

Papel de los ARA-II en el tratamiento de la hipertensión arterial. De la evidencia a la práctica clínica

V. Barrios Alonso, J.P. Tomás Zarlenga, A. Calderón Montero y C. Escobar Cervantes

Servicio de Cardiología. Hospital Ramón y Cajal. Madrid. España.

Numerosas evidencias han mostrado el papel deletéreo de angiotensina II en la lesión orgánica del paciente hipertenso. Así, el bloqueo del sistema renina-angiotensina se ha mostrado muy útil en la protección cardiovascular. Estudios en diabéticos con microalbuminuria (IRMA II) o nefropatía (RENAAL, IDNT) han demostrado la utilidad de los antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA-II) en la protección cardiovascular del diabético. Tres grandes estudios han analizado la utilidad de ARA-II en la hipertensión: LIFE, SCOPE y VALUE. Hay que destacar que, hasta el momento, LIFE es el único estudio en que un fármaco antihipertensivo (ARA-II) se ha mostrado superior a otro (bloqueador beta) en términos de reducción de morbilidad y mortalidad, y los beneficios se han debido sobre todo a una significativa reducción del riesgo de ictus. El estudio SCOPE pudo también sugerir un cierto efecto protector de los ARA-II frente a eventos cerebrovasculares. Por último, VALUE ha destacado la relevancia de un adecuado y rápido control tensional en los hipertensos de alto riesgo pero, además, ha confirmado la utilidad de los ARA-II en aspectos que pueden ser muy importantes en la hipertensión, como la prevención de la diabetes. Con la información actualmente disponible, los ARA-II se muestran como fármacos antihipertensivos muy útiles, no sólo por su buena eficacia y excelente tolerabilidad, sino también por ofrecer efectos beneficiosos más allá de la propia reducción tensional.

Correspondencia: Dr. V. Barrios Alonso.
Servicio de Cardiología. Hospital Ramón y Cajal.
Ctra. de Colmenar, Km 9,100. 28034 Madrid. España.
Correo electrónico: vbarriosa@meditex.es; vbarrios.hrc@salud.madrid.org

Palabras clave:

Hipertensión arterial. Neuropatía. Diabetes. Hipertrofia ventricular izquierda. Antagonistas de los receptores de la angiotensina II.

ROLE OF ANGIOTENSIN RECEPTOR BLOCKERS (ARB) IN THE TREATMENT OF HYPERTENSION. FROM EVIDENCE TO CLINICAL PRACTICE

Numerous studies have shown the deleterious role of angiotensin II in organic lesions of hypertensive patients. Thus, the system renin-angiotensin blockade has been shown to be highly useful in cardiovascular protection. Studies in diabetics with microalbuminuria (IRMA II) or kidney disease (RENAAL, IDNT) have demonstrated the utility of angiotensin receptor blockers (ARB) in cardiovascular protection in diabetics. Three large studies have analyzed the utility of ARA II in hypertension: LIFE, SCOPE, and VALUE. Notably, to date, LIFE is the only study in which an antihypertensive drug (ARB) has been shown to be superior to another (beta-blocker) in reducing morbidity and mortality, benefits principally due to a significant reduction in the risk of stroke. The SCOPE study also suggested a certain protective effect of ARB against stroke. Lastly, VALUE has highlighted the importance of sufficient and rapid blood pressure control in hypertensive patients at high risk and has also confirmed the utility of ARB in factors that could be important in hypertension, such as diabetes prevention. Based on the currently available information, ARB have been shown to be highly useful antihypertensive drugs, not only because of their good efficacy and excellent tolerability, but also because they provide other beneficial effects in addition to blood pressure reduction.

Key words:

Hypertension. Nephropathy. Diabetes. Left ventricular hypertrophy. Angiotensin II receptor antagonists.

Introducción

La enfermedad cardiovascular constituye el mayor problema de salud en cifras absolutas de morbi-mortalidad en los países occidentales, principalmente en los mayores de 60 años, y la hipertensión arterial (HTA) es el principal factor de riesgo asociado al desarrollo de las enfermedades cardiovasculares. Un estudio realizado en nuestro país demuestra que entre los individuos de 35-64 años, el 42% de las muertes por enfermedad coronaria, el 46,4% de las muertes por enfermedad cerebrovascular y el 25% de las muertes de cualquier causa están relacionadas con la presencia de HTA¹. En otro reciente estudio español en el que se incluyó a más de 32.000 pacientes atendidos en consultas de atención primaria o de cardiología, entre los pacientes con cardiopatía, la HTA estaba presente en un porcentaje muy alto de casos, en el 71% de los pacientes con insuficiencia cardíaca, en el 66% de los pacientes con cardiopatía isquémica y en el 66% de los casos de fibrilación auricular². La prevalencia de HTA en España clásicamente se estimaba en un 20-30% en la población de edad media y alcanzaba cifras del orden del 60% en > 65 años³. Pero estas cifras se obtienen al considerar la HTA como una presión arterial (PA) > 160/95 mmHg; si se considera HTA como en la actualidad, con PA > 140/90 mmHg, las cifras son aún superiores y alcanzan un 45,1%¹. Además, teniendo en cuenta que la población tiende a envejecer y que está aumentando la cifra de hipertensos entre los adolescentes, no es difícil deducir que la incidencia de HTA aumentará en las décadas futuras con el incremento de morbi-mortalidad por complicaciones cardiovasculares.

Al haberse comprobado una relación lineal entre los valores de PA sistólica (PAS) y diastólica (PAD) con la morbi-mortalidad cardiovascular, el objetivo principal del tratamiento de la HTA es reducir la PA hasta los valores recomendados por las diferentes guías publicadas al respecto^{4,5}. El desafío del tratamiento farmacológico es sumar los beneficios obtenidos con la reducción sostenida de la PA a la protección cardiovascular que podrían conferir ciertos fármacos, a través de efectos que serían independientes del descenso de la PA⁶.

Importancia del sistema renina-angiotensina-aldosterona en la hipertensión

El sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) ha sido considerado un sistema encargado de la re-

gulación de la PA y del volumen extracelular. Posteriormente se conoció su influencia en la fisiopatología de la HTA, fundamentalmente basada en la acción de la angiotensina II (Ang II). Esta sustancia forma parte de la familia de factores neurohumorales que, junto con los propios efectos del aumento de PA, son los causantes de la repercusión de la HTA en los órganos diana⁷. La Ang II es un péptido corto de 8 aminoácidos y constituye el principal agente vasopresor del SRAA. Se forma a partir de la angiotensina I mediante la acción de la enzima de conversión de la angiotensina (ECA). Sin embargo, se ha demostrado que en algunos tejidos hay otras enzimas distintas de la ECA que también pueden convertir angiotensina I en Ang II, como cimasa, catepsina G o CAGE (fig. 1). Incluso se han descrito vías alternativas que pueden formar Ang II a partir de angiotensinógeno, como t-PA, tonina o catepsina. Por otra parte, la ECA es una enzima inespecífica que, además de catalizar el paso de angiotensina I a Ang II, inactiva la vía de degradación de las cininas y, de esta manera, aumenta los valores de bradicinina circulante. Por todo ello, la acción de los inhibidores de la ECA (IECA) no sólo se basa en la disminución de la producción de Ang II, sino también en el aumento de los valores de bradicinina. Además, los IECA no son capaces de inhibir por completo la producción de Ang II, ya que otras vías enzimáticas pueden producir Ang II de forma independiente de la ECA.

La Ang II ejerce su acción a través de la inhibición de la adenilato-ciclase aumentando el calcio intracelular y actúa a nivel sistémico como hormona circulante y a nivel local como hormona autocrina-paracrina. A nivel sistémico tiene efectos va-

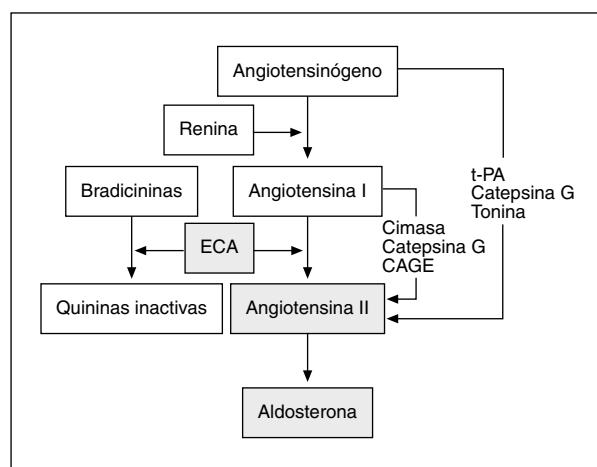


Figura 1. Vías de síntesis de la angiotensina II. ECA: enzima de conversión de la angiotensina.

soconstrictores y estimula la síntesis y la liberación de aldosterona y vasopresina, lo que produce aumento de las resistencias periféricas y retención de sodio y agua; todos estos efectos contribuyen a aumentar la PA. A nivel local actúa en varios tejidos, como el corazón, los vasos sanguíneos o el riñón, produciendo proliferación celular de miocitos, de músculo liso vascular y aumento de la formación de colágeno con fibrosis intersticial y vascular, lo que constituye la principal causa de daño orgánico en una amplia variedad de enfermedades relacionadas con la HTA. En el tejido humano, la Ang II tiene dos receptores específicos principales, AT1 y AT2, que ejercen distintos efectos al ser estimulados. La respuesta biológica mediada por la Ang II dependerá de la estimulación de los correspondientes receptores en los órganos diana⁸. La mayoría de los efectos no deseados de la Ang II son producidos a través de la activación de los receptores AT1, que son los más extensamente distribuidos y expresados en la mayoría de los tejidos. Por tanto, el efecto principal de la Ang II en condiciones normales estaría determinado sobre todo por la estimulación de los receptores AT1. Estos receptores parecen desempeñar un papel clave en la regulación de la PA⁹.

