientes asintomáticos que no presentan evidencias radiográficas ni ecográficas de la remodelación cardíaca en relación a la insuficiencia cardíaca.
 - Estadio B2: pacientes asintomáticos que presentan evidencias radiográficas o ecográficas de la alteración cardíaca.

- Estadio C: pacientes que presentan o han presentado sintomatología asociada a la insuficiencia cardíaca. Dentro de este grupo podemos tener pacientes con insuficiencia aguda que necesiten ingreso hospitalario o pacientes que pueden ser tratados en casa.
- Estadio D: pacientes en la fase terminal con sintomatología causada por la insuficiencia cardíaca crónica. Al igual que en el C, tenemos pacientes que necesitan ser ingresados en el hospital o que pueden ser tratados en casa.

Terapéutica:

- Estadio A: No fármacos
- Estadio B1: No fármacos
- Estadio B2: IECA, β -bloqueantes
- Estadio C (hospital): furosemida, pimobendan, suplementación con oxígeno, IECA (no consensuado)
- Estadio C (casa): furosemida, continuar o empezar con IECA, pimobendan, espirolactona (no consensuado), digoxina (no consensuado).
- Estadio D (hospital): furosemida IV (pacientes sin insuficiencia renal), oxígeno, IECA, pimobendan
- Estadio D (casa): furosemida, IECA, espirolactona, digoxina (no consensuada)

Puede observarse que el uso de los ARA II no está incluido, lo que contrasta con el uso extendido en medicina humana y recientemente incluido en la clínica felina.

Como fármacos de elección para inhibir el sistema renina-angiotensina se utilizan IECA, pero en determinados casos hay algunas contraindicaciones o situaciones que obligan a tomar precauciones para su uso, tales como: hipotensión arterial preexistente, estados hiperreninémicos (la estenosis arterial bilateral de las arterias renales), la diuresis aumentada con hiponatremia, la hiperpotasemia y enfermedad renal significativa preexistente. Los pacientes que tienen depleción de volumen y sobre todo si son hiponatrémicos, tienen predisposición especial a hipotensión arterial con la droga. Los IECA pueden tener efectos perjudiciales sobre la función renal en la insuficiencia cardíaca al disminuir la tasa de filtración glomerular. ^[4] La disfunción renal es más frecuente en pacientes geriátricos, con insuficiencia cardíaca severa y sobre todo en aquellos con enfermedad renal preexistente ^[5].

Además pueden presentar una serie de efectos secundarios ^[6]:

1. Angioedema. Afecta al 0,1-0,2% de los pacientes. Es una reacción adversa grave porque puede ocasionar la muerte debido a insuficiencia respiratoria por obstrucción de las vías respiratorias. Los síntomas pueden aparecer dentro del primer mes de tratamiento, aunque en general lo hacen en las primeras horas tras la primera dosis, y desaparecen horas después de la suspensión del tratamiento. El mecanismo subyacente a este proceso parece implicar la potenciación de los efectos de las cininas.
2. Tos. Esta reacción adversa es, probablemente, la más frecuente y molesta de las producidas por este grupo de fármacos. Su incidencia es del 5-20%. Su aparición es muy variada, ya que puede hacerlo 1 semana o 6 meses después del inicio del tratamiento e incluso 2 años después. La tos se inicia como una sensación de picor en la garganta y es persistente, seca y en raras ocasiones suficientemente intensa para causar el vómito.

Desaparece unos días después de suspender el tratamiento. La acumulación de bradicinina, sustancia P o prostanglandinas en los pulmones parece que es el mecanismo que subyace a esta reacción.

3. Hipotensión. Se observa en pacientes tanto con insuficiencia cardíaca como con hipertensión grave, especialmente los que tienen niveles de renina elevados o depleción de sodio. Esta caída brusca de la presión arterial producida después de la primera dosis puede disminuirse mediante la titulación progresiva del fármaco en los pacientes potencialmente sensibles a este efecto adverso. La causa de la hipotensión parece estar relacionada con una venodilatación anormalmente intensa. La ausencia de una taquicardia refleja sugiere una acción parasimpaticomimética.
4. Insuficiencia renal aguda. Puede ocurrir en pacientes tratados con IECA que padezcan una estenosis bilateral de la arteria renal, en los que el efecto constrictor de la angiotensina II sobre la arteriola eferente ayuda a conservar la filtración glomerular en estas condiciones de disminución de la perfusión renal. Este efecto es reversible y se produce de forma secundaria a una dilatación de la arteriola eferente y, en consecuencia, a la disminución de la tasa de filtración glomerular. Asimismo, esta disminución de la función renal puede observarse en pacientes con insuficiencia cardíaca grave, en los que la perfusión renal bilateral está disminuida. En consecuencia, el tratamiento con este grupo de fármacos se acompaña de un incremento de los niveles plasmáticos de urea y creatinina. En ocasiones, la administración de estos fármacos puede desencadenar un fallo renal agudo o crónico en pacientes con insuficiencia renal preexistente, que incluso puede asociarse a proteinuria.
5. Neutropenia. Es un efecto adverso grave, pero muy poco frecuente (incidencia <0,02%) en pacientes con función renal normal. Su incidencia aumenta en hipertensos con enfermedad vascular del colágeno o en pacientes con insuficiencia renal, en los que la administración conjunta de alopurinol se asocia con la aparición de esta reacción adversa. Generalmente, la neutropenia se detecta en los 3 primeros meses después del inicio del tratamiento.

