



ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES DE LA ANGIOTENSINA II

Josep Bonet i Sol

Unitat d'Hipertensió. Servei de Nefrologia
Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Badalona

Resumen

El sistema de renina angiotensina en situaciones fisiopatológicas está implicado en mecanismos favorecedores de una mayor lesión vascular a través de la angiotensina II. Desde mediados de los 90 han aparecido los antagonistas de la angiotensina II (ARA II), aprobados para el tratamiento de la hipertensión arterial (HTA) y otras indicaciones clínicas, como la nefropatía diabética y la insuficiencia cardiaca.

En este número se presenta esta revisión de los ARA II, incluyendo los mecanismos de actuación, la tolerabilidad y los resultados de los principales estudios en la HTA, la insuficiencia cardiaca y la insuficiencia renal. El objetivo principal de esta revisión es mejorar los criterios de selección de un ARA II en las diferentes situaciones clínicas.

Palabras clave: antagonistas receptores angiotensina II. Hipertensión arterial. Insuficiencia cardiaca. Insuficiencia renal.

El sistema renina angiotensina

Desde el descubrimiento de la renina en el 1898 por parte del profesor sueco Tigerstedt –pasando por la década de los años 70, cuando se demostró el papel de la angiotensina II en la lesión vascular y renal- hasta nuestros días, no ha parado de crecer el conocimiento de las múltiples funciones del sistema renina angiotensina (SRA) y su importancia en el mantenimiento del sistema vascular y de su envejecimiento, la arteriosclerosis.

El sistema se inicia a nivel renal con la secreción de la renina por las células yuxtaglomerulares localizadas a nivel de la mácula densa de la nefrona. Una vez secretada en el torrente sanguíneo, la renina actúa

a nivel de un polipéptido llamado **angiotensinógeno** que produce angiotensina I. Sobre ésta actúa el enzima convertidor de la angiotensina (ECA) al que le elimina dos aminoácidos terminales, histidina y lisina y da lugar a un polipéptido de 8 aminoácidos, la **angiotensina II** (AII), producto final del SRA.

La AII actúa sobre el músculo liso vascular del corazón y los riñones, el sistema nervioso central y autónomo, y también sobre el córtex suprarrenal, favoreciendo la retención hidrosalina y la vasoconstricción, los cuales provocan un aumento del gasto cardiaco y de las resistencias periféricas; mecanismos fundamentales que repercuten sobre el incremento de la presión arterial. Pero, además, la AII también induce el crecimiento y la hipertrofia celular, y parece provocar una respuesta antiinflamatoria en las células del músculo liso vascular en la activación del factor nuclear k-B y la expresión de las moléculas de adhesión-1, que son mecanismos directos de la **arteriosclerosis**.

De forma similar a otras hormonas peptídicas, la acción de la AII se desencadena por su interacción con los receptores de la membrana celular plasmática en los tejidos en los que responden. Los receptores clonados más importantes son los receptores AII tipo I (R.AT1), de máxima importancia por sus implicaciones fisiológicas, y los receptores AII tipo II (R.AT2), que tienen efectos opuestos al R.AT1 (ver la figura 1).

De aquí el interés de los últimos 30 años en conocer mejor el SRA y desarrollar fármacos que lo bloqueen, como son los antagonistas de los receptores de la AII (ARA II), los últimos que han demostrado ser efectivos ^{1,2}.

Características farmacológicas de los antagonistas de los receptores AII (ARA II)

Los ARA II bloquean directamente los efectos de la interacción de la AII en sus receptores (AT1) de una forma selectiva, es decir, inhibiendo el efecto

vasoconstrictor y la liberación de aldosterona. **Actualmente se dispone de siete ARA II:** losartán, irbesartán, candesartán, valsartán, telmisartán, eprosartán y olmesartán, todos con estructura química diferente. Así, vemos que losartán, candesartán e irbesartán son bifeniltetrasólicos y valsartán es el único no heterocíclico. **Una de las diferencias entre los ARA II** es el grado de antagonismo que ejercen sobre los receptores AT1. Así, losartán, irbesartán, eprosartán y telmisartán presentan un antagonismo reversible, el valsartán intermedio y el candesartán irreversible.

