

Antagonistas de los receptores de la angiotensina II. Una revisión farmacoterapéutica

M. Gorostidi Pérez, B. Concejo Alfaro*, M. Á. Prieto Díaz** y R. Marín Iranzo***

Servicio de Medicina Interna-Nefrología. Hospital de Jarrío-Coaña. Asturias. *Unidad de Farmacia de Atención Primaria. Área Sanitaria I. Asturias. **Centro de Salud de Vallobín-Concinos. Oviedo. Asturias.

***Servicio de Nefrología. Hospital Central de Asturias. Asturias

El tratamiento con fármacos inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina constituye en la actualidad una de las claves del manejo de la enfermedad cardiovascular y renal aunque ciertos efectos secundarios limitan su utilización. Los antagonistas de los receptores de la angiotensina II se presentan como una alternativa a los anteriores pero con un perfil de efectos secundarios más favorable al del placebo. Las recomendaciones actuales del Joint National Committee y de la Organización Mundial de la Salud/Sociedad Internacional de Hipertensión indican los antagonistas de los receptores de la angiotensina II en aquellos casos en que existe una indicación especial de usar un inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina, pero un efecto secundario lo impide. Los datos de los estudios sobre la eficacia a largo plazo de los antagonistas de los receptores de la angiotensina II, como los procedentes de los ensayos recientemente publicados en pacientes con nefropatía diabética o insuficiencia cardíaca congestiva, van estableciendo el papel de estos fármacos en el tratamiento de la enfermedad cardiovascular y renal.

Palabras clave: antagonistas de los receptores de la angiotensina II, hipertensión arterial, tratamiento.

Gorostidi Pérez M, Concejo Alfaro B, Prieto Díaz MÁ, Marín Iranzo R. Antagonistas de los receptores de la angiotensina II. Una revisión farmacoterapéutica. *Hipertensión* 2002;19(3):129-38.

Angiotensin II receptor antagonists: a pharmacotherapeutic review

Angiotensin-converting enzyme inhibition is one of the cornerstones of cardiovascular and renal therapy but certain side effects limit its use. Angiotensin II receptor antagonists are presented as having the effectiveness of angiotensin-converting enzyme inhibitors but a side-effect profile comparable to that of placebo. Joint National Committee VI report and World Health Organization/International Society of Hypertension guidelines recommend the use of angiotensin II receptor antagonists in patients who should be given an angiotensin-converting enzyme inhibitor but who cannot tolerate it mainly because cough. Outcome data are continuously growing, the last being from trials dealing with diabetic nephropathy or congestive heart failure, and are expected to delineate the role of angiotensin II receptor antagonists in the cardiovascular and renal care.

Key words: angiotensin II receptor antagonists, essential hypertension, therapy.

Introducción

El sistema renina-angiotensina (SRA) es uno de los principales focos de atención en la patología cardiovascular y renal. Se trata de una cascada bioenzimática que da lugar a la formación de angiotensina II (All), un péptido vasoactivo básico en la regulación de la presión arterial (PA), en la homeostasis hidrosalina y en el funcionamiento y estructura cardiovascular. La All

está implicada en la patogénesis de la hipertensión arterial (HTA), la insuficiencia cardíaca congestiva, la progresión de la insuficiencia renal crónica y en la enfermedad vascular arterioesclerótica¹⁻³.

La intervención farmacológica sobre el SRA mediante fármacos inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA) ha demostrado ser eficaz en disminuir la morbimortalidad asociada a determinadas enfermedades cardiovasculares y renales⁴⁻²⁶. La **tabla 1** muestra los principales logros del tratamiento IECA. Los antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARAI) se han desarrollado en el contexto de la búsqueda de nuevas formas de intervención sobre el SRA. El primer ARAII comercializado fue

Correspondencia:

M. Gorostidi Pérez.
Hospital de Jarrío-Coaña.
33719 Asturias.

Correo electrónico: mgorostidi@hjro.insalud.es

TABLA 1
Principales logros de la intervención terapéutica sobre el sistema renina-angiotensina mediante fármacos IECA

Tratamiento de la insuficiencia cardíaca
Reducción de morbilidad y mortalidad CONSENSUS I, SOLVD, Escasany ⁴⁻⁶
Prevención secundaria post-IAM
Especialmente en casos de disfunción ventricular SAVE, AIRE, TRACE y GISSI-3 ⁷⁻¹⁰
Protección renal
Prevención primaria*, secundaria** y terciaria*** en diabetes tipo 1 Prevención primaria* y secundaria** en diabetes tipo 2 Detención o freno de la evolución de la IRC en nefropatías no diabéticas EUCLID, Ravid, Viberti, Lewis, Gaede, Parving, <i>ACE Inhibitors in Diabetic Nephropathy Trialist Group</i> , MICROHOPE, Lewis, AIPRI, REIN, Jaffar ¹¹⁻²²
Prevención cardiovascular primaria en el paciente hipertenso
Especialmente en casos de diabetes UKPDS, CAPPP, STOP Hypertension 2 ²³⁻²⁵
Prevención cardiovascular secundaria en el paciente de alto riesgo
Incluso en ausencia de HTA HOPE ²⁶

IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina; IAM: infarto agudo de miocardio; IRC: insuficiencia renal crónica; HTA: hipertensión arterial. * La prevención primaria de la nefropatía diabética es la prevención de la nefropatía incipiente (excreción urinaria de albúmina de 30 a 300 mg/24 h, también denominada microalbuminuria); ** prevención secundaria, se refiere a la prevención de la nefropatía establecida (proteinuria > 300 mg/24 h) en los pacientes con microalbuminuria; *** prevención terciaria es la detención o freno de la progresión de la nefropatía establecida hacia la IRC terminal. CONSENSUS: COoperative North Scandinavian ENalapril SURvival Study; SOLVD: Studies Of Left Ventricular Dysfunction; SAVE: Survival Ventricular Enlargement; AIRE: Acute Infarction Ramipril Efficacy; TRACE: TRAndolapril Cardiac Evaluation; GISSI-3: Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'infarto miocardico; MICROHOPE: subestudio del HOPE en pacientes diabéticos; AIPRI: Angiotensin-converting-enzyme Inhibition in Progressive Renal Insufficiency; REIN: Ramipril Efficacy In Nephropathy; UKPDS: United Kingdom Prospective Diabetes Study; CAPPP: CAPtopril Prevention Project; STOP Hypertension-2, Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2; HOPE: Heart Outcomes Prevention Evaluation.

losartán, al que han seguido 5 principios activos más: irbesartán, valsartán, candesartán, telmisartán y eprosartán.

Mecanismo de acción

Los ARAII e IECA coinciden en su intervención sobre el SRA con el fin de evitar los efectos perjudiciales de la AII. Las múltiples acciones de esta

sustancia se llevan a cabo a través de receptores celulares de membrana específicos de los que se han descrito tres subtipos principales: AT₁, AT₂ y AT₄. La mayoría de las acciones de la AII están mediadas por los receptores AT₁. La función de los receptores AT₂ es menos conocida, aunque parece ser en general compensadora de los efectos mediados a través de los receptores AT₁. La función de los receptores AT₄ en la fisiopatología cardiovascular parece marginal. En la [tabla 2](#) se exponen los principales efectos de la AII en distintos territorios tisulares.

