

# Intercambio terapéutico de antagonistas del receptor de la angiotensina-II en pacientes ancianos institucionalizados. Aplicación de un protocolo

J. F. PERIS MARTÍ, V. J. FAUS FELIPE, A. DE LA VEGA ORTEGA, G. MARTÍNEZ ROMERO, M. A. MARTÍNEZ MARTÍNEZ<sup>1</sup>

*Servicio de Farmacia sociosanitario La Florida. Alicante. <sup>1</sup>Dirección General de Servicios Sociales. Conselleria de Benestar Social*

## Resumen

**Objetivo:** Valorar la eficacia en el mantenimiento de la tensión arterial de un protocolo de intercambio terapéutico de antagonistas del receptor de la angiotensina II (ARA-II) en pacientes ancianos institucionalizados diagnosticados de hipertensión.

**Métodos:** El protocolo se discute en el marco de la Comisión de Farmacia y Terapéutica y se aprueba su aplicación de forma directa desde el Servicio de Farmacia. El protocolo especifica las dosis equivalentes entre los distintos fármacos y el seguimiento clínico del paciente. Los criterios utilizados para la valoración son: la necesidad de cambio de la dosis del ARA-II incluido en la Guía Farmacoterapéutica, y los cambios en la tensión arterial posteriores al intercambio.

**Resultados:** El protocolo intercambia, en ausencia de insuficiencia hepática, las dosis habituales de cualquier fármaco de este grupo por losartán 50 mg/día. En caso necesario se aumentaría la dosis de losartán a 100 mg/día repartidos en dos tomas.

Se incluyen en el estudio 18 pacientes que representan el 10% del total de intercambios realizados desde el Servicio de Farmacia. Las tensiones arteriales anteriores y posteriores al proceso de intercambio no muestran diferencias importantes entre ellas. Sólo en dos pacientes fue necesario aumentar la dosis de losartán.

**Conclusión:** La aplicación de un protocolo de intercambio terapéutico, consensuado en la Comisión de Farmacia y Terapéutica, permite el seguimiento clínico de los pacientes y, por tanto, la valoración del proceso. El protocolo de intercambio de ARA-II, propuesto para el ámbito de la población anciana institucionalizada, se muestra eficaz en el mantenimiento de la actividad antihipertensiva.

**Palabras clave:** Intercambio terapéutico. Losartán. Antagonistas del receptor de angiotensina II. Equivalentes terapéuticos. Comisión de Farmacia y Terapéutica.

Recibido: 10-12-2002  
Aceptado: 27-05-2003

Correspondencia: Juan Francisco Peris Martí. Servicio de Farmacia. Centro Sociosanitario La Florida. C/ Tomás Aznar Doménech, 43. 03007 Alicante. e-mail: peris\_jua@gva.es

El presente trabajo se presentó de forma preliminar en el Congreso de la SEFH celebrado en Valencia en 2001.

## Summary

**Objective:** To assess the effectiveness of a therapeutic interchange protocol for angiotensin II receptor blockers (ARB's) in the maintenance of blood pressure levels for institutionalized elderly patients diagnosed with hypertension.

**Methods:** A new protocol was discussed by the Pharmacy and Therapeutics Committee, and its implementation by the Pharmacy Department was authorized. The protocol specifies equivalent doses between drugs and the patients' clinical follow-up. Criteria used in the assessment includes: need to change dosage for an ARB included in the Pharmacotherapeutic Guide, and blood pressure changes after drug interchange.

**Results:** In the absence of hepatic insufficiency, the protocol may replace the standard doses of any drugs within this group with losartan 50 mg daily. If needed, the dose of losartan may be increased to 100 mg daily divided into two doses.

Eighteen patients, which represent 10% of all interchange operations carried out by the Pharmacy Department, were included in this study. Blood pressures both before and after the interchange process show no major differences between them. Only two patients required an increase in the dose of losartan.

**Conclusion:** The implementation of a therapeutic interchange protocol as agreed upon by the Pharmacy and Therapeutics Committee allows the clinical follow-up of patients and therefore facilitates an evaluation of the process. This ARB interchange protocol, as suggested for the institutionalized elderly population setting, has proven effective in maintaining anti-hypertensive activity.

**Key words:** Therapeutic interchange. Losartan. Angiotensin II receptor blockers. Therapeutic equivalents. Pharmacy and Therapeutics Committee.

## INTRODUCCIÓN

El intercambio terapéutico (IT) se puede definir como la sustitución de medicamentos terapéuticamente equivalentes

realizada por el farmacéutico y autorizada por el médico prescriptor de acuerdo con unos criterios consensuados y establecidos con anterioridad. Equivalente terapéutico (ET) sería aquel fármaco que difiere en su composición pero que se considera con actividad farmacológica y terapéutica similar (1).

El proceso de IT es una de las actividades más frecuentes dentro de un Servicio de Farmacia debido a la necesidad real de adecuar los tratamientos prescritos a la Guía Farmacoterapéutica (GFT) del centro. Este procedimiento, por lo general, no está normalizado y su resolución suele depender del farmacéutico o farmacéuticos responsables. Esta situación produce una amplia variabilidad de resultados, es decir, la selección de ET y/o dosis diferentes para un mismo fármaco no incluido en la GFT, lo que puede traducirse en diferencias en la calidad de la atención y tratamiento farmacoterapéutico que recibe el paciente. Por tanto, aunque realizar un IT puede ser resultado de un entendimiento más o menos sencillo entre un farmacéutico y el médico prescriptor, es más interesante la realización de protocolos, desarrollados y aprobados por la Comisión de Farmacia y Terapéutica (CFT).