Bloqueo del SRAA en la protección cardiovascular

Aunque no hay dudas acerca de que la reducción de las cifras tensionales en los pacientes hipertensos disminuye la incidencia de enfermedades cardiovasculares, como lo demuestran el metaanálisis de McMahon et al¹⁰ o el Blood Pressure Lowering Trialist Colaboration Group¹¹, el objetivo del tratamiento en la HTA debería ser más ambicioso y buscar beneficios adicionales en términos de protección cardiovascular, más allá del propio efecto de la reducción de la PA. En este sentido, los IECA han demostrado, a través de múltiples estudios, el beneficio que se obtiene en diferentes órganos y tejidos mediante el bloqueo del SRAA. Estos estudios, aunque no fueron realizados específicamente en la población hipertensa, mostraron que los IECA confieren protección renal¹² y reducción de la morbilidad en la enfermedad coronaria^{13,14}, la insuficiencia cardíaca¹⁵, la nefropatía diabética¹⁶ y la enfermedad cerebrovascular¹⁷. Pero todos estos estudios fueron realizados mediante la comparación de los IECA frente a placebo; es decir, demuestran el beneficio de los IECA cuando se estudia su efecto en comparación con el comportamiento de pacientes sin tratamiento activo. Sin embargo, en estudios realizados en poblaciones de pacientes hipertensos en los que se compararon los IECA fren-

te a otras clases de antihipertensivos, los IECA no han mostrado mejores resultados en cuanto a la morbilidad cardiovascular que los fármacos clásicos, como los bloqueadores beta y/o diuréticos¹⁸⁻²⁰. Estas evidencias sugieren la importancia del bloqueo del SRAA en la protección de órganos diana, pero quizás la inhibición incompleta de la formación de Ang II que producen los IECA podría no ser suficiente para reducir la morbilidad cardiovascular más que otros fármacos y diferenciarse de éstos. Por tanto, surge la necesidad de buscar moléculas que actúen bloqueando de un modo más selectivo y eficaz la Ang II y combinen efectos al menos tan favorables como los de los IECA, con un mejor perfil de tolerancia²¹. A partir de estas premisas adquiere relevancia la aparición de los antagonistas de receptores de Ang II (ARA-II), que a través de su mecanismo de acción proponen un bloqueo específico de los efectos deletéreos de la Ang II.

Papel de los ARA-II en la hipertensión arterial

Los ARA-II ejercen su acción a través del bloqueo de los receptores AT1 de la Ang II de forma específica y altamente selectiva, y actúan inhibiendo los efectos clásicos desfavorables de Ang II. Así, los ARA-II antagonizan la acción de la Ang II producida por cualquier vía enzimática y no actúan sobre la degradación de las cininas, con lo que no condicionan un aumento de sus valores en sangre. Además, al bloquear los receptores AT1, los ARA-II permiten que la Ang II circulante se pueda ligar a los receptores AT2, lo que añadiría un efecto adicional potencialmente muy beneficioso²². Por otra parte, la bradicinina circulante, además de sus efectos vasodilatadores, parece estar asociada con ciertos efectos adversos como la tos seca, proceso que limita el uso de IECA hasta en un 5-20%²³. Los ARA-II, por tanto, están libres de esta reacción adversa tan característica de los IECA.

Algunos estudios muestran que los ARA-II tienen una tolerabilidad mejor que la de los otros fármacos antihipertensivos. De hecho, Bloom²⁴ publicó en 1998 un análisis retrospectivo de 21.700 pacientes tratados con distintos fármacos antihipertensivos y analizó la persistencia del tratamiento con el fármaco inicial durante un seguimiento de 12 meses. Este autor observó que los pacientes medicados con un ARA-II al año tenían una persistencia en el tratamiento superior al del resto de los pacientes tratados con otros fármacos. Posteriormente, Conlin et al²⁵ comunicaron un seguimiento de 15.000 pacientes del estudio de Bloom desde los 12 a los 48 meses, y encontraron que la continui-

dad del tratamiento inicial seguía siendo superior con ARA-II²⁵. Se ha demostrado que los ARA-II presentan menos efectos adversos que los IECA, principalmente debido a la ausencia de tos, y la incidencia de reacciones adversas de estos fármacos es comparable a la del placebo²⁶⁻²⁸. Este excelente perfil de tolerabilidad puede ser fundamental para lograr una mayor adhesión al tratamiento²⁹. Por otra parte, la eficacia de los ARA-II para disminuir la PA está bien demostrada desde hace varios años, tanto en la HTA leve como en la moderada o severa³⁰⁻³³. De hecho, en múltiples estudios comparativos estos fármacos han mostrado una eficacia antihipertensiva similar a la de los IECA, los antagonistas del calcio o los bloqueadores beta³²⁻³⁹. Por tanto, ante una eficacia antihipertensiva similar y un mejor perfil de tolerabilidad, los ARA-II pueden considerarse una familia farmacológica de gran utilidad en el tratamiento actual de la HTA⁴⁰. Así, las recomendaciones de la OMS-SIH de 1999 ya establecieron que los ARA-II deben considerarse, al igual que los bloqueadores beta, los diuréticos, los antagonistas del calcio, los IECA o los bloqueadores alfa como tratamiento de primera elección en HTA⁵.

Con las evidencias obtenidas con ARA-II en cuanto a eficacia y tolerabilidad en la HTA y con los beneficios evidenciados en los pacientes con nefropatía diabética (estudios IDNT y RENAAL) y con hipertrofia ventricular izquierda (estudio LIFE), las indicaciones se han ampliado en los últimos años. Es importante señalar que la American Diabetes Association ha decidido considerar a los ARA-II como tratamiento de primera elección en los pacientes hipertensos con diabetes tipo 2 con microalbuminuria o proteinuria⁴¹ y que se ha aprobado también la indicación de losartán en pacientes con HTA e hipertrofia ventricular izquierda para la prevención de ictus. Estos fármacos han mostrado, además, una significativa acción antiinflamatoria vascular que podría contribuir a

sus efectos beneficiosos sobre el sistema cardiovascular⁴².

Hasta el momento son 7 los ARA-II aprobados en España para la HTA: losartán, valsartán, irbesartán, candesartán, eprosartán, telmisartán y olmesartán (tabla 1). Estos fármacos tienen idéntico mecanismo de acción y sólo difieren en sus características farmacológicas. Se han realizado diversos estudios comparativos en los que se ha analizado el efecto sobre PA. Los resultados obtenidos han mostrado algunas diferencias entre ellos en cuanto a potencia antihipertensiva⁴³⁻⁴⁵, si bien un metaanálisis en el que se agrupó a 11.281 pacientes de 43 estudios con ARA-II no mostró diferencias significativas en cuanto a la reducción de PA alcanzada con los distintos ARA-II⁴⁶.

Estudios de morbimortalidad en hipertensión con ARA-II

La incidencia de complicaciones cardiovasculares relacionadas con la HTA sigue siendo alta, a pesar de las numerosas alternativas terapéuticas disponibles en el mercado y de las diversas estrategias de tratamiento instauradas. En los últimos años se han realizado varios estudios sobre morbimortalidad cardiovascular en el paciente hipertenso comparando distintos fármacos entre sí. Principalmente se compararon los efectos de los fármacos «modernos», como los antagonistas del calcio y los IECA, frente al de los fármacos «clásicos», como los bloqueadores beta y los diuréticos. Al contrario de lo que se podía esperar, no se observaron diferencias significativas entre los fármacos en términos de morbimortalidad cardiovascular^{19,47-50}. Estos hallazgos parecen indicar que todos los antihipertensivos son similares y el único efecto beneficioso es el propio de la reducción de PA.

