



DADES D'EFICÀCIA DELS IECA, ARA II I LA COMBINACIÓ D'AMBDÓS GRUPS DE FÀRMACS

Sara Bonet Monné

Metgessa Farmacòloga Clínica
SAP Baix Llobregat Litoral

Resum

El sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA) és una cascada enzimàtica complexa, que constitueix l'eix neurohumoral per excel·lència de control de la circulació sanguínia. Els inhibidors de l'enzim conversiu de l'angiotensina (IECA) i els antagonistes dels receptors de l'angiotensina (ARA II) són grups de fàrmacs que actuen bloquejant aquest sistema. Aquest *Butlletí* pretén resumir les dades de l'eficàcia en la reducció de la morbimortalitat d'aquests dos grups terapèutics (IECA i ARA II) en la hipertensió arterial (HTA), la insuficiència cardíaca (IC), l'infart agut de miocardi (IAM), la prevenció secundària en els pacients amb risc cardiovascular elevat i la nefropatia diabètica. En aquestes indicacions, els IECA haurien de ser, ara per ara, els fàrmacs d'elecció, perquè se'n disposa d'un nombre major d'estudis d'eficàcia, més experiència d'ús i una relació benefici/cost més favorable. Els ARA II es consideren una alternativa als IECA en cas de tos.

Paraules clau: IECA, ARA II, HTA, IC, IAM, nefropatia

El sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA) és una cascada enzimàtica complexa, que constitueix l'eix neurohumoral per excel·lència de control de la circulació sanguínia. L'SRAA actua sobre els mecanismes de regulació homeostàtica de la pressió arterial, la perfusió tissular, el volum extracel·lular i el balanç electrolític de sodi (Na) i potassi (K). L'SRAA activa la formació d'angiotensina II, que produeix constricció vascular i secreció d'aldosterona i augment en la retenció d'aigua i sodi al ronyó.^{1,2} Els IECA i els ARA II són dos grups de fàrmacs que actuen bloquejant aquest sistema. Els IECA inhibeixen l'enzim conversiu de l'angiotensina I a angiotensina II, redueixen la con-

centració d'angiotensina II, aldosterona, vasopressina, augmenten les concentracions de bradicinina i disminueixen l'activitat nerviosa simpàtica.¹ Els ARA II bloquegen la unió de l'angiotensina II als receptors tipus 1 de l'angiotensina.²

Lloc en terapèutica

Actualment disposem, en el nostre mercat farmacèutic, de catorze IECA i set ARA II. En la taula 1, es mostren les indicacions aprovades segons la fitxa tècnica, les característiques farmacocinètiques i les dosis recomanades dels diferents IECA i ARA II.⁴ Per a la revisió de l'eficàcia, s'han emprat només els resultats d'assajos clínics i metanàlisis que avaluen la morbimortalitat.

Hipertensió arterial (HTA) (vegeu la taula 2)

Els IECA (captopril, enalapril, fosinopril i lisinopril) han mostrat que redueixen la morbimortalitat de pacients amb HTA.^{1,3,4,5,6} Els IECA es podrien considerar com a teràpia de primera elecció en pacients amb HTA i comorbiditat d'IC, fracció d'ejecció sistòlica ventricular esquerra reduïda, diabetis, IAM previ o accident vascular cerebral (AVC), i en pacients amb risc elevat de patir cardiopatia isquèmica.¹

Dels ARA II,^{3,7} disposem de dades de superioritat en la reducció de la morbimortalitat d'un únic assaig clínic de losartan respecte d'atenolol, en població hipertensa i d'edat avançada. Aquest estudi ha estat àmpliament criticat, bàsicament perquè selecciona com a comparador un blocador β -adrenèrgic, considerat no de primera línia per a aquesta població. A l'assaig SCOPE no es van trobar diferències entre candesartan o placebo en la variable combinada de mort cardiovascular, IAM no fatal o AVC. I a l'assaig VALUE tampoc no es van trobar diferències entre valsartan i amlodipina, però es va descriure una major incidència

Taula 1. Indicacions autoritzades i paràmetres farmacocinètics dels diferents IECA i ARA II

