

# BOLETIN INFORMATIVO FARMACOTERAPEUTICO



Area de Atención Primaria de Melilla  
Centro de Información del Medicamento

Vol. I Nº 14 AÑO 2006

## ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR DE ANGIOTENSINA II

### INTRODUCCIÓN

El sistema renina-angiotensina (SRA) es una cascada bioenzimática que desempeña un papel importante en la regulación de la presión arterial -PA- y en la homeostasis hidrosalina. La angiotensina-II (A-II) es un péptido vasoactivo formado en el SRA, que interacciona con al menos 2 tipos de receptores específicos denominados receptores tipo 1 (AT<sub>1</sub>) y tipo 2 (AT<sub>2</sub>)<sup>1,2</sup>.

En *condiciones patológicas*, la activación del SRA, y el aumento de A-II, participan en la génesis y progresión de procesos cardiovasculares tales como hipertensión arterial (HTA), hipertrofia cardíaca, remodelado cardiovascular, nefropatía diabética (ND), cardiopatía isquémica o insuficiencia cardíaca (IC) y renal<sup>1,2</sup>.

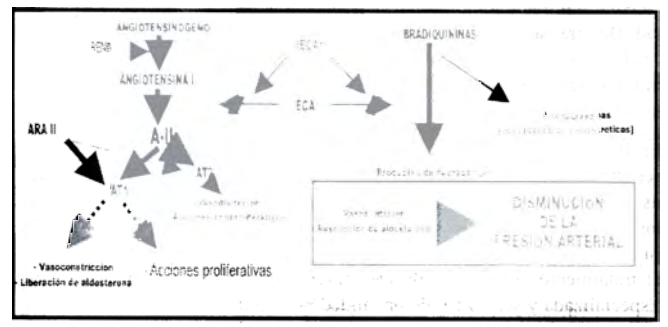
De ahí que en 1996 se iniciara la comercialización de los Antagonistas del Receptor de la Angiotensina II (ARA II), un grupo farmacológico que actúa bloqueando, la unión de la A-II a los receptores AT<sub>1</sub><sup>1</sup>. Se lanzaron al mercado con la indicación inicial del tratamiento de la HTA, a la que más tarde se unieron otras y, además, con ventajas teóricas frente otros antihipertensivos.

En la actualidad, los ARA II autorizados y comercializados en nuestro país son siete: candesartán, eprosartán, irbesartán, losartán, olmesartán, telmisartán y valsartán. Cuentan con presentaciones comerciales de diferente dosificación y especialidades tanto en monoterapia como asociados a diuréticos -hidroclorotiazida-, salvo olmesartán, cuya asociación está autorizada pero no en el mercado.

### ASPECTOS FARMACOLÓGICOS

#### Mecanismo de acción<sup>1,2</sup>.

Los ARA II bloquean, competitiva y selectivamente, la unión de la A-II a los receptores AT<sub>1</sub> inhibiendo los efectos hipertensivos de la A-II mediados por el receptor AT<sub>1</sub>, especialmente los relacionados con la vasoconstricción y la liberación de aldosterona y, como consecuencia de esto, la retención renal de sodio.



Cuadro Mecanismo de acción de ARA II

#### Indicaciones

Las indicaciones terapéuticas autorizadas de los ARA II son las siguientes<sup>3,4</sup>:

- \* **Hipertensión arterial esencial:** común a todos ellos en monoterapia y asociados a diuréticos.
- \* **Insuficiencia cardíaca:** Losartán para el tratamiento de la IC, en combinación con diuréticos y/o digitálicos; candesartán para pacientes con IC y con la función sistólica ventricular izquierda deprimida (fracción de eyección ventricular izquierda < 40%) como terapia adicional a los IECAs o cuando los IECAs no se toleren y; valsartán en el tratamiento de la IC sintomática cuando no se puedan utilizar los IECAs, o como tratamiento añadido a los IECAs cuando no se puedan utilizar betabloqueantes.
- \* **Infarto de miocardio reciente:** Valsartán en el tratamiento de pacientes

clínicamente estables con IC sintomática o disfunción sistólica asintomática del ventrículo izquierdo después de un infarto agudo de miocardio (IAM) reciente (12 horas a 10 días).