Se han descrito otros efectos adversos con una incidencia baja, como glucosuria, exantema cutáneo y hepatotoxicidad. Además, su administración durante la gestación puede producir efectos deletéreos sobre el feto.

Debido a estos efectos adversos y a las situaciones mencionadas anteriormente en las que el uso de IECA está desaconsejado, en este trabajo se plantea como alternativa a estos fármacos el uso potencial de los ARA II, ya que actualmente son utilizados en medicina humana pero no en la clínica veterinaria.

Para medicina veterinaria ha salido recientemente un ARA II para el tratamiento de la enfermedad renal crónica en gatos. Está comercializado bajo el nombre de Semintra (Telmisartán). Un estudio clínico efectuado en gatos con enfermedad renal crónica observó una reducción de la proteinuria dentro de los primeros 7 días después del inicio del tratamiento ^[18].

ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES DE LA ANGIOTENSINA II (ARA II)^[6]

Los antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA-II), también llamados bloqueadores del receptor de la angiotensina (BRA), son un grupo de medicamentos que modulan al sistema renina angiotensina aldosterona. Su principal indicación en medicina es en la terapia para la hipertensión arterial, la nefropatía diabética, e insuficiencia cardíaca congestiva.

Historia

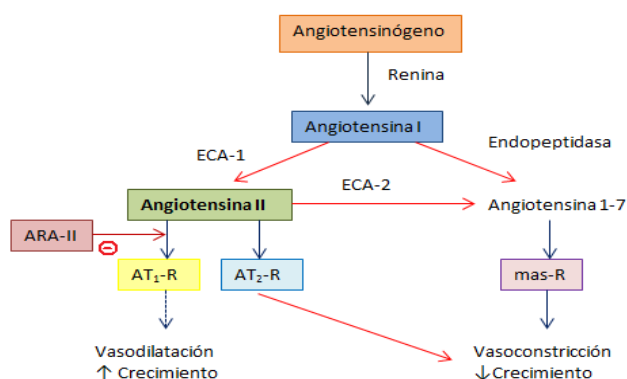
Los intentos por crear antagonistas de los receptores de angiotensina II, útiles en clínica, se remontan a principios del decenio de 1970, y tales intentos iniciales se concentraron en análogos péptidos de angiotensina. La saralasina, 1-sarcosina, 8-isoleucina angiotensina II y otras angiotensinas con sustitución 8 fueron potentes antagonistas de los receptores de angiotensina II, pero no tuvieron utilidad clínica debido a la falta de biodisponibilidad oral y porque todos los antagonistas péptidos de los receptores de la angiotensina II expresaron actividad agonista parcial inaceptable.

Si bien los esfuerzos iniciales por crear antagonistas no péptidos de los receptores de angiotensina no dieron buen resultado, a principios del decenio de 1980 ocurrió un avance importante con la publicación de patentes^[7] de una serie de derivados del ácido imidazol-5-acético que atenuaban las respuestas presoras a la angiotensina II en ratas. Más tarde se encontró que dos de los compuestos descritos en las patentes, el S-8307 y el S-8308, eran antagonistas no péptidos de los receptores de angiotensina II, altamente específicos, aunque muy débiles, que no tenían actividad antagonista parcial^[8,9]. En un ejemplo instructivo de diseño de fármacos, el modelado molecular de esos compuestos guía dio lugar a la hipótesis de que sus estructuras tendrían que extenderse con objeto de imitar de modo más perfecto el farmacóforo de angiotensina II. Por medio de una serie de modificaciones por pasos se creó el losartán, potente antagonista no péptido de los receptores AT₁ activo por vía oral y selectivo^[10]. En 1995, la United States Food and Drug Administration aprobó el losartán para uso clínico.

A día de hoy tenemos 7 antagonistas de los receptores de la angiotensina II disponibles en el mercado (Candesartán, Eprosartán, Irbesartán, Losartán, Olmesartán, Valsartán, Telmisartán).

Mecanismo de acción

El principal mecanismo de acción de los ARA II es el bloqueo de la activación de los receptores tipo 1 de la angiotensina II.