Fàrmac	Biodisponibilitat (%)	T màx. (hores)	Semivida (hores)	Dosi mg/dia (preses)	Indicacions autoritzades					
					HTA	IC	MPI	MCV	NPD	IRC
Benazepril	30-45	1-2	10-11	5-80 (1-2)	*	*				*
Captopril	75-91	0,8	2	25-100 (3)	*	*	*		*	
Cilazapril	60	1,5-2	10	1-5 (1)	*	*				
Delapril	67-96	1	8-24	15-30 (2)	*					
Enalapril	50	2-4	10	2,5-10 (2)	*	*				
Espirapril	45	0,7-1,5	40	3-6 (1)	*					
Fosinopril	40	3-4	12	10-40 (1-2)	*	*				
Imidapril	70	6-8	24	10-20 (1)	*					
Lisinopril	30	6-8	12	5-40 (1)	*	*	*		*	
Perindopril	65	0,5	3-4	2-8 (1)	*	*				
Quinapril	> 60	2	2-4	5-40 (1-2)	*	*				
Ramipril	60	3-4	13-17	1,25-10 (2)	*	*			*	
Trandolapril	70	2-3	16-24	1-8 (1)	*	*				
Zofenopril	98	1,5	5,5	30-60 (1)	*	*				
Candesartan	42	1,5-3	9	8-16	*	*				
Eprosartan	15	0,5-3	5-7	400-800	*					
Irbesartan	60-80	1,5-2	15-17	150-300	*				*	
Losartan	33	0,5-2	0,5-2	50-100	*	*			*	
Telmisartan	43	0,5-1	24	20-160	*		*			
Valsartan	23	1-2	6-9	80-320	*	*	*			
Olmesartan	25	1,5-2,5	14	20-40	*					

HTA: Hipertensió arterial; IC: insuficiència cardíaca; MPI: prevenció de la mortalitat postinfart; MCV: reducció de la morbiditat cardiovascular en pacients amb malaltia cardiovascular aterotrombòtica manifesta (malaltia coronària, ictus, o malaltia cardiovascular perifèrica) o diabetis mellitus tipus 2 amb lesió d'òrgans diana documentada; NPD: nefropatia diabètica; IRC: insuficiència renal crònica.

Taula 2. Assaigs clínics i metanàlisis en la hipertensió arterial

IECA	ABCD	N Engl J Med 1998;338(10):645-52	enalapril enfront de nisoldipina
	FACET	Diabetes Care 1998;21(4):597-603	fosinopril enfront de amlodipina
	UKPDS	BMJ 1998;317(7160):713-20	captopril enfront d'atenolol
	STOP-2	Lancet 1999;354(9192):1751-6	β-blocador adrenèrgic o hidroclorotiazida més amilorida enfront d'IECA i calci antagonista
	CAPPP	Lancet 1999;353(9153):611-6	Captopril enfront de diürètics o β-blocadors
	Metanàlisi de Staessen et al ⁴		
	Metanàlisi Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration ⁵		
ARA II	ANBP-2	N Engl J Med 2003;348(7):583-92	enalapril enfront d'hydroclorotiazida
	ALLHAT	JAMA 2002;288(23):2981-97	lisinopril enfront de clortalidona enfront d'amlodipina
ARA II	LIFE	Lancet 2002;359(9311):995-1003	losartan enfront d'atenolol
	SCOPE	J Hypertens 2003;21(5):875-86	candesartan enfront de placebo
	VALUE	Lancet 2004;363(9426): 2022-31	valsartan enfront d'amlodipina
IECA enfront d'ARA II			
Metanàlisi Matchar et al ⁷			

Taula 3. Assaigs clínics i metanàlisis en la insuficiència cardíaca

IECA	CONSENSUS	N Engl J Med 1987;316(23):1429-35	enalapril enfront de placebo
	SOLVD	N Engl J Med 1991;325(5):293-302	enalapril enfront de placebo
	SOLVD-P*	N Engl J Med 1992;327(10):685-91	enalapril enfront de placebo
	VheFT II	N Engl J Med 1991;325(5):303-10	enalapril enfront d'hidralazina+dinitrat d'isosorbida
	NETWORK	Eur Heart J 1998;19(3):481-9	enalapril (estudi de dosis)
	ATLAS	Circulation 1999;100(23):2312-8	lisinopril (estudi de dosis)
ARA II	CHARM-Alternative	Lancet 2003;362(9386):772-6	candesartan enfront de placebo
	CHARM-Preserved**	Lancet 2003;362(9386):777-81	candesartan enfront de placebo
	HEAAL	Lancet 2009;374(9704):1840-8	losartan (estudi de dosis)
IECA en front ARA II			
IECA en front ARA II	ELITE I	Lancet 1997;349(9054):747-52	captopril enfront de losartan
	ELITE II	Lancet 2000;355(9215):1582-7	captopril enfront de losartan
	OPTIMAAL	Lancet 2002;360(9335):752-60	captopril enfront de losartan
	VALIANT	N Engl J Med 2003;349(20):1893-906	captopril enfront de valsartan

d'IAM en els pacients tractats amb valsartan. Posteriorment, dues metanàlisis no han corroborat aquest risc d'IAM associat als ARA II.^{8,9}

