



BOLETIN DE INFORMACION FARMACOTERAPEUTICA

*Comisiones de Uso Racional del Medicamento de las Gerencias
de Atención Primaria de Cartagena, Lorca y Murcia*

VOL. I

N.º 3

AÑO 1998

JULIO-SEPTIEMBRE

SUMARIO:

ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES DE LA ANGIOTENSINA II

Pág. 1

INTERACCIONES DE LAS QUINOLONAS CON ANTIÁCIDOS
ALUMÍNICO-MAGNÉSICOS

Pág. 5

ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES DE LA ANGIOTENSINA II

En este boletín trataremos los aspectos farmacológicos, de eficacia clínica y tolerancia de una nueva familia de fármacos, los antagonistas de los receptores AT1 de la angiotensina II (antiAT1), introducidos en terapéutica para uso clínico en el tratamiento de la hipertensión.

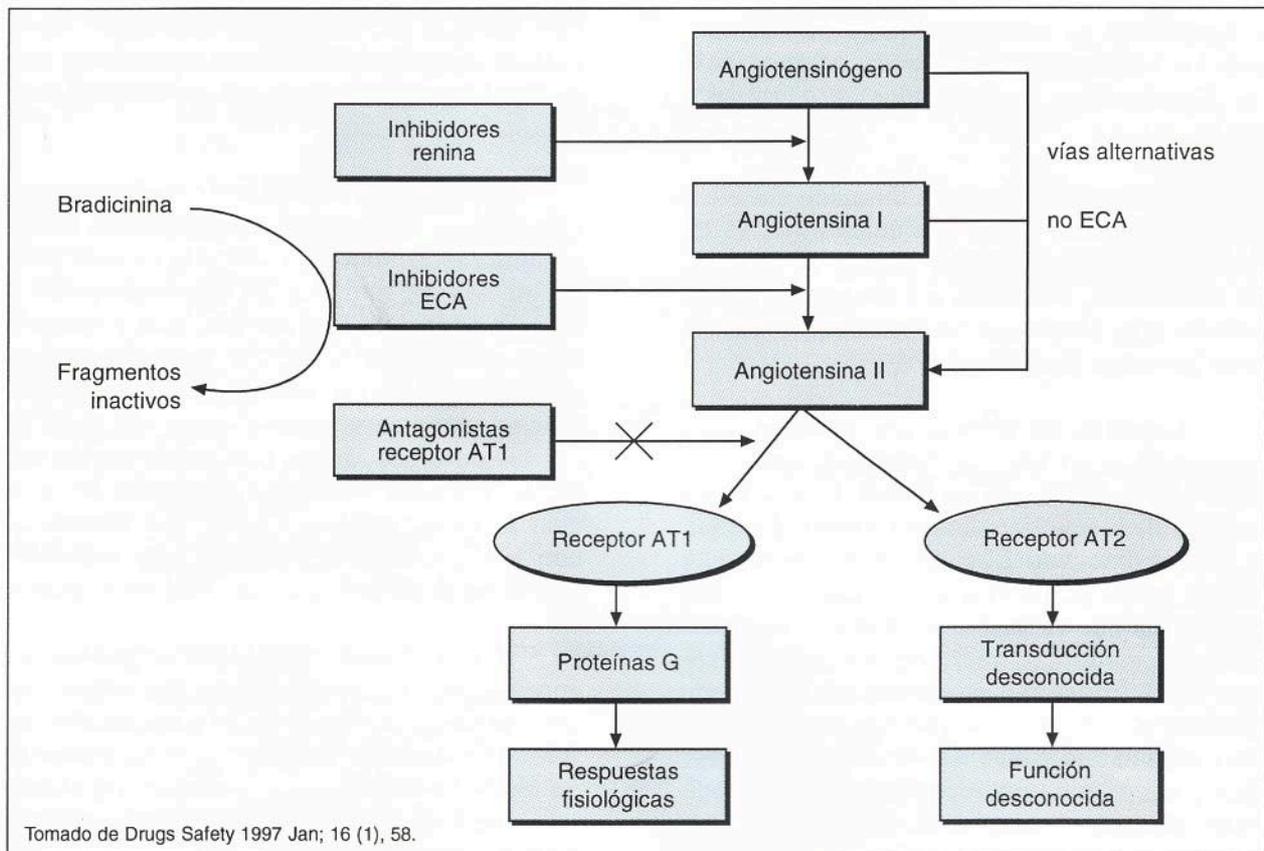
Losartán es el primero de estos fármacos comercializado en España (a finales de 1995), a éste han seguido Valsartán, Irbesartán y Candesartán, y con toda probabilidad continuará la comercialización de nuevos principios activos de esta familia, de los cuales habrá que valorar la aportación real sobre los fármacos ya existentes.