En concreto, en el ámbito de los centros sociosanitarios, el proceso de IT representa un porcentaje importante de la actividad del farmacéutico debido a que, a pesar de tratarse de pacientes crónicos, es frecuente su derivación al médico especialista ajeno al sistema de GFT del centro.

Las últimas recomendaciones para el tratamiento de la hipertensión arterial (HTA), incluyen la utilización en primera línea de seis grupos de fármacos antihipertensivos (diuréticos, betabloqueantes, alfabloqueantes, antagonistas del calcio, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina -IECA- y antagonistas del receptor de angiotensina -ARA II) (2). Los fármacos incluidos en estos grupos dan lugar a una reducción similar de la tensión arterial (TA) aunque no todos ellos han probado su eficacia en cuanto a la reducción de la morbimortalidad cardiovascular a largo plazo (3-5). Dentro de los compuestos que actúan a nivel del sistema renina-angiotensina-aldosterona se encuentran los IECA, los ARA-II y los antagonistas de la aldosterona.

Actualmente están comercializados en España seis ARA-II con indicación aprobada para el tratamiento de la hipertensión: candesartán, eprosartán, irbesartán, losartán, telmisartán y valsartán. Estos fármacos actúan bloqueando competitivamente y selectivamente los receptores AT<sub>1</sub> de la angiotensina II, inhibiendo los efectos mediados por este receptor como la vasoconstricción, la secreción de aldosterona y la retención renal de sodio (6) (Fig. 1). En cuanto a la aparición de efectos adversos, los ARA-II no causan tos seca debido a que no actúan a nivel del metabolismo de la bradiquinina y muy raramente se han asociado a episodios de angioedema (4,5,7).

En este trabajo se presenta el desarrollo de un protocolo de intercambio terapéutico de ARA-II para su aplicación en el ámbito del programa de atención farmacéutica de los centros sociosanitarios de la provincia de Alicante.

El objetivo del estudio es valorar la eficacia del protocolo propuesto en el mantenimiento de la tensión arterial del paciente subsidiario del intercambio.

## MÉTODOS

### Protocolo de IT de ARA-II

El protocolo de IT de ARA-II se ha desarrollado para el tratamiento de la hipertensión arterial a partir de la información científica disponible en bases de datos electrónicas (Medline<sup>®</sup>, Micromedex<sup>®</sup>), sociedades científicas (ASHP,SEFH) y bibliografía básica (CEF<sup>®</sup>, PDR<sup>®</sup>, Martindale<sup>®</sup>).

El protocolo se discute en el ámbito de la Comisión de Farmacia y Terapéutica y, una vez consensuado, se aprueba para su aplicación directa desde el Servicio de Farmacia salvo que el médico prescriptor no lo considere oportuno en algún paciente concreto, situación que deberá especificar en la hoja de prescripción. Una vez realizado el IT, desde Farmacia se remite una hoja de interconsulta informando del cambio.

### Valoración del protocolo de IT de ARA-II

#### *Pacientes*

La población de estudio son los pacientes institucionalizados en residencias de la tercera edad de la provincia de Alicante que se encuentran incluidas dentro del Programa de Atención Farmacéutica en Centros Sociosanitarios dependiente de la Dirección General de Servicios Sociales. La incorporación de una nueva residencia al Programa supone la adecuación de la medicación de cada paciente a la GFT vigente. Los IT realizados se registran en una base de datos informatizada. Los criterios de inclusión de los pacientes en el estudio son: paciente mayor de 65 años, institucionalizado en residencia geriátrica con dispensación en dosis unitarias desde el Servicio de Farmacia, diagnóstico de hipertensión y tratamiento con un ARA-II distinto de losartán. El periodo de estudio fue desde enero de 2001 a noviembre de 2002.

#### *Seguimiento clínico*

El seguimiento del paciente, subsidiario de la aplicación del protocolo de IT de ARA-II consiste, básicamente, en una monitorización más intensiva de la tensión arterial. Para el análisis de los datos, se recogen las tensiones arteriales tomadas al paciente los días anteriores y posteriores al IT. Los TA posteriores se toman a partir de la primera semana de realizado el intercambio. Además, durante los tres meses posteriores se comprueba la existencia de modificaciones de la dosis del ARA-II incluido

en la GFT. La hoja de recogida de datos utilizada dispone de un espacio dedicado a la opinión del médico responsable del paciente sobre la evolución general del paciente y sobre los resultados clínicos de la aplicación del protocolo en los pacientes de su centro.

Los criterios utilizados en la valoración son: la necesidad de cambio de la dosis del ARA-II incluido en la GFT durante los tres meses siguientes al IT y las variaciones en los valores medios de la TA anteriores y posteriores al IT.

Los valores de tensión arterial, anteriores y posteriores a la realización del IT, se comparan mediante la prueba t para datos apareados.

## RESULTADOS

### Protocolo de IT de ARA-II

El protocolo de IT de ARA-II consensuado y aprobado por la Comisión de Farmacia y Terapéutica se presenta en la figura 2 en forma de algoritmo para facilitar su aplica-

ción directa. El ARA-II incluido en la GFT Sociosanitaria Geriátrica de la Comunidad Valenciana es el losartán.

El protocolo tiene en cuenta la posible insuficiencia hepática del paciente debido a que el losartán sufre una importante metabolización hepática a través del citocromo p450, isoenzimas CYP2C9 y CYP3A4. El metabolito EXP-3174 tiene una potencia entre 10 y 40 veces mayor que losartán y parece ser el responsable principal del antagonismo de la angiotensina II (8,9). En este sentido, se recomienda una disminución de la dosis del 50% en pacientes con insuficiencia hepática (10). El resto de ARA-II, aunque irbesartán también es metabolizado por el isoenzima CYP2C9, no precisan de una disminución de la dosis en casos de insuficiencia hepática. Por otra parte, ningún ARA-II requiere un ajuste de la dosis en caso de insuficiencia renal (10,11-14).