La metanàlisi de Matchar,³ en la qual es compara el tractament amb un IECA i/o un ARA II en la HTA, va mostrar igualtat d'ambdós fàrmacs en la reducció de les xifres tensionals, però no va permetre treure conclusions sobre morbmortalitat.

Insuficiència cardíaca (IC) (vegeu la taula 3)

Els IECA (captopril, enalapril, ramipril, lisinopril) estan indicats com a teràpia de primera línia en pacients amb insuficiència cardíaca en qualsevol grau de gravetat (classe funcional I a IV de la NYHA), perquè han demostrat una reducció de la mortalitat, la rehospitalització i la progressió de la IC, així com una millora en la qualitat de vida.^{1,10}

Dels ARA II (losartan, candesartan, valsartan), se'n disposa de menys estudis d'eficàcia i, ara per ara, els ARA II no han demostrat superioritat enfront dels IECA.^{1,2,7,10}

En el tractament de la IC, s'ha d'intentar assolir dosis altes tant dels IECA com dels ARA II, que són les que han mostrat ser efectives en els grans assaigs clínics.¹

Els assaigs clínics de combinació d'un IECA i un ARA II, en la IC, han mostrat resultats discrepants: a l'assaig Val-HeFT, el fet d'afegir valsartan a l'IECA no va reduir les dades de mortalitat; l'assaig RESOLVD es va aturar prematurament perquè es va detectar una tendència d'increment de la mortalitat en les branques de tractament amb candesartan (sol o combinat amb enalapril) respecte de l'enalapril sol; en canvi, a l'assaig CHARM-Added, l'addició de candesartan a un IECA, tot i que no va reduir la mortalitat, sí que va disminuir lleugerament la incidència d'alguns episodis cardiovasculars rellevants. Tanmateix, la combinació d'IECA i un ARA II va presentar en tots els estudis una major incidència d'efectes adversos.^{10,11}

Si es té en compte que, en pacients amb IC avançada, afegir espironolactona al tractament de base amb un IECA ha mostrat un benefici directe sobre la mortalitat per totes les causes (estudi RALES),¹² en aquells pacients en què es consideri necessari emprar un bloqueig dual, aquesta és l'associació de fàrmacs per a la qual disposem de més dades d'eficàcia. En aquest cas, cal fer un seguiment acurat de les concentracions de potassi i de la funció renal, per poder detectar i controlar els efectes adversos potencialment greus.

La relació benefici/risc de la teràpia combinada triple

(IECA, ARA II i espironolactona) es considera, en general, desfavorable, principalment pel risc d'efectes adversos, com la hiperpotassèmia, la insuficiència renal i la hipotensió.¹¹

En la insuficiència cardíaca amb fracció d'ejecció $\geq 40\%$, hi ha controvèrsia en les recomanacions de tractament tant amb un IECA com amb un ARA II, perquè es disposa de pocs estudis que avaluïn l'eficàcia d'aquests tractaments.¹ Els IECA poden millorar la relaxació i la distensió cardíaca,¹ i els ARA II, en un únic assaig (CHARM-Preserved) amb candesartan enfront de placebo, ha demostrat que redueix les hospitalitzacions, però no la mortalitat. Calen més estudis que avaluïn l'eficàcia d'aquests tractaments en aquests pacients.

