



ORIGINAL

## Intercambio terapéutico de antagonistas del receptor de angiotensina II en pacientes hospitalizados en una unidad de traumatología

J.F. Márquez-Peiró<sup>a,\*</sup>, B. Porta-Oltra<sup>b</sup> y C. Borrás-Almenar<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Farmacia, Hospital Perpetuo Socorro, Alicante, España

<sup>b</sup>Servicio de Farmacia, Hospital Universitario Dr. Peset, Valencia, España

Recibido el 24 de abril de 2008; aceptado el 10 de febrero de 2009

### PALABRAS CLAVE

Antagonistas del receptor de angiotensina II; Intercambio terapéutico; Hipertensión arterial

### Resumen

**Objetivo:** Analizar la proporción de pacientes que mantiene los valores de presión arterial (PA) dentro del objetivo terapéutico establecido para reducir el riesgo cardiovascular tras el intercambio terapéutico de antagonistas del receptor de angiotensina II (ARA-II).

**Métodos:** Estudio observacional, analítico, prospectivo y longitudinal, con análisis pre-post. Se incluyeron pacientes en tratamiento con ARA-II no incluidos en la guía farmacoterapéutica del hospital en los que se realizó un intercambio terapéutico normalizado de ARA-II. Variable respuesta: proporción de pacientes que mantienen los valores de PA dentro del objetivo terapéutico establecido para la prevención de accidentes cardiovasculares. Otras variables: valores de PA sistólica (PAS) y diastólica (PAD) el mes previo al ingreso y tras el intercambio terapéutico, medicamentos antihipertensivos, comorbilidades.

**Resultados:** Se incluyó a 37 pacientes. Tras el intercambio terapéutico el 81,08% de los pacientes mantiene los valores de PA dentro del objetivo establecido por la European Society of Hypertension-European Society of Cardiology Committee. Diferencia PAS: 4,82 (intervalo de confianza [IC] del 95%, -1,09 a 10,74;  $p = 0,107$ ); diferencia PAD: -0,15 (IC del 95%, -3,27 a 2,97;  $p = 0,924$ ) y, por tanto, sin significación clínica.

**Conclusiones:** El procedimiento normalizado para intercambio terapéutico de ARA-II es efectivo y seguro para los pacientes en términos de mantenimiento de la PA, permitiendo un adecuado control de la PA durante la estancia hospitalaria.

© 2008 SEFH. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

\*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: marquez\_juapei@gva.es (J.F. Márquez Peiró).

#### KEYWORDS

Angiotensin II receptor antagonists; Therapeutic exchange; Arterial hypertension

### Therapeutic exchange of angiotensin II receptor antagonists in patients hospitalised in a traumatology unit

#### Abstract

**Objective:** To analyse the proportion of patients whose blood pressure values have remained within the established therapeutic aim, so as to reduce cardiovascular risk following therapeutic exchange of angiotensin II receptor antagonists (AIIRA.)

**Methods:** Analytical, observational, prospective, longitudinal study with pre-post analysis. Patients undergoing AIIRA treatment who were not included in the hospital's pharmaco-therapeutic guide were included in the study over those who had undergone a normalised therapeutic exchange of AIIRA. **Variable response:** proportion of patients whose blood pressure levels (BP levels) remained within the established therapeutic aim for the prevention of cardiovascular accidents. **Other variables:** systolic and diastolic blood pressure values (SBP and DBP) in the month prior to hospitalisation and after therapeutic exchange, antihypertensive medication, comorbidities.

**Results:** 37 patients were included in the study. Following therapeutic exchange, 81.08% maintained BP values within the range established by the European Society of Hypertension-European Society of Cardiology Committee. SBP difference: 4.82 (confidence interval [CI] 95%: -1.09 to 10.74;  $p = 0.107$ ); DBP difference: -0.15 (CI 95%: -3.27 to 2.97;  $p = 0.924$ ), and therefore not clinically significant.

**Conclusions:** The normalised procedure for therapeutic exchange of AIIRA is effective and safe for patients in terms of maintaining BP, which allows for adequate control of BP during the hospital stay.

