

REVISANDO LOS CLASICOS: ¿Siguen siendo los IECA de elección?

INTRODUCCIÓN

Se han publicado distintos estudios, consensos y actualizaciones de guías de práctica clínica para orientar al profesional sanitario en su labor asistencial. Éste y próximos Infarma tratarán sobre determinados perfiles de medicamentos que, siendo en ocasiones clásicos de siempre, siguen estando de plena actualidad. En esta edición se

pondrá el foco sobre alguno de los aspectos más relevantes de la nueva Guía de Hipertensión Arterial y las revisiones recientes de los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) y los antagonistas de receptores de angiotensina II (ARAI) y su posición en el tratamiento de la hipertensión arterial (HTA)

NUEVOS OBJETIVOS DE TENSIÓN ARTERIAL Y RECOMENDACIONES SEGÚN CONDICIÓN CLÍNICA

La reciente actualización de la Guía Europea de Hipertensión Arterial (ESH/ESC)¹ 2013, recomienda nuevos objetivos de presión arterial en pacientes hipertensos y simplifica el objetivo por debajo de 140/90 mmHg en todos los casos, incluyendo pacientes diabéticos (Tabla 1).

Tabla 1. Objetivos de presión arterial en pacientes hipertensos (ESH/ESC)

Objetivo PA sistólica <140 mmHg	Objetivo PA diastólica < 90 mmHg
<ul style="list-style-type: none"> - Pacientes con RCV bajo-moderado - Pacientes con diabetes - Ictus previo o accidente isquémico transitorio previo - Enfermedad coronaria - Enfermedad renal crónica diabética o no-diabética - > 80 años con PA sistólica \geq160 mmHg el objetivo de PA sistólica entre 140-150 mmHg, mientras que en ancianos frágiles los objetivos se deben adaptar a la tolerancia individual. - < 80 años con PA sistólica \geq160 mmHg el objetivo recomendado es PA sistólica entre 140-150 mmHg, podría considerarse objetivo < 140 mmHg si el paciente está saludable y en forma. 	<ul style="list-style-type: none"> - El objetivo de PA diastólica es para todos los pacientes < 90 mmHg excepto los diabéticos cuyo objetivo es PA diastólica < 85 mmHg. No obstante, se considera que los valores de PAD entre 80 y 85 mmHg son seguros y bien tolerados.

Así mismo, esta guía recoge que en principio todos los tratamientos diuréticos (tiazidas, clortalidona e indapamida), IECA, ARAII, antagonistas de los canales del calcio y betabloqueantes son adecuados para el inicio y mantenimiento del tratamiento antihipertensivo y establece recomendaciones específicas según la condición clínica del paciente (Tabla 2). Pero, teniendo presente el perfil de seguridad, eficacia, adecuación y coste, ante la elección entre un IECA o un ARAII, los IECA se refuerzan como primera elección frente a los ARAII².

Tabla 2. Objetivos de presión arterial en pacientes hipertensos (ESH/ESC)

CONDICIÓN	TRATAMIENTO
Lesión asintomática de órgano diana	
HVI	IECA, CA, ARAII
Microalbuminuria	IECA, ARAII
Aterioesclerosis asintomática	CA, IECA
Insuficiencia renal	IECA, ARAII
Evento Cardiovascular	
ICTUS previo	Cualquier hipotensor efectivo
Infarto de miocardio previo	BB, IECA, ARAII
Angina	BB, CA
Insuficiencia cardiaca	Diurético, BB, IECA, ARAII, antagonistas de receptores de mineralcorticoides
Aneurisma de aorta	BB
Prevención de AC x FA	IECA, ARAII, BB, antagonistas de receptores de mineralcorticoides
Fibrilación auricular, respuesta ventricular controlada	BB, CA no-dihidropiridínicos
Insuficiencia renal terminal/proteinuria	IECA, ARAII
Enfermedad arterial periférica	IECA, CA
Otros	
Hipertensión sistólica aislada (ancianos)	Diurético, CA
Síndrome Metabólico	IECA, ARAII, CA
Diabetes Mellitus	IECA, ARAII
Embarazo	Metildopa, BB, CA
Raza negra	Diurético, CA

IECA: Inhibidor de la Enzima Convertidora de la Angiotensina; ARAII: antagonistas de los receptores de la angiotensina II; BB: beta-bloqueantes; CA: calcio antagonistas.

IECA/ARA-II: LA EVIDENCIA ES CLARA

En el INFARMA³ de noviembre de 2010 se recogía que los IECA constituyen el tratamiento de elección frente a los ARAII. Por su parte la actualización de la guía sobre HTA de la NICE de 2011⁴, de referencia por sus aportaciones basadas en criterios de uso racional del medicamento, recomienda considerar un IECA/ARAII de bajo coste como fármacos de primera línea en pacientes menores de 55 años, exceptuando los pacientes de raza negra donde los calcioantagonistas dihidropiridinas serían los fármacos de elección a cualquier edad.