Los seis ARA-II presentan unas características similares en cuanto al inicio de la acción que es aproximadamente de 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 (6).

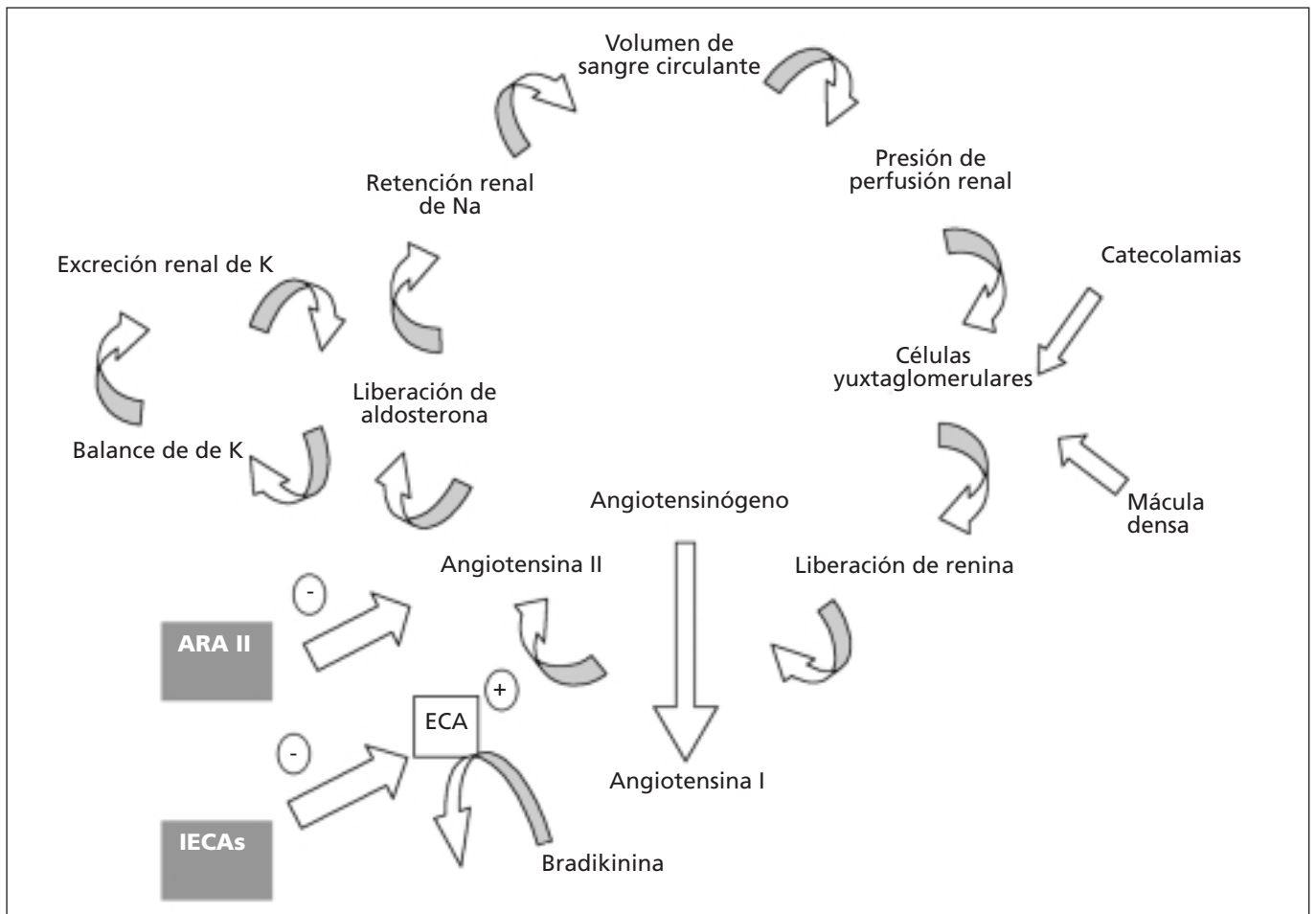


Fig. 1. Actividad de los ARA-II e IECA a nivel del sistema renina-angiotensina-aldosterona.