© 2008 SEFH. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

## Introducción

Entre las funciones del farmacéutico de hospital se encuentran la selección y revisión objetiva de los medicamentos, y el desarrollo de directrices que sienten las bases para su utilización racional expresadas a través de protocolos y criterios explícitos que potencian la posibilidad de obtener resultados farmacoterapéuticos óptimos en el paciente<sup>1</sup>.

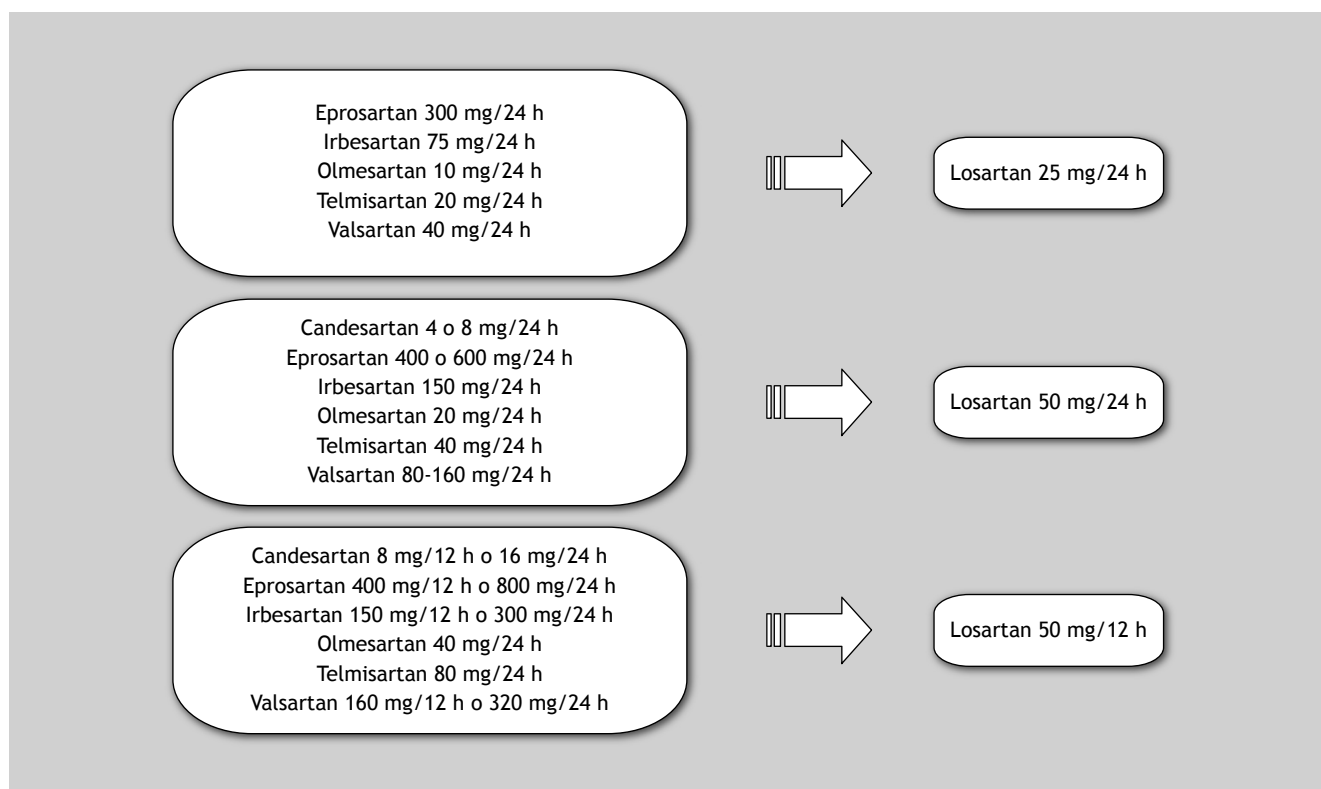
La aplicación de sistemas de guía farmacoterapéutica (GFT) en los hospitales conlleva la necesidad de establecer criterios de actuación ante la prescripción de tratamientos procedentes del medio ambulatorio con medicamentos no incluidos en la GFT. Esto ha llevado a que se desarrollen programas de intercambio terapéutico (IT) complementarios a la GFT, con el fin de proponer el uso de la mejor alternativa terapéutica disponible entre los fármacos seleccionados en una institución, entendiéndose como alternativa terapéutica la posibilidad de intercambiar medicamentos, de forma consensuada, con diferentes estructuras químicas pero de la misma clase farmacológica o terapéutica, que normalmente se espera que posean efectos terapéuticos y reacciones adversas similares cuando se administran a dosis terapéuticamente equivalentes<sup>2</sup>.