En pacientes hipertensos de muy alto riesgo cardiovascular, como son los que presentan nefropatía diabética, los estudios IDNT y RENAAL, realizados

Tabla 1. Características farmacológicas de los distintos antagonistas de receptores de angiotensina II

Fármacos	Tiempo pico de concentración	Biodisponibilidad absoluta	Vida media	Rango de dosis	Dosis inicial recomendada
Losartán	1 h para losartán, 3-4 h para los metabolitos activos	Aproximadamente 33%	2 h para losartán, 6-9 h para los metabolitos activos	25-100 mg una o 2 veces al día	50 mg/día
Valsartán	2-4 h	Aproximadamente 25%	6 h	80-320 mg/día	80 mg/día
Irbesartán	1,5-2 h	60-80%	11-15 h	75-300 mg/día	150 mg/día
Candesartán	3-4 h	Aproximadamente 15%	9 h	8-32 mg/día 1 o 2 veces al día	16 mg/día
Telmisartán	0,5-1 h	Aproximadamente 42-58%	24 h	40-160 mg/día	40 mg/día
Eprosartán	1-2 h	Aproximadamente 13%	5-9 h	400-1.200 mg/día	600 mg/día
Olmesartán	1-3 h	Aproximadamente 26%	10-15 h	10-80 mg/día	20 mg/día

con irbesartán y losartán respectivamente, demostraron una reducción significativa de la morbimortalidad cardiovascular. En ambos estudios, la variable principal de eficacia fue la combinación de muerte, tiempo de duplicación de creatinina sérica y progresión hacia insuficiencia renal terminal. En el estudio IDNT, los pacientes fueron distribuidos en 3 grupos de tratamiento: placebo, amlodipino e irbesartán. En este estudio se demostró que el tratamiento con irbesartán a los 2,6 años de tratamiento produjo una reducción del riesgo relativo del 23% ($p = 0,006$) respecto a amlodipino y del 20% ($p = 0,024$) respecto a placebo; los resultados con amlodipino y placebo son similares⁵¹. En el estudio RENAAL se comparó el tratamiento basado en losartán frente a placebo. También se confirmó, de forma similar al IDNT, una reducción del riesgo relativo del 16% ($p = 0,024$) en el grupo tratado con el ARA-II⁵². El hecho de que en 2 ensayos clínicos similares con 2 ARA-II diferentes los resultados sean tan parejos confirma los hallazgos y establece la utilidad de estos fármacos en la protección cardiovascular renal del paciente con nefropatía diabética.

Tres son los grandes estudios de morbimortalidad que analizan el papel de los ARA-II en la HTA: el estudio LIFE, el estudio SCOPE y el estudio VA-

LUE (tabla 2). El estudio LIFE (Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension) fue diseñado hace varios años con la hipótesis de que el antagonismo selectivo de los receptores AT1 de la Ang II con losartán podría ser más eficaz que el bloqueo beta con atenolol para reducir la morbimortalidad cardiovascular en los pacientes con HTA y signos electrocardiográficos de hipertrofia ventricular izquierda, detectada por criterios del producto duración-voltaje de Cornell (> 2.440 mm/ms) o por criterios de voltaje de Sokolow-Lyon (> 38 mm)⁵³. Se realizó una comparación aleatorizada, doble ciego y con doble enmascaramiento de los efectos a largo plazo de losartán con los de atenolol. La variable principal de valoración fue la morbimortalidad y la mortalidad cardiovasculares, que se definió por la combinación de muerte de causa cardiovascular, infarto de miocardio e ictus⁴⁷. Se aleatorizó a 9.194 pacientes con una edad media de 67 años y una PA media de 174,4/98,7 mmHg. A los 5 años se observó que el grupo de pacientes con tratamiento basado en losartán mostró una reducción relativa del riesgo del 13% ($p = 0,021$) respecto al grupo de atenolol de aparición de muerte cardiovascular, infarto de miocardio o ictus (fig. 2). Este efecto fue debido principalmente a una significati-

Tabla 2. Estudios de morbimortalidad en hipertensión arterial con antagonistas de receptores de la angiotensina II

	LIFE Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension	SCOPE Study on Cognition and Prognosis in the Elderly Ongoing Trial	VALUE The Valsartan Antihypertensive Long-term Use
Número de pacientes	9.193	4.964	15.314
Diseño del estudio	Prospectivo, aleatorizado, doble ciego, en grupos paralelos	Prospectivo, aleatorizado, doble ciego, en grupos paralelos	Prospectivo, aleatorizado, doble ciego, en grupos paralelos
Criterios de inclusión	Pacientes de ambos性 de 55-80 años HTA tratada o no (PAD 95-115 o PAS 160-200 mmHg)	Pacientes de ambos性 de 70-89 años HTA esencial tratada o no (PAS 160-179 y/o PAD 90-99 mmHg)	Pacientes de ambos性 ≥ 50 años HTA esencial tratada o no (si HTA no tratada: PAS 160-210, PAD 95-115)
Objetivo primario	Signos ECG de HVI Comparar los efectos a largo plazo de losartán y atenolol sobre la morbimortalidad CV (muerte CV, IAM fatal y no fatal e ictus fatal y no fatal)	Puntuación MMSE ≥ 24 Comparar los efectos a largo plazo de candesartán y placebo sobre eventos CV mayores (muerte CV, IAM no fatal e ictus no fatal)	Riesgo CV alto o muy alto Comparar los efectos a largo plazo de valsartán y amlodipino sobre episodios cardíacos (IAM, ICC, revascularización urgente o muerte de origen cardíaco)
Seguimiento (mínimo)	4 años mínimo o hasta la aparición de 1.040 eventos	3 años mínimo	4 años mínimo o hasta la aparición de 1.450 episodios
Resultados	Reducción relativa de riesgo del 13% de losartán con respecto a atenolol ($p = 0,021$), principalmente a expensas de reducción del 25% del riesgo de ictus ($p = 0,001$)	Reducción no significativa (11%; $p = 0,2$) del riesgo de episodios CV mayores en el grupo de candesartán. Reducción significativa del 28% del riesgo de ictus no mortal con candesartán	Sin diferencias significativas entre ambos grupos para la variable principal. Menor incidencia de IAM con amlodipino. Menor incidencia de diabetes con valsartán

MMSE: Mini Mental State Examination; HTA: hipertensión arterial; PAS: presión arterial sistólica; PAD: presión arterial diastólica; CV: cardiovascular; IAM: infarto agudo de miocardio; ICC: insuficiencia cardíaca congestiva.

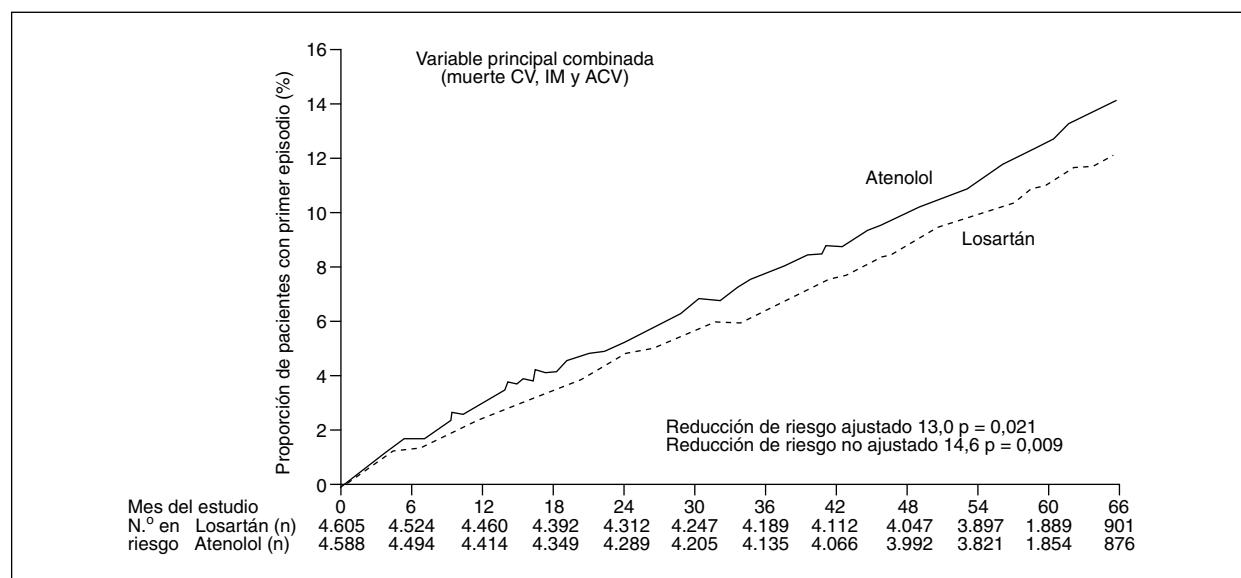


Figura 2. Resultados principales del estudio LIFE. Incidencia de la variable principal combinada (muerte cardiovascular, infarto de miocardio e ictus) con losartán y atenolol durante el seguimiento (curvas de supervivencia de Kaplan-Meier).

Adaptada de Dählof et al⁵³.

