



Nombre del alumno – Carlos Alexis Espinosa

Utrilla Nombre de docente – Dr. Pacheco

Ballinas Rodrigo

Nombre del trabajo – Artículo científico

(unión de un IECA y ARA)

Nombre de la materia – Terapéutica

farmacológica

Grado – 4

Grupo – A

Medicina Humana

USO COMBINADO DE MEDICAMENTOS QUE ACTÚAN SOBRE EL SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA (IECA/ARA II): RESTRICCIONES DE USO

(Recomendaciones del Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia europeo-PRAC)

Tras la evaluación del balance beneficio-riesgo del uso combinado de medicamentos que actúan sobre el sistema renina-angiotensina (SRA), el Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia europeo (PRAC) ha concluido lo siguiente:

- No se recomienda el uso de la terapia combinada de IECA con ARA II, en particular en pacientes con nefropatía diabética. En los casos en los que se considerase imprescindible, debe llevarse a cabo bajo la supervisión de un especialista, con una estrecha monitorización de la función renal, balance hidroelectrolítico y tensión arterial.***
- La combinación de aliskiren con IECA o ARA II en pacientes con alteración de la función renal o diabetes esta contraindicada.***
- Candesartan y valsartan se mantienen autorizados para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca en combinación con un IECA únicamente en aquellos pacientes que no pueden utilizar antagonistas de los mineralcorticoides.***

El Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia europeo (PRAC) ha finalizado la evaluación del balance beneficio-riesgo del uso combinado de medicamentos que actúan sobre el sistema renina-angiotensina (SRA), constituidos por los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARA II) y aliskiren (inhibidor directo de la renina).

Esta revisión se inició después de publicarse un metanálisis de ensayos clínicos en el que se observó que la asociación de fármacos con acción sobre el SRA podía incrementar el riesgo de hiperpotasemia, hipotensión y fallo renal en comparación con la monoterapia, sin observarse beneficios

adicionales en términos de mortalidad global. Este metanálisis incluyó estudios que comparaban, tanto la combinación de IECA-ARA II como IECA-aliskiren o ARA II-aliskiren, frente a la monoterapia con IECA o ARA II.

Previamente se había revisado el balance beneficio-riesgo del uso combinado de aliskiren con IECA/ARA II, concluyéndose que puede incrementar el riesgo de reacciones adversas, por lo que esta combinación se contraindicó en pacientes diabéticos o con insuficiencia renal leve- moderada y no se recomendaba su uso en el resto de la población

Para esta revisión se han analizado los datos procedentes de ensayos clínicos, incluyendo los estudios ONTARGET y VA NEPHRON-D, así como los resultados de diversos metanálisis.

Tras la revisión de la información disponible, el PRAC ha concluido que el uso combinado de IECA, ARA II o aliskiren incrementa el riesgo de hiperpotasemia, hipotensión y fallo renal en comparación con la monoterapia. Además, no se han observado beneficios adicionales significativos de la terapia combinada frente a la monoterapia en términos de mortalidad global ni de morbilidad cardiovascular o renal.

En consecuencia las recomendaciones del PRAC tras esta revisión son las siguientes:

- No se recomienda el uso de la terapia combinada de IECA con ARA II, en particular en pacientes con nefropatía diabética.
- En los casos en los que esta combinación se considerase imprescindible, debe llevarse a cabo bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de este tipo de pacientes, llevándose a cabo una estrecha monitorización de la función renal, balance hidroelectrolítico y tensión arterial.
- La combinación de aliskiren con IECA o ARA II en pacientes con insuficiencia renal moderada-grave o diabetes está contraindicada.
- Candesartan y valsartan se mantienen autorizados para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca en combinación con un IECA en aquellos pacientes que se mantienen sintomáticos, a pesar de una terapia óptima, y que no pueden utilizar antagonistas de los mineralcorticoides.

Estas recomendaciones del PRAC deberán ser ratificadas por el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) y, eventualmente, por la Comisión Europea, que concluirán con una decisión final y vinculante para toda la UE.

Mientras tanto, y como medida de precaución, **la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios recomienda lo siguiente:**

- **No utilizar terapia combinada con medicamentos que actúan sobre el SRA (IECA, ARA II o aliskiren), excepto en aquellos casos excepcionales en los que se considere imprescindible.**
- **En los casos 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 de la función renal, balance hidroelectrolítico y tensión arterial.**
- **Se recuerda a los profesionales sanitarios que la combinación de aliskiren con IECA o ARA II en pacientes con insuficiencia renal moderada-grave o diabetes está contraindicada.**

Evidencia IECA + ARA II

La controversia a nivel mundial es hoy vigente en el aspecto de la elección de fármacos de primera línea. Hay muchas guías que plantean la posibilidad de iniciar el tratamiento de la hipertensión arterial con un diurético, un antagonista del calcio, un betabloqueador o con un modulador del sistema renina-angiotensina (SRAA). Estas guías no dejan de tener razón en base a la múltiple experiencia que demuestra la importancia que tienen estas afecciones.