Según el grupo GENESIS de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, el IT se puede definir como la sustitución de medicamentos terapéuticamente equivalentes realizada por el farmacéutico basándose en unos criterios consensuados y establecidos con anterioridad<sup>3</sup>. En este sentido, el objetivo del IT es garantizar la continuidad del tratamiento en el paciente y favorecer el uso eficiente de los fármacos<sup>4</sup>. Asimismo, los procedimientos normalizados de IT

deben actualizarse de forma constante y se recomienda realizar estudios para evaluar la efectividad y seguridad de éstos, además de conocer el grado de satisfacción de los pacientes ante el IT.

En el caso particular del tratamiento de la hipertensión arterial (HTA), actualmente se dispone de 6 grupos principales de fármacos (diuréticos, bloqueadores beta, antagonistas del calcio, inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina [IECA], antagonistas del receptor de la angiotensina II [ARA-II] y bloqueadores alfa), y en total hay 62 principios activos y más de 100 especialidades farmacéuticas incluyendo especialidades con asociaciones fijas de antihipertensivos. Además, en estos grupos terapéuticos se ha producido un incremento de los llamados fármacos *me too* (fármacos con estructuras químicas parecidas que no son más eficaces que los que ya hay en el mercado para la misma indicación), lo que no contribuye al uso racional del medicamento<sup>5</sup>. Como consecuencia, los ARA-II son uno de los principales grupos de fármacos incluidos en los programas de IT.

La hipótesis que nos planteamos es que el protocolo de IT de ARA-II implantado en nuestro hospital es efectivo y seguro en el mantenimiento de la presión arterial (PA) en pacientes hospitalizados en una unidad de traumatología. Para comprobar esta hipótesis, se estableció como objetivo principal analizar la proporción de pacientes que mantiene los valores de PA dentro del objetivo terapéutico establecido para reducir el riesgo cardiovascular tras el intercambio terapéutico de ARA-II. Otros objetivos secundarios fueron analizar las variaciones en los valores de PA en los pacientes tras el IT de ARA-II en el tratamiento de la HTA y su potencial significación clínica.



**Figura 1** Procedimiento normalizado de intercambio terapéutico de antagonistas del receptor de la angiotensina II implantado en el hospital.

## Métodos

Para evaluar la efectividad del IT de ARA-II se realizó un estudio observacional, analítico, prospectivo y longitudinal, con análisis intrasujeto utilizando el histórico de valores de PA aportado por los pacientes.

En el estudio se incluyeron a todos los pacientes mayores de 18 años, con HTA en tratamiento con ARA-II que ingresaron a cargo del servicio de cirugía ortopédica y traumatológica, que dieron su consentimiento verbal para participar en el estudio. Se excluyeron del estudio a los pacientes en los que no se realizó ningún IT de ARA-II, a los que se realizó un IT de otros fármacos antihipertensivos, así como a los pacientes con una estancia hospitalaria menor de 5 días, y a los que no pudieron aportar un histórico de valores de PA del mes anterior al ingreso. El reclutamiento de los pacientes se realizó siguiendo un sistema de muestreo consecutivo (muestreo no probabilístico). El IT de ARA-II se realizó según el procedimiento normalizado establecido en el hospital (fig. 1) teniendo en cuenta que el único ARA II incluido en la GFT es losartan 50 mg.