CV: cardiovascular; IM: infarto de miocardio; ACV: accidente cerebrovascular.

va reducción del 25% en la incidencia de ictus, ya que la aparición de muerte cardiovascular y de infarto de miocardio fue similar en ambos grupos de tratamiento. En cuanto a la HTA, se demostró una reducción importante de PA, muy similar en ambos grupos (30,2/16,6 mmHg en losartán y 29,1/16,8 mmHg en atenolol). Ello sugiere que los beneficios adicionales obtenidos por el ARA-II podrían ser, al menos en parte, independientes del efecto sobre la PA. Se observó, además, una mayor regresión de la hipertrofia ventricular izquierda en el grupo de losartán. Con losartán se observó un reducción del 10 y del 16% con los criterios de Cornell y de Sokolow-Lyon, mientras que con atenolol la reducción fue del 4,4 y 9%, respectivamente (en ambos casos, $p < 0,0001$). Hay que destacar que esta mayor capacidad de regresión de la hipertrofia ventricular no explica todo el efecto favorable del ARA-II respecto a atenolol. Además, el estudio LIFE mostró una reducción significativa del 25% ($p < 0,001$) del riesgo de padecer diabetes de nueva aparición en los pacientes tratados con losartán frente a los tratados con atenolol. Se demostró también una menor incidencia de efectos adversos en el grupo de losartán. Con posterioridad, se realizó un análisis más detallado del estudio en el que se ajustaron los resultados según la severidad de la hipertrofia ventricular basal y teniendo en cuenta la PA basal y durante el tratamiento. Aun así, losartán evidenció una mayor

regresión de la hipertrofia ventricular que atenolol⁵⁴. También se evaluó el efecto del control de PA sobre la regresión de la hipertrofia ventricular valorada por ecocardiografía en un subestudio del LIFE. El losartán mostró una mayor reducción del índice de masa ventricular izquierda que atenolol ($-21,7 \pm 21,8$ frente a $-17,7 \pm 19,6 \text{ g/m}^2$). Esta reducción se observó tanto en varones como en mujeres, en mayores y menores de 65 años y en la hipertrofia ligera o severa^{55,56}. Esta regresión de la hipertrofia ventricular podría acompañarse de una mejoría significativa en el perfil neurohormonal, como se ha observado en otro estudio comparativo entre los mismos fármacos⁵⁷.

En el subestudio del LIFE que evaluó la morbilidad y mortalidad cardiovascular en 1.195 pacientes diabéticos, los beneficios del losartán fueron aún más pronunciados⁵⁸. En este subgrupo de pacientes se observó una reducción del riesgo en la variable primaria del 24% ($p = 0,031$) y reducciones significativas del 37% del riesgo de muerte cardiovascular y del 39% del riesgo de muerte por cualquier causa. Además, en el subgrupo de diabéticos se ha observado también que losartán fue más eficaz que atenolol en la prevención de muerte súbita originada por arritmias⁵⁹. Estos hallazgos contrastan con los del estudio UKPDS, en el que se comparó el efecto de captopril y de atenolol en pacientes hipertensos diabéticos. En este estudio no se observaron

diferencias significativas en la morbimortalidad entre los IECA y los bloqueadores beta¹⁹. Por tanto, parece que los beneficios observados en LIFE con un ARA-II, no observados antes con IECA, pueden distinguir el efecto de estas dos clases farmacológicas.

También se ha realizado un subestudio del LIFE en los pacientes con hipertensión sistólica aislada, alrededor del 15% del total. Este subestudio mostró un beneficio aún mayor en esta población que en los diabéticos. La variable primaria se redujo en un 25%, muy próximo a alcanzar la significación estadística ($p = 0,06$), el riesgo de ictus se redujo de forma significativa en un 40% y el de muerte cardiovascular en un 46%. Además, losartán disminuyó la hipertrofia ventricular izquierda más que atenolol ($p = 0,001$) y fue mejor tolerado⁶⁰.

Posteriormente se han publicado diversos subestudios del estudio LIFE que han puesto de manifiesto los beneficios del tratamiento antihipertensivo sobre la función sistólica⁶¹, la función diastólica⁶², la correlación de la presión de pulso durante el tratamiento antihipertensivo⁶³, la correlación del tamaño de la aurícula izquierda⁶⁴ y la relación del índice albúminuria/creatinina⁶⁵ con la función y la estructura del ventrículo izquierdo. Recientemente se publicó un interesante análisis del LIFE en el que se concluyó que la albúminuria es un importante factor de riesgo para episodios cardiovasculares y la reducción de albúminuria explica una quinta parte de los beneficios de losartán frente a atenolol. Sin embargo, la albúminuria basal no fue útil para identificar al grupo de pacientes que más se benefició del ARA-II⁶⁶.

Pero más allá de todos estos hallazgos, el resultado más importante del LIFE es que, por primera vez, una clase farmacológica, los ARA-II (losartán), se ha mostrado superior a otra clase de antihipertensivos (atenolol). Probablemente el efecto sobre PA no haya tenido una influencia decisiva en la aparición de episodios cardiovasculares y sobre todo de ictus, ya que en ambos grupos la PA fue muy similar. De hecho, la PAS en el grupo de losartán fue 1,3 mmHg más baja que en el grupo de atenolol y la PAD 0,4 mmHg más alta en la última visita realizada. Por tanto, la presión de pulso final fue algo menor en el grupo de losartán. Este dato podría tener alguna implicación pronóstica en la aparición de ictus, aunque difícilmente puede explicar los beneficios alcanzados con el ARA-II, ya que la diferencia de presión entre ambos grupos es muy pequeña. Sin embargo, es interesante resaltar que en el grupo de atenolol había 25 pacientes más con fibrilación auricular, lo que podría haber tenido al-

guna influencia en la aparición de ictus durante el seguimiento.

Se ha planteado si los resultados de LIFE podrían ser extrapolados también a los hipertensos de menor riesgo. En este sentido, se ha demostrado que en los pacientes con riesgo más bajo, es decir, aquellos sin evidencia clínica de enfermedad cardiovascular, losartán fue también superior a atenolol en la prevención de la morbilidad y mortalidad cardiovascular⁶⁷. En cualquier caso, en la realidad de la práctica clínica en nuestro medio es muy infrecuente la HTA de bajo riesgo. De hecho, se ha demostrado que la mayoría de los pacientes hipertensos que acuden a la consulta de atención primaria en nuestro país son de riesgo alto o muy alto⁶⁸. Se ha sugerido que los beneficios observados con losartán podrían ser superiores si se administrara una dosis de 100 mg, ya que en el estudio LIFE menos del 50% alcanzó esta dosificación y se ha observado que algunos ARA-II proporcionan mayores beneficios en sus dosis máximas⁶⁹. Habría que señalar que la mayoría de los pacientes aleatorizados en LIFE fueron de raza blanca y, debido a las características diferenciales de la HTA en la raza negra, no está claro que estos hallazgos puedan ser extrapolables a la población negra.

El estudio SCOPE (Study of Cognition and Prognosis in Elderly hypertensives) es el primer ensayo clínico realizado a gran escala para evaluar los efectos del tratamiento con un ARA-II (candesartán) sobre los eventos cardiovasculares mayores (infarto de miocardio, ictus y mortalidad cardiovascular) y la función cognitiva en pacientes ancianos⁷⁰. Se trata de un estudio prospectivo, aleatorizado, doble ciego en el que se incluyó a 4.937 pacientes de ambos性os de 70-89 años de edad (76 años de media), con HTA (PAS 160-179 mmHg y/o PAD 90/99 mmHg) y de riesgo cardiovascular principalmente medio y alto. Los pacientes fueron distribuidos aleatoriamente a candesartán o placebo. Hay que destacar que, debido a la necesidad de tratar la HTA en algunos pacientes y a causa de la información relativa a los beneficios de reducir la PA, en el grupo placebo casi el 85% de los pacientes recibió medicación antihipertensiva, por lo que realmente no puede considerarse que esos pacientes constituyan un grupo placebo, sino más bien un grupo control. Tras un seguimiento mínimo de 3 años no se demostró una reducción significativa en el riesgo de episodios cardiovasculares mayores en pacientes tratados con candesartán. Sin embargo, sí se observó una reducción significativa del 28% en el riesgo de ictus no mortal en el grupo de pacientes tratados con el ARA-II (fig. 3). La función

cognitiva fue similar en ambos grupos de tratamiento⁷¹.

En un análisis posterior del SCOPE se evaluó sólo a los pacientes que no recibieron terapia adicional tras la aleatorización (2.098 pacientes). La reducción de la PA fue de 4,7/2,6 mmHg ($p < 0,001$) a favor de candesartán frente a placebo. En el grupo tratado con candesartán hubo reducciones significativas del 32% del riesgo relativo de eventos cardiovasculares mayores, del 29% de mortalidad cardiovascular y del 27% de mortalidad total. Tampoco se encontraron en este análisis diferencias significativas entre los grupos en lo que respecta a las pruebas de función cognitiva⁷².

Se han publicado también los resultados obtenidos en el subgrupo de pacientes del SCOPE con hipertensión sistólica aislada (1.518 pacientes). Tras un seguimiento promedio de 3,6 años, a pesar de que la reducción de PA fue similar en ambos grupos, se observó una reducción relativa del riesgo de ictus del 42% con candesartán. Se concluyó que los beneficios del fármaco en la prevención del ictus van más allá del estricto control de PA⁷³. Estos datos son concordantes con los observados previamente en LIFE, lo que permite sugerir que quizás los ARA-II puedan tener un cierto efecto protector cerebrovascular.