Los IECA presentan una disminución de la morbimortalidad a diferencia de la evidencia de los ARAII que es menos consistente. Cuando se han comparado entre sí, en cardiopatía isquémica estable o insuficiencia cardiaca, no se han observado diferencias en los resultados clínicos cardiovasculares a favor de los ARAII, como se pone de manifiesto en una reciente revisión Cochrane⁵ y como ya anteriormente había señalado la guía NICE, posicionando los IECA como fármacos de elección en estas condiciones clínicas.

En pacientes hipertensos y diabéticos, una revisión sistemática compara la efectividad de las distintas clases de antihipertensivos, tanto en monoterapia como en combinación en relación con la supervivencia y los efectos renales en pacientes diabéticos. Esta revisión pone de manifiesto que los IECA serían los antihipertensivos con mayores efectos reno-protectores en este grupo de pacientes⁶, ya que presentan una particular eficacia en la preservación de la función renal a largo plazo y de la excreción de proteínas en la orina, reforzándose por tanto como fármacos de elección. Cuando no se alcanza el control deseado con la monoterapia se destaca asimismo la superioridad de la combinación de IECA y calcioantagonistas.

Por otro lado, la FDA tras los resultados de los estudios ROADMAP y ORIENT⁹ determinó que los beneficios de olmesartán superan los riesgos potenciales cuando se utiliza para el tratamiento de la hipertensión, pero no lo recomienda para retrasar o prevenir la microalbuminuria en pacientes diabéticos.

En relación al tratamiento combinado, tanto la NICE en su actualización de 2011 como la Guía ESH/ESC 2013 establecen claramente la NO combinación de IECA-ARAII, especialmente en paciente diabéticos, ya que aumenta el riesgo de hiperpotasemia, hipotensión e insuficiencia renal y no disminuye la mortalidad⁷. Distintos estudios publicados refuerzan esta posición, el ONTARGET (telmisartán+ramipril) y el NEPHRON-D¹⁰ (lisinopril+losartán), suspendido tempranamente por razones de seguridad, revelan que la terapia dual no disminuye la morbilidad cardiovascular y renal y sin embargo conlleva mayor riesgo. En ICC, recientes publicaciones revelan que la combinación IECA-ARAII, tampoco reduce la mortalidad total o los ingresos hospitalarios totales, pero en cambio aumentan el abandono del tratamiento por la aparición de efectos adversos asociados comparado con la utilización de IECA solos.

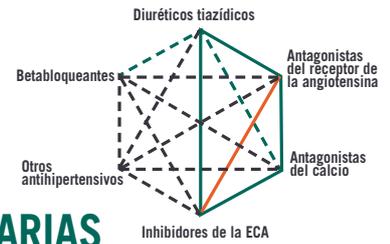
Por otro lado, la AEMPS en marzo de 2012 informa de la contraindicación del uso combinado de IECA o ARAII con aliskireno en pacientes diabéticos y en pacientes con insuficiencia renal moderada o grave¹¹ en base a los resultados obtenidos del estudio ALTITUDE (aliskireno+IECA o ARAII), debido al incremento de efectos adversos en el grupo tratado con aliskireno respecto al grupo placebo. Los análisis previos indicaban una mayor incidencia de accidente cerebrovascular no fatal, complicaciones renales (enfermedad renal terminal o muerte por causa renal), hiperpotasemia e hipotensión, motivando la finalización anticipada del estudio.

Por tanto, los resultados de estos estudios ponen de manifiesto que el doble bloqueo del sistema renina angiotensina no se recomienda, especialmente en pacientes con diabetes, manteniendo los IECA como los antihipertensivos con mayor efecto reno-protector y balance coste-eficacia más favorable¹².

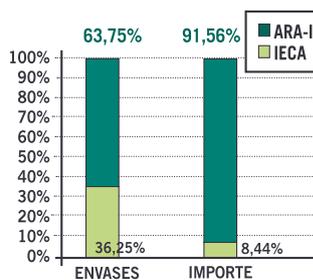
Así, la guía de HTA de 2013, esboza el nuevo diamante para las distintas combinaciones posibles. (Figura 1) destacando en rojo la no combinación IECA-ARAII:

Figura 1. Posibles combinaciones de fármacos antihipertensivos (ESC/ESH)

Posibles combinaciones. Línea verde continua: combinaciones de elección. Línea verde discontinua: combinación útil con alguna limitación; Línea negra discontinua: posible combinación, pero menos probada o menor eficacia. **Línea roja: no recomendada.**



SITUACIÓN EN CANARIAS



Con lo anteriormente expuesto y siguiendo los criterios de medicina basada en la evidencia, cabría esperar que los IECA fueran los fármacos más prescritos en Canarias. Sin embargo, los ARAII son los fármacos de mayor uso en nuestra Comunidad observando un 40% de la prescripción de IECA, frente al 70% de otros países como Reino Unido. Su prescripción sigue aumentando y ante la aparición de un genérico nuevo, la prescripción cambia a otro ARAII sin genérico.

El olmesartán y el telmisartán son los ARAII que más han aumentado su prescripción en el último año.