TABLA 2
Principales efectos de la angiotensina II

A través de los receptores AT₁
Sistema vascular Vasoconstricción
Corazón Aumento de contractilidad y frecuencia cardíaca Aumento del consumo miocárdico de oxígeno Vasoconstricción coronaria
Riñón Reabsorción proximal de sodio Vasoconstricción arteriolar eferente predominante Contracción y proliferación mesangial Aumento de la excreción de potasio
Glándulas suprarrenales Liberación de aldosterona Liberación de catecolaminas
Sistema nervioso Liberación de vasopresina (hormona antidiurética) Sed y avidez por la sal Liberación de ACTH Estímulo simpático central y periférico
Acciones tróficas Aumento de la síntesis de proteínas y ADN Hipertrofia e hiperplasia cardíaca y vascular (remodelado cardiovascular)
A través de los receptores AT₂
Acciones tróficas Diferenciación y crecimiento celular Angiogénesis y crecimiento de células endoteliales
Riñón Aumento del flujo renal Diuresis y natriuresis
Miscelánea Acciones antiproliferativas Apoptosis Vasodilatación cerebral Liberación de prostaglandinas vasodilatadoras Liberación de óxido nítrico

Los fármacos IECA y ARAII actúan sobre el SRA a distintos niveles como se ilustra en las figuras 1 y 2. Los IECA interfieren en la producción de All por inhibición de la enzima de conversión de forma competitiva. Como consecuencia del bloqueo de la ECA se produce inicialmente una disminución de All. Sin embargo, la administración crónica de estos fármacos ocasiona el denominado “fenómeno de escape” en el que las concentraciones de All se normalizan debido al aumento del sustrato angiotensina I que compete con los fármacos a nivel de la ECA y por la producción de All por otras vías metabólicas no-ECA. Además, se produce un aumento de los receptores AT_1 . Se estima que estos acontecimientos podrían limitar la eficacia de los IECA a largo plazo, aunque se desconoce su trascendencia clínica. La ECA actúa, además, sobre la bradiquinina, la sustancia P y otras quininas. La inhibición de esta vía podría ser responsable de posibles efectos beneficiosos añadidos de los IECA al favorecer la producción de óxido nítrico y prostaglandinas vasodilatadoras, pero contribuye casi con certeza a

producir determinados efectos adversos como la tos y el angioedema.

Los ARAII actúan impidiendo el efecto de la All mediante el bloqueo específico y selectivo de los receptores AT_1 . La mayoría de los ARAII producen un bloqueo no competitivo o irreversible de modo que incluso con el aumento de los niveles de All, el bloqueo no revierte. Sin embargo, a las dosis utilizadas en la práctica clínica estos fármacos se comportan como antagonistas competitivos reversibles, aunque muestran una disociación muy lenta del receptor. Este mecanismo ofrece la posibilidad de un bloqueo más completo del SRA que el ofrecido por los fármacos IECA. Los ARAII no inhiben la degradación de la bradiquinina ni de la sustancia P, con lo que evitan la acumulación de estas sustancias y producen una menor incidencia de efectos adversos por esta vía^{3, 27-30}.

Características farmacocinéticas

Los ARAII comercializados se administran por vía oral y pueden darse con o sin alimentos. Se

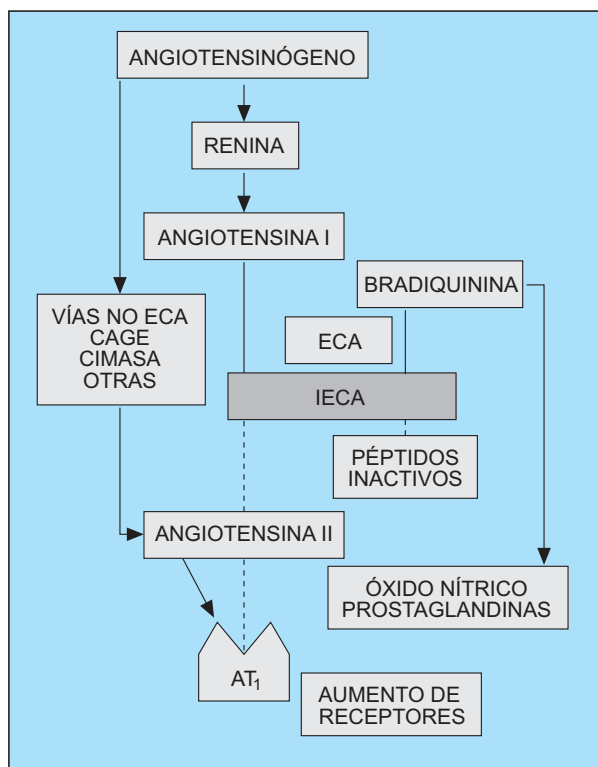


Fig. 1. Mecanismo de acción dual de los fármacos IECA: disminución de la acción de angiotensina II y aumento de sustancias vasodilatadoras mediado por bradikina. Como compensación se produce un aumento del sustrato angiotensina I y producción de angiotensina II por otras vías enzimáticas no ECA (fenómeno de escape) y aumento de los receptores AT_1 . IECA: inhibidor del enzima de conversión de la angiotensina; CAGE: enzima generadora de angiotensina sensible a cimostatina; AT_1 : receptor AT_1 .

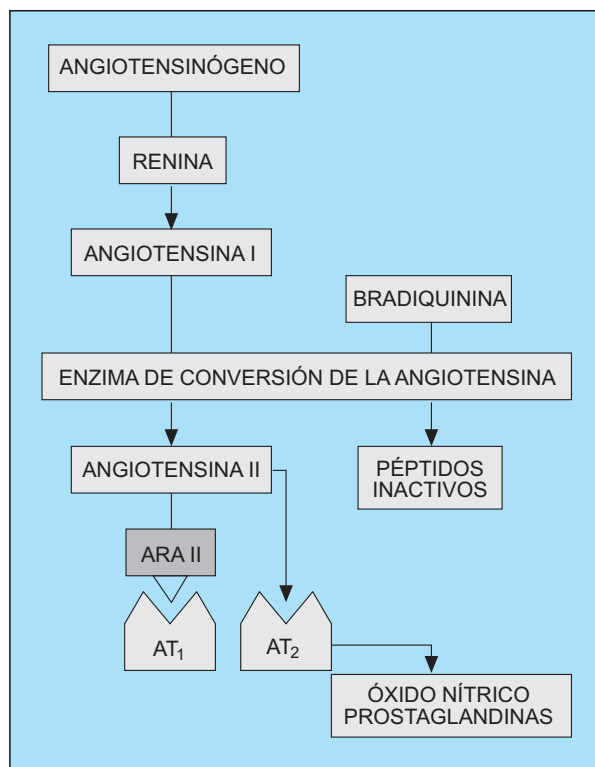


Fig. 2. Acción de los fármacos ARA II: el bloqueo de los receptores AT_1 impide la acción de la angiotensina II de cualquier procedencia (vía ECA o vía no ECA) y favorece el estímulo de los receptores AT_2 . El metabolismo de las quininas a péptidos inactivos parece compensarse por una mayor estimulación de los receptores AT_2 , que da lugar a óxido nítrico y prostaglandinas vasodilatadoras. ECA: enzima de conversión de la angiotensina; ARA II: antagonista de los receptores de la angiotensina II; AT_1 : receptor AT_1 ; AT_2 : receptor AT_2 .