\* **Nefropatía diabética:** Losartán para el tratamiento de la enfermedad renal en pacientes con diabetes (DM) tipo 2 con proteinuria e hipertensión, como parte del tratamiento antihipertensivo e; irbesartán en el tratamiento de la nefropatía en pacientes con DM tipo 2 e HTA como parte del tratamiento antihipertensivo.

\* **Ictus:** Losartán para la prevención del accidente cerebrovascular (ACV) en pacientes hipertensos con hipertrofia ventricular izquierda.

#### Farmacocinética<sup>3,4</sup>.

La absorción de los ARA II por vía oral es adecuada. La presencia de alimentos reduce la absorción de eprosartán y valsartán, por lo que se aconseja su administración en ayunas. Se metabolizan por medio del citocromo P450, salvo el eprosartán y olmesartán. El Candesartán y el losartán presentan metabolitos activos.

#### Reacciones adversas<sup>3,4</sup>.

El daño renal, la hipotensión y la hiperpotasemia son las reacciones adversas graves más frecuentes. El angioedema, siendo grave, es menos frecuente que los anteriores. En general, los efectos adversos más habituales son los que siguen:

- \* **Cardiovasculares:** hipotensión -en pacientes con hipovolemia o tratados con diuréticos-, hipotensión ortostática, edema, palpitaciones.
- \* **Nerviosos:** cefaleas, astenia, vértigo y mareos.
- \* **Hiperpotasemia** en pacientes con insuficiencia renal crónica, IC congestiva, o que toman otros medicamentos.
- \* **Tos, urticaria o angioedema,** aunque ni liberan ni favorecen la acción de las cimas. La incidencia de la tos es menor que con IECAs, pero no debe descartarse en tratamientos a largo plazo. En cualquier caso, un 10 % de los pacientes precisa la retirada de una IECA por tos inducida, de entre los que un tercio seguiría presentándola si cambia a un ARA II.
- \* **Análisis clínicos:** en general se han observado elevaciones de la creatinina y del ácido úrico.
- \* **Digestivos:** diarrea, dolor abdominal, náuseas.

#### Interacciones<sup>3,4</sup>.

Los suplementos de potasio, diuréticos ahorradores de potasio, heparina, penicilina sódica; la sobredosis de digoxina potencian las hiperpotasemia.

#### Contraindicaciones y precauciones<sup>3,4</sup>.

Los ARA II están **contraindicados** en caso de estenosis de la arteria renal; estenosis aórtica y mitral; cardiomiopatía hipertrófica obstructiva; hiperaldosteronismo; insuficiencia hepática grave; cirrosis biliar; y colestasis. Y también en embarazo.

Se deben utilizar con **precaución** en pacientes con historia previa de angioedema inducido por IECAs; con antecedentes de fallo cardíaco, pues aumenta el riesgo de presentar daño renal, hipotensión e hiperpotasemia; con hipovolemia asociada, por ejemplo, a diarrea o al uso de dosis altas de diuréticos, con edad avanzada y que toman antiinflamatorios no esteroídicos, pues son factores de riesgo adicionales para el fallo renal y; con insuficiencia hepática.

No se aconseja su uso en lactancia y en menores de 18 años, al no existir datos sobre su seguridad y eficacia.

#### EVIDENCIA CIENTÍFICA

##### En Hipertensión

Existen varios estudios que sirven para analizar el papel de los ARA II en hipertensión:

- El estudio **LIFE**<sup>5</sup> comparó losartán frente atenolol en pacientes con hipertrofia ventricular izquierda (HVI) y una edad entre 55 y 80 años.

Losartán presentó una incidencia menor en la variable combinada de IAM, ACV y mortalidad cardiovascular, por la menor incidencia de ACV. El beneficio fue mayor en **pacientes diabéticos**, en los que se observó una disminución de la mortalidad total.

En relación con estos resultados, dos metaanálisis y un ensayo clínico<sup>11,12</sup> cuestionan la idoneidad de los betabloqueantes, especialmente atenolol, en el tratamiento de la HTA. Sugieren que, **frente a placebo**, no disminuyen la mortalidad total y cardiovascular o el IAM y que las diferencias a su favor en ACV no son significativas. Y, **frente a otros antihipertensivos**, que el riesgo de mortalidad total y ACV es mayor, sin diferencias en el riesgo de IAM.

