1130-6343/2005/29/2/104
FARMACIA HOSPITALARIA
Copyright © 2005 ARÁN EDICIONES, S. L.

FARM HOSP
Vol. 29. N.° 2, pp. 104-112, 2005
ORIGINALES

Normalización del intercambio terapéutico de antagonistas del receptor de la angiotensina-II para el tratamiento de la hipertensión en el medio hospitalario

B. Porta Oltra[1], C. Borrás Almenar[1], N.V. Jiménez Torres[1,2]

[1]Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Dr. Peset. Valencia
[2]Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica. Facultad de Farmacia. Universidad de Valencia

Resumen

Introducción: La normalización del proceso de intercambio terapéutico de medicamentos en el medio hospitalario, mediante el establecimiento y difusión de criterios normalizados, se ha definido como una actividad que conduce a un incremento en la calidad asistencial y, consecuentemente, a una mejora en el cuidado del paciente.

Objetivo: Establecer un intercambio terapéutico normalizado para los antagonistas del receptor de angiotensina-II (ARA-II) en el tratamiento de la hipertensión arterial y, evaluar la idoneidad de los intercambios terapéuticos realizados en un sistema integral de dispensación individualizada de medicamentos.

Material y métodos: El intercambio terapéutico normalizado se realizó a partir de los criterios de equivalencia terapéutica establecidos para los ARA-II, candesartan, eprosartan, irbesartan, losartan, olmesartan, telmisartan y valsartan, basándose en las características farmacodinámicas, recomendaciones posológicas, características farmacocinéticas e interacciones y, efectos adversos de cada uno de ellos. Se evaluó la idoneidad del intercambio terapéutico, en términos de normalización o adecuación al intercambio terapéutico desarrollado, mediante el cálculo del porcentaje de adherencia al intercambio terapéutico, durante los 12 meses anteriores (periodo A) y los 12 meses posteriores a la implantación y difusión del mismo (periodo B).

Resultados: El único ARA-II incluido en la guía farmacoterapéutica del hospital es el losartan, sobre el que se estableció el intercambio terapéutico normalizado para las dosis de inicio y mantenimiento de cualquier fármaco de este grupo terapéutico. El número global de intercambios realizados fue de 417; 216 en el periodo A y 201 en el periodo B. La implantación del intercambio terapéutico ha supuesto un incremento significativo de la adherencia a los criterios explícitos establecidos del 35,2% (IC 95%: 25,9 a 44,5%). Asimismo, durante el periodo B, se ha observado una reducción en la variabilidad de los intercambios terapéuticos realizados entre los distintos farmacéuticos con relación a la posología de losartan.

Discusión: La normalización de los procedimientos para el intercambio terapéutico de ARA-II ha permitido reducir la variabilidad observada en este proceso y, con ello, la potencialidad de problemas relacionados con la medicación. Otra ventaja derivada de la difusión de este intercambio terapéutico ha sido el incremento en la adecuación de la prescripción médica a la guía farmacoterapéutica del hospital.

Palabras clave: Guía farmacoterapéutica. Intercambio terapéutico. Normalización. Hipertensión arterial. Antagonista del receptor de la angiotensina-II.

Summary

Introduction: Standardization of the therapeutic interchange process in the hospital setting by the establishment and spreading of standard criteria has been defined as an activity conducent to increased health care quality, and hence improved patient care.

Objective: To establish standardized therapeutic swapping for angiotensin II receptor antagonists (ARA-II) in the treatment of blood hypertension, and to evaluate the suitability of therapeutic interchange in an integrated individualized drug dispensation system.

Material and methods: Standardized therapeutic interchange was performed based on therapeutic equivalence criteria for ARA-IIs such as candesartan, eprosartan, irbesartan, losartan, olmesartan, telmisartan, and valsartan, according to the pharmacodynamic characteristics, dosage recommendations, pharmacokinetic characteristics and interactions of each one of them. The suitability of therapeutic interchange was assessed in terms of standardization or adaptation to this practice developed by using percentage adherence in the previous 12 months (period A) and during the 12 months following its implementation and spread (period B).

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: 104-112.

Recibido: 21-04-2004
Aceptado: 16-03-2005

Correspondencia: Begoña Porta Oltra. Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Dr. Peset. Avda. Gaspar Aguilar, 90. 46017 Valencia. e-mail: porta_beg@gva.es

Results: The only ARA-II included in the hospital's pharmacotherapeutic guide is losartan, on which standardized therapeutic interchange for initial and maintenance doses of any drug within this class was based. The overall number of interchanges performed was 417-216 during period A and 201 during period B. Implementing therapeutic swapping has significantly increased adherence to explicitly established criteria by 35.2% (95% CI: 25.9 to 44.5%). Similarly, during period B a reduction in the variability of therapeutic interchanges among various pharmacists was observed regarding losartan dosage.

Discussion: The standardization of therapeutic interchange procedures for ARA-IIs allowed a reduction of the variability seen in this process, and hence the potential for medication-related problems. Another benefit of the spread of therapeutic swapping has been an increased adjustment of medical prescriptions to the hospital's pharmacotherapeutic guide.

Key words: Pharmacotherapeutic guide. Therapeutic interchange. Standardization. Blood hypertension. Angiotensin II receptor antagonist.

INTRODUCCIÓN

Los actuales sistemas de guía farmacoterapéutica (GFT) representan un paso cualitativamente superior hacia la provisión de servicios relacionados con la medicación al paciente. En este escenario, la función del farmacéutico de hospital se extiende desde la selección y revisión objetiva de los medicamentos, hasta el desarrollo de directrices que sienten las bases para la utilización racional de los mismos, expresadas a través de protocolos y criterios explícitos que potencian la posibilidad de obtener resultados óptimos en el paciente[1].

Dentro del sistema de GFT, el intercambio terapéutico (IT) de medicamentos es un proceso implícito en los protocolos y criterios de utilización de medicamentos, previamente establecidos por la comisión de farmacia y terapéutica del hospital[1]. Se entiende por 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[2].

