



EQUIVALENTES TERAPÉUTICOS: SU APLICACIÓN EN ATENCIÓN PRIMARIA DE LA SALUD (SEGUNDA PARTE)

En este número:

- ❑ INTRODUCCIÓN
- ❑ EQUIVALENTES TERAPÉUTICOS DE LOS INHIBIDORES DE LA ANGIOTENSINA CONVERTASA (IECAs) VIA ORAL
- ❑ EQUIVALENTES TERAPÉUTICOS DE LOS BLOQUEANTES DEL RECEPTOR AT1 DE LA ANGIOTENSINA II (ARA II)
- ❑ EQUIVALENTES TERAPÉUTICOS DE LOS ANTAGONISTAS DEL CALCIO DIHIDROPIRIDÍNICOS

INTRODUCCIÓN

En el número anterior se expuso el concepto de fármaco equivalente terapéutico. Recordar que dos fármacos son considerados equivalentes terapéuticos, cuando usados a dosis equipotentes tienen igual eficacia y un perfil de efectos adversos similares⁽¹⁾.

Asimismo, se exponía que la sustitución de un fármaco por otro considerado equivalente terapéutico o mejor alternativa terapéutica, en base a un protocolo previamente establecido y aceptado, era lo que se entendía por intercambio terapéutico⁽¹⁾.

También se exponían las diferencias inherentes del proceso de intercambio terapéutico entre Atención Primaria y Atención Hospitalaria. Incluso se comentaba si el acto médico de cambiar la prescripción de un fármaco por otro considerado equivalente terapéutico, se debería considerar conceptualmente como un intercambio terapéutico previo a la prescripción o si se debería llamar de otra manera.

Hechas estas consideraciones, se comenzó hablando de la equivalencia terapéutica en el grupo de los beta-bloqueantes. En este número se continuará hablando de fármacos pertenecientes al grupo de acción cardiovascular, utilizados para el tratamiento de la hipertensión y de otras afecciones cardíacas. En concreto se hablará de la equivalencia terapéutica en los grupos de fármacos bloqueantes del sistema renina angiotensina (inhibidores de la angiotensina convertasa -IECAs- y bloqueantes de los receptores de la angiotensina II -ARAII-), así como de los antagonistas del calcio dihidropiridínicos.

EQUIVALENTES TERAPÉUTICOS DE LOS INHIBIDORES DE LA ANGIOTENSINA CONVERTASA (IECAs) VIA ORAL

Conocidos como "prilos", actúan inhibiendo a la enzima convertidora de angiotensina I en angiotensina II. Son una buena elección en el tratamiento de la hipertensión arterial (HTA) renal y vasculorrenal. También han demostrado su eficacia en el tratamiento de procesos relacionados con la HTA tales como: insuficiencia cardíaca, disfunción del ventrículo izquierdo (VI), en el posinfarto de miocardio, en la nefropatía diabética y no diabética, en la hipertrofia del VI, en aterosclerosis carotídea, en la proteinuria/oligoalbuminuria, en la fibrilación auricular y en el

síndrome metabólico^(2;3). No se deben usar en caso de estenosis bilateral de la arteria renal. Su principal efecto secundario es la tos (1-5%). Debe evitarse su uso en mujeres embarazadas o con posibilidad de gestación⁽²⁾.

En España hay comercializados un amplio abanico de principios dentro de este grupo: benazepril, captopril, cilazapril, delapril, enalapril, espirapril, fosinopril, imidapril, lisinopril, perindopril, quinapril, ramipril, trandolapril y zofenopril. De todos ellos, los únicos incluidos en la Guía Farmacoterapéutica del Servicio Murciano de Salud⁽⁴⁾ son el captopril y el enalapril (en negrita en la tabla 1).

Todos los IECAs, a excepción del captopril, tienen la ventaja de la administración única diaria, debido a sus características farmacocinéticas. El captopril precisa de dos a tres administraciones diarias, pero tiene la ventaja de un inicio de acción más rápido lo que hace que sea de elección en urgencias hipertensivas⁽²⁾. En la tabla 1 se reflejan las características principales de los IECAs.