La biodisponibilidad por vía oral es inferior al 45%, excepto el irbesartán, que es entre un 60% y un 80%. La presencia de alimentos podría reducir la absorción gastrointestinal de valsartán y eprosartán en un 40% y un 25% respectivamente. Su unión a proteínas es en todos ellos superior al 90%. Todos los ARA II utilizan el metabolismo hepático a través del citocromo P450, excepto el eprosartán, y algunos presentan metabolitos activos como el losartán (con el E3174 veinte veces más potente), el candesartán y el olmesartán. El candesartán, el losartán y el irbesartán presentan eliminación renal en un 33%, un 35% y un 20%, respectivamente y, por tanto, se tendrán que ajustar las dosis en presencia de insuficiencia renal avanzada. Su semivida plasmática también varía de las 24 horas del telmisartán a las seis horas que presenta el losartán (ver la tabla 1).

Las dosis habituales son: candesartán de 8 a 16 mg/día, eprosartán 600 mg/día, irbesartán de 150 a 300 mg/día, losartán de 50 a 150 mg/día, telmisartán de 80 a 160 mg/día, valsartán de 160 a 320 mg/día, y olmesartán de 20 a 40 mg/día. Todos son administrados en una única dosis diaria, excepto el losartán y el eprosartán, que pueden requerir dos dosis al día ya que tienen una semivida inferior a siete horas. A las dosis habituales todos tienen un índice de disminución de la presión arterial durante 24 horas (índice T/P), igual o superior al 50%. **A pesar de las diferencias evidentes de composición y de algunas de sus propiedades farmacológicas, no hay diferencias significativas entre los ARA II en su aplicación en la práctica clínica.**

La tolerabilidad de los ARA II es una de las características más favorables de este grupo de hipotensores. De este modo, la tos seca que se presenta al tomar IECA es muy poco frecuente al tomar ARA II, y la probabilidad de angioedema también es significativamente menor. Todo esto posiblemente venga dado por el hecho que, a diferencia de los IECA, los ARA II no aumentan los niveles de bradiquininas (implicadas en la aparición de estos fenómenos). Pero, como contrapartida, los ARA II pueden producir hipotensión en la primera dosis, sobretodo si existe deplección hidrosalina, y/o también pueden provocar disfunción renal si existe estenosis bilateral de arterias renales. Asimismo, los ARA II pueden favorecer la hiperpotasemia si el

paciente está recibiendo diuréticos ahorradores de potasio o suplementos y/o fármacos que puedan aumentarlo. Una de las interacciones clínicas más importantes de los ARA II es la necesidad de ajustar la dosis de digoxina al tomar telmisartán, ya que este puede aumentar en un 50% los niveles plasmáticos. Los efectos secundarios no suelen incrementarse de forma significativa con la dosis y, como los IECA, los ARA II están contraindicados durante el embarazo, ya que son teratogénicos.

Para finalizar, hay que resaltar que en todos los estudios realizados con ARA II se ha objetivado una disminución de la diabetes tipo 2 de nueva aparición (como también pasa con los IECA) cuando se comparan con las otras familias de fármacos hipotensores^{3,4,5,6} (ver la tabla 2).

Los ARA II en la hipertensión arterial

Todos los ARA II son tan efectivos como las otras familias de fármacos hipotensores utilizados en monoterapia para el tratamiento de la hipertensión arterial: diuréticos, betabloqueantes, antagonistas del canal del calcio (ACC) e IECA.

La respuesta hipotensora, tanto sistólica como diastólica, ha sido comprobada en diferentes edades y en diferentes grupos raciales, aunque en la raza negra tienen un efecto más débil.

La actividad hipotensora máxima de los ARA II se produce tres o cuatro semanas después de haberse iniciado el tratamiento, y su efecto hipotensor aumenta al asociarlo con diuréticos, aunque son posibles también otras combinaciones, como los ACC, beta y alfabloqueantes e IECA.

A causa del efecto hipotensor demostrado y de los efectos beneficiosos de protección vascular obtenidos en la experimentación animal, se han realizado diferentes estudios clínicos en más de 29.000 pacientes hipertensos, en los que los estudios LIFE, SCOPE y VALUE son los más relevantes (ver la tabla 2).