El objetivo del IT es garantizar la continuidad del tratamiento en el paciente en cualquier momento, a la vez que favorecer el uso eficiente de los medicamentos. El IT es un procedimiento frecuente y sujeto a variabilidad, por lo que su normalización conduce a un incremento en la calidad asistencial del paciente. En consecuencia, el establecimiento de un *IT normalizado* es una herramienta necesaria para la gestión y mantenimiento del sistema de GFT, ya que aumenta la adherencia al mismo en la prescripción, reduce la potencialidad de problemas relacionados con la medicación en la cadena terapéutica y normaliza los procedimientos para su aplicación a situaciones puntuales, en cualquier lugar y momento[3].

Los antagonistas del receptor de la angiotensina-II (ARA-II), conocidos también como "sartanes", son la última clase terapéutica incluida en la terapia antihipertensiva; se comportan como antagonistas específicos y selectivos de los receptores AT_1 de la angiotensina II, inhibiendo los efectos mediados por este receptor como la vasoconstricción, la secreción de aldosterona y la retención renal de sodio[4]. Presentan unos valores de eficacia similar a otros antihipertensivos pero, al contrario que los IECA, los ARA-II no inducen un aumento de bradicininas, por lo que no producen tos seca como efecto adverso y raramente se han asociado a episodios de angioedema[5]. En general, su perfil de efectos adversos es bueno, lo cual unido a la eficacia clínica y comodidad posológica de sus tratamientos, los hace configurarse como una buena opción para el tratamiento de la hipertensión. Actualmente, existen comercializados en España siete ARA-II: candesartan, eprosartan, irbesartan, losartan, olmesartan, telmisartan y valsartan.

El progresivo incremento de su utilización en la terapéutica antihipertensiva, hace de los ARA-II un grupo terapéutico candidato a la elaboración, difusión y evaluación de un IT normalizado. Concretamente, los IT de ARA-II suponen el 11,5 y el 14,0% de los IT realizados, durante los años 2002 y 2003, desde el sistema integral de dispensación individualizada de medicamentos (SIDIM) de nuestro hospital. Por tanto, el objetivo del presente trabajo ha sido validar un IT normalizado para los ARA-II en el tratamiento de la hipertensión arterial y evaluar su idoneidad en el SIDIM.

MATERIAL Y MÉTODOS

Revisión comparada de la farmacoterapia de los ARA-II y elaboración del IT normalizado

Previamente a la elaboración del IT normalizado de ARA-II, se realizó una revisión bibliográfica de criterios de equivalencia terapéutica, basada en las características farmacodinámicas, recomendaciones posológicas en hipertensión arterial, características farmacocinéticas e interacciones y, en los efectos adversos del grupo terapéutico.

Basándose en la información descrita, se consensuó el IT normalizado y se difundió entre los farmacéuticos del servicio de farmacia previamente a su presentación a la comisión de farmacia y terapéutica del hospital en febrero de 2003. Una vez se aprobó, se divulgó a todos los servicios clínicos del hospital que manejan ARA-II, para su aplicación directa desde el servicio de farmacia.

Evaluación del IT normalizado

Desde el servicio de farmacia, los IT realizados se registraron en una base de datos informatizada en el programa Access® para la gestión de los medicamentos no incluidos en la GFT. En dicho registro se especifica si es un IT de principio activo, IT de posología/forma farmacéutica o si se acepta el medicamento inicial prescrito; asimismo, también se recoge el nombre comercial, la forma farmacéutica, la dosis y el intervalo posológico, así como datos de identificación y ubicación del paciente. A partir de este registro informático, se recogieron los IT realizados y documentados durante los 12 meses anteriores a la difusión del IT normalizado (periodo A) y se compararon con los realizados en los 12 meses posteriores a la implantación del mismo (periodo B).

De los IT documentados en el SIDIM, el servicio de farmacia evaluó la idoneidad para cada periodo de estudio, en términos de normalización o adecuación al IT normalizado desarrollado, mediante el cálculo del porcentaje de adherencia al mismo, de forma global para el grupo terapéutico y por principio activo. Se consideró que había adherencia cuando los IT coincidían en principio activo, posología y forma farmacéutica con lo definido *a posteriori* en el IT normalizado.

RESULTADOS

Revisión comparada de la farmacoterapia de los ARA-II y elaboración del IT normalizado

Las principales características farmacocinéticas y la posología recomendada en hipertensión arterial para los distintos ARA-II, se resumen en las tablas I y II[5-9]. Los diferentes fármacos de este grupo presentan diferencias en sus características farmacocinéticas, principalmente a nivel de la biodisponibilidad, biotransformación y vía de excreción, que pueden repercutir en su actividad farmacológica (Tabla I). Así, el candesartan cilaxetil es un profármaco inactivo que se hidroliza de forma rápida y completa en candesartan durante la absorción intestinal[10]. En pacientes con insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina inferior a 30 ml/min), se recomienda reducir la dosis inicial de candesartan a 4 mg/día. Por otra parte, el eprosartan se absorbe de forma incompleta por vía oral y los alimentos, fundamentalmente la dieta grasa, pueden incrementar su biodisponibilidad[11]. El irbesartan se absorbe de forma rápida y completa por vía oral y su biodisponibilidad no se modifica por los alimentos[12]. No es necesario reajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal o hepática moderada. El losartan se absorbe bien por vía oral, pero sufre un importante efecto de primer paso hepático[13]. Se biotransforma rápidamente en el hígado por el citocromo P450 convirtiéndose en el metabolito que es 13 veces más potente que el losartan y el responsable de la acción antihipertensiva[14]. Se elimina por vía biliar, en pacientes con cirrosis hepática se recomienda reducir la dosis de losartan a la mitad, sin embargo, no es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve-moderada. El olmesartan medoxomilo es un profármaco inactivo que se convierte rápidamente en su metabolito farmacológicamente activo, olmesartan, por acción de esterasas de la mucosa intestinal y sangre portal durante la absorción por el tracto gastrointestinal, y no sufre metabolismo hepático posterior[15]. En pacientes ancianos, insuficiencia renal leve o moderada e insuficiencia hepática moderada, no se recomienda administrar dosis superiores a

