

Sin duda, los IECA

Los IECA y ARA-II son fármacos que inhiben el sistema renina-angiotensina (SRA). Están indicados en el tratamiento de la hipertensión arterial y de la insuficiencia cardiaca sintomática, en prevención secundaria postinfarto agudo de miocardio (IAM) y en pacientes diabéticos hipertensos con nefropatía.

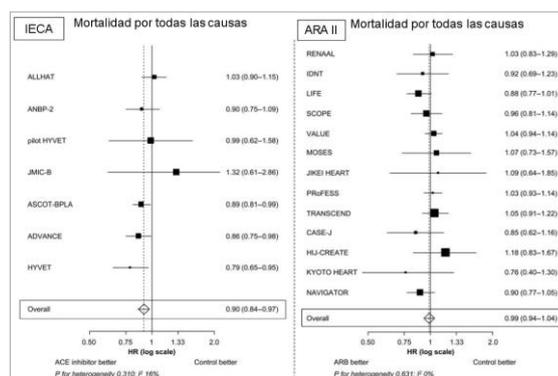
Para determinar su lugar en terapéutica se deben tener en cuenta tres aspectos: **EFICACIA, SEGURIDAD Y COSTE.**

1.- Evaluación de la eficacia

a.- Hipertensión arterial:

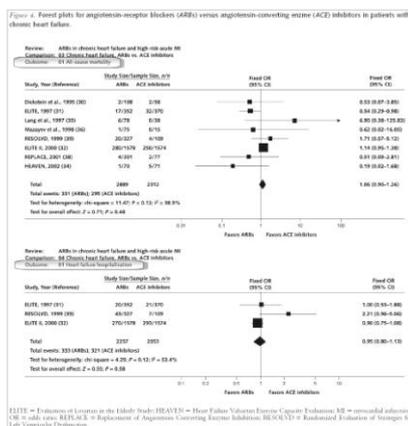
Un metanálisis que incluyó 20 ensayos clínicos de morbimortalidad cardiovascular en pacientes hipertensos ([Van Vark; Eur Heart J 2012](#)), concluye que los **IECA reducen la mortalidad cardiovascular y la mortalidad por todas las causas**, mientras que los **ARA-II no lo han demostrado**.

Con los resultados de este estudio, el número necesario de pacientes a tratar (NNT) para evitar muertes (por cualquier causa o cardiovasculares) o enfermedad coronaria, es mucho mayor con los ARA-II que con los IECA, salvo en accidente cerebrovascular. ([Mourad J.J; Eur Heart J 2013](#))



NNT	Mortalidad Total	Mortalidad Cardiovascular	Enf. coronaria	Enf. cerebrovascular
IECA	70	124	54	1415
ARA-II	446	750	3580	173

b.- Insuficiencia cardiaca y post-infarto agudo de miocardio:



Los ensayos comparativos entre IECA y ARA-II ([ELITE-II](#), [OPTIMAAL](#), [VALIANT](#)) y un metanálisis que incluyó 24 ensayos clínicos ([Lee; Ann Intern Med 2004](#)), concluyen que los **ARA-II no han demostrado ser superiores a los IECA** porque **no hay diferencias en la reducción de la mortalidad ni en el número de hospitalizaciones** en pacientes con insuficiencia cardiaca o con mayor riesgo de IAM, por lo que los **ARA-II deben considerarse sólo como alternativa a los IECA**.

c.- Nefropatía diabética.

En un metanálisis ([Hon-Yen Wu; BMJ 2013](#)), cuyo objetivo era establecer los efectos de diferentes antihipertensivos en la supervivencia y variables renales, se concluye que “los IECA son superiores, que tienen un efecto renoprotector en pacientes diabéticos y que la evidencia disponible no permite demostrar una mayor eficacia de los ARA-II frente a los IECA”.



RESEARCH

Comparative effectiveness of renin-angiotensin system blockers and other antihypertensive drugs in patients with diabetes: systematic review and bayesian network meta-analysis

Hon-Yen Wu lecturer^{1,2,3}, Jang-Wen Huang assistant professor⁴, Hung-Ju Lin physician⁵, Wei-Chih Liao assistant professor⁶, Yu-Sen Peng assistant professor⁷, Kuan-Yu Hung professor⁸, Kwan-Dun Wu professor⁹, Yu-Kang Tu associate professor⁹, Kao-Liang Chen professor⁹

Este meta-análisis clasifica los diferentes antihipertensivos en función de sus efectos de protección cardiovascular y renal mediante una metodología de red bayesiana, combinando comparaciones directas e indirectas.