El tercer gran ensayo clínico en HTA con ARA-II es el estudio VALUE (Valsartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation). Se trata de un estudio prospectivo, multicéntrico, aleatorizado y doble ciego con 2 grupos de tratamiento: amlodipino y valsartán. La hipótesis era que con los mismos valores de PA, el ARA-II sería más efectivo que la dihidropiridina para disminuir la incidencia de una variable combinada que incluía infarto de miocardio, revascularización coronaria urgente, insuficiencia cardíaca y muerte de origen cardíaco (que incluía muerte súbita, muerte por infarto, tras revascularización o por insuficiencia cardíaca)⁷⁴. Es decir, se esperaba que valsartán pudiera reducir la morbilidad cardíaca más allá de sus propiedades antihipertensivas. Hasta el momento, éste es el estudio con ARA-II en HTA, en el que se ha incluido a más pacientes. Se aleatorizó a más de 15.000 hipertensos > 50 años con HTA tratada o no (en este caso con PAS 160-210 y/o PAD 95-115 mmHg) y alto riesgo de padecer episodios cardiovasculares. Los pacientes incluidos en este estudio fueron de muy alto riesgo: 33% con colesterol elevado, 32% diabéticos, 24% fumadores, 22,5% con proteinuria, 12% con hipertrofia ventricular y 4% con aumento de creatinina sérica; asimismo, un alto porcentaje presentaba enfermedad cardiovas-

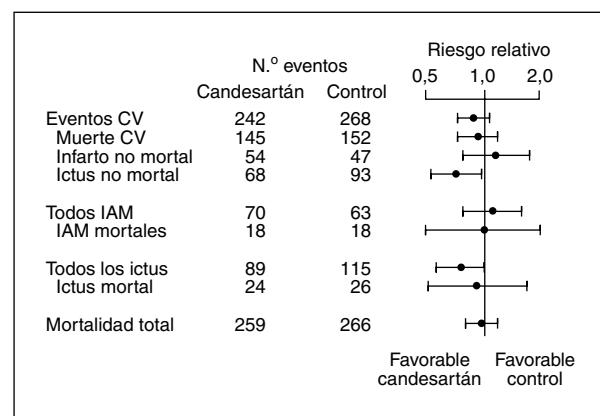


Figura 3. Resultados pormenorizados de las variables analizadas en el estudio SCOPE. Riesgo relativo de los episodios cardiovasculares evaluados. Adaptada de Lithell et al⁷¹. CV: cardiovascular; IAM: infarto agudo de miocardio.

cular establecida: 46% cardiopatía isquémica, 20% ictus y 14% arteriopatía periférica⁷⁵. El 92% de los pacientes incluidos recibía ya tratamiento antihipertensivo. Los pacientes incluidos suspendían la medicación antihipertensiva que estaban tomando y eran distribuidos aleatoriamente para recibir valsartán 80 mg o amlodipino 5 mg. Se establecía un tratamiento escalonado en ambos grupos con el objetivo de alcanzar un objetivo de PA < 140/90 mmHg. La pauta establecida para controlar PA fue inicialmente la administración de valsartán 160 mg o amlodipino 10 mg, en el tercer escalón se añadía hidroclorotiazida a dosis 12,5 mg, en el siguiente se duplicaba la dosis del diurético y, por último, si no se lograba control tensional, se añadían de forma libre otros fármacos. El objetivo era lograr una PA < 140/90 a los 6 meses, que fue el tiempo considerado para finalizar el período de ajuste de tratamiento. La duración del estudio estaba condicionada a la aparición de episodios clínicos y se estableció finalizar el ensayo cuando 1.450 pacientes presentaran un episodio de los incluidos en la variable principal⁷⁴. La media del período de seguimiento fue de 4,2 años. Al conocerse los resultados se pudo observar que, desde el inicio del tratamiento, hubo una diferencia muy importante en el control de PA entre ambos grupos; la estrategia basada en amlodipino mostró una mayor eficacia, principalmente durante las fases iniciales. Las diferencias en el control de PA favorables a amlodipino se evidenciaron desde el primer mes hasta el sexto; a partir del sexto mes y hasta el final, la PA disminuyó de forma similar en ambos grupos (3,3/2,6 y 3,0/2,5 mmHg en valsartán y amlodipino, respecti-

vamente). Por tanto, durante todo el seguimiento se mantuvo una diferencia significativa a favor de amlodipino. Al terminar el estudio, la media de PA fue 139,3/79,2 mmHg en el grupo de valsartán y 137,5/77,7 mmHg en el de amlodipino (reducciones de PA respecto al basal de 15,2/8,2 y 17,3/9,9 mmHg, respectivamente; $p < 0,001$)⁷⁶.

Los resultados finales demostraron que, a pesar de las diferencias de PA a favor de amlodipino durante todo el estudio, no se observaron diferencias entre los 2 grupos de tratamiento en cuanto a la variable principal combinada (fig. 4). En lo que respecta a las variables secundarias, los pacientes del grupo amlodipino presentaron una incidencia de infarto de miocardio significativamente inferior que los del grupo de valsartán ($p = 0,02$), fundamentalmente a expensas del infarto no mortal, ya que el infarto fatal fue similar en ambos grupos. En cuanto al ictus, se observó una clara tendencia, aunque no significativa ($p = 0,08$), a favor también de amlodipino. Por el contrario, en la insuficiencia cardíaca (incluida la hospitalización y la muerte por insuficiencia cardíaca), la tendencia fue favorable a valsartán, aunque sin alcanzar tampoco significación estadística. Conviene resaltar que el 79% del exceso de infartos observados con valsartán se produjo durante los primeros 2 años del estudio, pero posteriormente la tendencia favorable a amlodipino era menos consistente. El exceso de ictus en

el grupo de valsartán también apareció durante el primer año. Por otra parte, en la segunda mitad del estudio hubo una tendencia persistente hacia un menor número de episodios de insuficiencia cardíaca en el grupo valsartán. Es decir, se podían observar diferencias muy importantes en cuanto a la aparición de episodios según la fase del estudio de que se tratase, por lo que se decidió analizar los resultados según los diferentes períodos de seguimiento. Así, se pudo observar una clara tendencia a favor de amlodipino en todas las variables durante los primeros 6 meses y principalmente durante los 3 primeros, en los que las diferencias de PA eran mayores. Esta tendencia se atenuó sensiblemente en los meses siguientes, en los que las diferencias tensionales, aunque persistían, eran menos acusadas⁷⁶.

Las diferencias de PA observadas entre los grupos de tratamiento de VALUE pueden tener una influencia crucial en los resultados del estudio. De hecho, se ha demostrado en un análisis de metaregresión que los beneficios clínicos observados en los estudios de HTA pueden atribuirse principalmente a las diferencias observadas en la PAS, que en algunos casos podrían reflejar las dosis elegidas de los fármacos⁷⁷. Conviene recordar que cuando se concibió el estudio VALUE, las dosis de valsartán aprobadas para el tratamiento de la HTA eran 80 y 160 mg. Posteriormente se observó

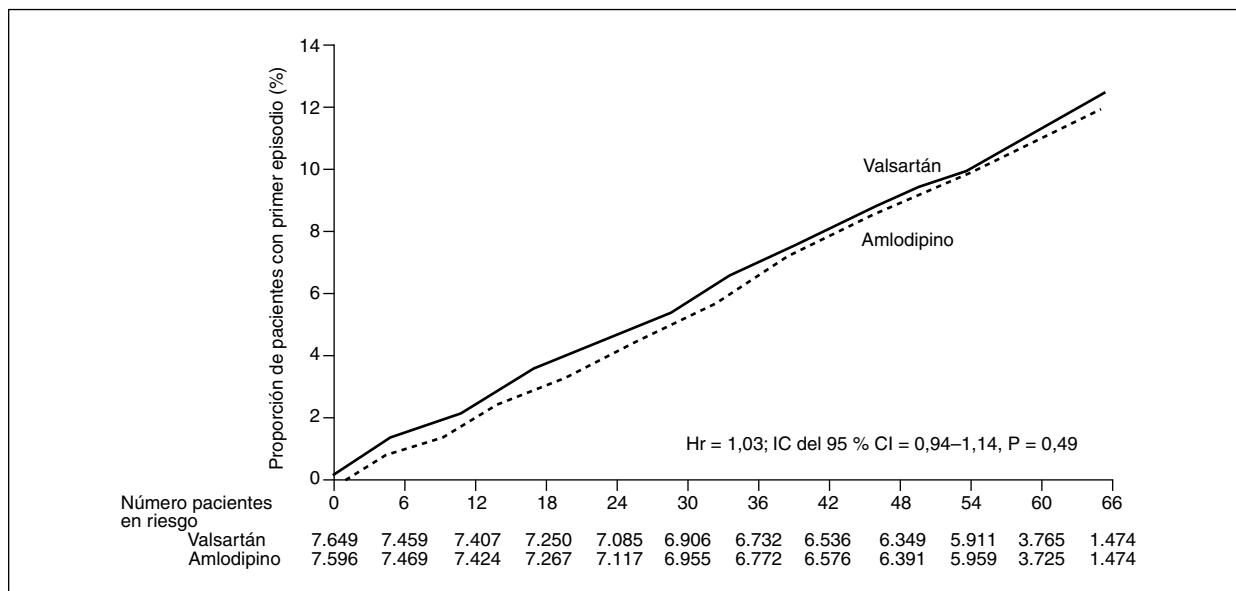


Figura 4. Resultados de la variable principal del estudio VALUE. Incidencia de eventos cardíacos con valsartán y amlodipino durante el seguimiento (curvas de supervivencia de Kaplan-Meier). Adaptada de Julius et al⁷⁶.

que dosis mayores podrían ser útiles en el tratamiento de la HTA⁷⁸, sobre todo en el caso de pacientes de alto riesgo, por lo que ha sido aprobada también la dosis de 320 mg. Desafortunadamente, cuando se diseñó el estudio VALUE, la dosis de 320 mg no estaba autorizada para la HTA. Por tanto, queda la duda de si hubieran sido diferentes los resultados del estudio si el tratamiento con valsartán se hubiera iniciado con 160 mg y titulado a 320 mg, como hoy probablemente muchos podrían sugerir.