Tabla I. Características farmacocinéticas de los ARA-II

ARA-II	*Profármaco*	*F (%)*	*$T_{1/2}$ (h)*	*Tmáx (h)*	*UPP (%)*	*Eliminación*	*M. activos*	*Efecto comida*
Candesartan cilaxetil	Sí	42	9 (5-11)	3-4	99	Renal: 26% Fecal: 56% Met. hep.: 18%[a]	Sí Candesartan	No
Eprosartan	No	14	5-7	1-3	98	Renal: 10% Fecal: 90%[a]	No	Sí[b]
Irbesartan	No	60-80	11-17	1,5-2	90	Renal: 20% Fecal: 80% Met. hep.: 20%	No	No
Losartan	No	33	1-2 2 (6-9)[c]	0,5-2 2-4[c]	99	Renal: 13% Fecal: 50-60% Met. hep.: 14%	Sí E-3174	No
Olmesartan medoxomilo	Sí	26	10-15	1-2	99,7	Renal: 35-50% Fecal: 50-65% Sin met. hep.	Sí Olmesartan	No
Telmisartan	No	43	24	0,5-1	99	Renal < 1% Heces: 99% Met. hep. < 3%[a]	No	No
Valsartan	No	23-25	6-9	2	95	Renal: 15% Heces: 85% Met. hep. escaso[a]	No	Sí

F: biodisponibilidad en magnitud; $T_{1/2}$: semivida plasmática de eliminación; Tmáx: tiempo para alcanzar la concentración plasmática máxima; UPP: unión a proteínas plasmáticas. [a]No se biotransforma vía citocromo P450. [b]Dieta grasa: aumenta los valores plasmáticos y el AUC en un 80 y un 55%, respectivamente. [c]Metabolito activo E-3174.

20 mg. No se recomienda su uso en pacientes con insuficiencia renal e insuficiencia hepática grave, ya que sólo se tiene una experiencia limitada en este grupo de pacientes. El telmisartan se absorbe rápidamente por vía oral[16]. En pacientes con insuficiencia hepática u obstrucción biliar, se recomienda reducir la dosis (menos de 40 mg/día) o incluso puede ser necesario cambiar de ARA-II. Por último, el valsartan se absorbe bien, pero de forma muy variable, por vía oral[17]. Los alimentos disminuyen inicialmente en un 40% el área bajo la curva de los niveles plasmáticos (AUC), aunque a partir de la octava hora se alcanzan cifras similares a las obtenidas en ausencia de alimentos. No es necesario reajustar la dosis de valsartan en pacientes con aclaramientos de creatinina mayores de 10 ml/min, pero en pacientes con insuficiencia hepática ligera o moderada, la dosis diaria no deberá superar los 80 mg.

Valsartan, candesartan, eprosartan y telmisartan, no modifican la actividad ni se biotransforman a través del sistema citocromo P450, por lo que no presentan interacciones clínicas con fármacos que se metabolizan por esta vía. Asimismo, olmesartán, al no sufrir metabolismo hepático, tampoco presenta interacciones a este nivel. Por el contrario, losartan e irbesartan se biotransforman a través del CYP4502C9[18,19]. El telmisartan aumenta la digoxinemia, por lo que esta debería ser monitorizada en pacientes que reciban esta combinación[16].

En relación con el mecanismo de acción, los distintos ARA-II presentan diferencias en cuanto a las características de la unión del fármaco con el receptor AT_1 de la angiotensina II. Así, candersartan, valsartan y telmisartan, presentan un antagonismo no competitivo; es decir, el antagonismo no cesa a pesar de un aumento de la concentración de un agonista (angiotensina II). De la misma forma parece que actúan irbesartan y el E-3174, metabolito activo de losartan, aunque los datos parecen ser menos concluyentes a este respecto. Por el contrario, eprosartan, olmesartán y losartan, presentan antagonismo competitivo sobre el receptor AT_1. En este sentido, todavía no se ha comprobado que la actividad antagonista no competitiva produzca una superior protección del receptor frente a la angiotensina II[9].

Los siete ARA-II presentan unas características similares en cuanto al inicio de la acción que es de aproximadamente 2 horas; el máximo efecto antihipertensivo lo alcanzan 6 horas después de la administración y todos ellos mantienen sus efectos durante 24 horas, lo que permite la dosificación de una vez al día (Tabla II)[4].

Respecto a los efectos adversos, en los diferentes ensayos clínicos realizados, los ARA-II presentan una buena tolerancia, con una baja incidencia de efectos adversos que es similar a placebo. Esta es una característica común a todos ellos y en general son de intensidad moderada y sólo las cefaleas, astenia, vértigo y mareos, superan una incidencia del 1%. Respecto a los IECA la principal ven-