Infart de miocardi (vegeu la taula 4)

Els IECA en l'IAM s'han avaluat en dos tipus d'estudis diferents: 1) estudis d'intervenció precoç, en els quals s'ha demostrat que els IECA (captopril, lisinopril, enalapril, zofenopril) redueixen la mortalitat en pacients amb IAM quan s'administren les 36 primeres hores, especialment en presència d'IAM anterior, fracció d'ejecció reduïda o IC lleugera-moderada^{1,13,15} i, 2) estudis d'intervenció més tardana, i a llarg termini, en els quals els IECA (captopril, ramipril, trandolapril) han demostrat una reducció de la morbmortalitat en els pacients amb IC clínica o disfunció ventricular esquerra asimptomàtica.^{1,14,15}

Els IECA i ARA II s'han comparat en dos estudis, en els quals no s'han trobat diferències en la variable combinada de morbmortalitat.^{1,7}

Els resultats de la combinació d'un IECA i un ARA II en l'IAM han estat negatius (absència de major eficàcia) i, a més, s'ha descrit una major incidència d'efectes adversos.¹¹ Per altra banda, cal tenir en compte que l'estudi EPHEsus,¹⁶ de tractament combinat d'un IECA amb eplerenona, ha mostrat una reducció de la mortalitat per totes les causes, per la qual cosa, ara per ara, en aquests pacients, si es plantegés una doble teràpia sobre l'SRAA, seria aquesta associació la recomanable tenint especial cura del risc d'hiperpotassèmia.

Prevenió secundària en pacients amb risc cardiovascular elevat (vegeu la taula 5)

Els IECA (ramipril, quinapril, enalapril, perindopril, trandolapril) han demostrat que redueixen la morbmortalitat dels pacients amb malaltia arterial coronària documentada i funció sistòlica preservada (pacients amb risc cardiovascular elevat).^{1,15}

Taula 4. Assaigs clínics i metanàlisis en l'infart agut de miocardi

ISIS-4	Lancet 1995;345(8951):669-85	captópril enfront de placebo
GISSI-3	Lancet 1994;343(8906):1115-22	lisinopril enfront de placebo
CCS-1	Lancet 1995;345(8951):686-7	captópril enfront de placebo
CONSENSUS II	N Engl J Med 1992;327(10):678-84	enalapril enfront de placebo
SMILE	N Engl J Med 1995;332(2):80-5	zofenopril enfront de placebo
Metanàlisi Myocardial Infarction Collaborative Group ¹³		
SAVE	N Engl J Med 1992;327(10):669-77	captópril enfront de placebo
AIRE	Lancet 1993;342(8875):821-8	ramipril enfront de placebo
TRACE	N Engl J Med 1995;333(25):1670-6	trandolapril enfront de placebo
Metanàlisi Flather et al ¹⁴		
OPTIMAAL	Lancet 2002;360(9335):752-60	captópril enfront de losartan
VALIANT	Am Heart J 2000;140(5):727-50	captópril enfront de valsartan
Metanàlisi Baker et al ¹⁵		

Taula 5. Assaigs clínics i metanàlisis en la prevenció secundària i el risc de malaltia cardiovascular elevat

IECA	PART-2	J Am Coll Cardiol 2000;36(2):438-43	ramipril enfront de placebo
	QUIET	Am J Cardiol 1999;83(1):43-7	quinapril enfront de placebo
	SCAT	Circulation 2000;102(15):1748-54	simvastatina/enalapril
	HOPE	N Engl J Med 2000;342(3):145-53	ramipril enfront de placebo
	PROGRESS	Lancet 2001;358(9287):1033-41	perindopril +/- indapamida enfront de placebo
	EUROPA	Lancet 2001;362(9386):782-8	perindopril enfront de placebo
	PEACE	N Engl J Med 2004;351(20):2058-68	trandolapril enfront de placebo
ARA II	CAMELOT	JAMA 2004;292(18):2217-26	enalapril enfront d'amlopidina enfront de placebo
	MOSES	Stroke 2005;36(6):1218-26	eprosartan enfront de nitrendipina
IECA enfront/+ARA II	TRANSCEND	Ann Intern Med 2009;151(1):1-10	telmisartan enfront de placebo
	ONTARGET	N Engl J Med 2008;358(15):1547-59	ramipril enfront de telmisartan enfront d'ambdós

Dels ARA II, disposem només de dades de dos assaigs, de resultats no concordants. L'assaig realitzat amb eprosartan en pacients amb HTA i accident vascular cerebral (AVC) previ, va mostrar una reducció en la morbimortalitat; cal, però, interpretar amb cura aquests resultats, perquè el fàrmac comparador (nitrendipina) no és considerat d'elecció. L'assaig amb telmisartan (TRANSCEND) no va demostrar que el fàrmac reduís la variable principal combinada de mort cardiovascular, IAM, AVC o hospitalització per IC.