Extracto de la discusión de los autores: “A causa del bloqueo AT1, los ARA-II podrían sobreestimular los receptores AT2 lo que puede ser menos beneficioso de lo que inicialmente se consideraba e incluso podría contribuir a la hipertrofia cardiaca, la fibrosis vascular y a la disminución de la neo-vascularización en tejidos miocárdicos hipóxicos.

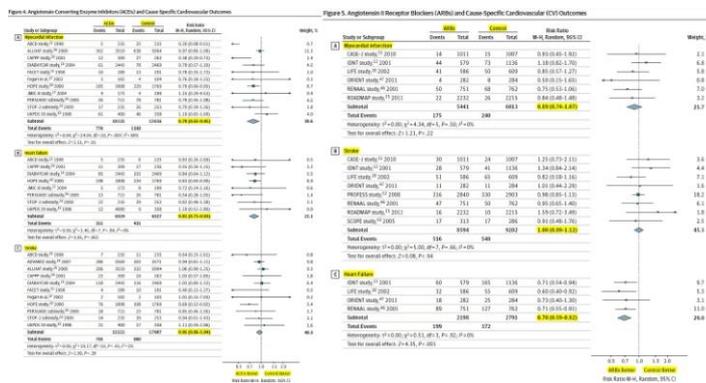
En la actualidad es motivo de controversia si los ARA-II aumentan la morbilidad cardiovascular o la mortalidad. Varios grandes ensayos controlados con placebo, diseñados para valorar el efecto en la nefropatía diabética (INDT, ROADMAP, ORIENT) han mostrado una mayor tasa de muerte cardiovascular entre los pacientes asignados al grupo de tratamiento con ARA-II. La FDA está revisando los datos existentes y realizando estudios adicionales (www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm251268.htm). Por otro lado, el mayor ensayo comparando inhibidores de la ECA con ARA-II, ONTARGET, mostró efectos cardio y renoprotectores equivalentes entre IECA y ARA-II en pacientes con enfermedad cardiovascular de alto riesgo o diabetes. Sin embargo, en la asignación al azar de los participantes, no se tuvo en cuenta la presencia de diabetes o de la gravedad de nefropatía.

Aunque nuestro estudio mostró que los IECA tienen mayor probabilidad que los ARA-II de ocupar una mejor posición en la clasificación para las tres variables estudiadas (mortalidad, enfermedad renal terminal y duplicación de creatinina sérica) las diferencias entre los IECA y los ARA-II no alcanzaron significación estadística”.

(Hon-Yen Wu; BMJ 2013)

Un metanálisis reciente que evaluó los resultados de 35 estudios aleatorizados y controlados ([Jun Cheng; JAMA Intern Med 2014](#)) llevados a cabo en pacientes diabéticos concluye que el tratamiento con IECA reduce la mortalidad por cualquier causa en un 13%, la mortalidad cardiovascular en un 17% y la morbilidad cardiovascular en un 14%. Sin embargo los ARA-II no modificaron de manera significativa la mortalidad total ni la morbimortalidad cardiovascular.

Los IECA deberían considerarse de elección en pacientes diabéticos.



2.- Evaluación de la seguridad

Los IECA y los ARA-II comparten perfil de efectos adversos y contraindicaciones aunque los ARA-II producen menos tos. No obstante, el problema de la tos ha sido magnificado. Los datos de ensayos clínicos establecen que la tos aparece en un 10% de los pacientes tratados con IECA, sin embargo en estudios observacionales, este porcentaje disminuye hasta el 2% ([Matchar; Ann Intern Med. 2008](#)) (el abandono del tratamiento por esta causa fue del 4,2% en el ensayo ONTARGET).

El uso de olmesartán se ha asociado con diarrea o esprue ([comunicado de seguridad de medicamentos de la FDA](#)) que puede aparecer meses o años después del inicio del tratamiento.

El uso combinado de IECA, ARA-II o aliskiren incrementa el riesgo de hiperpotasemia, hipotensión y fallo renal en comparación con la monoterapia, en particular en pacientes con nefropatía diabética. La terapia combinada frente a la monoterapia no ha demostrado beneficios adicionales en términos de mortalidad global ni de morbilidad cardiovascular o renal. Incluso en pacientes sin insuficiencia cardíaca, podría aumentar la mortalidad ([Makani; BMJ 2013](#))

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios recomienda:

- No utilizar terapia combinada con medicamentos que actúan sobre el SRA (IECA, ARA-II o aliskiren). En los casos excepcionales en los que esta combinación se considerase imprescindible, el tratamiento debe llevarse a cabo bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de este tipo de pacientes, vigilando estrechamente la función renal, el balance hidroelectrolítico y la tensión arterial.
- La combinación de aliskiren con IECA o ARA-II está contraindicada en pacientes con insuficiencia renal moderada-grave o diabetes.