Tabla II. Recomendaciones posológicas de los ARA-II en hipertensión arterial

ARA-II	*Nombre comercial*	*Presentaciones*	*Dosis diaria*	*Dosis máx. (mg/día)*	*Dosis IR (%)*	*Dosis IH (%)*
Candesartan cilaxetil	*Atacand®* *Parapres®* *Blopres®*	4, 8 y 16 mg	Inicio: 4 mg/24 h Mant: 8 mg/12-24 h o 16 mg/24 h	16	50-100[a]	50-100[c]
Eprosartan	*Teventens®* *Eprosartan SK®* *Navixen®* *Regulaten®*	300, 400 y 600 mg	Inicio: 600 mg/24 h Mant: 400/12-24 h o 800 mg/24 h	800	100[b]	100[b]
Irbesartan	*Aprovel®* *Karvea®*	75, 150 y 300 mg	Inicio: 150 mg/24 h[c] Mant: 150-300 mg/24 h	300	100[d]	100
Losartan	*Cozaar®*	12,5 y 50 mg	Inicio: 50 mg/24 h[e] Mant: 50 mg/12-24 h o 100 mg/24 h	100	100[f]	50
Olmesartan medoxomilo	*Ixia®* *Olmetec®* *Openwas®*	10, 20 y 40 mg	Inicio: 10 mg/24 h Mant: 20-40 mg/24 h	40[g]	50[h]	50[h]
Telmisartan	*Micardis®* *Pritor®*	20, 40 y 80 mg	Inicio: 40 mg/24 h Mant: 40-80 mg/24 h	80	100[i]	50[i]
Valsartan	*Diovan®* *Kalpres®* *Vals®*	80 y 160 mg	Inicio: 80 mg/24 h Mant: 160-320 mg/24 h	320	100[i]	50[i]

IR: insuficiencia renal; IH: insuficiencia hepática. [a]Algunos autores recomiendan dosis inicial de 2 mg/24 h en IH leve o moderada e IR moderada, ajustándose según respuesta. Contraindicado en IH grave, IR grave, cirrosis biliar, colestasis y diálisis; [b]IR (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min) y hemodializados: puede ser aconsejable una reducción de la dosis. Contraindicado en IH grave; [c]Ancianos > 75 años, pacientes con depleción de sal y/o volumen intravascular: dosis inicial de 75 mg; [d]Hemodiálisis: dosis inicial de 75 mg/24 h; [e]Ancianos > 75 años y pacientes con depleción del volumen intravascular: dosis inicial de 25 mg/24 h; [f]IR (aclaramiento de creatinina < 20 ml/min) y hemodiálisis: dosis inicial de 25 mg/24 h; [g]Ancianos: dosis máxima de 20 mg/24 h; [h]Pacientes con IR leve a moderada e IH moderada: dosis máxima de 20 mg/24 h. No se recomienda su uso en pacientes con IR grave o IH grave. Contraindicado en obstrucción biliar; [i]Contraindicado en IH grave, IR grave, cirrosis biliar, colestasis y diálisis.

taja de los ARA-II, dado que no liberan ni potencian la acción de las cininas, es que tienen un riesgo mínimo de producir tos, urticaria o angioedema, y como ellos, no alteran el metabolismo de los glúcidos o de los lípidos. Pueden producir hipercaliemia especialmente si se utilizan conjuntamente con diuréticos ahorradores de potasio. También, pueden deteriorar la función renal en pacientes ancianos, sin historia previa de nefropatía. Inicialmente, no están contraindicados en enfermos con insuficiencia renal, ya que su metabolismo se produce básicamente por el hígado. Por esta razón, se han de utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia hepática. Están contraindicados en pacientes con antecedentes de angioedema (especialmente si ha sido producido por IECA), lactancia y embarazo, estenosis de la arteria renal, e hipersensibilidad al fármaco[20].

El único ARA-II incluido en la GFT 13ª edición de nuestro hospital es el losartan. En base a ello, el IT normalizado de ARA-II desarrollado en hipertensión arterial en función de las presentaciones, características dinámicas, cinéticas y recomendaciones posológicas anteriormente descritas, se presenta en la figura 1.

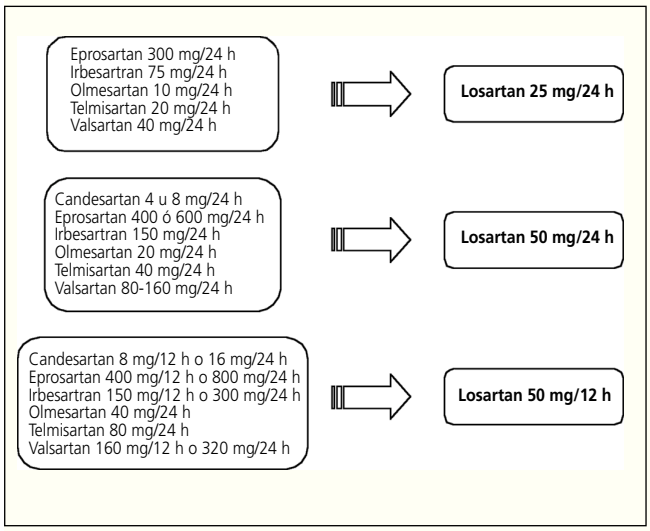

Fig. 1.- Intercambio terapéutico normalizado de los ARA-II.

Evaluación del IT normalizado

Los IT efectuados durante los periodos de estudio considerados, antes y después de la implantación del IT normalizado, se muestran en la tabla III. Olmesartan no se comercializó en España hasta el año 2004; por tal motivo, no se realizó ningún IT durante estos periodos de estudio. El número global de intercambios de este grupo terapéutico, durante los periodos A y B ha sido de 216 y 201, respectivamente. En ningún caso se intercambió por un ARA-II distinto de losartan o se consideró que había justificación para mantener el ARA-II prescrito inicialmente. Durante el periodo A hubo adherencia al IT normalizado en tan sólo el 45,4% de los intercambios (IC 95%: 38,6 a 52,3%). La adherencia alcanzada durante el periodo B fue de 80,6% (IC 95%: 74,4 a 85,8%). Es decir, la implantación del IT normalizado supuso un incremento significativo de la adherencia que fue del 35,2% (IC 95%: 25,9 a 44,5%).