Fármaco	Duración de la acción	Dosis (mg/día)	Nº tomas diarias	INDICACIONES AUTORIZADAS				
				HTA	IC	MPI	NPD	IRC
Benazepril*	Media	5-80	1-2	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>			<input checked="" type="checkbox"/>
Captopril	Corta	25-100	2-3	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Cilazapril	Media	1-5	1	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>			
Delapril	Media	15-30	2	<input checked="" type="checkbox"/>				
Enalapril*	Media	2,5-10	2	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>			
Espirapril	Media	3-6	1	<input checked="" type="checkbox"/>				
Fosinopril*	Larga	10-40	1-2	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>			
Imidapril	Larga	10-20	1	<input checked="" type="checkbox"/>				
Lisinopril	Larga	5-40	1	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Perindopril*	Larga	2-8	1	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>			
Quinapril*	Media	5-40	1-2	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>			
Ramipril	Larga	1,25-10	2	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>		<input checked="" type="checkbox"/>	
Trandolapril*	Larga	1-8	1	<input checked="" type="checkbox"/>		<input checked="" type="checkbox"/>		
Zofenopril*	Media	30-60	1	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>			

Tabla 1. Características de los IECAs⁽²⁾. HTA (hipertensión arterial), IC (insuficiencia cardíaca), MPI (prevención de la mortalidad posinfarto), NPD (nefropatía diabética), IRC (insuficiencia renal crónica).

Existe bibliografía comparativa de unos IECAs frente a otros, que ha dado lugar al establecimiento de las correspondencias entre las dosis de cada uno de ellos, a la hora de realizar un intercambio terapéutico. Si bien, la mayor parte de las veces, la equivalencia terapéutica se ha establecido de manera indirecta utilizando un comparador común (normalmente enalapril y/o captopril). En la tabla 2 se recogen las equivalencias de dosis entre los diferentes IECAs comercializados en España para el tratamiento de la hipertensión y de otras patologías. Aunque la mayoría de las guías de intercambio terapéutico consultadas coinciden en las equivalencias mostradas, en algunos casos, la Comisión de Farmacia y Terapéutica de cada centro hospitalario ha establecido criterios de sustitución diferentes⁽⁵⁻⁸⁾.

EQUIVALENTES TERAPÉUTICOS DE LOS BLOQUEANTES DEL RECEPTOR AT1 DE LA ANGIOTENSINA II (ARA II)

Los ARA II son actualmente el penúltimo grupo terapéutico incluido en la terapia antihipertensiva. Son antagonistas específicos y selectivos de los receptores AT1 de la angiotensina II, inhibiendo los efectos mediados por este receptor (vasoconstricción, secreción de aldosterona y retención renal de sodio)⁽⁹⁾. Su eficacia es similar a la de otros antihipertensivos, con la diferencia de que no incrementan los niveles de bradicinina, por lo que no producen tos seca como efecto adverso (observado en los IECAs) y raramente se han asociado a episodios de angioedema⁽¹⁰⁾.

Los principios activos comercializados, actualmente, en España son: candesartán, eprosartán, irbesartán, losartán, olmesartán, telmisartán y valsartán. No existen diferencias en eficacia, clínicamente importantes entre ellos, por lo que las ventajas de unos frente a otros surge ante pacientes con insuficiencia hepática, donde es preferible utilizar aquellos que no sufren activación hepática (eprosartán y valsartán). Otra ventaja puede ser, la de aquellos que sólo precisan una única administración diaria⁽²⁾. En la tabla 3^(2;11) se reflejan las indicaciones aprobadas por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) para cada uno de estos fármacos y en la 4 las dosificaciones de cada uno de los ARA II según las indicaciones autorizadas^(2;11). Finalmente, en la tabla 5⁽¹¹⁾ se reflejan las dosis equivalentes para cada uno de los ARA II.

	Captoprilo	Enalaprilo	Benazepril	Cilazapril	Delapril	Espirapril	Fosinopril	Imidapril	Lisinopril	Perindopril	Quinapril	Trandolapril	Ramipril
HIPTERTENSIÓN ARTERIAL													
Dosis	12,5 mg / 8 h	5 mg / 24 h	5 mg / 24 h	1,25 mg / 24 h		3 mg / 24 h	5 mg / 24 h	5 mg / 24 h	5 mg / 24 h	2 mg / 24 h	5 mg / 24 h	1 mg / 24 h	2,5 mg / 24 h
	25 mg / 8 h	10 mg / 24h	10 mg / 24 h	2,5 mg / 24 h	15 mg / 12 h	6 mg / 24 h	10 mg / 24h	10 mg / 24 h	10 mg / 24h	4 mg / 24 h	10 mg / 24 h	2 mg / 24 h	5 mg / 24 h
	25-50 mg / 8 h	20 mg / 24h	20 mg / 24 h	5 mg / 24 h	30 mg / 12 h	6 mg / 24 h	20 mg / 24 h	20 mg / 24 h	20 mg / 24h	8 mg / 24 h	20 mg / 24 h	4 mg / 24 h	10 mg / 24 h
		40 mg / 24 h	40 mg / 24 h		60 mg / 12 h		40 mg / 24 h		40 mg / 24 h	16 mg / 24 h	40 mg / 24 h	8 mg / 24 h	
INSUFICIENCIA CARDÍACA													
Dosis inicial	6,25-12,5 mg / 8 h	2,5 mg / 24 h	2,5 mg / 24 h	0,5 mg / 24 h			10 mg / 24 h		2,5 mg / 24h	2 mg / 24 h	10 mg / 24 h		
Dosis mantenimiento	25-50 mg / 8 h	10-20 mg / 24 h	5-20 mg / 24 h	1-2,5 mg / 24 h			10-40 mg / 24 h		5-20 mg / 24 h	4 mg / 24 h	20-40 mg / 24h		
Dosis máxima	450 mg / 24 h		20 mg / 24 h	5 mg / 24 h			40 mg / 24 h						
POST – INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO													
Dosis inicial	6,25 mg / 24 h								5 mg / 24 h				2,5 mg / 12 h
Dosis mantenimiento	12,5-25 / 8 h								10 mg / 24 h				2,5-10 mg / 24h
Dosis máxima	150 mg / 24 h												10 mg / 24 h
NEFROPATÍA DIABÉTICA													
Dosis	75 - 100 mg / 24 h								10 - 20 mg / 24 h				1,25-5 mg / 24 h