3.- Evaluación de costes

Existe una gran diferencia de coste de unos fármacos a otros. En Sacyl, los IECA y ARA-II (y sus asociaciones) se han clasificado en **Eficientes**, **NO Eficientes** y **Neutros**.

Los IECA son mucho más eficientes que los ARA-II (consiguen, al menos, la misma eficacia a un menor coste).

Si la prescripción de IECA/ARA-II NO eficientes (cuyo gasto ascendió a 31 millones de € en Sacyl en 2013), se hubiera realizado con principios activos eficientes, el ahorro potencial hubiera sido de casi 29 millones de euros.

También hay diferencias de coste para el paciente. Si son monofármacos tienen aportación reducida, es decir, el paciente paga el 10% del PVP del fármaco, hasta un máximo de 4,26 €/envase. Sin embargo, si se trata de asociaciones con diuréticos o calcioantagonistas, que no tienen aportación reducida, el paciente paga desde un 10% (si es pensionista), a un 40%, 50% o 60% si es activo

* A excepción de los exentos de aportación

EFICIENTES	NEUTROS	NO EFICIENTES
IECA		
Enalapril Ramipril Lisinopril Captopril Quinapril	Cilazapril Fosinopril Trandolapril Perindopril	Benazepril Imidapril
ARA II		
Losartán	Candesartán Irbesartán Valsartán	Telmisartán Olmesartán Eprosartán
IECA - Diurético		
Enalapril -DIU Quinapril - DIU Ramipril - DIU Captopril - DIU Lisinopril - DIU	Fosinopril - DIU Perindopril - DIU Cilazapril - DIU	Benazepril - DIU
ARA II - Diurético		
Losartán - DIU	Valsartán - DIU Irbesartán - DIU Candesartán- DIU	Telmisartán - DIU Eprosartán - DIU Olmesartán- DIU
IECA - Calcioantagonista		ARA II - Calcioantagonista
Enalapril-Lercanidipino Delapril-Manidipino Enalapril-Nitrendipino Trandolapril-Verapamilo Ramipril-Felodipino		Olmesartán-Amlodipino Telmisartán-Amlodipino Valsartán-Amlodipino
ARA II diurético calcioantagonista		
Olmesartán-Amlodipino- Hidroclorotiazida Valsartán - Amlodipino - Hidroclorotiazida		

INTERCAMBIABILIDAD

En términos generales, no existe ningún problema para intercambiar un ARA-II por un IECA o un IECA por otro más eficiente; únicamente se deben conocer las dosis equivalentes entre los fármacos a intercambiar.

Dosis equivalentes ARA-II-IECA (*)

ARA-II	IECA			
	Enalapril	Ramipril	Captopril	Lisinopril
Candesartán				
4 mg	5 mg	2.5 mg	75 mg	5 mg
8 mg	10 mg	5 mg	150 mg	10 mg
16 mg	20 mg	10 mg	300 mg	20 mg
32 mg	40 mg	-----	-----	40 mg
Eprosartán				
600 mg	20 mg	10 mg	300 mg	10 mg
Irbesartán				
75 mg	5 mg	2.5 mg	75 mg	5 mg
150 mg	10 mg	5 mg	150 mg	10 mg
300 mg	20 mg	10 mg	300 mg	20 mg
Losartán				
12.5 mg	2.5 mg	1.25 mg	37.5 mg	2.5 mg
25 mg	5 mg	2.5 mg	75 mg	5 mg
50 mg	10 mg	5 mg	150 mg	10 mg
100 mg	20 mg	10 mg	300 mg	20 mg
Olmesartán				
10 mg	10 mg	5 mg	150 mg	10 mg
20 mg	20 mg	10 mg	300 mg	20 mg
40 mg	40 mg	-----	-----	40 mg
Telmisartán				
20 mg	5 mg	2.5 mg	75 mg	5 mg
40 mg	10 mg	5 mg	150 mg	10 mg
80 mg	20 mg	10 mg	300 mg	20 mg
Valsartán				
40 mg	5 mg	2.5 mg	75 mg	5 mg
80 mg	10 mg	5 mg	150 mg	10 mg
160 mg	20 mg	10 mg	300 mg	20 mg
320 mg	40 mg	-----	-----	40 mg