Como consecuencia quedan en cierta medida inhibidas las señales intracelulares relacionadas con el aumento de la concentración de calcio intracelular (proteína Gq, fosfolipasa C, IP₃ y DAG) en las células musculares lisas, corticosuprarrenales y diversos tipos de conducciones neuronales. Asimismo, la vía de señalización intracelular de las MAP-quinasas (proteincinasas activadas por mitógenos) también sufre una disminución de su actividad, que es responsable de los efectos antiproliferativos y reductores del crecimiento celular que producen estos fármacos. En los últimos años se ha destacado otro posible mecanismo de acción de los ARA II que involucra cierta acción antioxidante. Recientemente se ha sugerido que algunos ARA II (telmisartán e irbesartán) pueden estimular los receptores activados por proliferadores de peroxisomas γ , que regulan la expresión génica de numerosos mediadores implicados en el metabolismo lipídico y glucídico y poseen ciertos efectos antiinflamatorios y antioxidantes. Además, los ARA II han mostrado un importante efecto de retardo e inhibición del desarrollo aterosclerótico. Se ha demostrado que los ARA II mejoran la disfunción endotelial asociada a hipertensión, dislipemia y diabetes y disminuyen la producción de especies oxidantes de oxígeno, el número de leucocitos y de factores inflamatorios en la lesión aterosclerótica, contribuyendo a estabilizar la placa de ateroma y también a prevenir la aparición de un proceso trombótico. Todas estas acciones son consecuencia del bloqueo de las acciones derivadas de la activación de los receptores AT₁ sobre los mecanismos y factores implicados en el proceso aterosclerótico y sus complicaciones.

En años recientes ha sido motivo de discusión la participación de los receptores AT₂ en los efectos de los ARA II. Se ha propuesto que, aunque la afinidad de la angiotensina II por dichos receptores es mucho menor que por los AT₁, en presencia de ARA II la angiotensina II podría unirse a los receptores AT₂ y poner en marcha las acciones derivadas de la activación de estos receptores. Como dichas acciones parece que son, en general, opuestas a las de los receptores AT₁, se ha sugerido que parte de las acciones de los ARA II podrían también tener un componente dependiente de los receptores AT₂. Diversos resultados experimentales han puesto de manifiesto que el bloqueo de los receptores AT₂ disminuye los efectos de los antagonistas de los AT₁, como la disminución de la presión arterial, el aumento del flujo sanguíneo renal, de la diuresis y de la natriuresis y la disminución de la hipertrofia vascular en modelos experimentales de hipertensión. La activación de los receptores AT₂ parece estimular la síntesis de óxido nítrico y, con ello, así como la estimulación de la fosfotirosinafosfatasa implicada en la inhibición de la proliferación celular.

Farmacocinética

En la actualidad existen comercializados siete ARA II: candesartán, eprosartán, irbesartán, losartán, olmesartán, telmisartán y valsartán. La biodisponibilidad de los ARA II es variable y oscila entre el 33% para el losartán y el 70% para el irbesartán, aunque su unión a proteínas plasmáticas es en general elevada, alrededor del 90%. Las principales características farmacocinéticas se presentan en la siguiente tabla:

Características farmacocinéticas y dosis recomendada de los ARA II

ARA-II	Concentración plasmática máxima (horas)	Semivida (horas)	Biodisponibilidad (%)	Eliminación renal/biliar (%)	Afectación por insuficiencia renal/hepática	Dosis (mg/día)	Interacción con alimentos
Candesartán	3-4	9	15	33/67	Sí/no	4-16	No
Eprosartán	1-2	5-9	13	36-65	Sí/sí	600-800	Sí
Irbesartán	1,5-2	11-15	60-80	20/80	No/no	150-300	No
Losartán	1-3	2 (6-9)	33	75/25	No/Sí	25/100	Mínima
Olmesartán	1-2	13	26	40/60	No/no	80-320	No
Telmisartán	0,5-1	24	40-60	Biliar	No/sí	40-80	Sí
Valsartán	2-4	6	25	20/80	No/sí	80/160	Sí

Efectos farmacológicos

Los ARA II se dividen en tres grupos: los que bloquean selectivamente los receptores AT₁, los que bloquean los receptores AT₂ y los que antagonizan de manera similar ambos tipos de receptores. Los del segundo tipo se desarrollaron inicialmente con la esperanza de encontrar algún uso terapéutico, pero todavía no se conoce proceso o mecanismo patológico alguno que pueda hacer útil la antagonización de los receptores AT₂, por lo que este tipo de antagonistas persiste como mera herramienta de investigación. Los actuales antagonistas no peptídicos de los receptores AT₁ muestran una afinidad por estos receptores unas 10.000 veces mayor que la que tienen por los receptores AT₂. En cuanto al orden de afinidad por el receptor AT₁, se ha establecido el siguiente: candesartán > irbesartán > telmisartán = valsartán > losartán. Hay que destacar que aunque la unión de estos antagonistas a los receptores AT₁ es de tipo competitivo, la inhibición de las acciones biológicas de estos compuestos es en general insuperable, es decir, que la respuesta máxima a la angiotensina II no puede ser restaurada en presencia de los ARA II independientemente de la concentración de angiotensina II utilizada. El losartán parece que no tiene esta característica *per se*, aunque su metabolito activo EXP 3174 muestra cierto grado de insuperabilidad. Entre los ARA II disponibles hasta el momento, el candesartán es el que demuestra mayor potencia para suprimir la respuesta máxima a la angiotensina II. El mecanismo de insuperabilidad no es conocido, pero podría basarse en la lenta disociación de estos compuestos de los receptores AT₁ o estar relacionado con la internalización del receptor en la célula diana. Sea como fuere, el antagonismo de tipo insuperable ofrece ventajas importantes desde el punto de vista clínico, ya que el bloqueo de las acciones derivadas de la activación del receptor AT₁ persiste incluso cuando aumentan los niveles de la angiotensina II.