Durante el periodo A, la adherencia por principios activos fue, de menor a mayor, del 33,3% en telmisartan (IC 95%: 17,3 a 52,8%), 39,5% en candesartan (IC 95%: 28,4 a 51,4%), 47,7% en irbesartan (IC 95%: 32,5 a 63,3%) y, 53,3% en valsartan (IC 95%: 40,0 a 66,3%) tal y como se refleja en la figura 2. Durante el periodo B estos porcentajes se incrementaron de manera significativa para telmisartan en un 54,9% (IC 95%: 25,2 a 84,6%), para candesartan en un 45,5% (IC 95%: 28,8 a 62,2%) y para irbesartan en un 39,6% (IC 95%: 21,4 a 57,8%). Aunque para valsartan se produjo un incremento en el número de intercambios con adherencia al IT normalizado de 17,4% durante el periodo B respecto al A, este incremento no fue significativo (IC 95%: 0,0 a 34,9%). En el caso de eprosartan se realizaron muy pocos intercambios de este principio activo y en ambos periodos la adherencia fue adecuada.

DISCUSIÓN

La introducción de los ARA-II ofrece una nueva aproximación terapéutica para el tratamiento de la hipertensión que combina elevada eficacia clínica con incomparable tolerancia[6,21]. Su relativa reciente aparición dentro del arsenal terapéutico de fármacos para la hipertensión, convierten a este grupo terapéutico en una nueva clase de fármacos cuya información particular farmacodinámica sobre la eficacia antihipertensiva, potencialidad para ejercer nuevas acciones y reducir la morbilidad cardiovascular y/o renal, efectos adversos, así como la información de sus características farmacocinéticas, está en proceso continuo de revisión. Los estudios disponibles hasta el momento han demostrado actividad antihipertensiva de todos los ARA-II similar a otros grupos farmacológicos. Sin embargo, la dificultad surge cuando se intenta comparar la actividad entre los diferentes ARA-II, y si ello puede traducirse en una mayor efectividad clínica, en mayor reducción del daño orgánico y, de la morbi-mortalidad cardiovascular[6].

En este sentido, existen diferencias sustanciales en la potencia de estos fármacos. Sin embargo, dentro de una misma familia de fármacos, la selección de uno de ellos no debe basarse en su potencia, sino en la efectividad clínica para producir un determinado efecto. En el caso de los ARA-II, la selección debe basarse en el criterio de la superior efectividad clínica de un determinado fármaco para disminuir la presión arterial[9]. Así, los datos obtenidos de un metanálisis que comparan losartan, valsartan, irbesartan y candesartan, concluyen que no existen diferencias clínicas apreciables entre ellos a las dosis habi-

Tabla III. Intercambios terapéuticos de los ARA-II realizados durante los periodos A y B

Prescripción (principio activo, dosis e intervalo posológico)	*Losartan* (dosis e intervalo posológico)	*Intercambio terapéutico* *Periodo A* n (%)	*Periodo B* n (%)
Candesartan			
4 mg/24 h	25 mg/24 h	1 (0,5)	–
	50 mg/24 h	*3 (1,4)*	*2 (1,0)*
8 mg/24 h	*50 mg/24 h*	*17 (7,9)*	*13 (6,5)*
8 mg/12h	*50 mg/12h*	*1 (0,5)*	–
	50 mg /24 h	26 (12,0)	5 (2,5)
16 mg/24 h	100 mg /24 h	19 (8,8)	4 (2,0)
	50 mg/12h	*9 (4,2)*	*36 (17,9)*
	Total subgrupo:	*76 (35,3)*	*60 (30,0)*
Eprosartan			
300 mg/24 h	*25 mg/24 h*	–	–
	50 mg/24 h	–	1 (0,5)
400 mg/24 h	*50 mg/24 h*	*5 (2,3)*	*2 (1,0)*
600 mg/24 h	*50 mg/24 h*	*1 (0,5)*	*8 (4,0)*
	Total subgrupo:	*6 (2,8)*	*11 (5,5)*
Irbersartan			
75 mg/24 h	*25 mg/24 h*	–	*6 (3,0)*
	50 mg/24 h	4 (1,9)	4 (2,0)
150 mg/24 h	*50 mg/24 h*	*14 (6,5)*	*19 (9,5)*
	50 mg/24 h	5 (2,3)	2 (1,0)
300 mg/24 h	100 mg/24 h	14 (6,5)	1 (0,5)
	50 mg/12h	*7 (3,2)*	*23 (11,4)*
	Total subgrupo:	*44 (20,4)*	*55 (27,4)*
Telmisartan			
20 mg/24 h	*25 mg/24 h*	–	–
	50 mg/24 h	1 (0,5)	–
40 mg/24 h	*50 mg/24 h*	*3 (1,4)*	*2 (1,0)*
	50 mg/24 h	10 (4,6)	2 (1,0)
80 mg/24 h	100 mg/24 h	9 (4,2)	–
	50 mg/12h	*7 (3,2)*	*13 (6,5)*
	Total subgrupo:	*30 (13,9)*	*17 (8,5)*
Valsartan			
40 mg/24 h	*25 mg/24 h*	–	*1 (0,5)*
80 mg/24 h	*50 mg /24 h*	*28 (13,0)*	*14 (7)*
	50 mg /24 h	*4 (1,9)*	*24 (11,9)*
160 mg/24 h	100 mg /24 h	24 (11,1)	1 (0,5)
	50 mg/12h	4 (1,9)	16 (8,0)
160 mg/12h	*50 mg/12h*	–	*2 (1,0)*
	Total subgrupo:	*60 (27,9)*	*58 (28,9)*
	Total ARA-II:	*216*	*201*

tuales recomendadas, ni para la presión arterial sistólica (PAS) ni para la presión arterial diastólica (PAD)[22]. Otro estudio llevado a cabo con telmisartan aporta resultados similares[16]. Por otro lado, en otro metanálisis que analizaba las mismas fuentes de datos, se concluyó que a las dosis iniciales recomendadas no existen diferencias relevantes entre estos ARA-II entre el efecto máximo y, la dosis a la que se obtenía el 50% de la respuesta[6]. Los estudios comparativos fármaco a fármaco entre los miembros del grupo, sugieren que irbesartan[23,24] candesartan[25] y telmisartan[26] pueden ser ligeramente más efectivos que losartan. En una revisión de tres estudios para comparar la eficacia entre olmesartan y losartan, valsartan, irbesartan y candesartan, los datos apuntan que, a las dosis estudiadas, existe un mejor control de la hipertensión con olmesartan[27]. No obstante, los resultados obtenidos en relación con su efectividad no parecen concluyentes, ya que ningún estudio ha comparado dosis e intervalos posológicos equivalentes, puesto que no se ha comparado ninguno de los ARA-II con la dosis de 50 mg dos veces al día de losartan. Asimismo, a pesar de las diferencias encontradas en la reducción de la presión