La variable respuesta principal fue el *porcentaje de pacientes que mantienen los valores de PA dentro del objetivo terapéutico establecido para la prevención de accidentes cardiovasculares*. La variable respuesta secundaria ha sido la *diferencia en los valores de PA sistólica (PAS) y PA diastólica (PAD) tras el IT*. Los valores de PAS y PAD objetivos del tratamiento antihipertensivo que se han considerado en el estudio son los indicados por la European Society of Hipertension y la European Society of Cardiology, considerándose

la reducción de estos valores de PA objetivo para pacientes con comorbilidades como diabetes, etc.<sup>6</sup>.

Otras variables que se consideraron en ambos grupos de pacientes fueron:

- Valores de PAS y PAD ambulatorias, obtenidas del registro propio del paciente en el control habitual que se realiza en las oficinas de farmacia y/o centros de salud. Se obtuvo la media de los valores del último mes previo al ingreso hospitalario.
- Tratamiento antihipertensivo: principios activos utilizados.
- Diagnóstico principal.
- Edad, sexo e índice de masa corporal.

Según las guías de consenso acerca del tratamiento crónico en el perioperatorio<sup>7</sup>, se recomienda suspender el tratamiento con ARA-II en el perioperatorio inmediato, reintroduciéndose el tratamiento domiciliario habitualmente a las 24-48 h de la cirugía si no hay complicaciones. Así, aunque se han recogido de forma diaria los valores de PA, sólo se consideraron válidos a partir de las 24 h tras la reintroducción del fármaco y siempre tras 48 h tras la cirugía, de este modo se aseguró un periodo de lavado para eliminar el efecto del ARA-II que tomaba el paciente de forma crónica en el ámbito ambulatorio.

La medida de PA se realizó diariamente en el mismo intervalo horario (a primera hora de la mañana) y utilizando un tensiómetro de brazo automático correctamente calibrado. El resto de información se recogió de forma indirecta a través de una entrevista con el paciente.

**Tabla 1** Características basales de los pacientes incluidos en el estudio (n = 37)

VARIABLES	Resultados (n; %)
Sexo (varones/mujeres)	17/20
Edad <sup>a</sup> (media; DE)	65,67 (10,26)
IMC (kg/m <sup>2</sup> ) (media; DE)	29,55 (5,98)
Grado de hipertensión <sup>b</sup> (n; %)	
Grado 0	26 (70,3)
Grado 1	7 (18,9)
Grado 2	4 (10,8)
Comorbilidades (n; %)	
Sin comorbilidades	18 (48,6)
Dislipemia	17 (46)
Diabetes	2 (5,4)
ARA-II en tratamiento crónico	
Valsartan	25 (67,6)
Irbesartan	6 (16,2)
Eprosartan	4 (10,8)
Candesartan	2 (5,4)
Otros antihipertensivos (n; %)	
Ninguno	15 (40,5)
Diuréticos	10 (27)
Antagonistas del calcio	9 (24,3)
IECA	3 (8,2)

ARA-II: antagonistas del receptor de la angiotensina II; DE: desviación estándar; IECA: inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina; IMC: índice de masa corporal.

<sup>a</sup>Edad en años.

<sup>b</sup>Clasificación de los valores de presión arterial (PA) según las guías del European Society of Hypertension-European Society of Cardiology Comité.

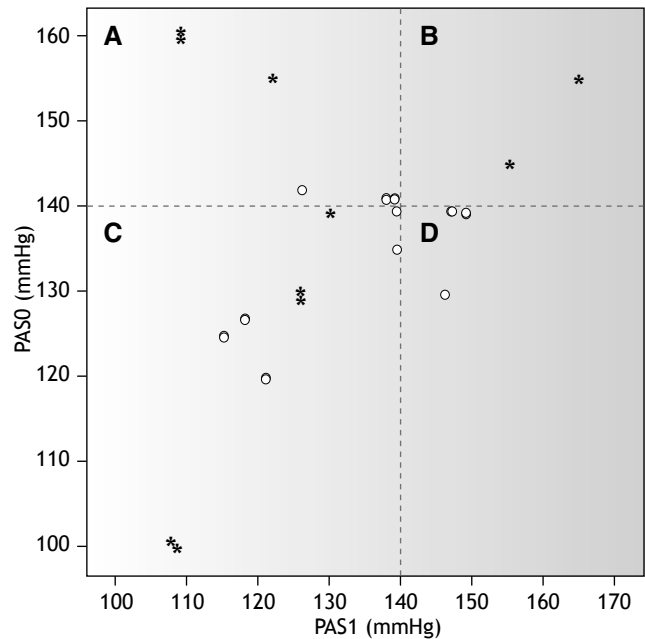
<sup>c</sup>Se realizó para variables categóricas la prueba z de comparación de proporciones o pruebas exactas (si no se cumplen las condiciones de aplicación de la prueba z), y para variables cuantitativas la prueba t para muestras independientes o la prueba no paramétrica T de Wilcoxon. En todos los casos se consideró un valor p de Fisher de 0,05 para encontrar diferencias significativas.