Actualmente se conocen bien las características farmacológicas de los ARA II. Estos fármacos han demostrado su capacidad para inhibir de manera selectiva la mayoría de las acciones clásicas de la angiotensina II, como las respuestas presoras a corto y largo plazo, la sed, la liberación de la vasopresina por el hipotálamo, la secreción de aldosterona, la liberación de catecolaminas por la médula suprarrenal, la estimulación de la transmisión adrenérgica, el aumento del tono simpático, la reducción del flujo sanguíneo renal, de la diuresis y de la natriuresis y el crecimiento y la proliferación de diversos tipos celulares. Además, los ARA II han demostrado claramente su capacidad antihipertensiva en modelos experimentales de hipertensión genética, transgénica y renovascular, aunque su efecto reductor de la presión arterial es menor en modelos de sobrecarga de sal y/o mineralocorticoides que cursan con inhibición del sistema renina-angiotensina. Hay que destacar que estas acciones no son

consecuencia de un efecto de los ARA II sobre otros tipos de receptores, ya que son altamente selectivos, y se ha demostrado que no son capaces de desplazar a ligandos que se unen a canales de calcio, receptores adrenérgicos, muscarínicos, dopaminérgicos, serotoninérgicos, opioides, histaminérgicos, de vasopresina, de mineralcorticoides, etc.

Efectos adversos

Numerosos estudios clínicos han demostrado que los ARA II presentan efectos adversos similares a los del placebo y, por ello, la incidencia de interrupción de los tratamientos con estos fármacos debidos a efectos adversos es mínima. A diferencia de los IECA, los ARA II no provocan tos, y la incidencia de edema angioneurótico es también menor que con aquéllos. De manera similar a los IECA, los ARA II tienen potenciales efectos patológicos diversos sobre el desarrollo fetal, por lo que no se deben utilizar durante la gestación. Asimismo, en los pacientes en que la presión arterial o la función renal son altamente dependiente de la actividad del sistema renina-angiotensina los ARA II deben emplearse con cierta precaución, puesto que podrían producir hipotensión y oliguria, azoemia e insuficiencia renal aguda. Hay que señalar que los ARA II pueden ocasionar hiperpotasemia en pacientes con nefropatía o en pacientes que toman complementos de potasio o diuréticos ahorradores de potasio.

Interacciones farmacológicas

Algunos fármacos antihipertensivos podrían, teóricamente, potenciar los efectos hipotensores de los ARA II, en concreto, el tratamiento previo con dosis elevadas de diuréticos podría causar depleción de volumen y riesgo de hipotensión al iniciar el tratamiento con ARA II. Sin embargo, en general no se han observado interacciones de los ARA II con bloqueantes β , bloqueantes de los canales de calcio de acción prolongada y diuréticos tiacídicos o del asa.

Teniendo en cuenta la experiencia con otros fármacos que actúan sobre el sistema renina-angiotensina, el uso concomitante de diuréticos ahorradores de potasio, complementos de potasio, sustitutos de la sal que contengan este elemento u otros medicamentos capaces de incrementar sus niveles séricos (heparina, etc.) puede producir elevaciones del potasio sérico, por lo que deben emplearse con precaución y monitorizar a menudo los niveles séricos de potasio.

Asimismo, durante la administración concomitante de litio e IECA se han descrito incrementos reversibles en las concentraciones séricas de litio incluso efectos tóxicos. Sin embargo, aunque este aspecto no se ha observado con ARA II, no se puede excluir la posibilidad de un efecto similar, por lo que, durante la administración concomitante, se recomienda realizar un control riguroso de los niveles séricos de litio.

En algunos casos se ha constatado un aumento de las concentraciones medias de digoxina plasmática tras la administración conjunta de las dosis habituales de ARA II, por lo que debe considerarse la monitorización de los niveles de digoxina plasmática.

No se han descrito interacciones farmacológicas clínicamente significativas con los siguientes fármacos: cimetidina, ranitidina, warfarina, indometacina, glibenclamida, ketoconazol y fluconazol.

Indicaciones terapéuticas

Los ARA II fueron aprobados inicialmente para el tratamiento de la hipertensión arterial. Su eficacia antihipertensiva es similar a la de otros fármacos con la misma indicación, pero hay que destacar que los efectos adversos son menores con estos antagonistas que con otros fármacos antihipertensivos. Asimismo, existen combinaciones en dosis fija de ARA II con hidroclorotiacida (12,5mg) que han demostrado una gran eficacia antihipertensiva. Además del tratamiento de la hipertensión arterial, los ARA II están indicados por lo general junto con

otros fármacos en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca, la enfermedad renal en pacientes con diabetes de tipo 2 con proteinuria e hipertensión, la prevención de accidentes cerebrovasculares en pacientes hipertensos, la hipertrofia del ventrículo izquierdo y el infarto de miocardio.