unen a proteínas plasmáticas en un porcentaje superior al 90%. Losartán se metaboliza en un 14 % en el hígado por el sistema citocromo P450 a través de las isoenzimas CYP 3A4 y CYP 2C9, dando lugar a su principal metabolito activo. Irbesartán se metaboliza en un 20 % a través del CYP 2C9. Esta isoenzima también interviene en la metabolización de candesartán, aunque en una proporción mucho menor. Telmisartán, valsartán y eprosartán no se metabolizan por el citocromo P450 y se eliminan principalmente inalterados^{3, 27, 30, 31}. Las características farmacocinéticas básicas de los ARAll se exponen en la **tabla 3**.

Eficacia

La indicación aprobada para todos los ARAll es el tratamiento de la HTA. Losartán también está indicado para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca en combinación con diuréticos o digitálicos, o ambos, fundamentalmente si existe intolerancia a fármacos IECA. Recientemente, como se comentará más adelante, se ha demostrado la eficacia de irbesartán y losartán para retrasar la progresión de la insuficiencia renal de los pacientes con nefropatía establecida en la diabetes tipo 2. Además, irbesartán ha demostrado ser eficaz para prevenir el paso de nefropatía incipiente a nefropatía establecida en la diabetes tipo 2.

Eficacia en hipertensión arterial

En la evaluación de la eficacia de un fármaco antihipertensivo se distinguen 3 niveles: resultados inmediatos, intermedios y a largo plazo. Entre los primeros destaca la acción propiamente hipotensora. Los principales resultados intermedios son los efectos sobre los factores de riesgo cardiovascular de tipo metabólico, sobre la masa del ventrículo izquierdo o la capacidad de ejercicio y las acciones sobre pará-

metros renales. Por último, la eficacia más trascendente de los fármacos antihipertensivos son los resultados a largo plazo sobre la morbimortalidad asociada al síndrome hipertensivo³².

Eficacia antihipertensiva según el efecto sobre la presión arterial

Existen múltiples estudios que demuestran la capacidad de los ARAll para disminuir la PA en todos los grados de HTA. Los ARAll ocasionan descensos de la PA similares a los observados con fármacos IECA, betabloqueantes, antagonistas del calcio o diuréticos. El porcentaje de pacientes controlados con monoterapia con un grupo u otro de fármacos suele ser equivalente cuando se analizan series amplias^{27, 29-31}.

Respecto a las posibles diferencias entre los distintos ARAll, un metaanálisis de 43 ensayos aleatorizados controlados con placebo sugirió una eficacia comparable entre losartán, valsartán, irbesartán y candesartán con reducciones absolutas de PA sistólica de 10,4-11,8 mmHg y de PA diastólica de 8,2-8,9 mmHg con las dosis iniciales (50, 80, 150 y 8 mg, respectivamente) consiguiendo el control de un 48 %-55 % de los pacientes. La optimización en la tasa de control fue superior al asociar 12,5 mg de hidroclorotiazida a la dosis inicial que al aumentar la dosis del ARAll a 100, 160, 300 y 16 mg respectivamente³³. Este metaanálisis ha sido objeto de críticas basadas fundamentalmente en el escaso número de ensayos comparativos entre ARAll incluidos³⁴. En este sentido se han publicado comparaciones entre losartán 50 mg e irbesartán 150 mg y entre losartán 100 mg e irbesartán 300 mg con resultados favorables a irbesartán³⁵⁻³⁷, entre candesartán 16 mg y losartán 50 mg y entre candesartán 32 mg y losartán 100 mg con resultados favorables a candesartán³⁸⁻⁴², entre losartán 50 mg y valsartán 80 mg con resultados favorables a losartán⁴³, entre losartán 100 mg y valsartán 160 mg con resulta-

TABLA 3
Características farmacocinéticas básicas de los antagonistas de los receptores de la angiotensina II

FÁRMACO	PROFÁRMACO	T _{1/2} ELIMINACIÓN (HORAS)	ELIMINACIÓN RENAL (%)	ELIMINACIÓN BILIAR (%)
Losartán	No*	2 (6-9)*	35	60
Valsartán	No	6-9	13	87
Irbesartán	No	11-15	20	80
Candesartán	Sí**	5-10	33	67
Telmisartán	No	24	1	97
Eprosartán	No	5-9	7	90

T_{1/2} eliminación, vida media o semivida de eliminación. *Losartán es el único con metabolitos activos; el principal es EXP317, de 10 a 20 veces más potente y que ejerce las 2/3 partes de la actividad del medicamento. Entre paréntesis, T_{1/2} eliminación de los metabolitos activos. **Candesartán, por su baja biodisponibilidad, se comercializa como profármaco (candesartán cilexetilo) que se transforma completamente en candesartán durante su absorción en el tracto gastrointestinal.

dos favorables a valsartán⁴⁴ y entre valsartán 80 mg y telmisartán 80 mg con resultados favorables a telmisartán⁴⁵.

Eficacia antihipertensiva a largo plazo

En la actualidad no se dispone de resultados de estudios con ARAII en este sentido, aunque varios ensayos clínicos están en curso. El estudio VALUE (*Valsartan Antihypertensive long-term use Evaluation*) ha incluido más de 15.000 pacientes en dos ramas de tratamiento, basadas en valsartán o amlodipino, para comparar su efecto en la morbilidad cardiovascular. En el LIFE (*Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension*) más de 9.000 pacientes hipertensos con criterios electrocardiográficos de hipertrofia ventricular izquierda están siendo tratados con losartán o atenolol. El SCOPE (*Study of COgnition and Prognosis in Elderly patients with hypertension*) está evaluando el efecto del tratamiento antihipertensivo activo con candesartán en casi 5.000 pacientes de edad avanzada y ha incluido entre las variables estudiadas la evolución de la capacidad cognitiva. Por último, el ABCD-2V (*Appropriate Blood pressure Control in Diabetes-part 2 with Valsartan*) evalúa dos niveles de control de PA con tratamiento basado en valsartán en pacientes con diabetes tipo 2. En la tabla 4 se exponen las características básicas de los ensayos sobre la eficacia a largo plazo de los ARAII⁴⁶⁻⁵⁰.

Efectos sobre la patología cardíaca

Los tres principales focos de atención en este apartado son los efectos sobre la hipertrofia ventricular izquierda, la insuficiencia cardíaca y el infarto de miocardio.