Dosis equivalentes Losartán con distintos ARA-II (*)						
Losartán	Candesartán	Eprosartán	Irbesartán	Olmesartán	Telmisartán	Valsartán
12.5 mg	---	---	---	---	---	---
25 mg	4 mg	---	---	---	---	---
50 mg	8 mg	600 mg	150 mg	10 mg	40 mg	80 mg
100 mg	16 mg	---	300 mg	20 mg	80 mg	160 mg
---	32 mg	---	---	40 mg	---	320 mg

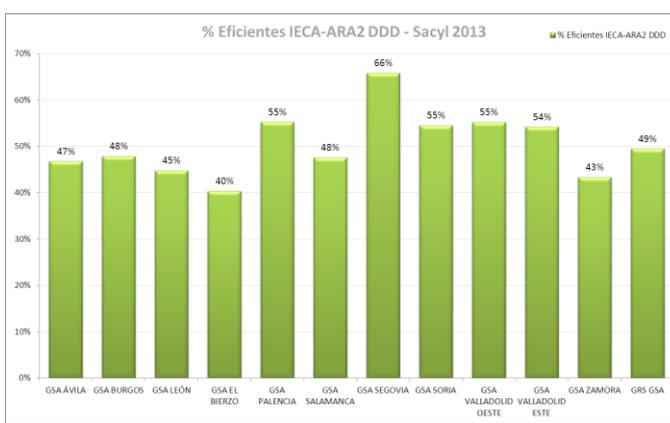
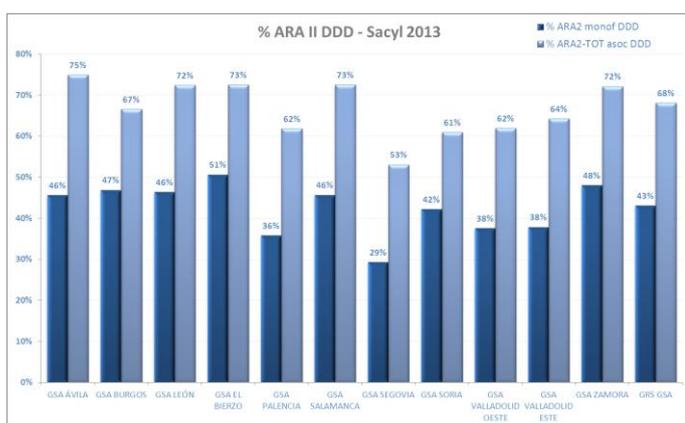
(*) Fuente: Hospital Virgen del Rocío de Sevilla

Dosis equivalentes de IECA o ARA II con Diurético										
DIURÉTICO	EFICIENTES				NEUTROS			NO EFICIENTES		
HIDROCLOROTIAZIDA 12,5MG +	Losartán 50 MG				Valsartán 80 MG	Irbesartán 150 MG	Candesartán 8MG	Eprosartán 600 MG	Telmisartán 40 MG	
	Lisinopril 20 MG	Quinapril 20 MG	Enalapril 20 MG	Losartán 100 MG	Valsartán 160 MG	Irbesartán 300 MG	Candesartán 16MG	Olmesartán 20 MG Telmisartán 80 MG		
					Valsartán 320 MG	Candesartán 32 MG		Olmesartán 40 MG		
HIDROCLOROTIAZIDA 25 MG +	Losartán 100 MG				Valsartán 160 MG	Irbesartán 300 MG	Candesartán 16MG	Olmesartán 20 MG Telmisartán 80 MG		
					Valsartán 320MG	Candesartán 32 MG		Olmesartán 40 MG		

CONCLUSIONES

- Los IECA son el tratamiento de elección en todas las indicaciones
- No hay evidencia para concluir que los ARA-II sean más eficaces que los IECA
- El perfil de efectos adversos es similar, aunque los IECAS producen más tos
- Los IECA tienen un coste inferior a los ARA-II
- Por su menor eficiencia, los ARA-II son una alternativa cuando los IECA no son tolerados por tos

Sin embargo en Sacyl los ARA-II suponen el 43% de la prescripción de mono-fármacos de los medicamentos que actúan sobre el SRA y el 68% de las combinaciones de este grupo. No obstante existen diferencias entre las Áreas de Salud de Sacyl, tanto en el porcentaje de prescripción de ARA II, como en el porcentaje de prescripción de eficientes de SRA (ver gráficos)



Autores: Alfonso Díaz Madero¹, Alejandra García Ortiz², M^a Jesús Hernández Arroyo¹, M^a José Montero Alonso³, Ana María Sierra Santos³

¹ Gerencia de Atención Primaria de Zamora; ² Dirección Técnica de Farmacia; ³ Gerencia de Atención Primaria de Valladolid Oeste