Diversos estudios han revelado que los ARA II son capaces de reducir la morbilidad y la mortalidad cardiovasculares en situaciones de hipertensión, diabetes e insuficiencia cardíaca. Dichos efectos son, en general, superiores a los demostrados por los bloqueantes β y similares a los demostrados por los IECA. Asimismo, los ARA II se han demostrado eficaces en la reducción de la hipertrofia ventricular izquierda y en la mejora de la función renal, como indican sus efectos beneficiosos sobre la concentración plasmática de creatinina y sobre la proteinuria en pacientes hipertensos y con nefropatía diabética.

PAPEL DE LOS ARA II EN LA ICC

En los últimos años, el tratamiento de la insuficiencia cardíaca con IECA ha emergido como una opción terapéutica pues al suprimir la angiotensina II provocan efectos hemodinámicos que facilitan la excreción renal de sodio. La inhibición del sistema renina-angiotensina reduce la mortalidad cardiovascular, la incidencia de reinfarcto y retrasa el inicio o reaparición de insuficiencia cardíaca congestiva y aumenta la supervivencia de los pacientes con cuadros de insuficiencia cardíaca congestiva.^[11] En fases precoces de disfunción ventricular izquierda, los IECA han resultado eficaces pese a que el sistema renina-angiotensina sistémico no esté activado lo cual implica una sobreactividad de los sistemas renina-angiotensina hísticos y existen evidencias de que en fases precoces de la insuficiencia cardíaca congestiva el sistema renina-angiotensina renal y cardíaco hísticos están incrementados en su expresión^[12,13]. Se ha puesto de relieve que en el ventrículo existe una alta proporción de quinasa capaz de sintetizar angiotensina II por vía no ECA, que además aumenta su expresión en la insuficiencia cardíaca congestiva y en el infarto del miocardio. La experiencia clínica con el losartán en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva sugiere que la dosis única o múltiple produce una vasodilatación dosis dependiente en pacientes con clase funcional II-IV^[14].

Si la síntesis de angiotensina de tejidos (ventricular) por vía no ECA es fisiopatológicamente importante, entonces el bloqueo del sistema renina-angiotensina con ARA II puede proporcionar ventajas adicionales en relación a los IECA.

La buena tolerancia de estos fármacos puede permitir una amplia aplicación clínica, especialmente en los pacientes con indicación de inhibición del sistema renina-angiotensina, pero que no toleran los IECA. El bloqueo completo sobre el efecto final de la angiotensina II puede permitir una inhibición más completa del sistema renina-angiotensina, especialmente en situaciones como la lesión valvular por angioplastia o en la disfunción ventricular izquierda, donde los ARA II pueden ser superiores a los IECA.

Actualmente, en medicina humana, la terapéutica de los IECA en la ICC está reservada para aquellos pacientes que no toleren los IECA.

ARA II vs IECA

Un aspecto que surgió desde la aparición de los ARA II fue su similitud en cuanto a acciones y eficacia terapéutica con los IECA. Es evidente que aunque los dos tipos de fármacos inhiben las acciones del sistema renina-angiotensina, tienen mecanismos de acción diferentes. Los ARA II bloquean la unión de la angiotensina II a los receptores AT_1 y los IECA inhiben la conversión de

angiotensina I en angiotensina II. Los IECA disminuyen la producción de la angiotensina II exclusivamente por esta vía enzimática, mientras que los ARA II bloquean las acciones de la angiotensina II procedente de esta ruta o de otras actividades enzimáticas. El bloqueo de los receptores AT₁ conlleva una activación indirecta de los receptores AT₂, mientras que la inhibición de la ECA supone, además, una disminución de la degradación de las cininas, que a largo plazo desempeña un papel principal en las acciones de estos fármacos. Los ARA II estimulan la liberación de renina y aumentan los niveles plasmáticos de angiotensina II; sin embargo, los IECA no estimulan la liberación de renina y aumentan las concentraciones de angiotensina II en mucha menor proporción. Los IECA incrementan la angiotensina 1-7, que ejerce acciones opuestas a las de la angiotensina II, mientras que los ARA II aumentan en menor medida dicha angiotensina. Por lo tanto, es clara la diferencia entre ambos tipos de fármacos, aunque todavía no se ha demostrado que estas diferencias farmacológicas den lugar a diferentes resultados terapéuticos.

¿Qué dicen los ensayos clínicos?

A continuación se resumen los principales resultados de los ensayos clínicos realizados con los ARA II junto con los IECA en las mismas indicaciones.

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.

a) 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 similar ^[19].
- 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 plazo ^[20].
- 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 arterial ^[21].

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 cardiovasculares ^[22,23], 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 betabloqueantes ^[24]. 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 ^[25] 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 ^[26]: no se encontraron diferencias entre valsartán y amlodipino en la reducción de la morbilidad y mortalidad cardíaca. 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 ^[27]: 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 ^[28]: 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 fatal ^[29].

b) 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 ^[23,24]. 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 calcio ^[30,31]. 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.

2. Insuficiencia cardíaca

2.1 Insuficiencia cardíaca 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 cardíaca. 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.

a) 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 cardiaca gracias, fundamentalmente, a la reducción de hospitalizaciones ^[32,33].