Hipertrofia ventricular izquierda

La capacidad de los fármacos antihipertensivos para disminuir la hipertrofia ventricular izquierda puede resultar decisiva en la mejora del pronóstico del paciente hipertenso. Prácticamente todos los fármacos antihipertensivos han demostrado disminuir la hipertrofia ventricular izquierda, si bien los IECA pueden ofrecer un beneficio especial⁵¹. Aunque el grado de evidencia no es tan alto, existen estudios con ARAII que demuestran su capacidad de reducir la hipertrofia ventricular izquierda⁵². Sin embargo, se desconoce el efecto a largo plazo de la reducción de esta alteración cardíaca. Como se ha comentado en el apartado anterior, el estudio LIFE está evaluando las posibles diferencias en el manejo de estos pacientes con un ARAII o con un betabloqueante. Aunque los resultados definitivos del LIFE todavía no se conocen, este ensayo está ofreciendo muchos datos sobre aspectos electrocardiográficos, ecocardiográficos, hemo-

dinámicos y otros de los pacientes hipertensos con hipertrofia ventricular izquierda⁵³⁻⁶⁵.

Insuficiencia cardíaca

Los estudios iniciales sobre los efectos de los ARAII en la insuficiencia cardíaca indicaron un perfil de actuación hemodinámica y neurohormonal y sobre la capacidad de ejercicio paralelo al de los fármacos IECA^{66, 67}. Respecto a la eficacia de los ARAII a largo plazo sobre la morbilidad asociada a esta enfermedad se han establecido dos líneas básicas de investigación: los estudios comparativos ARAII frente a fármacos IECA y los estudios de asociación ARAII más IECA.

El estudio ELITE (*Evaluation of Losartan In the Elderly*) se diseñó para analizar comparativamente la seguridad de losartán, y captopril en pacientes mayores de 65 años con insuficiencia cardíaca. Uno de los análisis secundarios, la mortalidad total, ofreció un resultado inesperado a favor del losartán, lo que llevó a la realización del ELITE II que no confirmó los resultados del primero. La mortalidad total en 2 años de seguimiento fue similar con ambos tratamientos (17,7 % en el grupo de losartán y 15,9 % en el de captopril) al igual que la variable combinada de mortalidad y hospitalización por cualquier motivo (47,7 % en el grupo de losartán y 44,9 % en el de captopril). El tratamiento con losartán fue mejor tolerado con un 9,7 % de abandono terapéutico frente a el 14,7 % observado entre los que recibieron captopril^{68, 69}.

El estudio Val-HeFT (*Valsartan Heart Failure Trial*) ha evaluado la eficacia del valsartán en el tratamiento de pacientes con insuficiencia cardíaca mediante la adición del ARAII a dosis alta (320 mg/día) o placebo al tratamiento convencional. La mortalidad total fue similar en ambos grupos, aunque la morbilidad cardiovascular fue menor en el grupo que recibió valsartán, fundamentalmente a expensas de aquellos pacientes que no recibieron tratamiento IECA o betabloqueante. En un análisis *post-hoc* se observó que la adición del ARAII en los pacientes que recibían IECA y betabloqueante se asoció con un efecto adverso sobre la mortalidad⁷⁰.

Los IECA continúan siendo el tratamiento de elección en la insuficiencia cardíaca. Los ARAII estarían indicados en caso de intolerancia a los IECA. La posible superioridad de la asociación de un IECA y un ARAII con respecto a un IECA no está demostrada, aunque podría ser útil cuando no se pueden usar betabloqueantes. La triple terapia con IECA, ARAII y betabloqueante podría tener un efecto desfavorable. Los proyectos CHARM (*Condesartan in Heart Failure Assessment of Reduction in Mortality and morbidity*) (tabla 4) aportarán detalles sobre el lugar

TABLA 4
Ensayos clínicos sobre eficacia a largo plazo con antagonistas de los receptores de la angiotensina II

ENFERMEDAD	ENSAYO	FÁRMACO	NÚMERO DE PACIENTES	VARIABLE PRINCIPAL	FINALIZACIÓN
HTA y alto riesgo CV	VALUE	Valsartán	15.314	Morbimortalidad cardiovascular	2004
HTA e hipertrofia VI	LIFE	Losartán	9.194	Mortalidad, morbimortalidad cardiovascular	2001
HTA y edad avanzada	SCOPE	Candesartán	4.964	Morbimortalidad cardiovascular	2001
HTA y diabetes tipo 2	ABCD-2V	Valsartán	800	Mortalidad, progresión insuficiencia renal	2003
Insuficiencia cardíaca	ELITE II	Losartán	3.121	Mortalidad, morbimortalidad cardiovascular	1999
	Val-HeFT	Valsartán	5.010	Mortalidad	2000
	CHARM I, II y III	Candesartán	6.000	Mortalidad	2002
Infarto de miocardio	OPTIMAAL	Losartán	5.000	Mortalidad	2001
	VALIANT	Valsartán	14.500	Mortalidad	2005
Nefropatía diabética	IRMAII	Irbesartán	611	Progresión a nefropatía establecida	2000
	IDNT	Irbesartán	1.715	Mortalidad, progresión insuficiencia renal	2000
	RENAAL	Losartán	1.513	Mortalidad, progresión insuficiencia renal	2000

HTA: hipertensión arterial; CV: cardiovascular; VI: ventrículo izquierdo. VALUE: Valsartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation; LIFE: Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension; SCOPE: Study of COgnition and Prognosis in Elderly patients with hypertension; ABCD-2V: Appropriate Blood pressure Control in Diabetes-part 2 with Valsartan; ELITE II: Evaluation of Losartan In The Elderly II; Val-HeFT: Valsartan Heart Failure Trial; CHARM: Candesartan in Heart failure Assessment of Reduction in Mortality and morbidity; OPTIMAAL: OPTimal Trial in Myocardial infarction with the Angiotensin II Antagonist Losartan; VALIANT: VALsartan In Acute Myocardial infarction Trial; IRMAII: IRbesartan in patients with type II diabetes and MicroAlbuminuria; IDNT: Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial; RENAAL: Reduction of Endpoints in NIDDM with the Angiotensin II Antagonist Losartan.

Las características de estos estudios están detalladas en: Gorostidi M, Marín R. Ensayos clínicos con antagonistas de los receptores de la angiotensina II. <http://www.saludaliamedica.com> (sección Especialidades, Hipertensión y Arterioesclerosis, El especialista opina).

que han de ocupar los ARAII en este campo⁷¹⁻⁷⁶.

Infarto de miocardio

Dos ensayos clínicos están evaluando el efecto de los ARAII tras un infarto de miocardio. El estudio OPTIMAAL (*OPTimal Trial in Myocardial infarction with the Angiotensin II Antagonist Losartan*) está comparando losartán y captopril y el VALIANT (*Valsartan In Acute Myocardial Infarction Trial*) valsartán, captopril y valsartán asociado a captopril (tabla 4)⁷⁷⁻⁷⁹.