En el estudio LIFE, al comparar losartán con atenolol se observó que en la variable principal combinada de mortalidad cardiovascular el grupo de losartán presentaba una disminución del riesgo del orden del 13% en el total de pacientes (24% en el subgrupo de diabéticos) en comparación con el grupo de atenolol, pero si del grupo de mortalidad cardiovascular se excluían los ictus estas diferencias desaparecían.

En el estudio SCOPE, efectuado en pacientes de edades iguales o superiores a 70 años, comparando candesartán con placebo resultó que el grupo que recibía candesartán tenía mejores cifras de presión arterial, pero no hubo diferencias significativas respecto a la mortalidad cardiovascular. Lo que sí

mejoró fue la incidencia de ictus no fatal en un 27,8%.

En el estudio VALUE, comparando valsartán con amlodipino no se observaron diferencias significativas respecto a la mortalidad cardiovascular entre los dos grupos.

Así pues, los mejores resultados obtenidos han sido la disminución de accidentes vasculocerebrales, pero no se ha encontrado nada significativo con relación al infarto de miocardio y/o disminución de muerte cardíaca ^{7,8,9}.

Los ARA II en la insuficiencia cardíaca

El corazón es rico en receptores AT 1, y el All en este órgano provoca hipertrofia, contracción, remodelaje y apoptosis de las células cardíacas, circunstancia que favorece la insuficiencia cardíaca. Esta es la patología cardíaca que ha aumentado más en incidencia y prevalencia en las sociedades desarrolladas (probablemente por el envejecimiento de estas poblaciones).

Independientemente de la etiología de la lesión miocárdica, el corazón desarrolla mecanismos para compensar el deterioro de la función ventricular dentro del remodelaje ventricular que produce la hipertrofia y la dilatación. Además, la hipoperfusión tisular producida por un bajo gasto cardíaco estimula la activación de sistemas neurohormonales. En un principio estos sistemas pueden favorecer el gasto cardíaco y mejorar la perfusión tisular, pero posteriormente producen aumento de la post-carga, edema periférico y/o pulmonar, hiponatremia y remodelaje ventricular desfavorable. Por todo esto, dentro del tratamiento crónico de la insuficiencia cardíaca, además del tratamiento convencional con diuréticos, vasodilatadores y agentes inotrópicos, se están estudiando los ARA II, como ya se hizo con los IECA.

Se han realizado los siguientes estudios: ELITE II, VAL-HeFT y CHARM, OPTIMAAL y VALIANT. Los ARA II implicados en los estudios han sido losartán, candesartán y valsartán, incluyendo un total de más de 40.000 pacientes (ver la tabla 2).

En el estudio ELITE II, comparando losartán con captoprilo no se encontraron diferencias significativas respecto al objetivo de la mortalidad total.

El estudio VAL-HeFT, al comparar los resultados del tratamiento clásico –diuréticos, digoxina, IECA y betabloqueantes- con los obtenidos al añadir valsartán en pacientes con una fracción de eyección cardíaca < 40%, demostró que el valsartán disminuía la morbi-mortalidad en los pacientes no tratados con betabloqueantes, mientras que la aumentaba con éstos.

El estudio CHARM estaba subdividido en diversos grupos. En el CHARM alternativo se incluían pacientes que no podían recibir IECA, en el CHARM añadido se incluían aquellos que tomaban IECA más candesartán y en el CHARM preservado, los pacientes que tenían fracción de eyección cardíaca >40%. El análisis del CHARM global sólo demostró una disminución del 1,6% de la mortalidad total en el grupo que tomaba candesartán.

El estudio OPTIMAAL se realizó en pacientes con post-infarto de miocardio que presentaban disfunción ventricular y comparó losartán con captoprilo. Por lo que se refiere a la variable principal de mortalidad no hubo diferencias significativas. Lo mismo pasó en el estudio VALIANT, que sobre el mismo tipo de pacientes comparó valsartán frente a captoprilo. En este caso, en el grupo de valsartán más captoprilo hubieron más efectos secundarios y abandonos del tratamiento por parte de los pacientes.

Por todo esto, aunque los ARA II han demostrado una eficacia en relación con la mejoría de la insuficiencia cardíaca cuando se han comparado con los IECA, las diferencias no han sido tan importantes como se esperaba. Por esto en las diferentes guías de práctica clínica del tratamiento de la insuficiencia cardíaca, los ARA II sólo están indicados cuando no se toleran los IECA ^{10,11,12,13}.