El argentino Leopoldo Raij plantea que la modulación del eje renina-angiotensina, en la medida que permite mantener un equilibrio con el óxido nítrico, previene o reestablece las alteraciones estructurales. Cuando se encuentra presente, el óxido nítrico regula los niveles de la enzima convertidora, los receptores ATI y también la endotelina. La ausencia o disminución de la biodisponibilidad del óxido nítrico lleva a sobreexpresar el SRAA. En la práctica, es necesario recordar que todos los factores de riesgo conducen a una sobreproducción de radicales libres, lo que lleva a lo que se conoce como estrés oxidativo.

De tal manera que el primer concepto fundamental es que la presencia de hipertensión arterial moderada o severa y la asociación de hipertensión arterial junto con diabetes, tabaquismo, síndrome metabólico cardiovascular, constituyen una condición de alto nivel de expresión del sistema renina-angiotensina, tanto en su parte sistémica y tisular como intracelular.

En ese aspecto, estas dos entidades opuestas -vasoconstrictora y vasodilatadora- requieren por parte del médico una serie de medidas que traten de privilegiar la expresión del óxido nítrico con reducción de la angiotensina II. Cuando se habla de angiotensina II, se habla de un sistema que ha tenido una evolución explosiva en los últimos treinta años, permitida principalmente por los fármacos

moduladores del SRAA. Tanto los IECA, los ARA II y posteriormente los inhibidores directos de la renina (IDR), han permitido comprender mejor este sistema que es realmente impresionante, porque está absolutamente ligado a las enfermedades cardiovasculares. El espectro de estas enfermedades ha sido denominado como continuo, la activación del SRAA está involucrada patológicamente con todo este espectro cardiovascular y los IECA y ARA II, desarrollados para el tratamiento de la hipertensión arterial, son fármacos para los cuales la evidencia y los ensayos clínicos se han ido acumulando a lo largo del espectro cardiovascular continuo.

Los factores de riesgo en general van presentando una evolución en la cual prácticamente todos sus componentes tienen participación en el SRAA, con lo cual parece de toda lógica considerarlo. La forma clásica y sencilla de entender este sistema está completamente superada por la información de una serie de nuevos péptidos y receptores que permiten conocer mejor lo que significa el SRAA. Por lo tanto, la inhibición de éste y sus implicancias son extraordinariamente importantes. En algunas formas, el SRAA aparece como sistema terapéutico, buscando nuevas alternativas farmacológicas tendientes a potenciar la estimulación de sus efectos positivos o de bloquear los negativos. En consecuencia, es muy importante tenerlo en cuenta para poder llegar a entender lo que implica un bloqueo dual.

Los mecanismos de acción de los IECA son absolutamente opuestos a los mecanismos de acción de los ARA II, de tal manera, que resulta lógico plantear la posibilidad de un sinergismo entre ambas familias de fármacos. Los IDR en una etapa inicial, eventualmente los ARA II en la etapa terminal, y la etapa intermedia con los IECA, permiten comprender diferentes aspectos de este maravilloso sistema que tiene su lado bueno y su lado malo.

Cuando se analizan los mecanismos proaterogénicos del SRAA y se estudian los diferentes mecanismos a través de los cuales este sistema es capaz de gatillar fenómenos trombóticos y de rotura de placa, se espera que al controlar y manejar adecuadamente este sistema se pueda avanzar en solucionar dichos problemas.

En respaldo de los IECA, a través del espectro de la enfermedad cardiovascular desde 1987 al 2019, hay múltiples trabajos en hipertensión, infarto agudo al miocardio, diabetes, etc. En general existe una gran información respecto a las características de esta familia de fármacos, los cuales se presentan en ocasiones con ciertas limitaciones, dadas por la existencia de vías alternativas como son las quimasas, las cuales de alguna forma permiten que a pesar de una inhibición inmediata haya una rápida y pronta recuperación de los niveles de enzima convertidora. De tal manera que la ECA no actúa fundamentalmente a través de lo que es la disminución de la angiotensina II, sino por un aumento de las

bradiquininas y a la mayor expresión de la angiotensina 1-7. Si se toman en cuenta estos elementos y el efecto de los ARA II, es teóricamente razonable pensar en un efecto aditivo entre éstos y los IECA.

