



DATOS DE EFICACIA DE LOS IECA, ARA II Y LA COMBINACIÓN DE AMBOS GRUPOS DE FÁRMACOS

Sara Bonet Monné

Médico Farmacóloga Clínica
SAP Baix Llobregat Litoral

Resumen

El sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA) es una cascada enzimática compleja, que constituye el eje neurohumoral por excelencia de control de la circulación sanguínea. Los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA) y los antagonistas de los receptores de la angiotensina (ARA II) son grupos de fármacos que actúan bloqueando este sistema. Este Boletín pretende resumir los datos de la eficacia en la reducción de la morbimortalidad de estos dos grupos terapéuticos (IECA y ARA II) en la hipertensión arterial (HTA), la insuficiencia cardíaca (IC), el infarto agudo de miocardio (IAM), la prevención secundaria en los pacientes con riesgo cardiovascular elevado y la nefropatía diabética. En estas indicaciones, los IECA deberían ser, hoy por hoy, los fármacos de elección, porque se dispone de un mayor número de estudios de eficacia, más experiencia de uso y una relación beneficio/coste más favorable. Los ARA II se consideran una alternativa a los IECA en caso de tos.

Palabras clave: IECA, ARA II, HTA, IC, IAM, nefropatía

El sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA) es una cascada enzimática compleja, que constituye el eje neurohumoral por excelencia de control de la circulación sanguínea. El SRAA actúa sobre los mecanismos de regulación homeostática de la presión arterial, la perfusión tisular, el volumen extracelular y el balance electrolítico de sodio (Na) y potasio (K). El SRAA activa la formación de angiotensina II, que produce constricción vascular y secreción de aldosterona y aumento en la retención de agua y sodio en el riñón.^{1,2} Los IECA y los ARA II son dos grupos de fármacos que actúan bloqueando este sistema. Los IECA inhiben la enzima de conversión de la angiotensina I en angiotensina II, reducen la concentración de angiotensina II, aldoste-

rona, vasopresina, aumentan las concentraciones de bradicinina y disminuyen la actividad nerviosa simpática.¹ Los ARA II bloquean la unión de la angiotensina II a los receptores tipo 1 de la angiotensina.²

Lugar en terapéutica

Actualmente disponemos, en nuestro mercado farmacéutico, de catorce IECA y siete ARA II. En la tabla 1, se muestran las indicaciones aprobadas según la ficha técnica, las características farmacocinéticas y las dosis recomendadas de los diferentes IECA y ARA II.⁴ Para la revisión de la eficacia, se han utilizado sólo los resultados de ensayos clínicos y metanálisis que evalúan la morbimortalidad.

Hipertensión arterial (HTA) (véase la tabla 2)

Los IECA (captopril, enalapril, fosinopril y lisinopril) han demostrado que reducen la morbimortalidad de pacientes con HTA.^{1,3,4,5,6} Los IECA se podrían considerar como terapia de primera elección en pacientes con HTA y comorbilidad de IC, fracción de eyección sistólica ventricular izquierda reducida, diabetes, IAM previo o accidente vascular cerebral (AVC), y en pacientes con riesgo elevado de padecer cardiopatía isquémica.¹

De los ARA II,^{3,7} disponemos de datos de superioridad en la reducción de la morbimortalidad de un único ensayo clínico de losartán versus atenolol, en población hipertensa y de edad avanzada. Este estudio ha sido criticado ampliamente, ya que selecciona como comparador un bloqueante β -adrenérgico, no considerado de primera línea para esta población. En el ensayo SCOPE no se encontraron diferencias entre candesartán y placebo en la variable combinada de muerte cardiovascular, IAM no fatal o AVC. Y en el ensayo VALUE tampoco se encontraron diferencias entre valsartán y amlodipino, pero se describió una mayor incidencia de IAM en los pacientes tratados

Tabla 1. Indicaciones autorizadas y parámetros farmacocinéticos de los diferentes IECA y ARA II

Fármaco	Biodisponibilidad (%)	T máx. (horas)	Semivida (horas)	Dosis mg/día (tomos)	Indicaciones autorizadas					
					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: Hipertensión arterial; IC: insuficiencia cardíaca; MPI: prevención de la mortalidad postinfarto; MCV: reducción de la morbilidad cardiovascular en pacientes con: enfermedad cardiovascular aterotrombótica manifiesta (enfermedad coronaria, ictus, o enfermedad cardiovascular periférica) o diabetes mellitus tipo 2 con lesión de órganos diana documentada; NPD: nefropatía diabética; IRC: insuficiencia renal crónica.