MECANISMOS DE ACCIÓN

Los antiAT1 actúan a nivel de Sistema Renina Angiotensina (SRA) bloqueando de forma selectiva y competitiva los receptores AT1 de la angiotensina II. En el cuadro I se esquematiza el SRA. Este mecanismo de acción es novedoso ya que supone un nuevo lugar de acción para el bloqueo del SRA, que presenta diferencias con el bloqueo a nivel de Enzima Convertidora de Angiotensina (ECA).

Los inhibidores de la ECA (IECAs), además de inhibir la formación de angiotensina II, inhiben la degradación de bradicinina (inhibiendo la cinasa II que es una enzima muy

Cuadro I. SRA. Puntos de potencial intervención terapéutica.



similar a la ECA), esto por una parte parece potenciar el efecto antihipertensivo de IECAs ya que la bradicinina que no se degrada estimula la formación de prostaglandinas y óxido nítrico, y por otra parte el acúmulo de bradicinina es responsable del efecto secundario más frecuente (no el más grave) de los IECAs: la tos.

La angiotensina II es el componente más activo del SRA y la mayoría de sus efectos fisiológicos se producen a través de sus receptores AT1, afectando a riñón, corazón, arterias, sistema nervioso central y periférico y glándulas adrenales. En términos generales hay una vasoconstricción, y un aumento de la retención de sodio y agua, esto y otros efectos llevan a un aumento del gasto cardíaco y de la resistencia vascular periférica, cuya combinación se traduce en un aumento de la presión arterial.

FARMACOCINÉTICA

La absorción oral de Losartán, Irbesartán y Candesartán no se modifica con la toma de alimentos, la absorción de Valsartán se enlentece si se administra junto con alimentos. La biodisponibilidad oscila entre el 14% de Candesartán (comprimidos) y el 60-80% de Irbesartán.

En todos los casos la duración del efecto antihipertensivo tras una única dosis es de al menos 24 horas, bien debido al fármaco (Candesartán, Valsartán e Irbesartán), o bien debido a la presencia de metabolitos activos más potentes (Losartán).

Losartán se elimina por orina un 35% inalterado y un 6% su metabolito activo, el 60% es eliminado con las heces. En pacientes con insuficiencia hepática los niveles plasmáticos máximos de Losartán y su metabolito activo están aumentados 5 y 1,5 veces respectivamente. Valsartán se elimina mayoritariamente inalterado por heces (83%) y por orina (13%). Irbesartán se metaboliza en hígado (citocromo P450) a metabolitos inactivos que son eliminados mayoritariamente por heces (sus parámetros farmacocinéticos no se modifican en insuficiencia renal o hepática moderada). Candesartán se elimina inalterado por

heces (56%) y orina (26%), un 17% se metaboliza a nivel hepático con formación de metabolitos inactivos, en insuficiencia renal grave la semivida plasmática aumenta al doble.

EFICACIA CLÍNICA

Existen numerosos ensayos clínicos publicados con Losartán y Valsartán, y en menor medida con el resto de fármacos de la familia, no obstante la mayor parte de estos ensayos son de corta duración (8, 12 semanas) y van encaminados a demostrar su eficacia antihipertensiva y su perfil de seguridad, bien solos o frente a otros antihipertensivos.

Aunque actualmente la única indicación autorizada en nuestro país para estos fármacos es el tratamiento de la hipertensión, existen ensayos que muestran su potencial utilización en insuficiencia cardíaca y en nefropatía diabética.

En el momento actual no se dispone de estudios que permitan conocer su perfil de seguridad a largo plazo. Los resultados muestran eficacia en cuanto a disminución de la presión arterial, no obstante, no existen aún ensayos que demuestren reducción de la morbimortalidad cardiovascular.

En la tabla I se presentan distintos ensayos clínicos de Losartán frente a otros antihipertensivos, en todos los casos la eficacia clínica medida en términos de disminución de la presión arterial en hipertensión leve y moderada es comparable con IECAs, betabloqueantes, clacioantagonistas e hidroclorotiazida. Las diferencias se establecen en función del perfil de efectos adversos: menor producción de tos con IECAs y menos incidencia de edema en relación a antagonistas del calcio. La asociación con hidroclorotiazida muestra una reducción aditiva de la presión arterial y es bien tolerada.