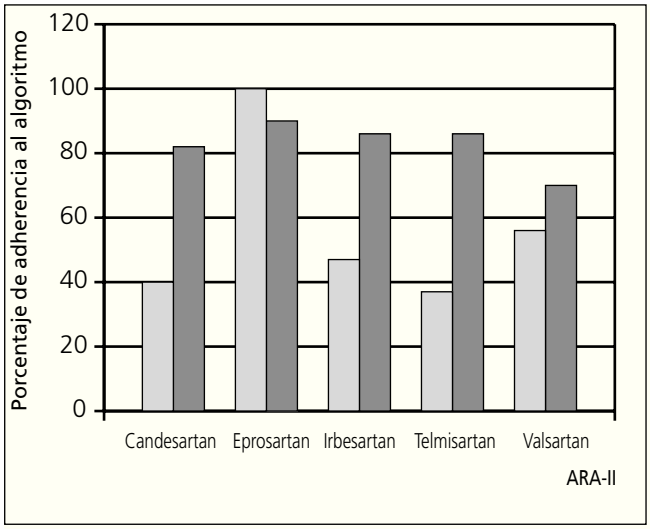

Fig. 2.- Adherencia por principios activos al IT normalizado durante los periodos A y B.

arterial, los resultados publicados hasta el momento no sugieren que ningún ARA-II presente diferencias clínicamente relevantes en el paciente hipertenso, en términos de morbi-mortalidad, respecto al resto del grupo terapéutico[5].

En el IT desarrollado, a la hora de determinar las dosis de inicio y mantenimiento equivalentes entre los distintos ARA-II, se ha tenido en cuenta la magnitud de la capacidad de disminuir la tensión arterial obtenida en los distintos estudios publicados[16,24,25,28]. Hay que tener en cuenta que los estudios que comparan la eficacia en la reducción de la tensión arterial de los distintos ARA-II, están sujetos a las limitaciones propias de la técnica utilizada en la monitorización de las tensiones arteriales y las diferentes formas de ajustar las dosis de los fármacos. Por tanto, se debe tener presente que la posibilidad de establecer dosis equivalentes entre ellos es limitada.

Asimismo, se ha considerado la información obtenida de un estudio que compara distintas dosis de losartan en dosis única diaria de 50 ó 100 mg, frente a 50 mg dos veces al día, donde se evidenció que la efectividad en la reducción de la PAS fue superior para las dos dosis diarias. En el resto de ARA-II no parece apreciarse esta diferencia en la efectividad en función de la duración del intervalo posológico[29]. Por otro lado, todos los ARA-II han demostrado tener reducciones de la presión arterial paulatinas y balanceadas a lo largo de los intervalos entre dosis[4].

Las diferencias farmacocinéticas encontradas entre ellos, sí que pueden tener una clara repercusión clínica a la hora de seleccionar el ARA-II más idóneo. Las diferencias relevantes parecen encontrarse en el ámbito de la biodisponibilidad, biotransformación y vía de excreción. En este sentido, losartan, al tener una buena biodisponibilidad, no modificada por el efecto de los alimentos, se presenta como una alternativa óptima para el intercambio terapéutico dentro de este grupo de fármacos. Una desventaja que presenta este fármaco es su biotransformación a través del citocromo P450 que le hace candidato a sufrir diversas interacciones farmacológicas a este nivel, cuya repercusión clínica hasta el momento no está definida para la mayoría de casos. Así, en tratamiento concomitante con fármacos inhibidores de su metabolismo, como por ejemplo el fluconazol, se ha observado un incremento del área bajo la curva y de la concentración máxima del 69 y 41%, respectivamente; sin embargo, también se observó una reducción de estos parámetros en su metabolito activo que fue del 47 y 77%, respectivamente[30].Aunque tras la reducción en el metabolito activo cabría esperar una reducción de la actividad antihipertensiva de losartan, los resultados de un estudio farmacodinámico posterior no demostraron cambios significativos en los niveles de presión arterial y frecuencia cardiaca con la administración conjunta de ambos fármacos[31]. Asimismo, cuando se administra concomitantemente rifampicina se ha documentado una reducción de la semivida de losartan y su metabolito activo de alrededor del 50%, lo que puede llevar a una posible reducción de sus efectos antihipertensivos, aunque este hecho no se ha documentado[32]. En caso de tratamiento concomitante con fármacos inductores o inhibidores enzimáticos del citocromo P450 en pacientes que presenten una respuesta clínica modificada o inesperada, una alternativa terapéutica podría ser la utilización de un ARA-II que no se biotransforme a este nivel como el candesartan, eprosartan, olmesartan, telmisartan y valsartan. Por otro lado, las diferencias observadas en la vía de excreción (renal o biliar fecal), se traducen en diferentes ajustes posológicos dependiendo de la funcionalidad renal y/o hepática, tal y como se ha reflejado en la tabla I. En este contexto, otra ventaja adicional del ARA-II propuesto para el IT, losartan, es que no está contraindicado en insuficiencia hepática o renal, contrariamente a candesartan, olmesartan, telmisartan y valsartan, que tienen limitada su utilización en insuficiencia renal y/o hepática grave, o eprosartan en insuficiencia hepática grave. No obstante, se recomienda reducir la dosis de losartan a la mitad, en pacientes ancianos de más de 75 años, cirrosis hepática, depleción del volumen intravascular y en insuficiencia renal grave, cuando el aclaramiento renal es inferior a 20 mL/min.