Por otro lado los múltiples respaldos que tienen las investigaciones con el uso de ARA II a través de los años y cómo en casi todas las patologías en las cuales hubo una expresión del uso de IECA, aparece el uso de ARA II con resultados también bastantes satisfactorios. Esto permite plantear que el médico, especialmente en la hipertensión arterial moderada o severa, o cuando el hipertenso tiene una asociación de factores de riesgo, debe considerar como núcleo central del tratamiento antihipertensivo, el uso de moduladores del SRAA. Por ejemplo, valsartán, molécula líder mundial en los ARA II, tiene un respaldo de más de cien mil personas tratadas en diferentes ensayos, por lo tanto se va obteniendo experiencia, eficacia y una disminución significativa de efectos colaterales.

Todo esto lleva a una perspectiva de mantención razonable del tratamiento, ya que en todos los objetivos intermedios se manifiesta una reducción importante de 35% cuando se compara el uso de SRAA versus no SRAA, lo que evidencia que el SRAA ofrece no sólo una perspectiva en el sentido de mejoría en el estilo de vida, sino que además existe evidencia en que los objetivos intermedios, que son la etapa que precede los eventos, se encuentra bien controlada.

El problema que surge es el riesgo residual. De alguna manera se obtienen ventajas, pero no todas las esperables. Se observa cómo en insuficiencia cardiaca o un accidente vascular cerebral, los fármacos presentan ventajas significativas en relación a otros medicamentos, sin embargo, el riesgo residual es el que de alguna forma planteó la posibilidad cierta de utilizar IECA o ARA II en la esperanza de que éste disminuyera. Aún con los mejores tratamientos disponibles para suprimir el SRAA, lamentablemente se logra porcentajes cercanos a 20% de pacientes con alto riesgo de accidentes cardiovasculares, 22% de pacientes con disfunción ventricular izquierda post infarto, 25% de pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva muere o es hospitalizado por insuficiencia cardiaca. La idea es razonar si es posible obtener mejores resultados, que fue lo que se planteó al utilizar combinaciones y en alguna forma se vió cómo tanto los IECA como ARA II, mostraron características interesantes.

La existencia de una hipertrofia ventricular izquierda y una persistencia de proteinuria hacen pensar que el SRAA juega un rol fundamental y en este aspecto surge la duda si es posible aún conseguir mejores resultados. El riesgo residual, podría ser consecuencia de una supresión incompleta del SRAA por parte de los agentes utilizados, probablemente porque ambos fármacos tienen una característica fundamental que es aumentar la actividad de la renina plasmática, lo cual limitaría sus efectos protectores. Entonces la otra pregunta que se genera

es si el activador directo de la renina es la solución en la eventualidad de que una asociación IECA y ARA II no de el resultado esperado.

La remodelación cardiaca y renal tienen a nivel local una sobreexpresión del SRAA, por lo tanto en estas patologías aparece altamente interesante esta posibilidad de asociación.

Existe un estudio, ONTARGET, que planteó si el telmisartán era inferior al ramipril y si la combinación era superior al ramipril aislado. Los objetivos fueron primarios en forma combinados o secundarios en forma aislada, con una muestra significativa, aleatorizada, realizada en 733 centros de 41 países, con un total de 25 mil personas, con un seguimiento de 56 meses. Los resultados fueron que el descenso de presión arterial no fue muy importante porque no todos los pacientes estaban con la presencia de una hipertensión arterial y se sabe que el nivel de descenso guarda relación con el nivel basal. Ramipril logró presión sistólica de 6 mmHg y diastólica de 4,6 mmHg; telmisartán 6,9 y 5,2, respectivamente. Llama la atención una combinación levemente aditiva, de tal manera que el descenso no fue tan significativo como para que permitiera conseguir resultados más promisorios. Por lo tanto, de alguna forma, la combinación no logró sus objetivos y aparecieron efectos colaterales importantes que hicieron plantear la abstención de esta combinación de IECA y ARA II. Se concluyó entonces, que no es adecuada la combinación de éstos. Queda la duda de la utilidad con otros fármacos que pueden actuar en otros niveles, como por ejemplo, la utilización de un inhibidor de aldosterona, sabiendo el rol decisivo de ésta en la evolución de los procesos de remodelación y fibrosis, ya que no sólo tiene efecto en la retención de sodio y agua. Por otro lado el IDR puede jugar un rol importante.

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

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

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

Referencias

1. Makani H et al. Efficacy and safety of dual blockade of the renin-angiotensin system: meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 2018; 346: f360.
2. The ONTARGET Investigators. Telmisartan, Ramipril, or Both in Patients at High Risk for Vascular Events. *N Engl J Med* 2018; 358:1547-59.
3. Fried LF et al. Combined Angiotensin Inhibition for the Treatment of Diabetic Nephropathy. *N Engl J Med* 2018; 369:1892-903.