Los estudios comparativos publicados con Valsartán son similares, así como sus conclusiones. En un estudio comparativo de Valsartán frente a Losartán de ocho semanas de duración no existen diferencias significativas en la reducción de la presión arterial entre ambos fármacos.

Tabla 1. EFICACIA DE LOSARTÁN EN EL TRATAMIENTO DE LA HIPERTENSIÓN

Estudios comparativos con IECAS

Losartán vs enalapril

526 pacientes / leve a moderada HTA / LOS=ENA>PLA

Hypertensión 1995 Jun; 25: 1345-50

75 pacientes / HTA severa / 12 semanas tto / (se dobla la dosis a 2 semanas cuando PAD > 90 mm Hg) / 4ª semana LOS 52% resp. y ENA 72% resp. a la 12 semana la mayoría de los pacientes de ambos grupos han necesitado la inclusión de otros antihipertensivos en el tto.

J Hypertens 1996 Feb; 14:2, 263-70.

Losartán vs lisinopril (incidencia de tos)

84 pac. ancianos con HTA no fumadores con antecedentes de tos por IECAs máx. 10 semanas tto / incidencias tos: LOS 18%, LIS 97%.

J Clin Pharmacol, 1997 mar, 37:3, 253-7.

Estudios comparativos con Beta-bloqueantes

Losartán vs atenolol

198 pacientes / leve a moderada HTA / LOS 50 mg c/24 vs ATE 50 mg c/24

a 6 semanas hay que doblar dosis en 63% LOS y en 56% ATE

a 6 y 12 semanas eficacia LOS=ATE

Am J Hipertens 1995; 13 Suppl, 1:S35-41

Estudios comparativos con Calcioantagonistas

Losartán vs felodipino

132 pacientes ancianos / leve a moderada HTA / a 6 semanas 62% hay que doblar dosis con LOS (50 a 100 mg) y 51% con FEL (5 a 10 mg).

J Hum Hypertens 1995 sep; 9:765-71

Losartán vs amlodipino

190 pacientes con HTA LOS ± HCTZ o AML ± HCTZ / eficacia antihipertensiva: 68%

LOS y 71% AML / Efectos adversos LOS 13% AML 27%

Edema LOS 1% AML 11%

Clin Ther, 1996 Jul, 18:4, 608-25

Losartán vs nifedipino GITS

223 pacientes con HTA LOS ± HCTZ o NIF ± HCTZ / eficacia antihipertensiva: 74% LOS y 68% NIF

Edema LOS 4% NIF 15%

Clin Ther, 1996 May, 18:3, 411-28

Estudios comparativos con diuréticos tiazídicos

Losartán vs hidroclorotiazida

604 pacientes / HTA / LOS 50 mg + HCLTZ 12,5 mg > LOS 50 mg

la reducción es aditiva y es bien tolerado

Arch Intern Med, 1996 Feb, 156:3, 278-85

EFFECTOS ADVERSOS

El 2-3% de los pacientes tratados con Losartán suspenden el medicamento a causa de los efectos adversos. Los más frecuentes son cefaleas (10-15%), mareos (3-5%), astenia (3-4%), insomnio (1-2%), tos (3-4%), manifestaciones gastrointestinales: dolor abdominal, diarrea, náuseas, dispepsia (1-2,5%), edema, palpitaciones, taquicardia (1-2%), mialgia, calambres musculares (1-2%), y faringitis y congestión nasal (1-1,5%). Se establecen diferencias con el perfil de efectos adversos de IECAs, éstos producen significativamente más tos (8-9%) que Losartán. No se ha descrito hasta el momento edema angioneurótico asociado a Losartán.

La incidencia de efectos adversos en pacientes tratados con Valsartán es igual que Losartán y muy similar a placebo, destacan cefalea (9,8%) y mareos (3,6%). Irbesartán y Candesartán muestran también un perfil de efectos adversos similar a placebo.

EVALUACIÓN ECONÓMICA

En la tabla siguiente se recogen las dosis medias de mantenimiento en hipertensión esencial leve y moderada de los antagonistas de los receptores de la angiotensina II y de los fármacos que aparecen en los ensayos clínicos comparativos con sus correspondientes costes/tratamiento/día.