Tabla 2. Ensayos clínicos y metanálisis en la hipertensión arterial

IECA	ABCD	N Engl J Med 1998;338(10):645-52	enalapril versus nisoldipino
	FACET	Diabetes Care 1998;21(4):597-603	fosinopril versus amlodipino
	UKPDS	BMJ 1998;317(7160):713-20	captopril versus atenolol
	STOP-2	Lancet 1999;354(9192):1751-6	β-bloqueante adrenérgico o hidroclorotiazida más amilorida versus IECA y calcio antagonista
	CAPP	Lancet 1999;353(9153):611-6	Captopril versus diuréticos o β-bloqueantes
	Metanálisis de Staessen et al ⁴		
	Metanálisis Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration ⁵		
	ANBP-2	N Engl J Med 2003;348(7):583-92	enalapril versus hidroclorotiazida
	ALLHAT	JAMA 2002;288(23):2981-97	lisinopril versus clortalidona versus amlodipino
	ARA II	LIFE	Lancet 2002;359(9311):995-1003
SCOPE		J Hypertens 2003;21(5):875-86	candesartan versus placebo
VALUE		Lancet 2004;363(9426):2022-31	valsartan versus amlodipino
IECA versus ARA II			
Metanálisis Matchar et al ⁷			

Tabla 3. Ensayos clínicos y metanálisis en la insuficiencia cardíaca

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

con valsartan. Posteriormente, dos metanálisis no han corroborado este riesgo de IAM asociado a los ARA II.^{8,9}

El metanálisis de Matchar,³ en el que se compara el tratamiento con un IECA y/o un ARA II en la HTA, demostró igualdad de ambos fármacos en la reducción de las cifras tensionales, pero no permitió sacar conclusiones sobre morbimortalidad.

Insuficiencia cardíaca (IC) (véase la tabla 3)

Los IECA (captopril, enalapril, ramipril, lisinopril) están indicados como terapia de primera línea en pacientes con insuficiencia cardíaca en cualquier grado de gravedad (clase funcional I a IV de la NYHA), porque han demostrado una reducción de la mortalidad, la rehospitalización y la progresión de la IC, así como una mejora en la calidad de vida.^{1,10}

De los ARA II (losartan, candesartan, valsartan), se dispone de menos estudios de eficacia y, hasta ahora, los ARA II no han demostrado superioridad frente a los IECA.^{1,2,7,10}

En el tratamiento de la IC, se debe intentar alcanzar dosis altas tanto de los IECA como de los ARA II, que son las que han demostrado ser efectivas en los ensayos clínicos más importantes.¹

Los ensayos clínicos de combinación de un IECA y un ARA II, en la IC, han mostrado resultados discrepantes: en el ensayo Val-HeFT, el hecho de añadir valsartan al IECA no redujo los datos de mortalidad; el ensayo RESOLVD se detuvo prematuramente porque se detectó una tendencia de incremento de la mortalidad en las ramas de tratamiento con candesartan (solo o combinado con enalapril) respecto al enalapril solo; en cambio, en el ensayo CHARM-Added, la adición de candesartan a un IECA, aunque no redujo la mortalidad, sí que disminuyó ligeramente la incidencia de algunos episodios cardiovasculares relevantes. Sin embargo, la combinación de un IECA y un ARA II presentó en todos los estudios una mayor incidencia de efectos adversos.^{10,11}

Si se tiene en cuenta que, en pacientes con IC avanzada, añadir espironolactona al tratamiento de base con un IECA ha demostrado un beneficio directo sobre la mortalidad por todas las causas (estudio RALES),¹² en aquellos pacientes en que se considere necesario emplear un bloqueo dual, esta es la asociación de fármacos para la que disponemos de más datos de eficacia. En este caso, se debe hacer un seguimiento minucioso de las concentraciones de potasio y de la función renal, para poder detectar y controlar los efectos adversos potencialmente graves.

La relación beneficio/riesgo de la terapia combinada

triple (IECA, ARA II y espironolactona) se considera, en general, desfavorable, principalmente por el riesgo de efectos adversos, como la hiperpotasemia, la insuficiencia renal y la hipotensión.¹¹

En la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección $\geq 40\%$, hay controversia en las recomendaciones de tratamiento tanto con un IECA como con un ARA II, porque se dispone de pocos estudios que evalúen la eficacia de estos tratamientos.¹ Los IECA pueden mejorar la relajación y la distensión cardíaca,¹ y los ARA II, en un único ensayo (CHARM-Preserved) con candesartan versus placebo, ha demostrado que reduce las hospitalizaciones, pero no la mortalidad. Hacen falta más estudios que evalúen la eficacia de estos tratamientos en estos pacientes.