La seguridad y tolerancia de un fármaco antihipertensivo es uno de los aspectos más importantes a considerar por cuanto los efectos adversos son una causa frecuente de abandono de la medicación, con el consiguiente mal cumplimiento del tratamiento y mal control de la presión arterial. La excelente tolerancia de los fármacos de este grupo se ha puesto de manifiesto en diversos ensayos clínicos que indican que los ARA-II sufren un escaso número de efectos adversos con significación clínica que puedan limitar su utilización, entre ellos la tos. Además, el incremento de dosis no conlleva un incremento de efectos secundarios, como ocurre con el resto de fármacos antihipertensivos[6].

El IT realizado desde el servicio de farmacia no deja de ser un proceso con potencialidad de generar errores, los cuales pueden tener consecuencias adversas en el paciente, tal y como se ha documentado por algunos autores[33,34]. Aunque sólo disponemos de un ARA-II (losartan), en la GFT se ha observado una amplia variabilidad en los IT realizados entre los distintos farmacéuticos con relación a la posología, como se refleja en los resultados obtenidos durante el periodo A de estudio, con un porcentaje de adherencia global de tan sólo 45,4% y una falta de concordancia entre los criterios posológicos elevada (Tabla III). Este hecho ha justificado el establecimiento de un IT normalizado cuyo principal objetivo ha sido reducir la variabilidad observada en los IT y con ello la potencialidad de errores de medicación. El incremento en el número de IT de ARA-II durante el periodo B con adherencia a los criterios explícitos establecidos del 35,2%, y, la mayor concordancia observada entre los farmacéuticos, apoya este proceso de normalización. No obstante, el hecho de que tras la implantación del IT normalizado no se alcance el 100% de consenso entre los farmacéuticos, es de difícil explicación. La incorporación anual de nuevos farmacéuticos al SIDIM durante este periodo y la falta inicial de conocimiento de todos los procedimientos normalizados establecidos en la unidad, parecen justificar esta situación. A esto se suma la disparidad de criterios documentados en las distintas fuentes bibliográficas que se consultan en ausencia o desconocimiento de estos procedimientos normalizados. En este sentido, el menor incremento en la adherencia al IT normalizado durante el periodo B, se ha producido con el valsartan, principio activo donde hemos observado distintas recomendaciones en las dosis máximas y de mantenimiento para el tratamiento de la hipertensión. Mientras una de las fuentes consultada con frecuencia en el SIDIM recomendaba dosis de mantenimiento y máximas de 160 mg[7] otras fuentes, por el contrario, recomiendan dosis de 320 mg[5,8]. Probablemente, esta situación pueda haber causado confusión y sea el motivo del IT de dosis de 160 mg de valsartan por dosis máximas de losartan.

Otra de las ventajas inherente a los procesos de normalización es la adecuación de la prescripción médica a la GFT de hospital[3]. En nuestro estudio el 100% de los IT terapéuticos de ARA-II realizados en ambos periodos fueron para adecuación a la GFT y en todos los casos la propuesta, de principio activo, dosis e intervalo, fue aceptada por el prescriptor médico. Asimismo, la normalización del IT ha permitido la reducción del tiempo de los farmacéuticos adscritos al SIDIM invertido en este proceso, que se ha dirigido hacia otras actividades, con la consiguiente mejora de la calidad de las actuaciones farmacéuticas realizadas; no obstante, este hecho no lo hemos podido documentar de manera objetiva.

La mejora de la idoneidad en términos de adecuación al IT normalizado, no se ha contrastado con los resultados en el paciente, en términos de efectividad y seguridad. En este sentido, serían necesarios estudios posteriores para evaluar la idoneidad de los criterios explícitos definidos en el IT normalizado, a través del estudio de la repercusión clínica de estos procedimientos en nuestra población de pacientes, en términos de efectividad y de seguridad del tratamiento. La evaluación continuada en los pacientes del IT desarrollado permitirá, además, su revisión y actualización para garantizar el resultado óptimo del tratamiento[3].

En conclusión, aunque existen diferencias sustanciales en la potencia de los distintos ARA-II, no existen diferencias clínicas apreciables entre ellos. Las diferencias farmacocinéticas observadas a nivel de biotransformación (citocromo P450), no parecen tener una clara repercusión clínica aunque sí las diferencias encontradas a nivel de eliminación, principalmente en pacientes ancianos y pacientes con insuficiencia renal o hepática. La normalización de los procedimientos para el intercambio terapéutico de ARA-II, ha permitido adecuar la prescripción médica a la GFT del hospital, reducir la variabilidad observada en este proceso dentro del sistema integral de dispensación individualizada de medicamentos y, consecuentemente, contribuir a la reducción de la potencialidad de errores de medicación y a la mejora del cuidado del paciente. Finalmente, sería necesario evaluar la repercusión clínica de estos procedimientos en términos efectividad y de incidencia de efectos adversos.

Bibliografía

1. Llopis P, Tortajada JJ, Jiménez NV. Sistema de Guía Farmacoterapéutica: criterios para su aplicación. Farm Hosp 1997; 21: 123-6.
2. ASHP Council on Professional Affairs. ASHP guidelines on formulary system management. Am J Hosp Pharm 1992; 49: 649-52.
3. Cholvi M, Climente M. Evaluación de un algoritmo para el intercambio terapéutico de antagonistas del calcio. Farm Hosp 2002; 26: 283-6.
4. Song JC, White M. Pharmacologic, pharmacokinetic, and therapeutic differences among Angiotensin II receptor antagonists. Pharmacotherapy 2000; 20: 130-9.
5. Burnier M, Brunner HR. Angiotensin II receptor antagonists. Lancet 2000; 355: 637-45.
6. Redón J, Ferrairo CM. Eficacia clínica de losartan: ¿existen diferencias con otros antagonistas de los receptores AT1 de angiotensina II? Med Clin 2000; 114 (Supl. 1): 23-8.
7. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Base de datos del Medicamento. http://www.portalfarma.com/home.nsf (10/02/2003).
8. Drugdex® editorial Staff. Drugdex® Information System. Denver, Colorado: Micromedex Inc, 2001; 110.
9. Tamargo J. Antagonistas de los receptores de angiotensina II. Med Clin 2000; 114 (Supl. 1): 6-13.
10. McClellan KJ, Goa K. Candesartan cilexetil. A review of its use in essential hipertensión. Drugs 1998; 56: 847-69.