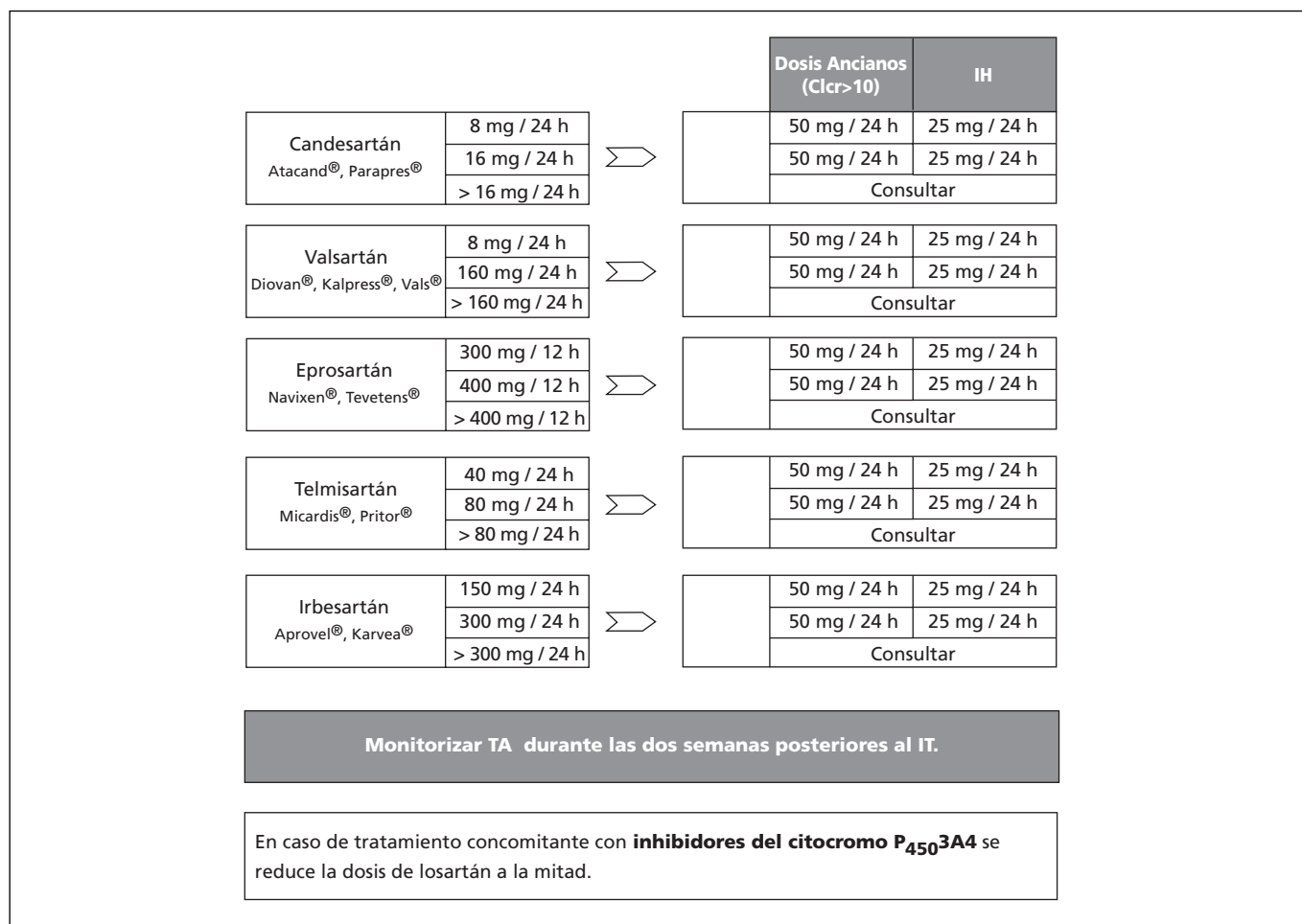


Fig. 2. Algoritmo de intercambio terapéutico de ARA-II.

Los distintos ARA-II presentan diferencias en cuanto a las características de la unión del fármaco con el receptor AT<sub>1</sub> de la angiotensina II. Así, candersartán, valsartán y telmisartán presentan un antagonismo no competitivo (10,11,15,16), 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 irbesartán y EXP-3174, el metabolito activo de losartán, aunque los datos parecen ser menos concluyentes a este respecto (15). Por el contrario, eprosartán y losartán presentan un antagonismo competitivo sobre el receptor AT<sub>1</sub> (9,17). 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.

Los estudios que comparan la eficacia en la reducción de la tensión arterial de los distintos fármacos 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, la posibilidad de establecer dosis equivalentes

entre ellos es limitada y debe hacerse siempre dentro de este contexto y teniéndolo siempre presente. En la tabla I se especifica un posible esquema de equivalencia de dosis. Para la realización del protocolo, dirigido a pacientes geriátricos, se adoptó la dosis de 50 mg/día de losartán como patrón del tratamiento con ARA-II. De esta forma, las dosis normales o más altas de cualquier ARA-II se sustituyen, en ausencia de insuficiencia hepática, por la misma dosis de 50 mg de losartán. A partir de esta dosis, si se considera necesario, se aumentaría la dosis de losartán a 100 mg al día repartidos en dos tomas.

### Valoración del protocolo de IT de ARA-II

En el estudio se han incluido 18 pacientes que suponen el 10% del total de los intercambios realizados y el 28% de los realizados sobre medicamentos con actividad a nivel de aparato cardiovascular. Los fármacos sustituidos han sido telmisartán (n=7), valsartán (n=4), candersartán (n=4) e irbesartán (n=3). Todos ellos se han sustituido por

**Tabla I.** Comparación entre los distintos ARA-II comercializados (6)

|                                      | <i>Losartán</i>            | <i>Valsartán</i> | <i>Irbesartán</i> | <i>Candersartán</i> | <i>Telmisartán</i> | <i>Eprosartán</i> |
|--------------------------------------|----------------------------|------------------|-------------------|---------------------|--------------------|-------------------|
| Ajuste dosis en IH                   | 50%                        | no               | no                | no                  | no                 | No                |
| Tiempo de inicio (h)                 | 2-3                        | 2                | 2                 | 2-4                 | 3                  | -                 |
| Tiempo efecto máx. (h)               | 6                          | 4-6              | 3-6               | 6-8                 | 3-9                | 3                 |
| D/R asintótica                       | 50                         | 80               | 300               | 32                  | 40-80              | -                 |
| Dosis equivalente (mg)               | 50                         | 80               | 150               | 8                   | 40                 | 300               |
| T/P (%)                              | 58-78                      | 69-76            | >60               | 80                  | 97                 | 67                |
| Interacciones con otros medicamentos | Rifampicina,<br>fluconazol |                  |                   |                     | Digoxina           |                   |

IH: insuficiencia hepática; D/R asintótica: relación dosis/respuesta máxima que se alcanza con una dosis única diaria; T/P: relación pico.

losartán 50 mg en dosis única diaria excepto en un caso en el que el paciente llevaba irbesartán 300 mg/día que se sustituyó por losartán 100 mg divididos en dos dosis diarias, (paciente 10) (Tabla II). En este caso concreto el protocolo no se aplicó tal y como está descrito, ya que la dosis a intercambiar habría sido de 50 mg/día.