Se realizó el cálculo del tamaño muestral, y se consideró un error alfa del 5%, con una potencia para detectar diferencias del 80%, considerando un 20% de pares discordantes como clínicamente significativo. Resultando que era necesario incluir a 37 pacientes en el estudio.

### Análisis estadístico

Las variables categóricas se estudiaron basándose en su frecuencia absoluta y relativa de aparición. Las variables cuantitativas se estudiaron basándose en sus medidas de tendencia central (media o mediana) y dispersión (desviación estándar). La normalidad de la distribución de las variables se estudió con la prueba de Shapiro-Wilk, aceptándose el supuesto de normalidad si  $p > 0,05$ .

Para la comparación de las medidas intrasujeto se utilizó la prueba de McNemar para variables categóricas, aplicando la corrección de Yates (si el número de pares cambiantes es



**Figura 2** Relación entre los valores de presión arterial sistólica antes (PAS0) y después (PAS1) del intercambio terapéutico.

inferior a 10), y para variables cuantitativas la prueba de la t de Student para datos emparejados o la prueba T de Wilcoxon para datos emparejados si la distribución de las variables no sigue una distribución normal.

En todos los casos se estableció un valor p de Fisher  $\leq 0,05$  para establecer diferencias significativas. Se determinó el intervalo de confianza (IC) de la diferencia ( $d_0$ ) para evaluar la magnitud verdadera de la diferencia encontrada y su significación clínica. Los IC utilizados fueron en todos los casos del 95%.

### Resultados

La duración del estudio fue de 3 meses. Durante este período se incluyó a un total de 37 pacientes basándonos en el cálculo del tamaño muestral realizado. Los resultados de las pruebas de normalidad indican que las variables estudiadas se ajustan a una distribución normal ( $p > 0,05$  en prueba de Shapiro-Wilk), por lo que se utilizaron pruebas paramétricas en el análisis estadístico (McNemar, prueba z y prueba t según el tipo de variable y medida).

En la tabla 1 se muestran las características basales de los pacientes incluidos en el estudio. Los principales motivos identificados de ingreso de los pacientes incluidos en el estudio fueron fractura de cadera (63,6%) y fractura de fémur (22,7%). La estancia media de los pacientes fue de 8,55 días (IC del 95%, 2,75 a 14,35 días) con una mediana de 6 medidas de PA válidas por paciente. El análisis pre-post realizado muestra como el 81,08% (n = 30/37) de los pacientes mantenía valores normales de PA tras el IT, con un incremento no significativo del 8% con respecto al período ambulatorio (prueba de McNemar con corrección de continuidad de Yates:  $\chi^2 = 0,5000$  y  $p = 0,239$ ). Los descensos de PAS han sido más acusados que en los valores de PAD. En la figura 2 se muestra la relación entre la PAS antes y después del IT, y se

**Tabla 2** Resultados de la prueba de significación intrasujeto entre los valores de presión arterial (PA) domiciliaria y durante la estancia hospitalaria (media, máximo y mínimo) en los pacientes incluidos en el estudio (n = 37)

	PAO	PA1	d <sub>o</sub>	IC del 95% d <sub>o</sub>	t de Student*	p
PAS (mmHg)	135,14 (100-160)	130,32 (108-165)	4,82	-1,09 a 10,74	1,658	0,107
PAD (mmHg)	73,91 (60-100)	74,05 (64-92)	-0,15	-3,27 a 2,97	-0,096	0,924

d<sub>o</sub>: diferencia observada entre los valores de presión arterial (PAO - PA1); PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica; PAO: presión arterial ambulatoria; PA1: presión arterial tras intercambio terapéutico.