Efectos sobre la enfermedad renal

Los primeros estudios con ARAII indicaron un perfil de actuación renal en la línea de los fármacos IECA: aumento del flujo sanguíneo renal, efecto inicial neutro sobre la filtración glomerular, acción natriurética y disminución de la excreción urinaria de albúmina^{80, 81}. También se verificó la seguridad de los ARAII en casos con insuficiencia renal incluso en asociación con fármacos IECA⁸². La posibilidad de una nefroprotección añadida con la asociación IECA-ARAII está basada en estudios que demuestran que la reducción de la excreción urinaria de proteínas es mayor cuando se usan conjuntamente, aunque el descenso de la PA también es superior, por lo que no es posible distinguir, con los datos disponibles en la actualidad, entre la propia

acción hipotensora y el posible efecto beneficioso de la asociación^{83, 84}.

Para demostrar la eficacia a largo plazo de los ARAII en patología renal se requieren estudios que objetiven un freno en la evolución de las distintas nefropatías. En el estudio IRMA II (*IRbesartan in patients with type II diabetes and MicroAlbuminuria*) se ha demostrado que irbesartán a dosis altas (300 mg/día) es eficaz para prevenir el desarrollo de nefropatía establecida en pacientes con diabetes tipo 2, HTA y microalbuminuria⁸⁵. Irbesartán puede constituir una alternativa a los fármacos IECA, cuya eficacia en la prevención secundaria de la nefropatía diabética está establecida en la diabetes tipo 1 y tipo 2¹³⁻¹⁸. El IDNT (*Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial*) y el RENAAL (*Reduction of Endpoints in NIDDM with the Angiotensin II Antagonist Losartan*) demuestran la eficacia de los ARAII, irbesartán y losartán respectivamente, en el tratamiento de la nefropatía establecida en casos de diabetes tipo 2. Los pacientes que recibieron un ARAII obtuvieron una reducción significativa del riesgo relativo de progresión de la insuficiencia renal, necesidad de diálisis-trasplante o de muerte. Estos estudios constituyen la primera evidencia clara de que la intervención con fármacos que bloquean la actividad del SRA ofrece un beneficio superior al de otras

estrategias antihipertensivas en la nefropatía asociada a la diabetes tipo 2^{86, 87}.

Seguridad

Los ARAII son una clase de fármacos generalmente bien tolerados^{68, 69, 85-87}. Los efectos adversos de los ARAII más estudiados son los que se consideran característicos de los fármacos IECA: hipotensión de primera dosis, deterioro de función renal, hiperpotasemia, tos y angioedema. La hipotensión de primera dosis, observada especialmente en pacientes con depleción de volumen como los que reciben diuréticos, se ha descrito con menor frecuencia con ARAII que con fármacos IECA en probable relación con un inicio de acción más gradual de los primeros²⁷. Sin embargo, en el estudio ELITE la incidencia de este efecto secundario fue similar con losartán y captopril.

El deterioro agudo o subagudo de función renal en casos de estenosis bilateral de arterias renales, de estenosis unilateral en riñón único o de enfermedad vascular renal difusa, sobre todo en pacientes de edad avanzada, y la hiperpotasemia, también pueden presentarse con los ARAII. En la mayoría de los estudios de tolerancia en pacientes hipertensos sin complicaciones la incidencia de estos efectos secundarios es anecdótica. Sin embargo, en el ELITE en pacientes mayores con insuficiencia cardíaca, un 10% de los casos presentó deterioro de función renal, porcentaje similar al observado en el grupo de tratamiento IECA⁶⁸. Se ha descrito una menor incidencia de hiperpotasemia con ARAII en casos de insuficiencia renal⁸⁸.

Los principales efectos adversos de los IECA achacados a las quininas son la tos y el angioedema. La tos se observa en un 5 %-20 % de los pacientes que reciben un IECA y en muchas ocasiones conlleva el abandono del tratamiento. El angioedema, mucho menos frecuente, se produce en un 0,1 %-0,5 % de los casos. Los ARAII presentan una incidencia de tos similar o inferior a la observada con placebo (1 %-3 %) o con otros fármacos antihipertensivos no IECA, aunque los pacientes tengan el antecedente de tos con un IECA⁸⁹. Con respecto al angioedema, la incidencia parece menor con los ARAII que con los IECA, aunque también se ha descrito⁹⁰. Otros efectos secundarios menos frecuentes, y también descritos con IECA, son las alteraciones del gusto, la hipersalivación (debe descartarse que no sea una forma menor de angioedema), la alteración de pruebas hepáticas (incluida la hepatitis tóxica), rash y leucopenia.

Contraindicaciones y precauciones

Los ARAII, como los IECA, están contraindica-

dos en el embarazo y no deberían usarse durante la lactancia. De igual forma, los ARAII están contraindicados en casos de estenosis bilateral de arterias renales o de estenosis unilateral en riñón único.

El inicio de un tratamiento con ARAII en casos de hipovolemia debe posponerse hasta corregir este trastorno. En pacientes que reciben diuréticos es prudente suspenderlos, o minimizar la dosis unos días antes de empezar con un ARAII.

Los ARAII deben usarse con precaución en pacientes ancianos, en casos de insuficiencia cardíaca o renal y en pacientes con enfermedad vascular aterosclerótica. La recomendación de realizar un control de creatinina sérica y potasio entre los 7 y 14 días de iniciado un tratamiento IECA debe ser aplicada también para los ARAII. El uso de un ARAII en pacientes con antecedentes de angioedema idiopático o relacionado con un IECA se reservará para aquellas situaciones en las que la inhibición farmacológica del SRA sea absolutamente necesaria y siempre con un control clínico exhaustivo⁹¹.

Interacciones

Los ARAII como grupo comparten con los IECA una serie de interacciones con trascendencia clínica. Los diuréticos y anestésicos potencian su efecto hipotensor, mientras que los analgésicos y los antiinflamatorios no esteroideos lo minimizan. Además estos últimos incrementan el riesgo de daño renal y de hiperpotasemia. Los diuréticos ahorradores de potasio, las sales de potasio y la ciclosporina también aumentan el riesgo de hiperpotasemia. La excreción de litio puede disminuir, por lo que se recomienda especialmente la monitorización de los niveles de litio durante la administración concomitante de estos medicamentos.

Los ARAII susceptibles de ser afectados por medicamentos que actúan sobre el sistema enzimático citocromo P450 son losartán y en menor medida irbesartán. Se ha descrito una reducción de la capacidad hipotensora de losartán por fluconazol y por rifampicina.

La administración conjunta de telmisartán y digoxina exige un aumento en la frecuencia de control de la digoxinemia, pues los niveles pueden elevarse hasta un 20 %-49 %^{29, 30, 92}.

Corolario

La inhibición farmacológica del SRA constituye una de las claves terapéuticas en las enfermedades cardiovasculares y renales, como se ha demostrado mediante el tratamiento IECA. Los ARAII son una alternativa en el manejo de estos

procesos siendo su indicación principal sustituir a los IECA en caso de intolerancia por tos^{93, 94}. El papel de los ARAII en la insuficiencia cardíaca está establecido como alternativa a un tratamiento IECA no tolerado mientras que la posible eficacia de la terapia combinada IECA más ARAII no está claramente probada y la triple asociación IECA-ARAI-betabloqueante puede tener un efecto desfavorable. En la nefropatía establecida asociada a la diabetes tipo 2, losartán e irbesartán han demostrado ofrecer un beneficio hasta ahora no demostrado por el tratamiento con fármacos IECA. Los ensayos clínicos en curso irán determinando el papel de los ARAII en el manejo de las distintas facetas del síndrome hipertensivo y del resto de las enfermedades cardiovasculares. La prescripción de un ARAII, como la de cualquier otro fármaco, deberá basarse en la mejor evidencia disponible⁹⁵⁻⁹⁷.