- 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 cardiaca ^[34].

- Añadir irbesartán a la terapia habitual no aporta beneficios en pacientes con fracción de eyección conservada (FE >40%) ^[35].

- En el ensayo clínico ELITE II realizado en pacientes ancianos con insuficiencia cardiaca y FE≤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 tolerado ^[36].

- 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 cardiaca ^[37].

- En un ensayo clínico recientemente publicado ^[38] 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.

b) 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 reducida ^[39,40].

c) 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 muerte ^[41].

- 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≤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 adversos ^[42].

- La combinación de IECA y ARA-II se acompaña de un incremento importante de abandonos de tratamiento y de efectos adversos fundamentalmente hipotensión sintomática, hiperkaliemia y empeoramiento de la función renal ^[43,44].

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.

a) **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 cardíaco ^[45,46].

b) **Evidencias con los IECA en monoterapia**

- Los IECA (captopril, ramipril, trandolapril) han demostrado reducir la mortalidad en pacientes post-infartados con disfunción sistólica ^[47,48].

c) **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 adversos ^[46].

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 ^[49,50].

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 arterial ^[49]. 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 orina ^[49], 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 total ^[51] y los eventos cardiovasculares en pacientes diabéticos tipo 2 con nefropatía diabética ^[51,52].

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

a) Evidencias con los IECA

- Una revisión sistemática ^[53] 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.

b) 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 microalbuminuria ^[54].
- Un ensayo clínico ^[55] 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

a) 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 irbesartán ^[56].
- 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 nefropatía ^[57,58].
- En otro estudio comparativo valsartán fue superior a amlodipino en la reducción de la albuminuria ^[59], pero valsartán no tiene esta indicación aprobada.
- Distintos metaanálisis han mostrado que los ARA-II incrementan la probabilidad de regresión de microalbuminuria a normoalbuminuria ^[51], reducen la progresión de micro a macroalbuminuria y disminuyen la albuminuria ^[60,61] en pacientes diabéticos.

b) 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 hipertensos ^[51] y sin que se hayan encontrado diferencias con diuréticos, antagonistas del calcio y betabloqueantes ^[31,62,63].
- Al igual que con los ARA-II, distintos metaanálisis con los IECA han mostrado que incrementan la probabilidad de regresión de microalbuminuria a no albuminuria ^[51], reducen la progresión de micro a macroalbuminuria y disminuyen la albuminuria ^[60,61] en pacientes diabéticos tipo 1 ó 2, normotensos o hipertensos.

c) 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 solo ^[64]. 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 duración ^[65] 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 ^[51,60]. 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 diabética ^[51].

a) Evidencias con los ARA-II en monoterapia

Se han realizado dos grandes estudios que han consolidado el lugar en terapéutica de los ARA-II ^[66,67]. 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 RENAAL ^[66] 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 IDNT ^[67] 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 cardiovascular ^[68].

b) 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 placebo ^[51].

- 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 plazo ^[60].

c) 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 separado ^[60].

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 diabética ^[69].
- 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 diálisis ^[70].

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 ONTARGET ^[71] 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 IECA ^[72], 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 cardiovasculares ^[73].
- En el ensayo clínico VALUE ^[26] 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.

a) Evidencias con los IECA en monoterapia

- En el ensayo clínico HOPE ^[74] 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 ADVANCE ^[75] 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 ONTARGET ^[76] 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 diálisis ^[77].

CASOS CLÍNICOS CON PROBLEMAS DEL USO DE LOS IECA

Cuando revisamos los casos clínicos tratados en el servicio de cardiología en el Hospital Clínico Veterinario, separando aquellos en los que hubo que suspender la administración de IECA, nos encontramos básicamente con dos situaciones:

- Animales en los que el uso de IECA produce un aumento de la uremia. La mayor parte de los casos que hemos recogido son animales que se envían al servicio porque se les ha detectado soplo cardíaco en la evaluación pre-anestésica, y en la que habiendo hecho la bioquímica clínica no se encuentran signos de uremia previos. Una vez evaluada la insuficiencia cardíaca en los pacientes se pone como primer tratamiento un IECA, y al cabo de unas semanas se repite la bioquímica en la pre-anestesia y el animal presenta uremia. Esta situación supone en algunos casos abortar la intervención ante el aumento de los riesgos que tiene la anestesia de estos pacientes al presentar uremia.
- Animales en los que el uso de los IECA presentan efectos secundarios diferentes al anterior.

Ante estas situaciones en las que el animal necesita la inhibición del sistema renina-angiotensina-aldosterona, pero no podemos utilizar los IECA debido a las complicaciones que han aparecido, los ARA II son una buena alternativa; de hecho nosotros lo estamos utilizando en clínica, observando que se recupera la uremia, y se revierten los signos de insuficiencia cardíaca en caso de que los haya.

CONCLUSIÓN

La evidencia demuestra que los ARA II tienen utilidad en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca, la hipertensión y como renoprotectores en caso de enfermedad renal crónica relacionada con proteinuria patológica y el seguimiento post infarto agudo de miocardio.