El seguimiento clínico realizado se refleja en la tabla II en la que se muestran las tensiones arteriales medias alcanzadas antes y después del proceso de intercambio terapéutico. A su vez, se especifica si ha habido alguna modificación posterior en la dosis de losartán u otro cambio en el tratamiento antihipertensivo del paciente durante el periodo de observación.

Como puede observarse sólo en dos pacientes fue necesario aumentar la dosis de losartán. Al paciente 5 se le realizó el IT al ingreso en el centro y no se disponía de

historia clínica anterior. Tras el intercambio fue necesario aumentar la dosis de losartán a 100 mg repartidos en dos dosis diarias. Durante los 2-3 meses siguientes las tensiones arteriales bajaron pero seguían siendo muy variables hasta que se reestructuró el tratamiento completo y se le incorporó un diurético. De la misma forma ocurrió con el paciente 12, tras aumentar la dosis de losartán, 100 mg repartidos en dos dosis diarias, a los cuatro meses de realizado el IT, se precisó un cambio en el tratamiento procediéndose a asociar amlodipino.

Las tensiones arteriales previas y posteriores al IT no muestran diferencias significativas entre ellas al realizar la prueba de comparación de medias para datos apareados (Tabla III). En esta prueba no se ha tenido en cuenta los pacientes de los que no se dispone de los dos valores de tensión arterial (pacientes 5, 9, 16, 17 y 18).

**Tabla II.** Seguimiento clínico y farmacológico de los pacientes subsidiarios del protocolo de intercambio terapéutico de ARA-II

| <i>Paciente</i> | <i>Fármaco sust. (dosis)</i> | <i>Losartán (dosis)</i> | <i>TS1/TD1</i> | <i>TS2/TD2</i> | <i>Ajuste posterior de la dosis</i>    | <i>Modificaciones del tratamiento</i> |
|-----------------|------------------------------|-------------------------|----------------|----------------|--|---------------------------------------|
| 1               | T (40)                       | L (50)                  | 150/85         | 150/85         | no                                     | no                                    |
| 2               | T (40)                       | L (50)                  | 145/90         | 150/90         | no                                     | Diurético                             |
| 3               | T (40)                       | L (50)                  | 145/75         | 145/75         | no                                     | no                                    |
| 4               | T (40)                       | L (50)                  | 115/60         | 110/65         | no                                     | no                                    |
| 5               | T (40)                       | L (50)                  |                | 145/90         | L100                                   | Diurético <sup>1</sup>                |
| 6               | T (80)                       | L (50)                  | 160/75         | 140/60         | no                                     | no                                    |
| 7               | T (80)                       | L (50)                  | 130/70         | 130/65         | no                                     | no                                    |
| 8               | I (150)                      | L (50)                  | 145/80         | 140/75         | no                                     | no                                    |
| 9               | I (150)                      | L (50)                  | 135/80         |                | no                                     | no                                    |
| 10              | I (300)                      | L (100)                 | 160/100        | 140/80         | no                                     | no                                    |
| 11              | V (80)                       | L (50)                  | 125/60         | 125/60         | no                                     | no                                    |
| 12              | V (80)                       | L (50)                  | 100/80         | 150/80         | L100 (4 <sup>o</sup> mes) <sup>2</sup> | Antag. ca                             |
| 13              | V (80)                       | L (50)                  | 140/70         | 120/60         | no                                     | Beta bloq. <sup>3</sup>               |
| 14              | V (160)                      | L (50)                  | 170/95         | 175/90         | no                                     | no                                    |
| 15              | C (32)                       | L (50)                  | 145/80         | 150/80         | no                                     | no                                    |
| 16              | C (16)                       | L (50)                  |                |                | Susp. <sup>4</sup>                     | no                                    |
| 17              | C (16)                       | L (50)                  |                |                | no                                     | no                                    |
| 18              | C (16)                       | L (50)                  |                |                | no                                     | no                                    |

T: telmisartán; I: irbesartán; V: valsartán; C: candersartán; TS: tensión sistólica; TD: tensión diastólica; 1 y 2: previa y posterior al IT. <sup>1</sup>El diurético se añade pasados los tres meses posteriores al IT. <sup>2</sup>La dosis de losartán se aumenta a los 4 meses de realizado el IT. El antagonista del calcio (amlodipino) se añade al tratamiento 7 meses después. <sup>3</sup>Al mismo tiempo que se realiza el IT de ARA-II se realiza también un IT de betabloqueantes. En concreto se sustituye bisoprolol 10 mg por atenolol 100 mg. <sup>4</sup>El tratamiento con losartán se suspende dos meses después del IT. El paciente sigue sin tratamiento farmacológico de la hipertensión.

**Tabla III.** Comparación de los valores medios de la tensión arterial mediante la prueba t para datos apareados

| Par de valores | Diferencias por pares |                         |  | df | p     |
|----------------|-----------------------|-------------------------|--|----|-------|
|                | Media                 | IC 95% de la diferencia |  |    |       |
| TS1-TS2        | 1,15                  | -9,61 11,92             |  | 12 | 0,82  |
| TD1-TD2        | 3,85                  | -0,45 8,15              |  | 12 | 0,075 |

35. IC: intervalo de confianza; df: grados de libertad; p: significación estadística.

## DISCUSIÓN

El presente trabajo se enmarca dentro de una línea de trabajo de la CFT de los centros sociosanitarios de la Comunidad Valenciana que pretende protocolizar el IT en aquellos grupos que con más frecuencia precisan de su realización para facilitar y normalizar la adecuación de los tratamientos de los residentes/pacientes a la GFT vigente, en el momento de su ingreso o tras las consultas con el especialista.