- El estudio SCOPE<sup>14</sup> valoró, en principio, la eficacia de **candesartán** frente a **placebo** en pacientes ancianos de entre 70 y 90 años y con HTA ligera-moderada, aunque sólo un 16% recibió exclusivamente placebo. Las diferencias no fueron significativas en muerte de origen cardiovascular e IAM no fatal. Hubo una ligera diferencia en la incidencia de ACV no fatal a favor de candesartán, que pudo deberse a los mejores resultados en la PA.

- El estudio VALUE<sup>15</sup> comparó **valsartán** frente a **amlodipino** en pacientes hipertensos de alto riesgo cardiovascular. Las diferencias no fueron significativas en morbilidad y mortalidad cardíacas, ni en mortalidad total. El grupo de valsartán tuvo una mayor incidencia de IAM (fatal o no fatal), imputado a un peor control de PA y una menor incidencia de nuevos casos de DM. El porcentaje de abandonos por efectos adversos fue comparable, aunque con valsartán destacaron angor, mareos, cefaleas y diarrea y con amlodipino edema e hipopotasemia.

- El estudio MOSES<sup>16</sup> comparó **eprosartán** frente a **nitrendipino** en pacientes hipertensos con historia previa de ACV. El control de la PA fue comparable en ambos grupos, aunque ese no fue el objetivo del estudio.

Existen efectos favorables de losartán frente atenolol y desfavorables de valsartán frente amlodipino, pero respecto a otros antihipertensivos, como diuréticos o IECAs, no existen evidencias que justifique que los ARA II sean más eficaces para disminuir la morbimortalidad en población hipertensa. Por tanto, **en HTA no complicada, los diuréticos tiazídicos siguen siendo los fármacos de primera línea**<sup>17</sup>. Los betabloqueantes parecen haber perdido esa condición. En pacientes diabéticos, con HVI o post IAM, tanto IECAs como ARA II son de elección. Sin embargo, si atendemos al perfil de seguridad mejor establecido de los IECAs, por la mayor experiencia de uso, los ARA II sólo deben considerarse cuando los IECAs no se toleren. En esta patología queda por establecer el posible beneficio del tratamiento combinado con IECA+ARA II.

### NEFROPATÍA DIABÉTICA

Los IECAs han demostrado un beneficio selectivo frente a otros antihipertensivos en pacientes con nefropatía y DM tipo 1, tanto en hipertensos como en normotensos, además de una reducción de las complicaciones cardiovasculares severas en pacientes diabéticos<sup>18</sup>. Los estudios con pacientes con DM tipo 2 se han realizado con ARA II:

- El estudio IRMA-2<sup>19</sup> comparó **300mg y 150mg de irbesartán** y **placebo** en pacientes con HTA, DM tipo 2 y microalbuminuria, en tratamiento frente HTA. Irbesartán 300mg, y 150 mg en menor medida, disminuyeron la incidencia de la progresión a nefropatía.

- El IDNT<sup>20</sup> valoró 300 mg de irbesartán frente a placebo y amlodipino en pacientes con HTA, DM tipo 2 y nefropatía, en tratamiento frente a HTA. Irbesartán fue mejor en la combinación muerte, evolución a fallo renal y duplicación de la creatinina sérica. No se justificaron diferencias en la disminución de la morbimortalidad cardiovascular.

- El RENAAL<sup>21</sup>, con similares variables y pacientes que el anterior, valoró **losartán 50 ó 100 mg** frente a **placebo**. Losartán fue superior al evitar la evolución a fallo renal y la duplicación de la creatinina sérica. Tampoco se justificaron diferencias en la morbimortalidad cardiovascular.