Bibliografía

- Laragh JH. Renin-angiotensin-aldosterone system for blood pressure and electrolyte homeostasis and its involvement in hypertension, in congestive heart failure, and in associated cardiovascular damage (myocardial infarction and stroke). *J Hum Hypertens* 1995;9:385-90.
- Dzau VJ. Tissue angiotensin and pathobiology of vascular disease. A unifying hypothesis. *Hypertension* 2001; 37: 1047-52.
- Tamargo J. Antagonistas de los receptores de la angiotensina II. *Med Clin (Barcelona)* 2000;114 Suppl 1:6-13.
- CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure: results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *N Engl J Med* 1987;316:1429-35.
- SOLVD Investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991;325:293-302.
- Escasany AA, Durán M, Arnau JM, Rodríguez D, Fadini ED, Casas J, et al. Tratamiento médico de la insuficiencia cardíaca basado en la evidencia. *Rev Esp Cardiol* 2001; 54:715-34.
- Pfeffer MA, Braunwald E, Moyé LA, Basta L, Brown EJ, Cuddy TE, et al, on behalf of the SAVE investigators. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the Survival and Ventricular Enlargement Trial. *N Engl J Med* 1992;327:669-77.
- The Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) Study Investigators. Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. *Lancet* 1993;342:821-8.
- Kober L, Torp-Pedersen C, Carlsen JE, Bagger H, Eliassen P, Lyngborg K, et al, for the Trandolapril Cardiac Evaluation (TRACE) Study Group. A clinical trial of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor trandolapril in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1995;333:1670-6.
- GISSI-3: effects of lisinopril and transdermal glyceryl trinitrate singly and together on 6-week mortality and ventricular function after acute myocardial infarction. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'infarto Miocardico. *Lancet* 1994;343:1115-22.
- The EUCLID Study Group. Randomised placebo-controlled trial of lisinopril in normotensive patients with insulin-dependent diabetes and normoalbuminuria or microalbuminuria. *Lancet* 1997;349:1787-92.
- Ravid M, Brosh D, Levi Z, Bar-Dayán Y, Ravid D, Rachmani R. Use of enalapril to attenuate decline in renal function in normotensive, normoalbuminuric patients with type 2 diabetes mellitus. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1998;128:982-8.
- Ravid M, Savin H, Jutrin I, Bental T, Katz B, Lishner M. Long-term stabilizing effect of angiotensin-converting enzyme inhibition on plasma creatinine and on proteinuria in normotensive type II diabetic patients. *Ann Intern Med* 1993;118:577-81.
- Viberti G, Mogensen CE, Groop LC, Pauls JF, for the European Microalbuminuria Captopril Study Group. Effect of captopril on progression to clinical proteinuria in patients with insulin-dependent diabetes mellitus and microalbuminuria. *JAMA* 1994;271:275-9.
- Gæde P, Vedel P, Parving HH, Pedersen O. Intensified multifactorial intervention in patients with type 2 diabetes mellitus and microalbuminuria: the Steno type 2 randomised study. *Lancet* 1999;353:617-22.
- 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.
- Parving HH, Hovind P, Rossing K, Andersen S. Evolving strategies for renoprotection: diabetic nephropathy. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2001;10:515-22.
- Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Study Investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. *Lancet* 2000;355:253-9.
- Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rohde RD, for the Collaborative Study Group. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. *N Engl J Med* 1993;329:1456-62.
- Maschio G, Alberti D, Janin G, Locatelli F, Mann JFE, Montoleso M, et al, and the Angiotensin-converting-enzyme Inhibition in Progressive Renal Insufficiency study group. Effect of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor benazepril on the progression of renal insufficiency. *N Engl J Med* 1996;334:939-45.
- The GISEN Group (Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia). Randomized placebo controlled trial of effect of ramipril on decline in glomerular filtration rate and risk of terminal renal failure in proteinuric, non-diabetic nephropathy. *Lancet* 1997;349:1857-63.
- Jaffar TH, Schmid CH, Landa M, Giatras I, Toto R, Remuzzi G, et al, for the ACE Inhibition in Progressive Renal Disease Study Group. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and progression of nondiabetic renal disease. *Ann Intern Med* 2001;135:73-87.
- UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 39. *BMJ* 1998;317:713-20.
- Hansson L, Lindholm LH, Niskanen L, Lanke J, Hedner T, Niklason A, et al. Effect of angiotensin-converting-enzyme inhibitor compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Captopril Prevention Project (CAPPP) randomised trial. *Lancet* 1999;353:611-6.
- Hansson L, Lindholm LH, Ekblom T, Dahlöf B, Lanke J, Schersten B, et al. Randomised trial of old and new antihypertensive drugs in elderly patients: cardiovascular mortality and morbidity in the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2 Study. *Lancet* 1999;354:1751-6.
- The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med* 2000;342:145-53.
- Burnier M, Brunner HR. Angiotensin II receptor antagonists. *Lancet* 2000;355:637-45.