Infarto de miocardio (véase la tabla 4)

Los IECA en el IAM se han evaluado en dos tipos de estudios diferentes: 1) estudios de intervención precoz, en los que se ha demostrado que los IECA (captopril, lisinopril, enalapril, zofenopril) reducen la mortalidad en pacientes con IAM cuando se administran las 36 primeras horas, especialmente en presencia de IAM anterior, fracción de eyección reducida o IC ligera-moderada^{1,13,15} y 2) estudios de intervención más tardía, y a largo plazo, en los que los IECA (captopril, ramipril, trandolapril) han demostrado una reducción de la morbimortalidad en los pacientes con IC clínica o disfunción ventricular izquierda asintomática.^{1,14,15}

Los IECA y ARA II se han comparado en dos estudios, en los cuales no se han encontrado diferencias en la variable combinada de morbimortalidad.^{1,7}

Los resultados de la combinación de un IECA y un ARA II en el IAM han sido negativos (ausencia de mayor eficacia) y, además, se ha descrito una mayor incidencia de efectos adversos.¹¹ Por otra parte, hay que tener en cuenta que el estudio EPHEBUS,¹⁶ de tratamiento combinado de un IECA con eplerenona, ha demostrado una reducción de la mortalidad por todas las causas, por lo que, hoy por hoy, en estos pacientes, si se planteara una doble terapia sobre el SRAA, sería esta asociación la recomendable teniendo especial cuidado del riesgo de hiperpotasemia.

Prevención secundaria en pacientes con riesgo cardiovascular elevado (véase la tabla 5)

Los IECA (ramipril, quinapril, enalapril, perindopril, trandolapril) han demostrado que reducen la morbimortalidad de los pacientes con enfermedad arterial coronaria documentada y función sistólica preservada (pacientes con riesgo cardiovascular elevado).^{1,15}

Tabla 4. Ensayos clínicos y metanálisis en el infarto agudo de miocardio

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

Tabla 5. Ensayos clínicos y metanálisis en la prevención secundaria y el riesgo de enfermedad cardiovascular elevado

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

De los ARA II, disponemos sólo de los datos de dos ensayos, de resultados no concordantes. El ensayo realizado con eprosartan en pacientes con HTA y accidente vascular cerebral (AVC) previo, mostró una reducción en la morbimortalidad; sin embargo, se debe interpretar con cuidado estos resultados, porque el fármaco comparador (nitrendipino) no es considerado de elección. El ensayo con telmisartan (TRANSCEND) no demostró que el fármaco redujera la variable principal combinada de muerte cardiovascular, IAM, AVC o hospitalización por IC.

La asociación de ramipril y telmisartan (ensayo ONTARGET) no ha sido superior para reducir la morbimortalidad frente a la monoterapia.

Tratamiento de la nefropatía diabética (NPD) (véase la tabla 6)

Los IECA (benazepril, captopril, ramipril, trandolapril, lisinopril) han demostrado un efecto protector renal en los pacientes diabéticos.¹⁷⁻²¹ En el metanálisis de Strippoli,¹⁹ se obtuvo también una reducción de la mortalidad favorable a los IECA frente a placebo tanto en pacientes con diabetes mellitus (DM) tipo 1 como con DM tipo 2.

Aunque de los ARA II (irbesartan, valsartan, losartan) se dispone de datos de reducción y de mejora

de los parámetros renales, similares a los IECA, en la diabetes tipo 2, no se dispone de estos datos en la diabetes tipo 1, ni los diferentes metanálisis han demostrado reducción de la mortalidad.^{19,20,21}

Los estudios que han comparado un IECA y un ARA II en pacientes diabéticos tipo 2 y afectación renal no han evidenciado diferencias entre estos fármacos en relación con la mejora de los parámetros renales.

En dos ensayos en los que se ha evaluado la asociación de un IECA y un ARA II en pacientes diabéticos,^{22,23} no se ha demostrado que la asociación sea más eficaz en la reducción de la mortalidad ni en la mejora de los parámetros renales frente a la monoterapia.