L'associació de ramipril i telmisartan (assaig ONTARGET) no ha estat superior per reduir la morbimortalitat enfront de la monoteràpia.

Tractament de la nefropatia diabètica (NPD) (vegeu la taula 6)

Els IECA (benazepril, captópril, ramipril, trandolapril, lisinopril) han mostrat un efecte protector renal en els pacients diabètics.¹⁷⁻²¹ A la metanàlisi de Strippoli,¹⁹ es va mostrar també una reducció de la mortalitat favorable als IECA enfront de placebo tant en pacients amb diabetis mellitus (DM) tipus 1 com amb DM tipus 2.

Tot i que dels ARA II (irbesartan, valsartan, losartan) es disposa de dades de reducció i de millora

dels paràmetres renals, similars als IECA, en la diabetis tipus 2, no es disposa d'aquestes dades en la diabetis tipus 1, ni les diferents metanàlisis han mostrat reducció de la mortalitat.^{19,20,21}

Els estudis que han comparat un IECA i un ARA II en pacients diabètics tipus 2 i afectació renal no han evidenciat diferències entre aquests fàrmacs en relació amb la millora dels paràmetres renals.

En dos assaigs en els quals s'ha avaluat l'associació d'un IECA i un ARA II en pacients diabètics,^{22,23} no s'ha mostrat que l'associació sigui més eficaç en la reducció de la mortalitat ni en la millora dels paràmetres renals enfront de la monoteràpia.

Prevenció de la diabetis

Tot i que en una revisió²⁴ i una metanàlisi²⁵ dels IECA i els ARA II es va suggerir un efecte preventiu a desenvolupar nous casos de diabetis en pacients amb HTA, cal tenir en compte que en la majoria dels assaigs era una anàlisi *post hoc* dels resultats i que dos estudis recents (DREAM i NAVIGATOR),^{26,27} que han avaluat ramipril enfront de rosiglitazona i valsartan enfront de nateglinida respectivament, no han confirmat l'efecte preventiu d'aquests fàrmacs.

Taula 6. Assaigs clínics i metanàlisis en la protecció renal

IECA en diabetis

Diabetis tipus 1

Metanàlisi ACE Inhibitors in Diabetic Nephropathy Trialist Group ¹⁷	2001
Metanàlisi Lowell et al ¹⁸	2004
Metanàlisi Stripoli ¹⁹	2004
Metanàlisi Casas et al ²⁰	2005
Metanàlisi Kunz et al ²¹	2008

Efectes adversos

Tant els IECA com els ARA II són en general ben tolerats. Els efectes adversos més descrits han estat molt similars en ambdós grups de fàrmacs, excepte en el cas de la tos seca, que és més freqüent en els IECA (9%) que en els ARA II (3,2%).³ Altres efectes adversos han estat: hipotensió després de la primera dosi, hiperpotassèmia secundària a la disminució d'aldosterona, insuficiència renal aguda, proteïnúria, angioedema, i efectes teratogènics en el segon i tercer trimestre de l'embaràs. Quan es combina un IECA i una ARA II, s'observa un increment dels efectes adversos enfront de la monoteràpia, que és de rellevant importància en el cas de la hiperpotassèmia, la hipotensió i la insuficiència renal aguda.^{2,3}

Conclusió

Dels fàrmacs que actuen sobre l'SRAA, els IECA haurien de ser, ara per ara, els fàrmacs d'elecció en la HTA, la IC, l'IAM, la prevenció secundària en el pacient de risc cardiovascular elevat, i en la nefropatia diabètica tipus 1 i 2, perquè es disposa d'un major nombre d'estudis d'eficàcia, més experiència d'ús i una relació benefici/cost més favorable. Els ARA II es consideren una alternativa als IECA en cas de tos.

Dels estudis que han avaluat l'eficàcia de la combinació d'un IECA i ARA II, en la IC, els resultats han estat discrepants, i només en un assaig es va reduir lleugerament la incidència d'alguns episodis cardiovasculars rellevants, però l'associació no va reduir la mortalitat. En l'IAM, en la prevenció cardiovascular dels pacients de risc elevat i en la nefropatia diabètica, aquesta associació no ha mostrat que redueixi la morbimortalitat dels pacients enfront de la monoteràpia. Cal tenir en compte que sí que ha estat descrita per a aquesta combinació una major incidència d'efectes adversos potencialment rellevants, com són la hiperpotassèmia, l'alteració de la funció renal i la hipotensió.^{1,16,17}