Un aspecto muy interesante es el análisis de los nuevos casos de diabetes durante el seguimiento en pacientes que no eran no diabéticos al inicio, variable que estaba predefinida en el diseño de VALUE. La tasa de diabetes fue significativamente inferior en los pacientes tratados con valsartán (fig. 5). La reducción del 23% de diabetes de nueva aparición sugiere un efecto positivo de valsartán sobre el metabolismo de la glucosa a largo plazo. Hay que recordar que el comparador de valsartán en VALUE fue una dihidropiridina, un fármaco «moderno» que es, al menos, neutro sobre el metabolismo hidrocarbonado. Este aspecto diferencia a VALUE de otros estudios, ya que es el único en que se ha demostrado la eficacia de un ARA-II frente a un fármaco no clásico. En otros estudios comparativos entre fármacos siempre se habían enfrentando fármacos modernos (IECA, antagonistas del calcio o ARA-II) frente a clásicos (bloqueadores beta o diuréticos), que se reconocen potencialmente diabetogénicos. Este planteamiento podía poner en duda si era el efecto protector de los primeros o el efecto deletéreo de los últimos el que primaba en los resultados finales favorables a los fármacos modernos. La capacidad de prevenir la diabetes debe considerarse un hecho de gran relevancia clínica en HTA. Hay evidencias de que los pacientes que, no siendo diabéticos inicialmente, se hacen diabéticos durante el seguimiento tienen un riesgo cardiovascular similar al de los que ya eran diabéticos desde el inicio, como se ha demostrado en el estudio de Verdecchia et al⁷⁹. Pero, además, este hecho no sólo se ha observado en HTA; en otro contexto clínico, el infarto agudo de miocardio complicado (estudio VALIANT), se ha podido demostrar también que, al cabo de sólo 1 año de seguimiento, los que tenían diabetes de nueva aparición tuvieron un idéntico incremento del riesgo de muerte y episodios que los que tenían diabetes previa⁸⁰.

Con respecto a los efectos adversos, ambas pautas de tratamiento fueron bien toleradas, aunque hubo más retiradas en el grupo de amlodipino que en el de valsartán (12,9 frente a 11,9%), fundamen-

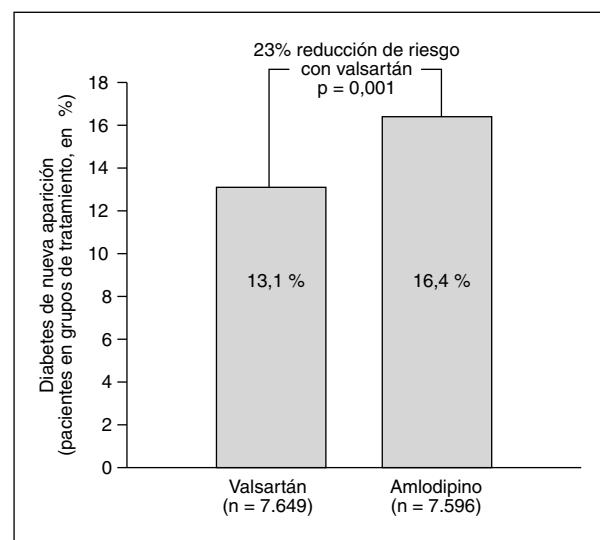


Figura 5. Incidencia de la variable predefinida, diabetes de nueva aparición durante el seguimiento, en el estudio VALUE. Adaptada de Julius et al⁷⁶.

talmente debido a una mayor incidencia de edema en el grupo de amlodipino⁷⁶. Pero como el estudio VALUE fue diseñado con la idea de comparar los efectos de valsartán frente a los de amlodipino con un mismo nivel de PA y esta situación no se dio en ningún momento durante el seguimiento, se planteó un análisis nunca antes realizado en estudios previos. Se trataba de investigar cuáles podrían haber sido los resultados si los valores de PA al finalizar el período de ajuste para alcanzar el objetivo tensional (6 meses) hubieran sido similares. Con un complejo sistema informático se realizó una técnica de igualación de medianas seriadas. Se crearon 5.006 pares de pacientes valsartán-amlodipino con similares características clínicas en cuanto a edad, sexo y presencia o ausencia de enfermedad coronaria, ictus o diabetes, y similar nivel de PAS a los 6 meses. En estos 10.012 pacientes se analizó el comportamiento de las mismas variables evaluadas en el VALUE durante el tiempo del estudio. Al revisar los resultados se pudo comprobar que la variable primaria mostraba una tendencia no significativa favorable a valsartán. Las variables infarto, ictus y muerte fueron casi idénticas en ambos grupos; sin embargo, la insuficiencia cardíaca fue significativamente menor en el grupo del ARA-II ($p = 0,04$). Este novedoso análisis, aunque no ha estado exento de críticas metodológicas, es muy interesante desde el punto de vista práctico, ya que refuerza la idea de cómo la diferencia de PA en VALUE pudo condicionar de forma sustancial los re-

sultados finales. Por otra parte, en este trabajo adicional también se analizó el efecto de la importancia de control de PA (< 140/90 mmHg) en los 6 primeros meses y el efecto de la respuesta inmediata (al primer mes) al tratamiento antihipertensivo. Los autores demuestran la trascendencia clínica de lograr un adecuado control de PA (< 140/90 mmHg) y, además, que el control tensional se alcance lo antes posible, ya que eso se traduce en una notable reducción de la morbimortalidad⁸¹.

Se podría decir que la enseñanza fundamental que nos ha proporcionado el estudio VALUE es que, en los hipertensos de alto riesgo, la prioridad fundamental debe ser controlar la PA en valores que las guías recomiendan y, además, hacerlo de forma rápida. Pero, junto con los beneficios inquestionables de la reducción de PA, el estudio VALUE ha demostrado también otros beneficios secundarios de los ARA-II que van más allá del mero efecto antihipertensivo. En el grupo de valsartán se observó una tendencia a presentar menos casos de insuficiencia cardíaca, una complicación menos relacionada con la PA que otros episodios, como los coronarios o cerebrovasculares y, sobre todo, es importante la potencial capacidad preventiva del fármaco para la aparición de nuevos casos de diabetes.

Conclusión

En conclusión, podríamos decir que los ARA-II han demostrado que a la buena eficacia y excelente tolerabilidad observada por estos fármacos en el tratamiento de la HTA se suma el hecho de reducir la morbimortalidad cardiovascular más que otra medicación de probada eficacia antihipertensiva (LIFE); asimismo, hay datos que apuntan a que estas diferencias podrían estar basadas en un mayor efecto sobre la protección cerebrovascular de los ARA-II (LIFE, SCOPE) y que, además, presentan otros beneficios clínicos de gran relevancia, no estreictamente dependientes de PA, como la prevención de diabetes en HTA de alto riesgo (VALUE). No es extraño, por tanto, que en la medida que estos fármacos sigan demostrando beneficios en la protección cardiovascular, más allá del simple efecto sobre PA, las indicaciones de ARA-II sean cada vez más amplias y sea ésta la familia que más crece actualmente en el mercado de los antihipertensivos.