El desarrollo del protocolo en el ámbito de la CFT aumenta el grado de normalización de los IT realizados y facilita, por tanto, el estudio y evaluación de esta actuación farmacéutica en el tratamiento del paciente. En este sentido, la CFT debe ser la garantía de su correcta aplicación y que ésta sea segura y efectiva para el paciente. A su vez, la evaluación periódica de los protocolos de IT desarrollados debe facilitar la actualización continuada de éstos, y servir al sistema de GFT como procedimiento de evaluación y selección de medicamentos que garanticen su uso racional.

Los ARA-II constituyen un grupo de medicamentos antihipertensivos que actúan, como los IECA, a nivel del sistema renina-angiotensina-aldosterona. En la actualidad tienen aprobada la indicación para el tratamiento de la hipertensión y la insuficiencia cardiaca, en el caso del losartán. También se está estudiando su posible utilización en el infarto de miocardio e infarto cerebral.

Respecto a las diferencias terapéuticas en el tratamiento de la hipertensión hay numerosos estudios que cuantifican la reducción de la tensión arterial que produce la utilización de los distintos ARA-II. Losartán, valsartán y telmisartán presentan curvas dosis-respuesta poco acentuadas (16, 18-23). El eprosartán también parece comportarse de este mismo modo aunque hay menos estudios a este respecto (24). Por el contrario, irbesartán y candersartán parecen producir unos efectos antihipertensivos más dependientes de la dosis (13, 25-27). En la tabla I se muestran las dosis de los ARA-II que alcanzan la respuesta máxima con la pauta de una dosis única diaria (D/R asintótica).

Actualmente los estudios disponibles no presentan evidencias de que las peculiaridades encontradas entre los distintos fármacos de este grupo se traduzcan en diferencias en la efectividad. A este respecto, un metaanálisis que incluía 43 ensayos clínicos (n=11.281 pacientes), controlados con placebo, concluía que los distintos fár-

macos de este grupo presentaban una efectividad similar en la disminución de la TA (28). Los estudios comparativos entre dos de ellos en pacientes con hipertensión moderada, demuestran disminuciones en la TA comparables aunque irbesartán, candersartán y telmisartán, parecen ser ligeramente más efectivos en las condiciones ensayadas (16). Así, en un estudio comparativo entre dos dosis de irbesartán, 300 mg y 150 mg, y losartán 100 mg, irbesartán 300 mg conseguía una reducción de 3 mmHg mayor y no se encontraban diferencias entre irbesartán 150 mg y losartán 100 mg (29). En otro estudio, candersartán 16 mg conseguía reducir en 3 y 7 mmHg más la tensión diastólica valle que losartán 50 mg y candersartán 8 mg (30). Estas diferencias no se apreciaban a nivel de las tensiones pico. En un estudio comparativo entre telmisartán 40 y 80 mg y losartán 50 mg, los dos grupos de telmisartán reducían la presión arterial diastólica en las últimas 6 horas del intervalo de 24 horas de forma más efectiva que losartán 50 mg (31).

A la vista de los resultados de estos trabajos, es necesario comentar que, en la mayoría de ellos, los autores consideran significativas diferencias de 2 mmHg para la valoración de la eficacia antihipertensiva aunque no estudian la repercusión clínica de esta diferencia. En este sentido, serían interesantes estudios a largo plazo que valoraran la importancia de estas diferencias en términos de reducción de morbilidad y mortalidad. Por tanto, a la hora de determinar dosis equivalentes entre los distintos fármacos ARA-II, se ha tenido en cuenta la magnitud de la capacidad de disminuir la tensión arterial obtenida en los estudios comentados.

Además, hay que tener en cuenta que si es importante la reducción de la TA, no menos importante parece que esta reducción sea equilibrada a lo largo de los intervalos entre dosis. Esta reducción sostenida se estima mediante el cálculo del índice T/P. Este índice se calcula dividiendo las disminuciones de la TA valle (al final del intervalo posológico) y pico (a las 3-6 horas de la administración) durante todo el intervalo. Si la relación es superior al 50% significa que la disminución de la TA valle observada es debida a que el fármaco mantiene actividad, y no es sólo un residuo de la disminución pico, y por tanto podría utilizarse una vez al día (32). En el caso concreto de los ARA-II, los seis fármacos comercializados hasta el momento presentan unos índices T/P superiores al 50% (Tabla I) (6).

En esta misma línea pueden enmarcarse los trabajos en los que se comparan distintas dosis y pautas de losartán. Así, parece claro que con una pauta de dosis única la efectividad máxima se alcanza con una dosis de 50 mg (Tabla I) y un aumento de la dosis no mejora la respuesta. En cambio, una dosis de 100 mg divididos en dos tomas si consigue disminuir en mayor medida la TA (33,34). En el resto de ARA-II no parece apreciarse esta diferencia en la efectividad en función de la duración del intervalo posológico.

Por tanto, teniendo en cuenta las características de la relación dosis/respuesta, en el desarrollo del protocolo se

decidió sustituir las dosis normales de todos los ARA-II por losartán 50 mg/día, y posteriormente, de acuerdo con el seguimiento de la TA realizado, disminuir, mantener o aumentar la dosis diaria a 100 mg repartidos en dos tomas.

Los pacientes del estudio presentan una gran heterogeneidad en cuanto a las patologías, sin embargo, este hecho refleja fielmente las características de este grupo de población. Además, el análisis estadístico realizado presenta limitaciones que no permiten extrapolar los resultados obtenidos al conjunto de la población como son el reducido número de pacientes (n=13), la falta de datos en algunos de ellos y la variabilidad asociada a la medida de la tensión arterial. Sin embargo, el seguimiento del paciente realizado permite valorar como adecuado el protocolo propuesto. Los cambios observados en la tensión arterial son mínimos, en concordancia con que sólo fuera necesario modificar la dosis de losartán en un paciente durante los tres meses posteriores al IT (Tabla II).