Los ARA II en la insuficiencia renal

El SRA tiene un papel fundamental en la homeostasis renal, ya que la All modula el filtraje glomerular y provoca vasoconstricción en las arterias del glomérulo. Esto podría aumentar la presión intraglomerular y producir la permeabilidad de las proteínas, la retención de sodio y contribuir al crecimiento y a la diferenciación celular. Las células mesangiales del túbulo proximal y del aparato yuxtaglomerular son ricas en receptores AT1. De esta forma, cuando hay lesión renal, la All lo agrava y por esto el bloqueo de los ARA II en estas situaciones tiene un efecto moderador y/o protector renal. La primera causa etiológica para necesitar tratamiento dialítico en los países desarrollados es la nefropatía diabética, y la más frecuente es la que se debe a la diabetes mellitus tipo 2 (la prevalente en la población general).

En el año 2001 se publicaron los tres estudios más amplios hechos con ARA II en diabetes tipo 2: RENAAL, IDNT e IRMA II. Los dos primeros se realizaron sobre diabetes tipo 2 con proteinuria e insuficiencia renal leve-moderada; y el último, en pacientes que sólo presentaban microalbuminuria. En total, se incluyeron 2.818 pacientes con un tiempo de seguimiento entre dos y tres años y medio.

En los estudios RENAAL e IDNT se observó que

se reducía la evolución de la insuficiencia renal y la proteinuria entre un 33% a un 28%, donde se usó losartán e irbesartán, respectivamente. Pero en la variable principal de mortalidad el cambio fue poco significativo en comparación con el grupo que utilizaba amlodipino.

En el estudio IRMA II se demostró que el efecto más favorecedor y moderador del paso de microalbuminuria a proteinuria se da con una dosis de irbesartán de 300 mg al día.^{14,15,16} (ver la tabla 2).

Estamos pendientes de conocer en el 2007 los resultados del estudio ONTARGET en pacientes diabéticos respecto a la protección cardiovascular y renoprotección entre un IECA (ramiprilo), un ARA II (telmisartán) y/o su asociación. Con este estudio esperamos poder conocer si hay diferencias significativas entre los IECA y los ARA II en este tipo de pacientes.

¿Cuándo hay que utilizar los ARA II?

Según los datos de que se dispone, los ARA II presentan unas indicaciones muy concretas. Para los **hipertensos** no complicados estos fármacos no han demostrado una disminución de la morbimortalidad respecto a los otros fármacos hipotensores. En la **insuficiencia cardiaca** los estudios no han demostrado una mejoría significativa en la mortalidad de los ARA II en relación con los IECA y su indicación sólo se tiene que hacer si hay intolerancia a los IECA. Tampoco se puede recomendar de forma concreta una utilización de IECA, betabloqueantes y ARA II (un bloqueo completo del SRA y simpático), ya que los datos obtenidos con esta asociación son contradictorios respecto a la variable principal de mortalidad. En relación a la indicación de los ARA II en la **nefropatía diabética**, los resultados demuestran que introducen una buena protección en la evolución hacia la insuficiencia renal y una disminución de la proteinuria en la diabetes tipo 2, pero no se ha demostrado que ésta sea mejor que la introducida con IECA (los estudios finalizados hasta ahora sólo han comparado resultados entre los ARA II y otros hipotensores que no bloquean el SRA).

Por tanto, se aconseja seguir las recomendaciones de las guías americanas Seven Report of the Joint National Committee, las guías europeas de la sociedad de hipertensión y la guía de práctica clínica en hipertensión arterial del Institut Català de la Salut, publicadas en el año 2003. Todas aconsejan una utilización de los ARA II no generalizada, muy individualizada y centrada en el uso de los ARA II como alternativa cuando se produce una intolerancia a los IECA^{17,18,19,20}.