Estos estudios confirman que los ARA II reducen la progresión de micro a macroalbuminuria, así como a enfermedad renal terminal, pero al no comparar con IECAs no se puede descartar que estos sean igualmente capaces. En este sentido, se han publicado dos revisiones sistemáticas que analizan los efectos de IECA y ARA II por separado. Una incluye ensayos clínicos que comparan IECAs con placebo o entre ellos y ARA II con placebo o entre ellos, con independencia del tipo de DM<sup>22</sup> y concluye que los IECAs reducen la mortalidad por todas las causas, comparados con placebo, mientras que los ARA II no y que los dos tienen efectos parecidos en los resultados renales. La otra revisión planteaba la hipótesis de si los fármacos de acción sobre el SRA tienen un efecto renoprotector específico, independiente de su efecto antihipertensivo<sup>23</sup>. La evidencia no apoyó esa idea, aunque para los autores se precisán más estudios, pues al comparar IECA o ARA II con otros antihipertensivos en pacientes con nefropatía (diabética o no diabética), la diferencia en la duplicación de creatinina sérica no fue significativa y el beneficio en la progresión a fallo renal fue pequeño. En los pacientes con ND tampoco se observaron efectos beneficiosos.

Tanto IECAs como ARA II son efectivos para disminuir la progresión de la ND, por lo que se pueden proponer ambos grupos farmacológicos como tratamiento de primera elección. No obstante, como en DM tipo 1 hay más estudios con IECAs, mientras que en DM tipo 2 hay más con ARA II, se recomienda:

- \* Utilizar un IECA en los pacientes hipertensos en caso de DM tipo 1 o en caso de DM tipo 2 con microalbuminuria.
- \* Utilizar un ARA II (losartán, irbesartán) en los hipertensos con DM tipo 2, con proteinuria franca, y en los casos anteriores si los IECAs no se toleran.

También en esta patología queda por establecer el posible beneficio del tratamiento combinado con IECA+ARA II.

### INSUFICIENCIA CARDIACA

Existen varios estudios que evalúan el papel de los ARA II en IC:

- El estudio ELITE<sup>24</sup> se diseñó para evaluar la tolerancia renal de **losartán** frente **captoprilo** en pacientes con IC y, sorprendentemente, resultó que losartán presentaba una reducción relativa de la mortalidad mayor. Esto llevó a realizar el estudio ELITE-II<sup>25</sup> cuya variable principal, mortalidad por todas las causas, no mostró diferencias significativas, aunque el riesgo fue algo mayor para losartán.

- El ensayo VAL-HEFT<sup>26</sup> evaluó **valsartán** (320 mg) frente **placebo**, añadidos al tratamiento farmacológico de referencia (IECAs junto a diuréticos de asa (furosemida) y, en algunos casos, betabloqueantes y digoxina) de pacientes con IC de grado II a IV (fracción de eyección <40%). La mortalidad total fue similar en ambos grupos. Las diferencias a favor de valsartán se dieron en la morbimortalidad y fueron debidas, fundamentalmente, a la reducción en la hospitalización por empeoramiento de la IC. Esa ventaja resultaba de la disminución de la morbimortalidad en el subgrupo sin betabloqueantes y del aumento de la misma en el tratado previamente con IECAs y betabloqueantes.

- El estudio CHARM<sup>27</sup> comparó **candesartán** a altas dosis -32mg/día- frente a placebo en tres tipos de pacientes. El análisis global mostró la disminución absoluta en el grupo de candesartán del resultado principal, una combinación de mortalidad cardiovascular y hospitalización, pero vino unida a un número elevado de efectos adversos -hipotensión, elevación de la creatinina e hiperpotasemia- debidos a las dosis empleadas. Las tres variantes del estudio y sus resultados de candesartán fueron los siguientes:

\* El CHARM-alternativo<sup>28</sup>, con pacientes intolerantes a los IECAs y depresión de la función sistólica ventricular izquierda, fracción de eyección ≤40%. candesartán redujo el riesgo en la variable principal, aunque en su grupo aumentó el número de IM.

\* En CHARM-añadido<sup>29</sup>, con pacientes tratados con IECAs y con la misma IC que en el estudio anterior, candesartán redujo la variable principal, aunque la diferencia en la mortalidad total no fue estadísticamente significativa.

\* En CHARM-preservado<sup>30</sup>, con pacientes con función ventricular izquierda preservada, fracción de eyección ventricular >40%, la adición de candesartán mostró una reducción de significación estadística residual de la variable principal.

El lugar en terapéutica de la combinación IECA y ARA II es incierto. De una parte, según el estudio VAL-HEFT, se reduce el riesgo de hospitalización por IC, pero no la mortalidad por todas las causas y, además, en los pacientes en tratamiento con IECA y betabloqueantes, aumenta la mortalidad. De otra parte, según el estudio CHARM-añadido, se reduce la mortalidad cardiovascular y las hospitalizaciones por IC, incluso en el subgrupo en tratamiento con betabloqueantes, pero a costa de un mayor número de abandonos por reacciones adversas.