En relación al olmesartán, como ya se ha comentado anteriormente, no se recomienda para retrasar o prevenir la microalbuminuria en pacientes diabéticos. Así mismo, en julio de 2013, la FDA advirtió que el olmesartán ha sido asociado con enteropatía tipo esprue, que puede empezar meses o años después del inicio del tratamiento, pudiendo requerir hospitalización, por lo que actualmente su perfil de seguridad¹³ está en seguimiento por las agencias reguladoras.

El abandono del tratamiento relacionado con la aparición de tos oscila entre un 2% y un 4% como pone de manifiesto el ONTARGET¹⁴. Hay que considerar que ésta se puede relacionar con otros posibles desencadenantes como ICC o patología respiratoria relacionada con el tabaco como la EPOC, por sí mismas causantes de tos. Aún así, los ARAII no están exentos de este efecto adverso presente hasta en un 1,1%, y así la EMA en 2012 incluye la tos como efecto adverso en ficha técnica para el telmisartán¹⁵.

CONCLUSIONES

- Los objetivos de presión arterial para todos los pacientes se establece en cifras <140/90 mmHg.
- Ancianos < 80 años con PAS ≥ 160 mmHg el objetivo de reducción es entre 140-150 mmHg, individualizar en ancianos frágiles; en pacientes diabéticos los objetivos son de 140/85 mmHg.
- No existen evidencias de que los ARAII sean superiores a los IECA, en términos de morbimortalidad cardiovascular, y teniendo en cuenta los criterios de coste-efectividad, los IECA se siguen posicionando como los antihipertensivos de elección, en especial en pacientes diabéticos.
- No se recomienda la combinación de IECA-ARAII, aumenta el riesgo de hiperpotasemia e insuficiencia renal.
- Está contraindicado el uso combinado de IECA o ARAII con aliskireno en pacientes diabéticos y en pacientes con insuficiencia renal moderada o grave.

BIBLIOGRAFÍA

1. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of cardiology (ESC). J of Hypertension. 2013;31(7):1281-1357
2. National Prescribing Centre; Angiotensin-II receptor antagonists: what is the evidence for their place in therapy? MeRec Bulletin Volumen 20, Number 2.
3. Infarma, vol. 2, nº4 nov.2010 "Eficacia clínica y uso práctico de los inhibidores del sistema renina angiotensina y enfermedad cardiovascular".
4. Hypertension: Clinical Management of primary hypertension in adults NICE 2011; Disponible en www.nice.org.uk/guidance/CG127.
5. Harari BS, Musini VM, Bassett K, Taylor RS, Wright JM. Angiotensin receptor blockers for heart failure. Cochrane Database of Systematic Reviews 2012, Issue 4, Art. No.: CD003040. DOI: 10.1002/14651858.CD003040.pub2
6. Bangalore S, Kumar S, Wetterslev J, et al. Angiotensin receptor blockers and risk of myocardial infarction: meta-analyses and trial sequential analyses of 147020 patients from randomized trials. BMJ 2011;342:d2234.
7. Wu H, Huang J, Lin H, Liao W, Peng Y. Comparative effectiveness of renin-angiotensin system blockers and other antihypertensive drugs in patients with diabetes: systematic review and bayesian network meta-analysis. BMJ 2013; 347:f6008.

8. FDA DRUG SAFETY COMMUNICATION: Safety review Update of Benicar (olmesartan) and cardiovascular events 4/14/2011
9. Makani H, Bangalore S, Desouza KA, Shah A y Messerli FH. Efficacy and safety of dual blockade of the renin-angiotensin system: meta-analysis of randomised trials. BMJ 2013;346:f360
10. Fried LF, Emanuele N, Zhang JH, Brophy M, coner TA et al. Combined Angiotensin Inhibition for the treatment of diabetic Nephropathy. N Engl J Med 2013; 369: 1892-1903
11. AEMPS: Nota informativa: Aliskireno conclusiones de la reevaluación del balance beneficio-riesgo. 17 febrero 2012.
12. NICE. Chronic kidney disease: early identification and management of chronic kidney disease in adults in primary and secondary care. Clinical guideline 73. September 2008. Disponible en: <http://www.nice.org.uk/CG73>.
13. FDA DRUG SAFETY COMMUNICATION: FDA approves label changes to include intestinal problems (sprue-like enteropathy) linked to blood pressure medicine olmesartan medoxomil. 7/13/2013
14. ONTARGET Investigators, Yusuf S, Teo KK, et al. Telmisartán, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. N Engl J Med 2008;358:1547-1559.
- 15- EMA: EMA/CHMP/213035/2012 Opinión and safety variations: telmisartan.

AUTORES

Pérez Mendoza M (Médico de Familia, DGPPAA), Plasencia Núñez M (Farmacéutica, DGPPAA), Pérez Pérez M (Farmacéutica, DGPPAA), Montes Gómez E (Médico de Familia, DGPPAA), López Navarro A (Farmacéutica, DGPPAA), De la Nuez Viera F (Farmacéutica, DGPPAA).

Edita: Dirección General de Programas Asistenciales del Servicio Canario de Salud / SERVICIO CANARIO DE SALUD. ISSN: 1889-0989.

Depósito Legal: GC 1103-2008. Pueden solicitar el envío del boletín remitiendo un correo a jperment@gobiernodecanarias.org