Las descompensaciones ocurridas en la tensión arterial podrían deberse más a que el paciente necesitaba un reajuste global del tratamiento que al proceso de IT. El paciente 12 es el único que presenta un aumento considerable respecto a la tensión anterior al IT (Tabla II) (Fig. 3). En este caso sólo se disponía de un único valor de TA previo y, por tanto, no presenta excesivo valor en cuanto no disponemos de información sobre los valores normales que pudiera presentar el paciente. La escasa respuesta al losartán no se resolvió aumentando la dosis a 100 mg divididos en dos tomas y fue necesaria una reestructuración del tratamiento (Tabla II).

Este mismo problema apareció en el paciente 5. A pesar de no disponer de TA previas cuando el paciente estaba en tratamiento único con telmisartán 40 mg, la TA no estaba bien controlada con losartán 50 mg. La administración cada 12 horas resolvió en parte el problema

pero fue necesario un replanteamiento del mismo que resultó en la asociación de un diurético y la reducción del losartán a 50 mg al día.

En este sentido, la aplicación del protocolo de IT presupone que la tensión arterial del paciente está controlada y sólo precisa intercambiar medicamentos equivalentes a las dosis equivalentes. Por tanto, la adecuación del tratamiento global de la hipertensión a las características del paciente y su situación clínica, si bien puede ser una actividad que surge al realizar el seguimiento del paciente, no es motivo de discusión en este artículo.

La ligera reducción que parece existir en las tensiones arteriales, especialmente en la diastólica, puede ser debida a que el proceso de IT coincide con el inicio de la dispensación de la medicación mediante un sistema de dosis unitarias, lo que puede contribuir a una mayor eficiencia terapéutica, mejorando el grado de cumplimiento, y no a una mayor efectividad del losartán respecto del resto de ARA-II.

**CONCLUSIONES**

El IT es un proceso básico en el funcionamiento del sistema de GFT. La CFT es el órgano que debe consensuar los términos en los que éste debe realizarse y contribuye a una mayor implicación de los profesionales sanitarios responsables del tratamiento del paciente. La inclusión del seguimiento del paciente en un protocolo de IT permite la valoración continua de la calidad con la que se realiza este proceso. Así, el protocolo de intercambio de ARA-II, propuesto en este trabajo para el ámbito de la población anciana institucionalizada, se muestra eficaz en el mantenimiento de la actividad antihipertensiva.

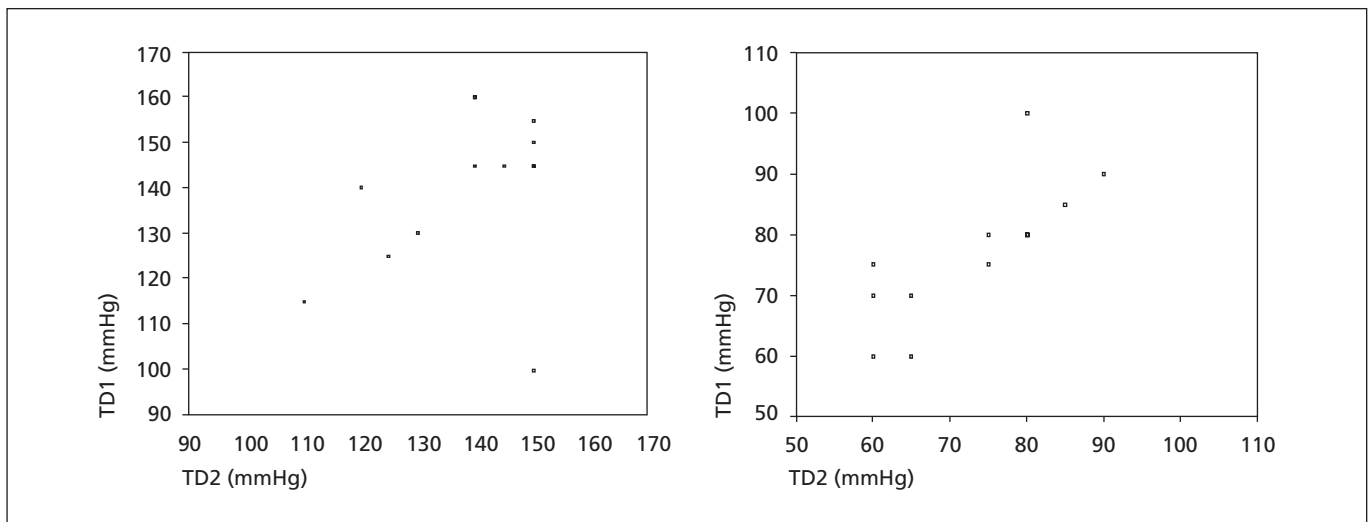


Fig. 3. Relación entre las tensiones arteriales antes y después del intercambio terapéutico.