FÁRMACO	DÓSIS/DÍA	COSTE/DÍA
LOSARTÁN	50 mg	167
VALSARTÁN	80 mg	167
IRBESARTÁN	150 mg	167
CANDESARTÁN	8 mg	168
ENALAPRIL	20 mg	82-124
CAPTOPRIL	75 mg	110-155
FOSINOPRIL	20 mg	144
LISINOPRIL	20 mg	102-127
AMLODIPINO	5 mg	102
NIFEDIPINO OROS	30 mg	96

CONCLUSIONES

Los antagonistas de los receptores AT1 de la angiotensina II son fármacos relativamente nuevos efectivos para el control de la presión arterial y con un perfil de efectos secundarios favorable. Sin embargo aún no existen estudios clínicos a gran escala sobre la disminución de la morbi-mortalidad cardiovascular en pacientes hipertensos, por lo que no son fármacos de primera elección en pacientes hipertensos. Su uso debería reservarse a pacientes que no toleren o no respondan a diuréticos tiazídicos y/o betabloqueantes y para quienes los IECAs produzcan tos inaceptable, angioedema o urticaria.

BIBLIOGRAFÍA

– Burrell L.M. "A risk-benefit assessment of Losartan Potassium in the treatment of hypertension". *Drug Safety* 1997 Jan, 16(1), 56-55.

– Markham, A., Goa K.L. "A review of its pharmacology and therapeutic use in essential hypertension". *Drug* 1997 Aug. 54(2), 299-311.

– Fortuño, M.A. y cols. "Bases fisiológicas y farmacológicas de los antagonistas de los receptores de angiotensina: fisiología y mecanismos celulares de acción del sistema Renina-Angiotensina (I, II y III)". *Salud Rural* nº 2, 3 y 4, 1998.

– Base de Datos del Medicamento. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos.

INTERACCIONES DE LAS QUINOLONAS CON ANTIÁCIDOS ALUMÍNICO-MAGNÉSICOS

EFFECTO PREVISIBLE

La administración conjunta por vía oral de antiácidos alumínico-magnésicos con derivados quinolónicos, puede dar lugar a una importante reducción de la absorción de la quinolona, con lo que se corre el riesgo de la pérdida de la eficacia antiinfecciosa.

MECANISMO DE ACCIÓN

La estructura quinolónica puede formar quelatos, de carácter insoluble y por tanto no absorbibles en el intestino, con átomos de magnesio y aluminio.

IMPORTANCIA CLÍNICA

Se pueden llegar a producir reducciones de la absorción de tal magnitud que podría llegar a anularse el efecto bacteri-

da sistémico de las quinolonas. La interacción puede ser evitada **separando 2 ó 3 horas la administración oral de ambos fármacos.**

ESTUDIOS CLÍNICOS

En los distintos estudios realizados en los que se administran distintas quinolonas (ofloxacino, ciprofloxacino, pefloxacino) junto a antiácidos alumínico-magnésicos, se observan reducciones en la biodisponibilidad de las quinolonas que oscilan entre el 50-90%.

OBSERVACIONES

Puesto que el **sucralfato** (antiulceroso protector de la mucosa digestiva) posee en su molécula un alto contenido en aluminio, es extrapolable a este fármaco dicho tipo de interacción.

El Boletín Informativo de Medicamentos es una publicación dirigida y abierta a los profesionales sanitarios de Atención Primaria de la Comunidad Autónoma de Murcia, cuyo único objetivo es proporcionar información objetiva y contrastada sobre medicamentos, bajo la supervisión de las Comisiones del Uso Racional del Medicamento. Cualquier profesional interesado en enviar su correspondencia, trabajos y/o sugerencias, puede dirigirse a:

Unidad de Farmacia: CARTAGENA

Secretaría de la Comisión de Uso Racional del Medicamento
Gerencia de Atención Primaria - CARTAGENA
Telf. 968 50 68 85 - Ext.: 233
C/. Cabrera, s/n.
30203 CARTAGENA

Unidad de Farmacia: LORCA

Secretaría de la Comisión de Uso Racional del Medicamento
Gerencia de Atención Primaria - LORCA
Telf. 968 46 89 00
C/. Floridablanca, 1
30800 LORCA

Unidad de Farmacia: MURCIA

Secretaría de la Comisión de Uso Racional del Medicamento
Gerencia de Atención Primaria - MURCIA
Telf. 968 39 48 06
C/. Escultor Sánchez Lozano, nº 7, 2ª planta
30005 MURCIA