Bibliografía

1. Benegas JR, Rodríguez-Artalejo F, De la Cruz Troca JJ, Guallar-Castillón P, Del Rey Calero J. La presión arterial en España. Distribución, grado de conocimiento, control y beneficios de una reducción en los niveles medios de presión arterial. *Hipertensión*. 1999;32:908-1002.
2. González Juanatey JR, Alegria Ezquerre E, Lozano Vidal JV, Llisterri Caro JL, García Acuña JM, González Maqueda I. Impacto de la hipertensión en las cardiopatías en España. Estudio CARDIOTENS 1999. *Rev Esp Cardiol*. 2001;54:139-49.
3. Ministerio de Sanidad y Consumo y Sociedad. Liga Española de Hipertensión arterial. Consenso para el control de la presión arterial en España. Madrid, 1996.
4. Joint National Committee on prevention, detection, evaluation and treatment of high blood pressure. The sixth report of the Joint National Committee on detection, evaluation, and treatment of high blood pressure (JNC-VI). *Arch Intern Med*. 1997;157:2313-446.
5. Guidelines Subcommittee. 1999 World Health Organization-International Society of Hypertension guidelines for the management of hypertension. *J Hypertens*. 1999;17:151-83.
6. Barrios V, Ruilope LM. Hypertension with left ventricular hypertrophy/diastolic dysfunction. En: Sleight P, Bakris G, Mancia G, Opie FML, editors. Clinical cases in hypertension. Specific treatment strategies II. Richmond upon Thames: PAN Communications; 2000. p. 16-22.
7. Laragh LH, Sealy JE. The renin-angiotensin-aldosterone system in hypertensive disorders: a key to two forms of arteriolar vasoconstriction and a possible clue to risk of vascular injury (heart attack and stroke) and prognosis. En: Laragh JH, Brenner BM, editors. *Hypertension: pathophysiology, diagnosis and management*. Nueva York: Raven Press; 1990. p. 1329-48.
8. Zitnay C, Siragy HM. Action of angiotensin receptor subtypes on the renal tubules and vasculature: implications for volume homeostasis and atherosclerosis. *Miner Electrolyte Metab*. 1998;24:362-70.
9. Berman MA, Walsh MF, Sowers JR. Angiotensin II biochemistry and physiology. Update on angiotensin II receptor blockers. *Cardiovasc Rev*. 1997;15:75-100.
10. MacMahon S, Rodgers A. The effects of blood pressure reduction in older patients: an overview of five randomised controlled trials in elderly hypertensive. *Clin Exp Hypertens*. 1993;15:967-78.
11. Neal B, MacMahon S, Chapman N. 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.
12. Maschio G, Alberti D, Janin G, Locatelli F, Mann JF, Motolese M, et al. The angiotensin-converting-enzyme inhibition in progressive renal insufficiency Study Group. *N Engl J Med*. 1996;334:939-45.
13. Pfeffer MA, Braunwald E, Moyé LA, Basta L, Brown EJ, Cuddy TE, et al, on behalf of the SAVE Investigators. The effect of captopril on morbidity and mortality in patients with left ventricular dysfunction following myocardial infarction. Results of the Survival and Ventricular Enlargement (SAVE) trial. *N Engl J Med*. 1992;327:669-77.
14. 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;342:45-153.
15. The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fraction. *N Engl J Med*. 1992;327:685-91.
16. Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rohde RD. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy: The Collaborative Study Group. *N Engl J Med*. 1993;329:1456-62.
17. PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet*. 2001;358:1033-41.
18. Hansson L, Lindholm LH, Niskanen L, Lanke J, Hedner T, Niklasson A, et al. Effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Captopril Prevention Project (CAPP) randomised trial. *Lancet*. 1999;353:611-6.
19. UK Prospective Diabetes Study 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.
20. Hansson L, Lindholm LH, Ekbom T, Dahlöf B, Lanke J, Schersten B, et al. Randomised trial of old and new antihypertensive drugs in elderly patients: cardiovascular mortality and morbidity the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2 study. *Lancet*. 1999;354:1751-6.
 21. Barrios V, Jiménez JJ. Corazón e hipertensión. En: Ruilope LM, editor. *Nuevas fronteras en hipertensión*. Barcelona: Doyma; 1998. p. 29-63.
 22. Ruilope LM, Barrios V. Pharmacologic treatment in hypertensive heart disease. En: Crawford MH, Di Marco JP, editors. *Cardiology*. London: Mosby; 2001. p. 8.1-8.8.
 23. Israfil ZH, Hall WD. Cough and angioneurotic edema associated with angiotensin-converting-enzyme inhibitor therapy: a review of the literature and pathophysiology. *An Intern Med*. 1992;117:234-42.
 24. Bloom BS. Continuation of initial antihypertensive medication after 1 year of therapy. *Clin Ther*. 1998;20:671-81.
 25. Conlin PR, Gerth WC, Fox J, Roehm JB, Bocuzzi SJ. Four-year persistence patterns among patients initiating therapy with the angiotensin II receptor antagonist losartan *versus* other antihypertensive drug classes. *Clin Ther*. 2001;23:1999-2010.
 26. Paster RZ, Snavely DB, Swett AR, Draper RA, Goldberg AI, Soffer BA, et al. Use of losartan in the treatment of hypertensive patients with a history of cough induced by angiotensin-converting-enzyme inhibitors. *Clin Ther*. 1998;20:978-89.
 27. Black HR, Graff A, Shute D, Stoltz R, Ruff D, Levine J, et al. Valsartan, a new angiotensin II antagonist of the treatment of essential hypertension. Efficacy, tolerability and safety compared to an angiotensin inhibitor, lisinopril. *J Hum Hypertens*. 1997;11:483-9.
 28. Belcher G, Hubner R, George M, Elmfeldt D, Lunde H. Candersartan cilexetil: safety and tolerability in healthy volunteers and patients with hypertension. *J Hum Hypertens*. 1997;11:585-9.
 29. Barrios V, Navarro A, Esteras A, Luque M, Romero J, Tamargo J, et al. Antihypertensive efficacy and tolerability of lercanidipine in daily clinical practice. The ELYPSE study. *Blood Pressure*. 2002; 11:95-100.
 30. Sever P. Candersartan cilexetil: a new, long-acting, effective angiotensin II type I receptor blocker. *J Hum Hypertens*. 1997;11 Suppl 2:591-5.
 31. Johnston CI. Angiotensin receptor antagonist: focus on losartan. *Lancet*. 1995;346:1403-7.
 32. Gillis JC, Markham A. Irbesartan: a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic use in the management of hypertension. *Drugs*. 1997;54:885-90.
 33. Markham A, Goa KL. Valsartan: a review of its pharmacology and therapeutic use in essential hypertension. *Drugs*. 1997;54:299-311.
 34. Black HR, Graff A, Shute D, Stoltz R, Ruff D, Levine J, et al. Valsartan, a new angiotensin II antagonist for the treatment of essential hypertension. Efficacy, tolerability and safety compared to an angiotensin-converting enzyme inhibitor, lisinopril. *J Hum Hypertens*. 1997;11:483-9.
 35. Tikkanen I, Omvik P, Jensen HA, for the Scandinavian Study Group. Comparison of the angiotensin II antagonist losartan with the angiotensin converting enzyme inhibitor enalapril in patients with essential hypertension. *J Hypertens*. 1995;13:1343-51.
 36. Mirmiran A, Ruilope LM, Kerwin L, Nys M, Owens D, Kassler-Taub K, et al. A randomised, double blind comparison of the angiotensin II receptor antagonist irbesartan, with the full dose range of enalapril for the treatment of mild-to-moderate hypertension. *J Hum Hypertens*. 1998;12:203-8.
 37. Karlberg BE, Lins LE, Hermansson K, for the TEES Study Group. Efficacy and Safety of Telmisartan, a selective AT 1 receptor antagonist, compared with enalapril in elderly patients with Primary hypertension. *J Hypertens*. 1999;17:293-302.
 38. Dahlöf B, Keller S, Makris L, Goldberg AI, Sweet CS, Lim NY. Efficacy and tolerability of losartan potassium and atenolol in patients with mild or moderate essential hypertension. *Am J Hypertens*. 1995;8:578-83.
 39. Corea L, Cardoni O, Fogari R, Innocenti P, Porcellati C, Provenzale M, et al. Valsartan, a new angiotensin II antagonist for the treatment of essential hypertension. A comparative study of the efficacy and safety agonist amlodipine. *Clin Pharm Ther*. 1996;60: 341-6.
 40. Lombera F, Barrios V, Soria F, Placer L, Cruz JM, Tomás L, et al. Guías de práctica clínica de la Sociedad Española de Cardiología en hipertensión arterial. *Rev Esp Cardiol*. 2000;53:66-90.
 41. American Diabetes Association. Diabetic nephropathy. *Diabetes Care*. 2002;25 Suppl:S85-9.
 42. Fliser D, Buchholz K, Haller H, for the European Trial on Olmesartan and Pravastatin in Inflammation and Atherosclerosis (EU-TOPIA) Investigators. Antiinflammatory effects of angiotensin II subtype 1 receptor blockade in hypertensive patients with microinflammation. *Circulation*. 2004;110:1103-7.
 43. Kassler-Taub K, Little John T, Elliott W, Ruddy T, Adler E. Comparative efficacy of two angiotensin II receptor antagonists, irbesartan and losartan, in mild to moderate hypertension. *Am J Hypertens*. 1998;11:445-53.
 44. Andersson OK, Neldom 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.
 45. Oparil S. Comparative antihypertensive efficacy of olmesartan: comparison with other angiotensin II receptor antagonists. *J Hum Hypertens*. 2002;16 Suppl 2:17-23.
 46. Conlin P, Spence B, Ribeiro A, Saito I, Benedict C, Bunt M. Angiotensin II antagonist for hypertension: are there differences in efficacy? *Am J Hypertens*. 2000;13:418-26.
 47. Hansson L, Lindholm LH, Niskanen L, Lanke J, Hedner T, Niklasson A, et al. Effect angiotensin-converting-enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: Captopril Prevention Project (CAPPP) randomised trial. *Lancet*. 1999;353:611-6.
 48. Brown MJ, Palmer CR, Castaigne A, De Leeuw PW, Mancia G, Rosenthal T, et al. Morbidity and mortality in patients randomised to double-blind treatment with a long-acting calcium-channel blocker or diuretic in the International Nifedipine GITS study: intervention as a goal in hypertension treatment (INSIGHT). *Lancet*. 2000;356:366-72.
 49. Hansson L, Hedner T, Lund-Johansen P, Kjeldsen S, Lindholm LH, Syvertsen JO, et al. Randomised trial of effects of calcium antagonists compared with diuretics and Beta-blockers on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Nordic Diltiazem (NORDIL) study. *Lancet*. 2000;356:359-65.
 50. Hansson L, Lindholm LH, Ekbom T, Dahlöf B, Lanke J, Schersten B, et al. Randomised trial of old and new antihypertensive drugs in elderly patients: cardiovascular mortality and morbidity the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2-study. *Lancet*. 1999;354:1751-6.
 51. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl T, Pohl MA, Lewis JB, et al. 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.
 52. Brenner BM, Cooper ME, De Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med*. 2001;345:861-9.
 53. Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE, Julius S, Beevers G, De Faire U, et al, for the LIFE Study Group. 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.
 54. Okin PM, Devereux RB, Jern S, Kjeldsen SE, Julius S, Nieminen M, et al. The Losartan Intervention for Endpoint reduction in hypertension (LIFE) Study. Regression of electrocardiographic left ventricular hypertrophy by losartan *versus* atenolol. *Circulation*. 2003;108:684-90.
 55. Devereux RB, Palmieri B, Liu J, Wachtell C, Bella J, Boman K, et al. Progressive hypertrophy regression with sustained pressure reduction in hypertension: the Losartan Intervention For Endpoint Reduction study. *J Hypertens*. 2002;20:1445-50.
 56. Devereux RB, Dahlöf B, Gerdts E, Boman K, Nieminen M, Papademetriou V, et al. The Losartan Intervention for Endpoint reduction in hypertension (LIFE) Trial. Regression of hypertensive left ventricular hypertrophy by losartan compared with atenolol. *Circulation*. 2004;110:1456-62.
 57. Dahlöf B, Zanchetti A, Díez J, Nicholls MG, Yu CH-M, Barrios V, et al, for the REGAL Study Investigators. Effects of losartan and atenolol on left ventricular mass and neurohormonal profile in pa-