Recentment, s'ha comercialitzat l'aliskirèn, un nou fàrmac que actua sobre l'SRAA inhibint la renina, amb la indicació de HTA. Ara per ara, no més disposem de dades de millora de les xifres

tensionals similars a altres antihipertensius, però no de reducció de morbimortalitat en cap de les altres indicacions dels IECA o ARA II. Per tant, no s'hauria de considerar un fàrmac de primera línia en el tractament d'aquests pacients i caldrà esperar els resultats dels diferents assaigs que s'estan desenvolupant.²⁸

Bibliografia

- López-Sendón J, Swedberg K, McMurray J, Tamargo J, Maggioni AP, Dargie H, Tendera M et al. Grupo de Trabajo sobre inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina de la Sociedad Europea de Cardiología. Documento de consenso de expertos sobre el uso de inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina en la enfermedad cardiovascular. *Rev Esp Cardiol* 2004;57(12):1213-32.
- Arroyo Pineda V. IECA y ARA II. Diferencias y similitudes. *Boletín Farmacoterapéutico de Castilla-La Mancha*. 2003;IV(1):1-8.
- Matchar DB, McCrory DC, Orlando LA, Patel MR, Patel UD, Patwardhan MB, Powers B 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(1):16-29.
- Catálogo de especialidades farmacéuticas. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. 2009.
- Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other blood pressure lowering drugs: results of prospectively designed overviews of randomised trials. *Lancet* 2000;356:1955-64.
- 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;338:b1665.
- López Andrés A. Últimas evidencias de los antagonistas de los receptores de angiotensina (ARA II): mucho ruido y pocas nueces. *Boletín de Información Farmacoterapéutica de Navarra* 2004;12(13). Disponible a http://www.cfnavarra.es/WEBGN/SOU/publicac/bj/textos/Bit_v12n3.pdf (consultada el 14 de febrer de 2010).
- Verdecchia P, Angeli F, Gattobigio R, Reboldi GP. Do angiotensin II receptor blockers increase the risk of myocardial infarction? *Eur Heart J* 2005;26(22): 2381-6.
- McDonald MA, Simpson SH, Ezekowitz JA, Gyenes G, Tsuyuki RT. Angiotensin receptors blockers and risk of myocardial infarction: systematic review. *BMJ* 2005;331:873-8.
- 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.
- Galve E, Bosch E, García-Dorado D. Bloqueo combinado del SRAA en la enfermedad CV. ¿Qué sabemos hasta ahora? *Rev Esp Cardiol* 2008;8(Supl E):39-48.
- Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, Palensky J, Wittes J. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 1999;341(10):709-17.
- ACE Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group. Indications for ACE inhibitors in the early treatment of acute myocardial infarction: systematic overview of individual data from 100,000 patients in randomized trials. *Circulation* 1998;97(22):2202-12.
- Flather MD, Yusuf S, Køber L, Pfeffer M, Hall A, Murray G et al, for the ACE-Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group. Long-term ACE-inhibitor therapy in patients with heart failure or left-ventricular dysfunction: a systematic overview of data from individual patients. *Lancet* 2000;355(9215):1575-781.
- Baker WL, Coleman CI, Kluger J, Reinhart KM, Talati R, Quercia R et al. Systematic review: comparative effectiveness of angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin II-receptor blockers for ischemic heart disease. *Ann Intern Med* 2009;151(12):861-71.
- Pitt B, Remme W, Zannad F, Neaton J, Martinez F, Roniker B, Bittman R et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003;348(14):1309-21.
- Jafar TH, Schmid CH, Landa M, Giatras I, Toto R, Remuzzi G et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and progression of nondiabetic renal disease. A meta-analysis of patient-level data. *Ann Intern Med* 2001;135(2):73-87.
- Lovell HG. WITHDRAWN. Angiotensin converting enzyme inhibitors in normotensive diabetic patients with microalbuminuria. *Cochrane Database Syst Rev* 2007 Jul 18; (1): CD002183.

19. Strippoli GF, 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(7470):828.

20. Casas JP, Chua W, Loukogeorgakis S, Vallance P, Smeeth L, Hingorani AD et al. Effect of inhibitors of the renin-angiotensin system and other antihypertensive drugs on renal outcomes: systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2005;366(9502):2026-33.