\*Resultado del estadístico t de Student para muestras relacionadas, con p = 0,05 para encontrar diferencias significativas.

puede observar que, en general, hay una reducción en los valores de PAS que permite en la mayoría de los pacientes reducir su grado de hipertensión (cuadrantes A y C). No obstante, en 5 pacientes (13,51%) con valores controlados de PA en el ámbito ambulatorio, al menos en el mes previo al ingreso, se observó un incremento en los valores de PAS, incrementándose incluso su grado de HTA (cuadrante D). Por otra parte, de los 11 pacientes con HTA no controlada en el ámbito ambulatorio, el 24,32% (n = 9/37) mejoró los valores de PA tras el IT (cuadrante A), y no se observó ningún cambio en el control de la PA en dos pacientes (cuadrante B).

En la tabla 2 se muestran los resultados del análisis intrasujeto de los valores de PAS y PAD. En este sentido se observa que tras el IT se produce en promedio un descenso de la PAS de unos 5 mmHg, y de cerca de 1 mmHg en la PAD. Los valores del IC del 95% muestran una reducción de cerca de 11 mmHg en los valores de PAS.

## Discusión

La estandarización y normalización de los procesos conduce a una mejora de la calidad de los servicios y del cuidado del paciente. En este sentido, la normalización de procedimientos para el IT reduce los posibles errores de medicación asociados a la variabilidad observada en este procedimiento<sup>8</sup>. El procedimiento normalizado para el IT de ARA-II disponible en nuestro centro se implantó tras una exhaustiva revisión bibliográfica, en la que se analizaron una serie de estudios que comparan la efectividad de los ARA-II respecto a otros fármacos antihipertensivos. Dado que los trabajos que comparan la actividad de los diferentes ARA-II comercializados son escasos y si las posibles diferencias que hay pueden traducirse en una mayor efectividad clínica<sup>9</sup>, a la hora de realizar este estudio se partió de la premisa de que todos los ARA-II son igualmente efectivos en el tratamiento de la HTA, con una acción hipotensora muy similar en cuanto al inicio de acción, efecto antihipertensivo máximo y duración de la acción<sup>10</sup>.

Aunque se sigue considerando a estos fármacos como alternativa a los IECA en el tratamiento de la HTA<sup>11-13</sup>, el consumo de ARA-II en España se ha incrementado en los últimos años<sup>14</sup>, con valsartan como el ARA-II de mayor consumo en los últimos 5 años<sup>14-16</sup>. Esta situación es acorde con los resultados obtenidos en nuestro estudio, donde valsartan fue el ARA-II utilizado en el ámbito ambulatorio por la mayor parte de los pacientes incluidos en el estudio (tabla 1), y en la mayor parte de los casos (80%) estaba asociado a diuréticos tiazídicos.

Tras el IT se han observado, en el 43,24% (n = 16/37), modificaciones significativas en los valores de PA, sobre todo descensos en los valores de PAS, que han permitido reducir el grado de HTA (fig. 2). Es más, se ha observado un incremento en el número de pacientes con valores de PA dentro del objetivo terapéutico (8%), que puede deberse al efecto combinado de la dieta, del cambio de tratamiento y a la posible mejor adherencia al tratamiento durante la estancia hospitalaria. Sólo en 5 pacientes se ha observado un peor control de la PA tras el intercambio terapéutico. Por otra parte, dado que pacientes con HTA grado 2 sí han conseguido normalizar los valores de PA tras el IT, el grado de hipertensión no parece limitar la aplicación del protocolo de IT a este tipo de pacientes.