28. Lahera V, Vázquez-Pérez S, Heras N, Cediel E, Navarro-Cid J, Cachofeiro V. Angiotensina II e hipertensión arterial: consecuencias del antagonismo de sus receptores. *Hipertensión* 2000;17:22-9.
29. Burnier M. Angiotensin II type 1 receptor blockers. *Circulation* 2001;103:904-12.
30. Mimran A, Ribstein J. Angiotensin receptor blockers: pharmacology and clinical significance. *J Am Soc Nephrol* 1999;10 Suppl 12:S273-S7.
31. Kirk JK. Angiotensin II receptor antagonists: their place in therapy. *Am Fam Physician* 1999;59:3140-8.
32. Weber M. Guidelines for assessing outcomes of antihypertensive treatment. *Am J Cardiol* 1999;84(2A):2K-4K.
33. Conlin PR, Spence JD, Williams B, Ribeiro AB, Saito I, Benedict C, et al. Angiotensin II antagonists for hypertension: are there differences in efficacy? *Am J Hypertens* 2000;13:418-26.
34. Meredith P, Trenkwalder P. Angiotensin II antagonists for hypertension: there are differences in efficacy. *Am J Hypertens* 2001;14:394-5.
35. Oparil S, Guthrie R, Lewin AJ, Marbury T, Reilly K, Triscari J, et al. An elective-titration study of the comparative effectiveness of two angiotensin II-receptor blockers, irbesartan and losartan. Irbesartan/Losartan Study Investigators. *Clin Ther* 1998;20:398-409.
36. Kassler-Taub K, Littlejohn T, Elliot W, Ruddy T, Adler E. Comparative efficacy of two angiotensin II receptor antagonists, irbesartan and losartan, in mild-to-moderate hypertension. Irbesartan/Losartan Study Investigators. *Am J Hypertens* 1998;11(4 Pt 1):445-53.
37. Markham A, Spencer CM, Jarvis B. Irbesartan: an updated review of its use in cardiovascular disorders. *Drugs* 2000;59:1187-206.
38. Mancia G, Dell'Oro R, Turri C, Grassi G. Comparison of angiotensin II receptor blockers: impact of missed doses of candesartan cilexetil and losartan in systemic hypertension. *Am J Cardiol* 1999;84(10A):28S-34S.
39. Lacourciere Y, Asmar R. A comparison of the efficacy and duration of action of candesartan cilexetil and losartan as assessed by clinic and ambulatory blood pressure after a missed dose, in truly hypertensive patients: a placebo-controlled, forced titration study. Candesartan/Losartan study investigators. *Am J Hypertens* 1999;12(12 Pt 1-2):1181-7.
40. Andersson OK, Neldam S. The antihypertensive effect and tolerability of candesartan cilexetil, a new generation angiotensin II antagonist, in comparison with losartan. *Blood Press* 1998;7:53-9.
41. Bakris G, Gradman A, Reif M, Wofford M, Munger M, Harris S, et al. Antihypertensive efficacy of candesartan in comparison to losartan: the CLAIM study. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2001;3:16-21.
42. Vidt DG, White WB, Ridley E, Rahman M, Harris S, Vendetti J, et al; CLAIM Study Investigators. A forced titration study of antihypertensive efficacy of candesartan cilexetil in comparison to losartan: CLAIM Study II. *J Hum Hypertens* 2001;15:475-80.
43. Monterroso VH, Rodríguez V, Carbajal ET, Vogel DR, Aroca GJ, García LH, et al. Use of ambulatory blood pressure monitoring to compare antihypertensive efficacy and safety of two angiotensin II receptor antagonists, losartan and valsartan. Losartan Trial Investigators. *Adv Ther* 2000;17:117-31.
44. Hedner T, Oparil S, Rasmussen K, Rapelli A, Gatlin M, Kobi P, et al. A comparison of the angiotensin II antagonists valsartan and losartan in the treatment of essential hypertension. *Am J Hypertens* 1999;12 (4 Pt 1):414-7.
45. Littlejohn T, Mroczek W, Marbury T, Van der Maelen CP, Dubiel RF. A prospective, randomized, open-label trial comparing telmisartan 80 mg with valsartan 80 mg in patients with mild to moderate hypertension using ambulatory blood pressure monitoring. *Can J Cardiol* 2000;16:1123-32.
46. Mann J, Julius S. The Valsartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation (VALUE) trial of cardiovascular events in hypertension. Rationale and design. *Blood Press* 1998;7:176-83.
47. Kjeldsen SE, Julius S, Brunner H, Hansson L, Henis M, Ekman S, et al. For the VALUE Trial Group. Characteristics of the 15,314 hypertensive patients at high coronary risk. The VALUE Trial. *Blood Press* 2001;10:83-91.
48. Dahlöf B, Devereux RB, de Faire U, Fyhrquist F, Hedner T, Ibsen H, et al. The Losartan Intervention For Endpoint reduction (LIFE) in hypertension study: rationale, design, and methods. The LIFE Study Group. *Am J Hypertens* 1997;10 (7 Pt 1):705-13.
49. Dahlöf B, Devereux RB, Julius S, Kjeldsen SE, Beevers G, de Faire U, et al. Characteristics of 9,194 patients with left ventricular hypertrophy: the LIFE study. Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension. *Hypertension* 1998;32:989-97.
50. Hansson L, Lithell H, Skoog I, Baro F, Banki CM, Breteler M, et al. Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE). *Blood Press* 1999;8:177-83.
51. Dahlöf B, Pennert K, Hansson L. Reversal of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients. A metaanalysis of 109 treatment studies. *Am J Hypertens* 1992;5:95-110.
52. Dahlöf B. Left ventricular hypertrophy and angiotensin II receptor antagonists. *Am J Hypertens* 2001;14:174-82.
53. Okin PM, Jern S, Devereux RB, Kjeldsen SE, Dahlöf B, et al. Effect of obesity on electrocardiographic left ventricular hypertrophy in hypertensive patients: the losartan intervention for endpoint (LIFE) reduction in hypertension study. *Hypertension* 2000;35(1 Pt 1):13-8.
54. Wachtell K, Smith G, Gerdts E, Dahlöf B, Nieminen MS, Papademetriou V, et al. Left ventricular filling patterns in patients with systemic hypertension and left ventricular hypertrophy (the LIFE study). Losartan Intervention For Endpoint. *Am J Cardiol* 2000;85:466-72.
55. Olsen MH, Andersen UB, Wachtell K, Ibsen H, Dige-Petersen H. A possible link between endothelial dysfunction and insulin resistance in hypertension. A LIFE substudy. Losartan Intervention For Endpoint-Reduction in Hypertension. *Blood Press* 2000;9:132-9.
56. Kjeldsen SE, Dahlöf B, Devereux RB, Julius S, de Faire U, Fyhrquist F, et al. Lowering of blood pressure and predictors of response in patients with left ventricular hypertrophy: the LIFE study. Losartan Intervention For Endpoint. *Am J Hypertens* 2000;13:899-906.
57. Devereux RB, Roman MJ, Palmieri V, Okin PM, Boman K, Gerdts E, et al. Left ventricular wall stress and wall-mass-heart rate products in hypertensive patients with electrocardiographic left ventricular hypertrophy: the LIFE study. Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension. *J Hypertens* 2000;18:1129-38.
58. Okin PM, Devereux RB, Jern S, Kjeldsen SE, Julius S, Dahlöf B. Baseline characteristics in relation to electrocardiographic left ventricular hypertrophy in hypertensive patients: the Losartan intervention for endpoint reduction (LIFE) in hypertension study. The Life Study Investigators. *Hypertension* 2000;36:766-73.
59. Wachtell K, Rokkedal J, Bella JN, Aalto T, Dahlöf B, Smith G, et al. Effect of electrocardiographic left ventricular hypertrophy on left ventricular systolic function in systemic hypertension (The LIFE Study). Losartan Intervention For Endpoint. *Am J Cardiol* 2001;87:54-60.
60. Bella JN, Wachtell K, Palmieri V, Liebson PR, Gerdts E, Ylitalo A, et al. Relation of left ventricular geometry and function to systemic hemodynamics in hypertension: the LIFE Study. Losartan Intervention For Endpoint in Hypertension Study. *J Hypertens* 2001;19:127-34.
61. Gerdts E, Zabalgoitia M, Bjornstad H, Svendsen TL, Devereux RB. Gender differences in systolic left ventricular function in hypertensive patients with electrocardiographic left ventricular hypertrophy (the LIFE study). *Am J Cardiol* 2001;87:980-3;A4.
62. Palmieri V, Wachtell K, Gerdts E, Bella JN, Papademetriou V, Tuxen C, et al. Left ventricular function and hemodynamic features of inappropriate left ventricular hypertrophy in patients with systemic hypertension: the LIFE study. *Am J Heart* 2001;141:784-91.
63. Okin PM, Devereux RB, Jern S, Julius S, Kjeldsen SE, Da-