En base a los datos aportados por los estudios en insuficiencia cardíaca o en situaciones de disfunción ventricular, cuando los ARA II se han comparado con los IECA no han sido mejores en ninguna de las variables en términos de morbi-mortalidad. Es por esto que los IECA continúan siendo el fármaco de elección en medicina humana, y los ARA II están reservados para aquellos pacientes con indicación de inhibición del sistema renina angiotensina, pero que no toleran los IECA. Además económicamente son más baratos los IECA que los ARA II.

En este trabajo se planteó la posibilidad de utilizar un ARA II en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca congestiva canina como alternativa a un IECA en las situaciones en que éste fármaco estuviera desaconsejado o tras la aparición de efectos adversos tras su uso. Después de la revisión realizada y los resultados observados en los casos en los que hemos probado los ARA II podemos concluir:

- Que los ARA II son una buena alternativa en aquellos pacientes que presentan efectos secundarios a los IECA, y que requieren bloquear el sistema renina-angiotensina.
- Que los ARA II pueden utilizarse con cierta precaución en situaciones en los IECA están desaconsejados, como los casos en los que la presión arterial o función renal son altamente dependientes del sistema renina-angiotensina.
- Que aunque hay estudios que demuestran que los ARA II pueden reducir el nivel de uremia en algunos casos de insuficiencia renal, hay otros que indican que los ARA II no son superiores a los IECA para proteger al paciente de la evolución de una insuficiencia renal que puede aparecer en el curso del tratamiento de una ICC con IECA.
- Que, a pesar de la conclusión anterior, en nuestro caso, cuando hemos utilizado los ARA II para sustituir los IECA en caso de aparición de insuficiencia renal, la respuesta ha sido positiva, mejorando los indicadores de insuficiencia renal. En todos los casos el tratamiento conviene iniciarlo con dosis crecientes monitorizando la respuesta a corto plazo.

CONCLUSION

It has been proven that ARB can be used to treat heart failure, hypertension, medical precautions in cases of chronic kidney disease in relation to pathological proteinuria and the follow up process after an acute myocardial post infarct .

Based upon the revised reports and studies about heart failure, ARB was found not superior in comparison with ACEi in terms of morbidity and mortality. Therefore ACEi remains being the pharmaceutical preference for human medicine. ARB is reserved for those patients indicated with inhibitions to renin-angiotensin system but with intolerance to ACEi. Besides this, ACEi is much more economical than ARB.

In this essay we assume the possibility of utilizing ARB for the treatment of canine congestive heart failure as an alternative to ACEi in situations where this pharmaceutical drug is not advised or in cases of secondary side effects after consumption. After thorough revisions and investigations, applying tests and observing the results we have come to the following conclusion:

- ARB is a good alternative for those patients who suffer from secondary side effects using ACEi and need to inhibit renin-angiotensin system.
- ARB can be used with precaution where ACEi is not advised. For example in cases where the arterial pressure or/and kidney functions are highly dependent of the renin-angiotensin system.
- Although there are studies that have proven ARB to be a reducer of uremia levels in cases of renal insufficiency, there are also studies that proof ARB not being superior to ACEi to protect the patient from evolving a renal insufficiency that could manifest during the course of a congestive heart failure treatment with ACEi.
- Even considering previous conclusions, our experience is that we have used ARB to substitute ACEi when renal-insufficiency appeared and the results came out positive. It is convenient to initiate the treatment with gradual doses monitoring the reaction at short terms.

VALORACIÓN PERSONAL

El Trabajo Final de Grado me ha servido para reforzar mis conocimientos en el campo de la cardiología, especialmente los relacionados con la ICC.

Además he aprendido a utilizar herramientas de búsqueda de calidad científica, que nunca antes había utilizado y creo que me pueden ser de gran ayuda para mi futuro laboral.

Me doy por satisfecho con el trabajo realizado, he sabido administrar bien el tiempo, realizándolo durante todo el curso académico.

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, quiero agradecer a mi tutor del Trabajo Final de Grado Manuel Gascón su gran ayuda y paciencia en la realización del trabajo.

En segundo lugar quiero nombrar a Eliot Mota, que me ha ayudado a traducir y entender los artículos científicos escritos en inglés.

Finalmente, agradecer a toda mi familia el apoyo mostrado durante los últimos cinco años, que sin ellos no me hubiese podido permitir el lujo de realizar esta carrera.