21. Kunz R, Friedrich C, Wolbers M, Mann JF. 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(1):30-48.

22. Tütüncü NB, Gürlek A, Gedik O. Efficacy of ACE inhibitors and ATII receptor blockers in patients with microalbuminuria: a prospective study. *Acta Diabetol* 2001;38(4):157-61.

23. Mogensen CE, Neldam S, Tikkanen I, Oren S, Viskoper R, Watts RW, Cooper ME. 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.

24. Scheen AJ. Prevention of type 2 diabetes mellitus through inhibition of the Renin-Angiotensin system. *Drugs* 2004;64(22):2537-65.

25. Abuissa H, Jones PG, Marso SP, O'Keefe JH Jr. Angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin receptor blockers for prevention of type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized clinical trials. *J Am Coll Cardiol* 2005;46(5):821-6.

26. Bosch J, Yusuf S, Gerstein HC, Pogue J, Sheridan P, Dagenais G, Diaz R et al. DREAM Trial Investigators. Effect of ramipril on the incidence of diabetes. *N Engl J Med* 2006;355(15):1551-62.

27. Califf RM, Boolell M, Haffner SM, Bethel MA, McMurray J, Duggal A, Holman RR; NAVIGATOR Study Group. Prevention of diabetes and cardiovascular disease in patients with impaired glucose tolerance: rationale and design of the Nateglinide And Valsartan in Impaired Glucose Tolerance Outcomes Research (NAVIGATOR) Trial. *Am Heart J* 2008;156(4):623-32.

28. Mazón Ramos P, González Juanatey JR. Aliskiren: el futuro del manejo de la enfermedad cardiovascular y renal. Programa ASPIRE HIGHER y estudios AVOID, ALOFT y ALLAY. *Rev Esp Cardiol* 2009;9(Supl A):60-73

Visiteu el web:
www.cedimcat.info

CedimCat ■
Centre d'informació de
medicaments de Catalunya



Feu la vostra subscripció al BIT en format electrònic

- **CIM virtual.** Servei "on line" de consultes sobre medicaments per a professionals
- **Cercador de medicaments** amb més de 7.500 medicaments, i eina per a construir un pla de medicació personalitzat per al pacient

A PARTIR DEL PRIMER NÚMERO DE 2010, AQUEST BUTLLETÍ DEIXARÀ DE DISTRIBUIR-SE EN PAPER I NOMÉS ES DIFONDRÀ PER VIA ELECTRÒNICA. PER TANT, SI VOLEU CONTINUAR REBENT-LO, CAL QUE ENS FEU ARRIBAR L'ADREÇA DE CORREU ELECTRÒNIC ON EL VOLEU REBRE A: a.perise@gencat.cat.

**SI HO PREFERIU, EL PODEU DESCARREGAR DES DE L'ADREÇA:
<http://www.gencat.cat/salut/depsalut/html/ca/dir2250/index.html>**

Data de redacció: **Febrer 2010**

En el proper número: **Tractament de la malaltia d'Alzheimer**

Butlletí d'informació terapèutica del Departament de Salut de la Generalitat de Catalunya.

Director: David Elvira Martínez. **Coordinadora general:** Neus Rams i Pla.

Coordinador editorial: Xavier Bonafont i Pujol

Comitè científic: Maite Alay, Rafael Albertí, Xavier Bonafont, Fina Camós, Arantxa Catalán, Isabel Castro, Joan Costa, Laura Diego, Eduard Diogène, Begoña Eguileor, M^a José Gaspar, Pilar López, Carles Llor, Rosa Madridejos, M^a Antònia Mangues, Eduardo Mariño, Rosa Monteserín, Neus Rams, Cristina Roure, Francesc Vila.

Secretària tècnica: Adela Perisé i Piquer

CedimCat. Coordinador: Josep Monterde i Junyent

Composició i impressió: Ampans - Dip. Legal B. 16.177-87

ISSN 0213-7801

El Butlletí d'Informació Terapèutica és membre de la INTERNATIONAL SOCIETY OF DRUG BULLETINS

Per a la reproducció total o parcial d'aquesta publicació, cal fer-ne la sol·licitud a la **Secretaria Tècnica de la Comissió d'Informació Terapèutica, Subdirecció General de Farmàcia i Productes Sanitaris**, Gran Via de les Corts Catalanes, 587, 08007 Barcelona.

Es poden consultar tots els números publicats des de l'any 1999 a:

<http://www.gencat.cat/salut/depsalut/html/ca/dir2250/spbit.htm>