## Bibliografía

1. American Society of Hospital Pharmacists. ASHP guidelines on formulary system management. *Am J Hosp Pharm* 1992; 49: 648-52.
2. Joint National Committee. The sixth report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Arch Intern Med* 1997; 157: 2413-46.
3. American Society of Health-System Pharmacists. ASHP therapeutic position statement on optimizing treatment of hypertension. *Am J Health-Syst Pharm* 2000; 57: 162-73.
4. Giles TD, Sander GE. Beyond the usual strategies for blood pressure reduction: therapeutic considerations and combination therapies. *J Clin Hypertens* 2001; 3: 346-53.
5. Burnier M, Brunner HR. Angiotensin II receptor antagonists. *Lancet* 2000; 355: 637-45.
6. Song JC, White M. Pharmacologic, pharmacokinetic, and therapeutic differences among Angiotensin II receptor antagonists. *Pharmacotherapy* 2000; 20 (2): 130-39.
7. Rodgers JE, Patterson JH. Angiotensin II-receptor blockers: clinical relevance and therapeutic role. *Am J Health-Syst Pharm* 58: 671-83.
8. Schaefer KL, Porter JA. Angiotensin II receptor antagonists: the prototype losartan. *Ann Pharmacother* 1996; 30: 625-36.
9. Goa KL, Wagstaff AJ. Losartan potassium: a review of its pharmacology, clinical efficacy, and tolerability in the management of hypertension. *Drugs* 1996; 51: 820-45.
10. Csajka C, Buclin T, Brunner HR, et al. Pharmacokinetic-pharmacodynamic profile of angiotensin II receptor antagonists. *Clin Pharmacokinet* 1997; 32: 1-29.
11. McClellan KJ, Goa KL. Candesartan cilexetil: a review of its use in essential hypertension. *Drugs* 1998; 56: 847-69.
12. Markham A, Goa KL. Valsartan: a review of its pharmacology and therapeutic use in essential hypertension. *Drugs* 1997; 54: 299-311.
13. Gillis JC, Markham A. Irbesartan: a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic use in the management of hypertension. *Drugs* 1997; 54: 885-902.
14. Bottorff MB, Tenero DM. Pharmacokinetics of eprosartan in healthy subjects, patients with hypertension, and special populations. *Pharmacotherapy* 1999; 19 (4 pt 2): 73S-8.
15. Morsing P, Adler G, Brandt-Eliasson U, et al. Mechanistic differences of various AT1-receptor blockers in isolated vessels of different origin. *Hypertension* 1999; 33: 1406-13.
16. Neutel JM, Smith DHG. Dose response and antihypertensive efficacy of the AT1 receptor antagonist telmisartan in patients with mild to moderate hypertension. *Adv Ther* 1998; 15: 206-17.
17. Mazzolai L, Maillard M, Rossat J, et al. Angiotensin II receptor blockade in normotensive subjects: a direct comparison of three AT1 receptor antagonists. *Hypertension* 1999; 33: 850-5.
18. Dahlof B, Keller SE, Makris L, et al. Efficacy and tolerability of losartan potassium and atenolol in patients with mild to moderate essential hypertension. *Am J Hypertens* 1995; 8: 578-83.
19. Gradman AH, Arcuri KE, Goldberg AI, et al. A randomized, placebo-controlled, double-blind, parallel study of various doses of losartan potassium compared with enalapril maleate in patients with essential hypertension. *Hypertension* 1995; 25: 1345-50.
20. Byyny RL. Losartan potassium lowers blood pressure measured by ambulatory blood pressure monitoring. *J Hypertens* 1995; 13 (Supl. 1): S29-33.
21. Pool JL, Glazer R, Chiang YT, et al. Dose-response efficacy of valsartan, a new angiotensin II receptor blocker. *J Hum Hypertens* 1999; 13: 275-81.
22. Oparil S, Dyke S, Freeman H, et al. The efficacy and safety of valsartan compared with placebo in the treatment of patients with essential hypertension. *Clin Ther* 1996; 18: 797-810.
23. Smith DHG, Neutel JM, Morgenstern P. Once-daily telmisartan compared with enalapril in the treatment of hypertension. *Adv Ther* 1998; 15: 229-40.
24. Weber M. Clinical efficacy of eprosartan. *Pharmacotherapy* 1999; 19 (4 pt 2): 95S-101.
25. Reif M, White WB, Fagan TC, et al. Effects of candesartan cilexetil in patients with systemic hypertension. *Am J Cardiol* 1998; 82: 961-5.
26. Pool JL, Guthrie RM, Littlejohn TW III, et al. Dose-related antihypertensive effects of irbesartan in patients with mild-to-moderate hypertension. *Am J Hypertens* 1998; 11: 462-70.
27. Reeves RA, Lin CS, Kassler-Taub K, et al. Dose-related efficacy of irbesartan for hypertension: an integrated analysis. *Hypertension* 1998; 31: 1311-16.
28. Colin PR, Spence JD, Williams B, Ribeiro AB, Saito I, Benedict C, et al. Angiotensin II antagonists for hypertension: are there differences in efficacy? *Am J Hypertens* 2000; 13: 418-26.
29. Kassler-Taub K, Littlejohn T, Elliott W, et al. Comparative efficacy of two angiotensin II receptor antagonists, irbesartan and losartan, in mild-to-moderate hypertension. *Am J Hypertens* 1998; 11: 445-53.
30. Andersson OK, Neldham S. The antihypertensive effect and tolerability of candesartan cilexetil, a new generation angiotensin II antagonist, in comparison with losartan. *Blood Press* 1998; 7: 53-9.
31. McClellan KJ, Markham A. Telmisartan. *Drugs* 1998; 56: 1039-44.
32. White CM. Pharmacologic, pharmacokinetic, and therapeutic differences among ACE inhibitors. *Pharmacotherapy* 1998; 18: 588-99.
33. Byyny RL. Losartan potassium lowers blood pressure measured by ambulatory blood pressure monitoring. *J Hypertens* 1995; 13 (Supl. 1): S29-33.
34. Ikeda LS, Harm SC, Arcuri KE, et al. Comparative antihypertensive effects of losartan 50 mg and losartan 50 mg titrated to 100 mg in patients with essential hypertension. *Blood Press* 1997; 6: 35-43.