BIBLIOGRAFIA

1. Autran de Morais, H. y Saretta Schwartz, D. (2006). "Fisiología de la insuficiencia cardíaca" en Ettinger, S.J. y Feldman, E.C. Tratado de Medicina Interna Veterinaria. Madrid: Elsevier España SA. Sexta edición, vol. 2, p.939-940
2. Nelson, R.W. y Guillermo Couto, C. (2010). "Tratamiento de la insuficiencia cardíaca" en Nelson, R.W. y Guillermo Couto, C. Medicina interna de pequeños animales" Barcelona. Elsevier España SA. Cuarta edición.
3. C. Atkins, J. Bonagura, S. Ettinger, P. Fox, S. Gordon, J. Haggstrom, R. Hamlin, B. Keene (Chair), V. Luis-Fuentes, and R. Stepien. (2009.) Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Canine chronic Valvular Heart Disease. American College of Veterinary Internal Medicine. 23:1142-1150.
4. Opie LH.: Fundamental role of angiotensin-converting enzyme inhibitors in the management of congestive heart failure. Am J Cardiol 1995;75:3F-6F
5. Cleland JGF.: Angiotensin II receptor antagonists for heart failure: do we need them?. In Heart Failure in Clinical Practice. Edited by John JV McMurray and John JV Cleland. Ed. Martin Dunitz Ltd, London, UK, 1996
6. Lahera, V., P López-Jaramillo y Cachofeiro, V. (2008). "Fármacos que actúan sobre el sistema renina-angiotensina" en Lorenzo, P., Moreno, A., Lizasoain, I., Leza, J.C., Moro, M.A. y Portolés, A. Velázquez Farmacología Básica y Clínica. Madrid: Editorial Médica Panamericana, S. A. 18ª edición.
7. Furakawa, Y., Kishimoto, S., and Nishikawa, K. Hypotensive imidazole derivatives and hypotensive imidazole-5-acetic acid derivatives. Patents issued to Takeda Chemical Industries Ltd. on July 20, 1982, and October 19, 1982, respectively. U.S. Patents 4,340,598 and 4,355,040, Japan, Osaka, 1982.
8. Wong, P.C., Chiu, A.T., Price, W.A., Thoolen, M.J.M.C., Carini, D.J., Johnson, A.L., Taber, R.I. and Timmermans, P.B.M.W.M. Non-peptide angiotensin II receptor antagonists: I. Pharmacological characterization of 2-n-butyl-4-chloro-1-(2-chlorobenzyl)imidazole-5-acetic acid, sodium salt (S-8307). J. Pharmacol. Exp. Ther., 1988.
9. Chiu, A.T., Wong, P.C., Price, W.A., Thoolen, M.J.M.C., Carini, D.J., Johnson, A.L., Taber, R.I. and Timmermans, P.B.M.W.M. Non-peptide angiotensin II receptor antagonists: II. Pharmacology of S-8308. Eur. J. Pharmacol., 1988, 157:13-21.
10. Timmermans, P.B.M.W., Wong, P.C., Chiu, A.T., Herblin, W.F., Benfield, P., Carini, D.J., Lee, R.J., Wexler, R.R., Saye, J.A.M., and Smith, R.D. Angiotensin II receptors and angiotensin II receptor antagonists. Pharmacol. Rev. 1993, 45:205-251.
11. Johnston CL, Fabris B, Yoshida K. The cardiac renin angiotensin system in heart failure. Am Heart J. 1993;126:756-60.
12. Schunker H. Evidence for tissue specific activation of renal angiotensinogen on RNA expression in chronic stable experimental heart failure. J Clin Invest 1992;90:1523-9.
13. Hirsh AT. Tissue-specific activation of cardiac angiotensin enzyme in experimental heart failure. Circ Res 1991;69:475-82.
14. Sweet CS, Rucinska EJ. Losartan in heart failure: preclinical experiences and initial clinical outcomes. Eur Heart J 1994;15(suppl) (en prensa).

15. Gansevoort RT, De Zeeuw D, De Jong PE. Is the antiproteinuric effect of ACE inhibition mediated by interference in the renin-angiotensin system? *Kidney Int* 1994;45:861-7.
16. Praga M. Long-term beneficial effects of angiotensin-converting enzyme inhibition in patients with nephrotic proteinuria. *Am J Kidney Dis* 1992;20:240-8.
17. Anderson S, Jung FE, Ingelfinger JR. Renal renin-angiotensin system in diabetes: functional, immunohistochemical, and molecular biological correlations. *Am J Physiol* 1993;34:F477-6.
18. http://www.farmaciveterinaria.es/index.php?main_page=product_info&products_id=1896
19. 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.
20. 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.
21. 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.).
22. 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.
23. 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
24. 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>. (Traducida de The Cochrane Library, 2009 Issue 3 Art nº CD001841. Chichester, Uk: Jonh Wiley & Sons, Ltd.)
25. 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.
26. 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.
27. 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.

28. 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.
29. 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.
30. 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.
31. 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.
32. 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.
33. 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.
34. 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.
35. 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.
36. 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.
37. 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.
38. 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.
39. 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.
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, Krumholz 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. 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.
49. 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/CG073fullguideline.
50. Diagnosis and management of chronic kidney disease. A national clinical guideline. SIGN clinical guideline 103 (2008). Disponible en: www.sign.ac.uk.
51. 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.)
52. 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.
53. 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>.

- software.com. (Traducida de The Cochrane Library, 2008 Issue 3. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
54. 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.
 55. 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
 56. 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.
 57. 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.
 58. 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.
 59. 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.
 60. 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.
 61. 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.
 62. 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.
 63. 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
 64. 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.
 65. 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.
 66. 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.
 67. 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.

68. 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.
69. 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.
70. 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.
71. 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.
72. 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
73. 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.
74. 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.
75. 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.
76. 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.
77. 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.