- hlof B. Relation of echocardiographic left ventricular mass and hypertrophy to persistent electrocardiographic left ventricular hypertrophy in hypertensive patients: the LIFE Study. *Am J Hypertens* 2001;14 (8 Pt 1):775-82.
64. Okin PM, Devereux RB, Nieminen MS, Jern S, Oikarinen L, Viitasalo M, et al. Relationship of the electrocardiographic strain pattern to left ventricular structure and function in hypertensive patients: the LIFE study. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:514-20.
65. Oikarinen L, Nieminen MS, Viitasalo M, Toivonen L, Wachtell K, Papademetriou V, et al. Relation of QT interval and QT dispersion to echocardiographic left ventricular hypertrophy and geometric pattern in hypertensive patients. The LIFE study. The Losartan Intervention For Endpoint. *J Hypertens* 2001;19:1883-91.
66. Gottlieb SS, Dickstein K, Fleck E, Kostis J, Levine TB, Lemtel T, et al. Hemodynamic and neurohormonal effects of the angiotensin II antagonist losartan in patients with congestive heart failure. *Circulation* 1993;88:1602-9.
67. Dickstein K, Chang P, Willenheimer R, Haunso S, Remes J, Hall C, et al. Comparison of the effects of losartan and enalapril on clinical status and exercise performance in patients with moderate or severe chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1995;26:438-45.
68. Pitt B, Segal R, Martínez FA, Meurers G, Cowley AJ, Thomas I, et al. Randomised trial of losartan versus captopril in patients over 65 with heart failure (Evaluation of Losartan in the Elderly Study, ELITE). *Lancet* 1997;349:747-52.
69. 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.
70. Cohn JN, Tognoni G. For the Valsartan Heart Failure Trial Investigators. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001;345:1667-75.
71. Jamali AH, Tang WHW, Khot UN, Fowler MB. The role of angiotensin receptor blockers in the management of chronic heart failure. *Arch Intern Med* 2001;161:667-72.
72. McMurray JJV. Angiotensin receptor blockers for chronic heart failure and acute myocardial infarction. *Heart* 2001;86:97-103.
73. Martineau P, Goulet J. New competition in the realm of renin-angiotensin axis inhibition; the angiotensin II receptor antagonists in congestive heart failure. *Ann Pharmacother* 2001;35:71-84.
74. Lopera G, Castellanos A, de Marchena E. Nuevos fármacos en insuficiencia cardíaca. *Rev Esp Cardiol* 2001;54:624-34.
75. Barrios V, Campuzano R, Camino A. Papel de los antagonistas de los receptores de la angiotensina II en la insuficiencia cardíaca. *Hipertensión* 2001;18:186-96.
76. Swedberg K, Pfeffer M, Granger C, Held P, McMurray J, Ohlin G, et al. Candesartan in heart failure - assessment of reduction in mortality and morbidity (CHARM): rationale and design. ChARM - Programme Investigators. *J Card Fail* 1999;5:276-82.
77. Dickstein K, Kjekshus J. Comparison of the effects of losartan and captopril on mortality in patients after acute myocardial infarction: the OPTIMAAL trial design. Optimal Therapy in Myocardial Infarction with the Angiotensin II Antagonist Losartan. *Am J Cardiol* 1999;83:477-81.
78. Dickstein K, Kjekshus J. Comparison of baseline data, initial course, and management: losartan versus captopril following acute myocardial infarction (The OPTIMAAL Trial). *Am J Cardiol* 2001;87:766-71.
79. Pfeffer MA, McMurray J, Leizorovicz A, Maggioni AP, Rouleau JL, et al. Valsartan in acute myocardial infarction trial (VALIANT): rationale and design. *Am Heart J* 2000;140:727-50.
80. Gansevoort RT, de Zeeuw D, de Jong PE. Is the antiproteinuric effect of ACE inhibition mediated by interference in the renin-angiotensin system? *Kidney Int* 1994;45:861-7.
81. Holdaas H, Hartmann A, Berg KJ, Lund K, Fauchald P. Renal effects of losartan and amlodipine in hypertensive patients with non-diabetic nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13:3096-102.
82. Ruilope LM, Aldigier JC, Ponticelli C, Oddou-Stock P, Botteri F, Mann JF. Safety of the combination of valsartan and benazepril in patients with chronic renal disease. European Group for the Investigation of Valsartan in Chronic Renal Disease. *J Hypertens* 2000;18:89-95.
83. Russo D, Pisani A, Ballesta MM, De Nicola L, Savino FA, Andreucci M, et al. Additive antiproteinuric effect of converting enzyme inhibitor and losartan in normotensive patients with IgA nephropathy. *Am J Kidney Dis* 1999; 33:851-6.
84. Mogensen CE, Neldam S, Tikkanen I, Oren S, Viskoper R, Watts RW, et al. 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;321:1440-4.
85. Parving HH, Lehnert H, Bröchner-Mortensen J, Gomis R, Andersen S, Arner P, for the Irbesartan in Patients with Type 2 Diabetes and Microalbuminuria Study Group. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001;345:870-8.
86. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl T, Pohl MA, Lewis JB, et al, for the Collaborative Study Group. 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.
87. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH, et al, for the RENAAL Study Investigators. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001;345:861-9.
88. Bakris GL, Siomos M, Richardson D, Janssen I, Bolton WK, Hebert L, et al. ACE inhibition or angiotensin receptor blockade: impact on potassium in renal failure. *Kidney Int* 2000;58:2084-92.
89. Pylypchuk GB. ACE inhibitor- versus angiotensin II blocker-induced cough and angioedema. *Ann Pharmacother* 1998;32:1060-6.
90. Van Rijnsoever EW, Kwee-Zuiderwijk WJ, Feenstra J. Angioneurotic edema attributed to the use of losartan. *Arch Intern Med* 1998;158:2063-5.
91. Warner KK, Visconti JA, Tschampel MM. Angiotensin II receptor blockers in patients with ACE inhibitor-induced angioedema. *Ann Pharmacother* 2000;34:526-8.
92. Rodgers JE, Patterson JH. Angiotensin II-receptor blockers: clinical relevance and therapeutic role. *Am J Health-Syst Pharm* 2001;58:671-83.
93. Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. The Sixth Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (JNC-VI). *Arch Intern Med* 1997;157:2413-46.
94. Guidelines Subcommittee. 1999 World Health Organization - International Society of Hypertension Guidelines for the management of hypertension. *J Hypertens* 1999; 17:151-83.
95. Kaplan NM. Angiotensin II receptor blockers: will they replace angiotensin-converting enzyme inhibitors in the treatment of hypertension? *J Hum Hypertens* 2000;14 Suppl 1:S87-S90.
96. González-Juanatey JR. ¿Sustituyen los antagonistas de los receptores de la angiotensina II a los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina en el tratamiento de