En IC los ARA II autorizados -candesartán, losartán o valsartán- han de ser alternativa al tratamiento de elección -IECAs junto con diuréticos de asa- sólo en caso de pacientes intolerantes a IECAs. No está claro que los beneficios modestos obtenidos con la asociación IECAs + ARA II justifiquen el riesgo adicional de efectos adversos. En cualquier caso, el tratamiento combinado debería reservarse para su uso en Atención Especializada y ser objeto de un cuidadoso seguimiento.

### INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO.

Los ARA II no han podido demostrar ser superiores a los IECAs en pacientes con IC y que han sufrido un IAM reciente. Hay dos grandes ensayos clínicos con este tipo de pacientes:

- El OPTIMAAL estudió la eficacia y tolerabilidad de **losartán** -50 mg al día- frente a **captoprilo** -150 mg al día- en pacientes con IAM e IC<sup>31</sup>. La mortalidad fue inferior con captoprilo, pero la diferencia, no siendo significativa, se ha atribuido al empleo de una dosis excesivamente baja de losartán en el estudio.

- El VALIANT incluyó pacientes con IC y/o disfunción ventricular izquierda, que fueron aleatorizados tras IAM de 12 horas a 10 días de evolución para recibir valsartán, captoprilo y valsartán más captoprilo<sup>32</sup>. Al

cabo de 2 años de estudio no se detectaron diferencias en la variable principal, mortalidad, ni en la morbilidad cardiovascular, entre valsartán –máximo 320 mg al día-, captoprilo –máximo 150mg/día- o la combinación de ambos –máximo 160mg y 150mg al día respectivamente-.

El tratamiento de elección para retardar el desarrollo de IC sintomática posterior a un IAM es un IECA y, en caso de intolerancia a estos, el ARA II con tal indicación autorizada: valsartán. No hay evidencias que justifiquen el uso de ARA II como fármacos de primera línea en lugar de los IECAs, ya que los ARA II no han demostrado ser superiores a los IECAs que, por otra parte, tienen a su favor un perfil de seguridad y eficacia contrastado por sus años de uso.

#### ICTUS.

- Como se recordará, el estudio LIFE puso de manifiesto la superioridad de losartán frente atenolol en la variable combinada de IAM, ACV y mortalidad cardiovascular, debido fundamentalmente a una diferencia entre los dos fármacos en la incidencia de ACV<sup>10</sup>.

- También hemos hablado del estudio MOSES en el que se comparó eprosartán y nitrendipino en pacientes hipertensos y con historia previa de ACV. y que mostró una diferencia significativamente menor a favor de

eprosartán para la variable principal constituida por la mortalidad total y todos los eventos cardiovasculares y cerebrovasculares, incluidos los eventos recurrentes<sup>11</sup>.

#### CONCLUSIONES

\* En HTA no complicada, no hay evidencias que indiquen que los ARA II son más eficaces que otros antihipertensivos, excluyendo al atenolol en pacientes con HVI.

\* Los IECAs son fármacos de elección frente a los ARA II en términos coste-efectividad. Los ARA II sólo deben considerarse alternativa en caso de intolerancia a los IECAs.

\* Los ARA II son tan eficaces como los IECAs, en términos de morbimortalidad cardiovascular.

\* Los ARA II pueden estar indicados en situaciones clínicas particulares en las que la evidencia y a falta de ensayos con otros antihipertensivos así lo indica. En concreto:

- Losartán o irbesartán en hipertensos con DM tipo 2 y proteinuria franca.

- Candesartán y valsartán añadidos a un IECA en pacientes con IC seleccionados.

- Losartán en lugar de atenolol en hipertensos con HVI.