Tras el análisis intrasujeto realizado, no se han encontrado diferencias significativas entre los valores medios de PAS y PAD tras el IT y los valores de PA en el ámbito ambulatorio. En el caso de la PAD, las diferencias encontradas no son clínicamente relevantes ya que el límite superior del intervalo obtenido es inferior a los 5 mmHg que marcan los expertos como valor que señala una diferencia clínicamente significativa en la efectividad de fármacos antihipertensivos<sup>17,18</sup>. Sin embargo, en el caso de la PAS, el límite superior del intervalo es de unos 11 mmHg, de forma que esta diferencia podría llegar a ser clínicamente relevante ya que podría suponer una reducción excesiva de la PAS tras el IT, con riesgo de producir hipotensión en los pacientes. No obstante, valores bajos de PAS son mejor tolerados que valores bajos de PAD, ya que esta última es la presión que hay en las arterias cuando el corazón está en reposo y, por tanto, una hipotensión diastólica sí que podría afectar la perfusión sanguínea a los tejidos, en especial al miocardio. Por tanto, la disminución observada en los valores de PAS de en torno 11 mmHg no presenta, a nuestro entender, significación clínica en términos de morbilidad y, en todo caso, ha permitido en algunos pacientes reducir su grado de HTA. De hecho, ningún paciente requirió modificaciones de dosis de algún fármaco antihipertensivo o la adición de otro fármaco durante la estancia hospitalaria, ni presentó crisis hipertensivas o situaciones de hipotensión.

Aunque nuestro estudio se ha realizado con pacientes quirúrgicos, hay varios trabajos con pacientes no quirúrgicos y pacientes no hospitalizados en los que se han obtenido resultados similares. Así, mientras en un estudio realizado por Fogari et al<sup>19</sup> en pacientes hipertensos no hospitalizados se observó que valsartan reducía los valores de PA de forma más rápida y en mayor magnitud en comparación con losartan o telmisartan, en otro trabajo realizado Elliot et al<sup>20</sup> sobre una población similar de pacientes no se observaron

diferencias entre losartan y valsartan en cuanto a la reducción de la PA. Por otra parte, en un metaanálisis en el que se incluyeron 43 ensayos clínicos ( $n = 11.281$  pacientes) controlados con placebo en el que se comparó losartan con valsartan, irbesartan y candesartan, tampoco se encontraron diferencias clínicas apreciables ni sobre la PAS ni sobre la PAD, presentando los 4 fármacos una efectividad similar en la disminución de la PA<sup>21</sup>. Todos estos trabajos refuerzan nuestros resultados, si bien están realizados en pacientes no hospitalizados. No obstante, el trabajo realizado por Peris Mati et al<sup>22</sup> con pacientes ancianos institucionalizados muestra que el IT de los ARA-II por losartan es efectivo y seguro, con diferencias mínimas en los valores de PAS y PAD, y en concordancia con los resultados que hemos obtenido.

En conclusión, según los resultados obtenidos y teniendo en cuenta los posibles sesgos no controlados y las limitaciones del estudio, se puede concluir que los valores de PAS y PAD no presentan alteraciones clínicamente significativas tras el IT de ARA-II por losartan, por lo que el protocolo de IT de ARA-II disponible en el hospital es efectivo y seguro, no produciendo un menor control de la PA ni situaciones de hipotensión en los pacientes. Aunque se podría extender la utilización de este protocolo de IT a otro tipo de pacientes, sería necesario realizar un seguimiento estrecho del paciente, así como realizar estudios en estos pacientes para evaluar su efectividad y seguridad.