- tients with essential hypertension and left ventricular hypertrophy. *J Hypertens.* 2002;20:1855-64.
58. Lindholm LH, Ibsen H, Dahlöf B, Devereux RB, Beevers G, De Faire U, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in diabetics patients of the LIFE study: a randomised trial against atenolol. *Lancet.* 2002;359:1004-10.
 59. Linholm LH, Dahlöf B, Edelman JM, Ibsen H, Borch Johnsen K, Olsen MH, et al. Effect of losartan on sudden cardiac death in people with diabetes: data from the LIFE study. *Lancet.* 2003;362:619-20.
 60. Kjeldsen S, Dahlöf B, Devereux R, Julius S, Aurup P, Edelman J, et al, for the LIFE study. Effects of losartan on cardiovascular morbidity and mortality in patients with isolated systolic hypertension and left ventricular hypertrophy. A Losartan Intervention For Endpoint Reduction (LIFE) Substudy. *JAMA.* 2002;288:1491-8.
 61. Wachtell K, Palmieri V, Olsen MH, Gerdts E, Papademetriou V, Nieminen MS, et al. Change in systolic left ventricular performance after 3 years of antihypertensive treatment: the Losartan Intervention For Endpoint Reduction in Hypertension (LIFE) Study. *Circulation.* 2002;106:227-32.
 62. Wachtell K, Bella JN, Rokkedal J, Palmieri V, Papademetriou V, Dahlöf B, et al. Change in diastolic left ventricular filling after one year of antihypertensive treatment: the Losartan Intervention For Endpoint Reduction in Hypertension (LIFE) Study. *Circulation.* 2002;105:1071-6.
 63. Gerdts E, Papademetriou V, Palmieri V, Boman K, Bjornstad H, Wachtell K. Correlates of pulse pressure reduction during antihypertensive treatment (losartan or atenolol) in hypertensive patients with electrocardiographic left ventricular hypertrophy (the LIFE Study). *Am J Cardiol.* 2002;89:399-402.
 64. Gerdts E, Oikarinen L, Palmieri V, Otterstad JE, Wachtell K, Boman K, et al. Correlates of left atrial size in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy: the Losartan Intervention For Endpoint Reduction in Hypertension (LIFE) Study. *Hypertension.* 2002;39:739-43.
 65. Wachtell K, Olsen MH, Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE, Nieminen MS, et al. Microalbuminuria in hypertensive patients with electrocardiographic left ventricular hypertrophy: the LIFE Study. *J Hypertens.* 2002;20:405-12.
 66. Wachtell K, Ibsen H, Olsen M, Borch-Johnsen K, Lindholm LH, Mogensen CE, et al. Albuminuria and cardiovascular risk in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy: the LIFE study. *Ann Intern Med.* 2003;139:901-6.
 67. Devereux RB, Dahlöf B, Kjeldsen SE, Julius S, Aurup P, Beevers G, et al. Effects of losartan or atenolol in hypertensive patients without clinically evident vascular disease: a substudy of the LIFE randomized trial. *Ann Intern Med.* 2003;139:169-77.
 68. Barrios V, Campuzano R, Peña G, Guzmán G, Ruilope LM. Estrificación del riesgo cardiovascular en hipertensión en atención primaria e impacto sobre el tratamiento antihipertensivo. Estudio DIORISC. *Hipertensión.* 2002;19:114-20.
 69. Parving HH, Lehnert H, Brochner-Mortensen J, Gomis R, Andersen S, Arner P. 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.
 70. Hansson L, Lithell H, Skoog I, Baro F, Bánki CM, Breteler M, et al. Study on cognition and prognosis in the elderly (SCOPE): baseline characteristics. *Blood Press.* 2000;9:146-51.
 71. Lithell H, Hansson L, Skoog I, Elmfeldt D, Hofman A, Olofsson B, et al. The study on cognition and prognosis in the elderly (SCOPE): principal results of a randomized double-blind intervention trial. *J Hypertens.* 2003;21:875-86.
 72. Lithell H, Hansson L, Skoog I, Elmfeldt D, Hofman A, Olofsson B, et al. The study on cognition and prognosis in the elderly (SCOPE): outcomes in patients not receiving add-on therapy after randomization. *J Hypertens.* 2004;22:1605-12.
 73. Papademetriou V, Farsang C, Elmfeldt D, Hofman A, Lithell H, Olofsson B, et al. Stroke prevention with the angiotensin II type 1-receptor blocker candesartan in elderly patients with isolated systolic hypertension: the study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE). *J Am Coll Cardiol.* 2004;44:1175-80.
 74. Mann J, Julius S, for the VALUE Trial Group. The Valsartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation (VALUE) trial of cardiovascular events in hypertension. Rationale and design. *Blood Press.* 1998;7:176-83.
 75. Kjeldsen SE, Julius S, Brunner H, Hansson L, Henis M, Ekman S, et al. Characteristics of 15,314 hypertensive patients at high coronary risk. The VALUE trial. The valsartan antihypertensive long-term use evaluation. *Blood Press.* 2001;10:83-91.
 76. Julius S, Kjeldsen SE, Weber M, Brunner H, Ekman S, Hansson L, et al. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial. *Lancet.* 2004;363:2022-31.
 77. Staessen JA, Wang J-G, Thijss L. Cardiovascular prevention and blood pressure reduction: a quantitative overview updated until 1 march 2003. *J Hypertens.* 2003;21:2865-76.
 78. Pool JL, Glazer R, Chiang YT, Gatlil M. Dose-response efficacy of valsartan, a new angiotensin II receptor blocker. *J Hum Hypertens.* 1999;13:275-81.
 79. Verdecchia P, Reboldi G, Angeli F, Borgioni C, Gattobigio R, Filippucci L, et al. Adverse prognostic significance of new diabetes in treated hypertensive subjects. *Hypertension.* 2004;43:963-9.
 80. Aguilar D, Salomon SD, Kober L, Rouleau JL, Skali H, McMurray JJ, et al. Newly diagnosed and previously known diabetes mellitus and 1-year outcomes of acute myocardial infarction: the Valsartan in acute myocardial infarction (VALIANT) Trial. *Circulation.* 2004;110:1572-8.
 81. Weber M, Julius S, Kjeldsen SE, Brunner H, Ekman S, Hansson L, et al. Blood pressure dependent and independent effects of antihypertensive treatment on clinical events in the VALUE Trial. *Lancet.* 2004;363:2049-51.