Bibliografía

- 1 Maggioni, A.; Letimi, R.: "The Angiotensin-receptor Blockers: From Antihypertensives to Cardiovascular all-round Medications in 10 years?", *Blood Press* 2002;11:328-38.
- 2 Brasier, A.R.; Recinos, A.; Eladrisi, M.S.: "Vascular inflammation and the renin-angiotensin system". *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2002;22:1257-66.
- 3 Burnier, M.; Brunner, H.R.: "New drug classes. Angiotensin II receptor antagonists", *Lancet*, 2000;355:637-45.
- 4 Burnier, M.: "Angiotensin II type receptor blockers. *Circulation*, 2001;103:904-12.
- 5 Neutel, J.M.; Smith David, H.G.: "Evaluation of Angiotensin II receptor Blockers for 24-Hour Blood Pressure Control: Meta-Analysis of a Clinical Database". *J Clin Hypert*, 2003; 5(1):58-63.
- 6 Smith, D.H.: "Strategies to meet lower blood pressure goals with new standard in angiotensin II receptor blockade". *Am J Hypertens*, 2002;15:108-114.
- 7 Dahlöf, B.; Devereux, R.B.; Kjeldsen, S.E. 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.
- 8 Hansson, L.; Lithell, H.; Skoog, I. et al.: "Study and prognosis in the elderly (SCOPE). *Blood Press*, 1999;8:177-183.
- 9 Julius, S.; Kjeldsen, S.E.; Weber, M. et al.: "For the VALUE Trial Group. Outcome in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimes based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial". *Lancet*, 2004; 363:2022-32
- 10 Pitt, B.; Poole-Wilson, P.A.; Segal, R. 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.
- 11 Cohn, J.N.; Tognoni, G.: "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.
- 12 Dickstein, K.; Kjekshus, J.: "For the optimaal study group: Effects of losartan and captopril on mortality and morbidity in high-risk patients after acute myocardial infarction". *Lancet*, 2002;360:752-60.
- 13 White, D.H.: "Candesartan and Heart failure: the allure of CHARM (editorial). *Lancet*, 2003;362:754-55.
- 14 Brenner, B.M.; Cooper, M.E.; Zeeuw, D.; Kane, W.F.; Mitch, W.E.: "Parving HH et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcome in patients with type 2 diabetes and nephropathy". *N. Engl. J. Med.* 2001;345:861-9.
- 15 Lewis, E.; Hunsicker, L.G.; Clarke, W.R.; Berl, T.; Pohl, M.A.; Lewis, J.B. et al.: "Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes". *N. Engl. J. Med.* 2001;345:851-60.
- 16 Parving, H.H.; 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; 345:870-8.
- 17 "The Seven Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure". *The JNC Report JAMA*. 2003;289: 2560-72.
- 18 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *Journal of Hypertension*, 2003; 21:1011-53.
- 19 Amado, E.; Brotons, C.; Dalfó, A.; Gibert, E.; Pepió, J. M^a; Salleras, N. (2003): *Guía de práctica clínica. Hipertensión arterial. Institut Català de la Salut*.
- 20 Massie, B.M.: "Neurohormonal blockade in chronic Heart failure: How much is enough? Can there be too much? *J. Am. Coll. Cardiol.* 2002;39:79-82.