## Bibliografía

- Llopis P, Tortajada JJ, Jiménez NV. Sistema de Guía Farmacoterapéutica: criterios para su aplicación. *Farm Hosp.* 1997;21:123-6.
- ASHP Council on Professional Affairs. ASHP guidelines on formulary system management. *Am J Hosp Pharm.* 1992;49:649-52.
- Delgado O, Puigventos F. Normas y procedimientos para el intercambio terapéutico. Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, 2003. Disponible en: [www.sefh.es/sefhdescargas/archivos/intercambio\\_terapeutico.pdf](http://www.sefh.es/sefhdescargas/archivos/intercambio_terapeutico.pdf)
- Porta Oltra B, Borrás Almenar C, Jiménez Torres NV. Normalización del intercambio terapéutico de antagonistas del receptor de la angiotensina-II para el tratamiento de la hipertensión en el medio hospitalario. *Farm Hosp.* 2005;29:104-12.
- Baos Vicente V. La calidad en la prescripción de medicamentos. *Inf Ter Sist Nac Salud.* 1999;23:45-54.
- Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fargar R, Germano G; for the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. *J Hypertens.* 2007;25:1105-87.
- Roig RJ, Mercadal O, Masanes J. Manejo perioperatorio de la medicación crónica no relacionada con la cirugía. *Ann Med Intern.* 2004;21:287-98.
- Cholvi Llovel M, Climente Martí M. Evaluación de un algoritmo para el intercambio terapéutico de antagonistas del calcio. *Farm Hosp.* 2002;26;283-6.
- Redón J, Ferrairo CM. Eficacia clínica de losartan: ¿existen diferencias con otros antagonistas de los receptores AT1 de angiotensina II? *Med Clin (Barc).* 2000;114 Supl 1:23-8.
- Song JC, White M. Pharmacologic, pharmacokinetic, and therapeutic differences among Angiotensin II receptor antagonists. *Pharmacotherapy.* 2000;20:130-9.
- Dahlof B, Devereux RB, Kjeldsen SE, Julius S, Beevers G, De Faire U, et al. LIFE Study Group: cardiovascular morbidity and mortality in the losartan intervention for endpoint reduction hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet.* 2002;359:995-1003.
- Lithell H, Hansson L, Skoog I, Elmfeldt D, Hofman A, Olofsson B, et al; for the SCOPE Study Group. The Study of Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE): principal results of a randomized double-blind intervention trial. *J Hypertens.* 2003; 21:875-86.
- Julius S, Kjeldsen SE, Weber M, Brunner HR, Ekman S, Hansson L, et al for the VALUE trial group. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial. *Lancet.* 2004;363:2022-231.
- Grupos Terapéuticos y Principios Activos de mayor consumo en el Sistema Nacional de Salud durante el año 2004. *Inf Ter Sist Nac Salud.* 2005;29:50-3.
- Grupos Terapéuticos y Principios Activos de mayor consumo en el Sistema Nacional de Salud durante el año 2003. *Inf Ter Sist Nac Salud.* 2004;28:121-4.
- Grupos Terapéuticos y Principios Activos de mayor consumo en el Sistema Nacional de Salud durante el año 2006. *Inf Ter Sist Nac Salud.* 2007;31:103-4.
- Whelton PK, He J, Appel LJ, Cutler JA, Havas S, Kotchen TA, et al. Primary prevention of hypertension: clinical and public health advisory from the National High Blood Pressure Education Program. *JAMA.* 2002;288:1882-8.
- Lacourcière Y, Neutel JM, Schumacher H. Comparison of fixed-dose combinations of telmisartan/hydrochlorothiazide 40/12.5 mg and 80/12.5 mg and a fixed-dose combination of losartan/hydrochlorothiazide 50/12.5 mg in mild to moderate essential hypertension: pooled analysis of two multicenter, prospective, randomized, open-label, blinded-end point (PROBE) trials. *Clin Ther.* 2005;27:1795-805.
- Fogari R, Mugellini A, Zoppi A, Derosa G, Rinaldi A, Fogari E, et al. Efficacy of losartan, valsartan, and telmisartan in patients with mild to moderate hypertension: A double-blind, placebo controlled, crossover study using ambulatory blood pressure monitoring. *Current Therapeutic Research.* 2002;63:1-14.
- Elliot WJ, Calhoun DA, De Lucca PT, Gazdick LP, Kerns DE, Zeldin RK. Losartan versus valsartan in the treatment of patients with mild to moderate essential hypertension: data from multicenter, randomized, double-blind, 12-week trial. *Clin Ther.* 2001; 23:1166-79.
- Colin PR, Spende JD, Williams B, Ribeiro AB, Saito I, Benedict C, et al. Angiotensin II antagonist for hypertension: are there differences in efficacy? *Am J Hypertens.* 2000;13:418-26.
- Peris Mati JF, Faus Felipe VJ, De la Vega Ortega A, Martínez Romero G, Martínez Martínez MA. Intercambio terapéutico de antagonistas del receptor de angiotensina-II en pacientes ancianos institucionalizados. Aplicación de un protocolo. *Far Hosp.* 2003;27:290-7.