ARA II. MONOTERAPIA.		
PRINCIPIO ACTIVO	MARCA	PRESENTACIONES
Candesartán	Atacand <sup>®</sup> Parapress <sup>®</sup>	4 mg 14 comp, 8 mg 28 comp, 16 mg 28 comp; 32 mg 28 comp
	Blopress <sup>®</sup>	4 mg 14 comp
Eprosartán:	Futuran <sup>®</sup> Navixen <sup>®</sup> Regulaten <sup>®</sup> Tevetens <sup>®</sup>	600 mg 28 comp rec
Irbesartán:	Aprovel <sup>®</sup> Karvea <sup>®</sup>	75 mg 28 comp rec, 150 mg 28 comp rec, 300 mg 28 comp rec
Losartán:	Cozaar <sup>®</sup>	inicio 12,5 mg 7 comp, 50 mg 28 comp, 100 mg 28 comp
Olmesartán	Ixia <sup>®</sup> Olmetec <sup>®</sup> Openvas <sup>®</sup>	10 mg 28 comp rec, 20 mg 28 comp rec, 40 mg 28 comp rec
Telmisartán	Micardis <sup>®</sup> Pritor <sup>®</sup>	40mg 28 comp, 80mg 28 comp
Valsartán	Diovan <sup>®</sup> Kalpress <sup>®</sup> Miten <sup>®</sup> Vals <sup>®</sup>	80 mg 28 comp cub pec, 160 mg 28 comp cub pec
	Diovan cardio <sup>®</sup> Kalpress cardio <sup>®</sup> Miten cardio <sup>®</sup> Vals cardio <sup>®</sup>	40 mg 14 comp cub pec

ARA II EN PRESENTACIÓN GENÉRICA (IEGAs)	
PRINCIPIO ACTIVO	PRESENTACIONES
Losartán	inicio 12,5 mg 7 comp, 50 mg 28 comp, 100 mg 28 comp

ARA II. ASOCIADOS A DIURÉTICOS.		
PRINCIPIO ACTIVO	MARCA	PRESENTACIONES
Candesartán / hidroclorotiazida	Atacand plus <sup>®</sup> Parapress plus <sup>®</sup>	16/12,5 mg 28 comp
Eprosartán / hidroclorotiazida	Eprosartán / hidroclorotiazida Tora <sup>®</sup> Futuran plus <sup>®</sup> Navixen plus <sup>®</sup> Regulaten plus <sup>®</sup> Tevetens plus <sup>®</sup>	600/12,5 mg 28 comp rec
Irbesartán / hidroclorotiazida	Coaprovel <sup>®</sup> Karvezide <sup>®</sup>	150/12,5 mg 28 comp cub pec 300/12,5 mg 28 comp cub pec
Losartán / hidroclorotiazida	Cozaar plus <sup>®</sup>	50/12,5 mg 28 comp
	Fortzaar <sup>®</sup>	100/25 mg 28 comp
Telmisartán / hidroclorotiazida	Micardis plus <sup>®</sup> Pritor plus <sup>®</sup>	40/12,5 mg 28 comp; 80/12,5 mg 28 comp
Valsartán / hidroclorotiazida	Co Angiosan <sup>®</sup> , Co Diovan <sup>®</sup> , Co Novosan <sup>®</sup> , Co Vals <sup>®</sup> Kalpress plus <sup>®</sup> , Miten plus <sup>®</sup>	80/12,5 mg 28 comp rec 160/12,5 mg 28 comp rec
	Co Angiosan Forte <sup>®</sup> , Co Diovan Forte <sup>®</sup> , Co Novosan Forte <sup>®</sup> , Co Vals Forte <sup>®</sup> , Kalpress plus Forte <sup>®</sup> , Miten plus Forte <sup>®</sup>	160/25 mg 28 comp rec