Figura 1: SISTEMA RENINA ANGIOTENSINA

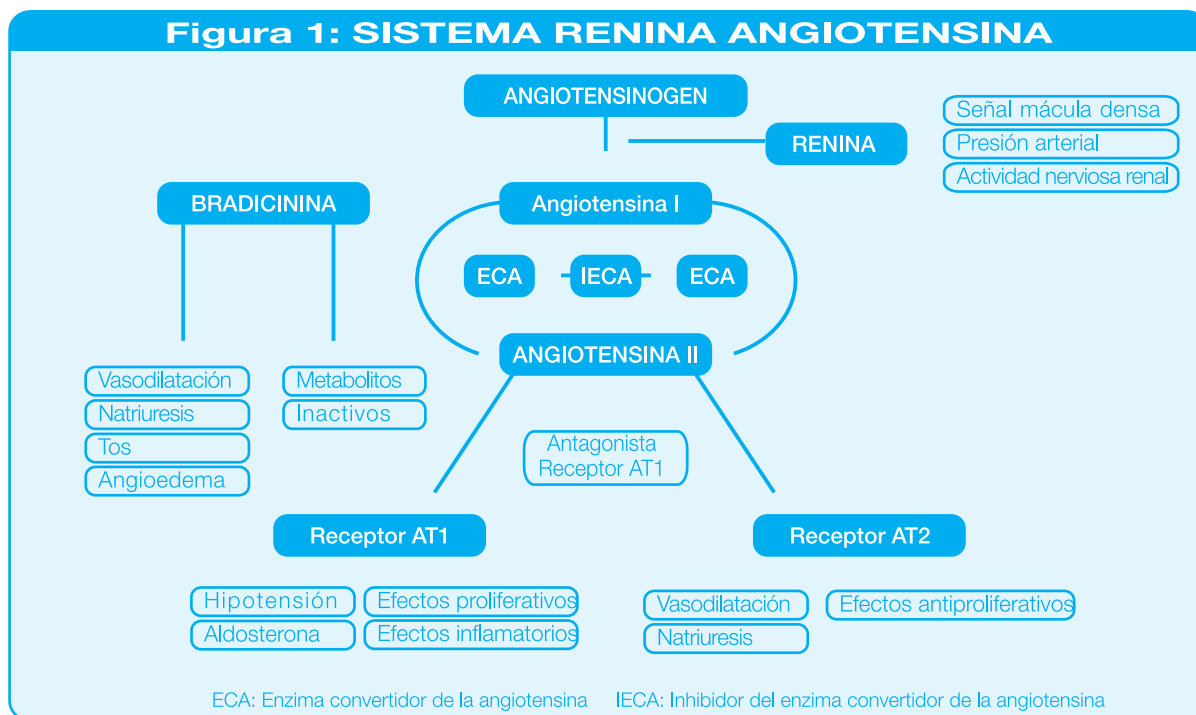
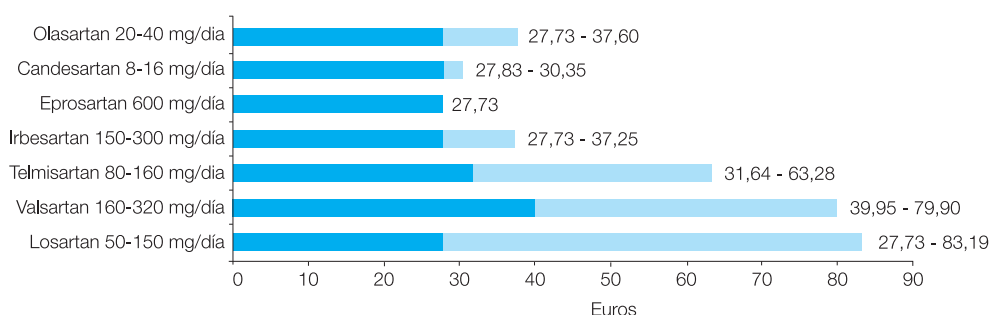


Tabla 1: Características farmacológicas de los ARA II

	Candesartán Cilexetilo	Eprosartán	Irbesartán	Losartán	Telmisartán	Valsartán	Olmesartán Medoxomilo
Profármaco	SÍ	NO	NO	NO	NO	NO	SÍ
Biodisponibilidad	42%	15%	60-80%	33%	43%	23%	25%
Semivida (h)	9	5-7	15-17	4-6	24	6-9	14
T.máx. (h)	1,5-3	0,5-3	1,5-2	0,5-2	0,5-1	1-2	1,5-2,5
UPP (%)	99	98	95	99	99	95	99
Metabolito activo	Candesartán	NO	NO	EXP3174	NO	NO	Olmesartán
Eliminación renal	60%	90%	20%	30%	2%	15%	35-50%
Eliminación biliar	40%	10%	80%	70%	98%	85%	50-65%
Índice TP	>80	70-85	70	50-75	>50	65	63
Reducción PA 8 semanas	-(11/7,7)	-(11,5/8)	-(13/9)	-(7,7/4,4)	-(12,6/8)	-(8,3/5,1)	-(13/9,1)
Dosis (mg)	8	600	300	50	80	80	20

T.máx.: Tiempo en horas para concentración máxima en plasma
 UPP: Unión a proteínas plasmáticas
 Índice TP: Índice bajada (T) máxima presión arterial y pico (P) de ésta
 PA: Presión arterial

Coste de adquisición de los antagonistas de los receptores de la angiotensina II a las dosis recomendadas



Para el cálculo de los costes se ha considerado el PVP medio (IVA incluido) de los ARA II a las dosis máximas y mínimas, según criterio del autor, y para una duración de tratamiento de 30 días.