Prevención de la diabetes

Aunque en una revisión²⁴ y un metanálisis²⁵ de los IECA y los ARA II se sugirió un efecto preventivo a desarrollar nuevos casos de diabetes en pacientes con HTA, hay que tener en cuenta que en la mayoría de los ensayos era un análisis *post hoc* de los resultados y que dos estudios recientes (DREAM y NAVIGATOR),^{26,27} que han evaluado ramipril frente a rosiglitazona y valsartan frente a nateglinida respectivamente, no han confirmado el efecto preventivo de estos fármacos.

Tabla 6. Ensayos clínicos y metanálisis en la protección renal

IECA en diabetes	
Diabetes tipo 1	
Metanálisis ACE Inhibitors in Diabetic Nephropathy Trialist Group ¹⁷	2001
Metanálisis Lowell et al ¹⁸	2004
Metanálisis Stripolli ¹⁹	2004
Metanálisis Casas et al ²⁰	2005
Metanálisis Kunz et al ²¹	2008

Efectos adversos

Tanto los IECA como los ARA II son en general bien tolerados. Los efectos adversos más descritos han sido muy similares en ambos grupos de fármacos, excepto en el caso de la tos seca, que es más frecuente en los IECA (9%) que en los ARA II (3,2%).³ Otros efectos adversos han sido: hipotensión después de la primera dosis, hiperpotasemia secundaria a la disminución de aldosterona, insuficiencia renal aguda, proteinuria, angioedema, y efectos teratogénicos en el segundo y tercer trimestre del embarazo. Cuando se combina un IECA y un ARA II, se observa un incremento de los efectos adversos frente a la monoterapia, que es de relevante importancia en el caso de la hiperpotasemia, la hipotensión y la insuficiencia renal aguda.^{2,3}

Conclusión

De los fármacos que actúan sobre el SRAA, los IECA deberían ser, hoy por hoy, los fármacos de elección en la HTA, la IC, el IAM, la prevención secundaria en pacientes de riesgo cardiovascular elevado, y en la nefropatía diabética tipo 1 y 2, porque se dispone de un mayor número de estudios de eficacia, más experiencia de uso y una relación beneficio/coste más favorable. Los ARA II se consideran una alternativa a los IECA en caso de tos.

De los estudios que han evaluado la eficacia de la combinación de un IECA y un ARA II, en la IC, los resultados han sido discrepantes, y sólo en un ensayo se redujo ligeramente la incidencia de algunos episodios cardiovasculares relevantes, pero la asociación no redujo la mortalidad. En el IAM, en la prevención cardiovascular de los pacientes de riesgo elevado y en la nefropatía diabética, esta asociación no ha mostrado que reduzca la morbimortalidad de los pacientes frente a la monoterapia. Hay que tener en cuenta que sí ha sido descrita para esta combinación una mayor incidencia de efectos adversos potencialmente relevantes, como son la hiperpotasemia, la alteración de la función renal y la hipotensión.^{1,16,17}

Recientemente, se ha comercializado el aliskiren, un nuevo fármaco que actúa sobre el SRAA inhibiendo la renina, con la indicación de HTA. Actual-

mente, sólo disponemos de datos de mejora de las cifras tensionales similares a otros antihipertensivos, pero no de reducción de morbimortalidad en ninguna de las otras indicaciones de los IECA o ARA II. Por lo tanto, no debería considerarse un fármaco de primera línea en el tratamiento de estos pacientes y será necesario esperar los resultados de los diferentes ensayos que se están desarrollando.²⁸

Bibliografía

- Lopez-Sendon 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.
- Lopez Andres 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 en http://www.cfnavarra.es/WEBGN/SOU/publicac/bj/textos/Bit_v12n3.pdf (consultada el 14 de febrero 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 receptor 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, Garcia-Dorado D. Bloqueo combinado del SRAA en la enfermedad CV. ¿Que 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, Kober 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.

18. Lovell HG. WITHDRAWN. Angiotensin converting enzyme inhibitors in normotensive diabetic patients with microalbuminuria, Cochrane Databae 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. Tutuncu NB, Gurlek 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. Mazon Ramos P, Gonzalez 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



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

CedimCat ■
Centre d'informació de
medicaments de Catalunya

Fecha de redacción: **Febrero 2010**

En el próximo número: **Tratamiento de la enfermedad 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^{re} José Gaspar, Pilar López, Carles Llor, Rosa Madridejos, M^{re} Antònia Mangués, Eduardo Mariño, Rosa Monteserín, Neus Rams, Cristina Roure, Emília Sánchez, Francesc Vila.

Secretària tècnica: Adela Perisé i Piquer

CedimCat. Coordinador: Josep Monrde 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>



www.gencat.net/salut