11. McClellan KJ, Balfour JA. Eprosartan. Drugs 1998; 55: 713-8.
12. Brunner H. The new angiotensin II receptor antagonist, irbesartan. Pharmacokinetic and pharmacodynamic considerations. Am H Hypertens 1999; 10: 311S-7S.
13. Tsuzuki S, Matoba T, Eguchi S, Inagami T. Angiotensin II type 2 receptor inhibitors cell proliferation and activates tyrosine phosphatase. Hypertension 1996; 28: 916-8.
14. Sachinidis A, Ko Y, Wiesser P, Brickwedde MKM, Düsing R, Christian R, et al. EXP-3174, a metabolite of losartan is more potent than losartan in blocking the angiotensin II-induced responses in vascular smooth muscle cells. J Hypertens 1993; 11: 155-62.
15. Brousil JA, Burke JM. Olmesartan medoxomil: an angiotensin II-receptor blocker. Clin Ther 2003; 25: 1041-55.
16. McClellan KJ, Markham A. Telmisartan. Drugs 1998; 56: 1039-1044.
17. Criscione L, Bradley WA, Bÿhlmayer P, Whitebread S, Glazer R, Lloyd P, et al. Valsartan: preclinical and clinical profile of an antihypertensive angiotensin-II antagonist. Cardiovasc Drug Rev 1995; 13: 230-50.
18. Belz GG. Pharmacological differences among angiotensin II receptor antagonist. Blood Pressure Supl 2001; 2: 13-8.
19. Mancia G. Clinical differences among angiotensin II receptor antagonists. Blood Press Supl 2001; 10: 19-24.
20. Tamargo J, Caballero R, Moreno I, Cogolludo A. Los antagonistas de los receptores de la angiotensina II han cumplido las expectativas. Monocardio 2002; 3: 124-38.
21. Goelberg AL, Dunlay MC, Sweet CS. Safety and tolerability of losartan potasium, an angiotensin II receptor antagonist, compared with hydrochlorothiazide, atenolol, felodipine ER, and angiotensin convertin enzyme inhibitors for the treatment of systemic hypertension. Am J Cardiol 1995; 75: 793-5.
22. Williams B. Are all angiotensin II receptors blockers alike? XIV Meeting of the American Society of Hipertensión, 1999.
23. Oparil S, Guthrie R, Lewis AJ, Marbury T, Reilly K, Triscari J, et al. An elective-tritation study of the comparative effectiveness of two angiotensin II receptor blockers irbesartan and losartan. Clin Ther 1998; 20: 398-490.
24. Kassler-Taub K, Littlejolm T, Elliot W, Ruddy T, Sdler E, for the Irbesartan/Losartan Study Investigators. Comparative efficacy of two angiotensin II receptor antagonists, irbesartan and losartan, in mild-to-moderate hypertension. Am J Hypertens 1998; 11: 445-53.
25. Andersson OK, Neldman S. The antihypertensive effect and tolerability of candesartan cilexetil, a new generation angiotensin II antagonist, in comparison with losartan. Blood Pressure 1998; 7: 53-9.
26. Mallion JM, Siche JP, Lacoucière Y, and the Telmisartan Blood Pressure Monitoring Group. ABPM comparison of the antihypertensive profiles of the selective angiotensin II receptor antagonists telmisartan and losartan in patients with mild-to-moderate hypertension. J Human Hypertens 1999; 13: 657-64.
27. Stumpe KO. Olmesartan compared with other angiotensin II receptor antagonists: head-to-head trials. Clin Ther 2004; 26 (Supl. A): A33-7.
28. Hedner T, Oparil S, Rasmussen K, Rapelli A, Gatlin M, Kobi P, et al. A comparison of the angiotensin II antagonists valsartan and losartan in the treatment of essential hypertension. Am J Hypertens 1999; 12: 414-7.
29. Peris JF, Faus V, de la Vega A, Martínez G, Martínez MA. IT de antagonistas del receptor de la angiotensina-II en pacientes ancianos institucionalizados. Aplicación de un protocolo. Farm Hosp 2003; 5: 290-7.
30. Kazierad DJ, Martín DE, Tenero D, Bike SC, Ilson B, Freed MI, et al. Fluconazole significantly alters the pharmacokinetics of losartan but not eprosartan. Clin Pharmacol Ther 1997; 61: 203.
31. Kaukonen KM, Olkkola KT, Neuvonen PJ. Fluconazole but no itraconazole decreases the metabolism of losartan to E-3174. Clin Pharmacol Ther 1998; 63: 151.
32. Williamson KM, Patterson JH, McQueen RH, Adams KF, Pleper JA. Effects of erythromycin or rifampin on losartan pharmacokinetics in healthy volunteers. Clin Pharmacol Ther 1998; 63; 316-23.
33. Piepho RW. Therapeutic interchange and equivalence: focus on antyhypertensive agents. http://pharmacists.medscape.com/Medscape/pharmacists/TreatmentUpdate/…/pnt-tu02.htm (10/02/2003).
34. Clay DR, Bourg MP, Lawrence DB. Outcomes of an amlodipine-to-felodipine therapeutic interchange program. Am J Health-Syst Pharm 2000; 57: 1604-7.