Tabla 2: Estudios clínicos más importantes con ARA II

ESTUDIO	POBLACIÓN	Nº	FÁRMACOS	RESULTADOS
Hipertensión				
LIFE	PAS 160-200 mm Hg PAD 95-115 mm Hg HVE, 55-80 años	9.193	Losartán 50-100 mg versus Atenolol 50- 100 mg/día	No diferencias mortalidad total
SCOPE	PAS 160-179 mm Hg PAD 90-99 mm Hg 70-89 años	4.964	Candesartán cilexetilo 8-16 mg	No diferencias mortalidad Frente placebo reducción 27,8% AVC no fatal
VALUE	Hipertenso alto riesgo morbimortalidad total > 50 años	5.245	Valsartán 80-160 mg/día Amlodipino 5-10 mg	No diferencias
Insuficiencia cardiaca				
ELITE II	Clase II-IV NYHA FEVE <40% > 60 años	3.152	Losartán 50 mg día Captopril 50-150 mg	No diferencias mortalidad total
Val-HeFT	Clase II-IV NYHA FEVE <40% > 18 años	5.010	Valsartán 160 mg dos veces día versus placebo (abierto IECA)	Valsartán disminuía 13% morbimortalidad cardiaca pero con B-bloc. No
CHARM	> 18 años I FEVE <40% (IECA) II FEVE <40% (int. IECA) III FEVE >40% (no IECA)	2.600 2.000 3.000	Candesartán cilexetilo 4- 32 mg día versus placebo	Disminuía mortalidad 1,6% en el CHARM global
IAM e insuficiencia cardiaca				
OPTIMAAL	Post IAM Disf. vent. >50 años	5.477	Losartán 50 mg/día versus 50-150 mg captopril	No diferencias mortalidad total
VALIANT	Post. IAM Insf. Card. o disf. vent. > 18 años	14.500	Valsartán 320 mg/día versus 150 mg captopril Valsartán 160 mg/día versus 150 mg captopril	No diferencias mortalidad total, pero más efectos se- cundarios en captopril + valsartán
Diabetes Mellitus				
RENAAL	Diabetes tipo II con nefropatía 30-70 años	1.513	Losartán 50-100 mg día versus placebo	Disminuía 33% doblar Crs. IRCT. No diferencias mortalidad cardiovascular
IDNT	Diabetes tipo II con nefropatía 30-70 años	1.715	Irbesartán 75-300 mg/día versus amlodipino 2,5-10 mg día versus placebo	Disminuía 28% doblar Crs, IRCT. No diferencias mortalidad cardiovascular
IRMA II	Diabetes tipo II mAlb(+).PAS>135 >85 mm/hg PAD 30-70 años	590	Irbesartán 150 mg día versus 300 mg día versus placebo	Disminuía 30% aparición proteinuria. 300 mg Irbesartán

PAS: presión arterial sistólica. PAD: presión arterial diastólica. HVE: hipertrofia ventricular izquierda. NYHA: New York Heart Association. FEVE: fracción eyección ventrículo izquierdo. Disf. vent: disfunción ventricular. Crs: creatinina sérica. IRCT: insuficiencia renal crónica terminal. mAlb: microalbuminuria.

Fecha de redacción: **enero 2005**

En el próximo número: **Medicamentos y embarazo (1)**

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

Director Rafael Manzanera i López. **Subdirector** Joan Serra i Manetas. **Coordinadora general:** Neus Rams i Pla.

Coordinador editorial: Xavier Bonafont i Pujol

Comitè científic Rafael Albertí, Joan Altimiras, Xavier Bonafont, Fina Camós, Arantxa Catalán, Joan Costa, Eduard Diogène, Begoña Eguileor, M^a José Gaspar, Antoni Gilabert, Julio González, Carles Llor, Rosa Madridejos, M^a Antònia Mangues, Eduard Mariño, Rosa Monteserin, Neus Rams, Emília Sánchez, Joan Serra.

Avaluació fàrmaco-econòmica Lourdes Girona i Brumós

Secretària tècnica Adela Perisé i Piquer

CedimCat, Coordinador Josep Moner 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.net/salut/depsan/units/sanitat/html/ca/publicacions/spbit.htm>