#### BIBLIOGRAFÍA.

- Griendling K, Lassègue B, Alexander R.. Angiotensin receptors and their therapeutic applications. Annu Rev Pharmacol. 1996;36:281-306.
- De Gasparo M, Catt KJ, Inagami T, Wright JW, Unger T. International Union of Pharmacology. XXIII. The angiotensin II receptors. Pharmacol Rev. 2000;52:415-72.
- Ficha Técnica de Candesartán: Parapress®, Atacand®, Blopress®. Ministerio de Sanidad y Consumo.
- Ficha Técnica de Eprosartán: Tevetens®, Navixen®, Regulaten®, Futuran®, Ministerio de Sanidad y Consumo.
- Ficha Técnica de Irbesartán: Karvea®, Aprovel®. Ministerio de Sanidad y Consumo.
- Ficha Técnica de Losartán: Cozaar®. Ministerio de Sanidad y Consumo.
- Ficha Técnica de Olmesartán: Olmetec®, Openvas®, Ixia®. Ministerio de Sanidad y Consumo.
- Ficha Técnica de Telmisartán: Micardis®, Pritor®. Ministerio de Sanidad y Consumo.
- Ficha Técnica de Valsartán: Kalpress®, Diovan®, Vals®, Miten®. Ministerio de Sanidad y Consumo.
- Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE, Julius S, Beevers G, de Faire U et al. 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.
- Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR, Wedel H, Beevers DG, Caulfield M et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multi-centre randomised controlled trial. Lancet. 2005; 366:895-906.
- Carlberg B, Samuelsson O, Lindholm LH. Atenolol in hypertension: is it a wise choice? Lancet. 2004;364:1684-9.
- Lindholm LH, Carlberg B, Samuelsson O. Should blockers remain first choice in the treatment of primary hypertension? A meta-analysis. Lancet. 2005;366:1545-53.
- Lithell H, Hansson L, Skoog I, Elmfeldt D, Hofman A, Olofsson B, et al. The study on cognition and prognosis in the elderly (SCOPE): principal results of a randomized double-blind intervention trial. J Hypertens. 2003;21:875-86.
- Julius S, Kjeldsen SE, Weber M, Brunner HR, Ekman S, Hansson L et al. 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.
- Schrader J, Lüders S, Kulschewski A, Hammersen F, Plate K, Berger J et al. Morbidity and mortality after stroke, eprosartan compared with nitrendipine for secondary prevention. Principal results of a prospective

- randomized controlled study (MOSES). *Stroke*. 2005;36:1218-26.
17. 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.
18. The ACE Inhibitors in Diabetic Nephropathy Trialist Group. Should all patients with type 1 diabetes mellitus and microalbuminuria receive angiotensin-converting enzyme inhibitors? A meta-analysis of individual patient data. *Ann Intern Med* 2001; 134:370-9.
19. 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.
20. 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.
21. 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.
22. Strippoli GFM, Craig M, Deeks JJ, Schena FP, Craig JC. Effects of angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor antagonists on mortality and renal outcomes in diabetic nephropathy: systematic review. *BMJ* 2004;329:828-39.
23. Casas JP, Chua W, Loukogeorgakis S, Vallance P, Smeeth L, Hingorani A, MacAllister RJ. 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.
24. Pitt b, Segal R, Martínez FA, Meurers G, Cowley AJ, Thomas I, et al. Randomised trial of losartan versus caotopril in patients over 65 with heart failure (Evaluation of Losartan in the Elderly Study, ELITE). *Lancet* 1997; 349:747-52.
25. Pitt B, Poole-Wilson PA, Segal R, Martínez FA, Dickstein K, Camm AJ 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; 355:1582-7.
26. Cohn JN, Tognoni G. A randomized trial of the angiotensinreceptor blocker valsartán in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001; 345:1667-75.
27. Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, McMurray JJV, Michelson EL et al. Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: the CHARM-overall programme. *Lancet*. 2003; 362:759-66.
28. Granger CB, McMurray JJV, Yusuf S, Held P, Michelson EL, Olofsson B et al. 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; 362:772-6.
29. McMurray JJV, Östergren J, Swedberg K, Granger CB, Held PH, Michelson EL et al. 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; 362:767-71.
30. Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, McMurray JJ, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial. *Lancet*. 2003; 362:772-81.
31. Dickstein K, Kjekshus J and the OPTIMAAL Steering Committee, for 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.
32. Pfeffer MA, McMurray JJV, Velázquez EJ, Rouleau JL, Kober L, Maggioni AP et al; for the 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.

## COMISION DE USO RACIONAL DEL MEDICAMENTO

Benayas Pagán M, Bueno Horcajadas A, Carrión Horcajadas JL, Fernández García S, Iniesta López M<sup>a</sup> G, López Cuevas I, Muñoz Martínez MV, Sarriá González FE, Zafra Jiménez MA.

## GERENCIA DE ATENCION PRIMARIA DEL AREA DE MELILLA

C/ General Polavieja, 47. Melilla - 52005. Tfnos: 952674975-76. NIPO: 356-06-002-0