TABLA 2: Dosis equivalentes entre los distintos IECAs para el tratamiento de la hipertensión, insuficiencia cardíaca, posinfarto y en la nefropatía diabética.

Fármaco	INDICACIONES AUTORIZADAS			
	HTA	HTA-HVI	IC	NPD
<i>Candesartán</i>	<input checked="" type="checkbox"/>		<input checked="" type="checkbox"/>	
<i>Eprosartán</i>	<input checked="" type="checkbox"/>			
<i>Irbesartán</i>	<input checked="" type="checkbox"/>			<input checked="" type="checkbox"/>
<i>Losartán</i>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
<i>Olmesartán</i>	<input checked="" type="checkbox"/>			
<i>Telmisartán</i>	<input checked="" type="checkbox"/>			
<i>Valsartán</i>	<input checked="" type="checkbox"/>		<input checked="" type="checkbox"/>	

Tabla 3. HTA (hipertensión arterial), HTA-HVI (prevención de accidente cerebrovascular en paciente con hipertensión arterial e hipertrofia del ventrículo izquierdo), IC (insuficiencia cardíaca, NPD (nefropatía diabética).

Fármaco	Dosis según indicación aprobada por la AEMPS			
		HTA	IC	NPD
<i>Candesartán</i>	Inicial Máxima Rango	8 mg/24 h 32 mg/24 h 4-32 mg/24 h	4 mg/24 h 32 mg/24 h	
<i>Eprosartán</i>	Inicial Máxima Rango	600 mg/24 h 600 mg/24 h		
<i>Irbesartán</i>	Inicial Máxima Rango	150 mg/24 h 300 mg/24 h 75-300 mg/24 h		150 mg/24 h 300 mg/24 h
<i>Losartán</i>	Inicial Máxima Rango	50 mg/24 h 100 mg/24 h 50-100 mg/24 o en 2 dosis	12,5 mg/24 h 100 mg/24 h	50 mg/24 h 100 mg/24 h
<i>Olmesartán</i>	Inicial Máxima Rango	20 mg/24 h 40 mg/24 h 20-40 mg/24 h		
<i>Telmisartán</i>	Inicial Máxima Rango	40 mg/24 h 80 mg/24 h 40-80 mg/24 h		
<i>Valsartán</i> ⁺	Inicial Máxima Rango	80 mg/24 h 320 mg/24 h 80-320 mg/24 h	20-40 mg 2 veces al día 160 mg 2 veces al día	

Tabla 4. * Las dosis de valsartán para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca son de aplicación, también, en el posinfarto de miocardio.

Candesartán	Eprosartán	Irbesartán	Losartán	Olmesartán	Telmisartán	Valsartán
8 mg	600 mg	75 mg	25 mg	10 mg	20 mg	40 mg
16 mg	600 mg	150 mg	50 mg	20 mg	40 mg	80 mg
32 mg		300 mg	100 mg	40 mg	80 mg	160 mg

Tabla 5. Dosis diarias equivalentes terapéuticas de los distintos ARA II.

EQUIVALENTES TERAPÉUTICOS DE LOS ANTAGONISTAS DEL CALCIO DIHIDROPIRIDÍNICOS

Los antagonistas del calcio dihidropiridínicos actúan bloqueando los canales lentos de calcio, reduciendo un 90-100% la entrada de Ca^{2+} en las células. Su especificidad por el receptor lento de calcio es elevada. No actúan sobre el músculo esquelético pese a su alta densidad en receptores del calcio. Todo ello se traduce en una acción vasodilatadora intensa (periférica, cerebral o coronaria) y escasa acción cardíaca (la más llamativa es la taquicardia secundaria a la vasodilatación, no por acción directa a nivel cardíaco)⁽²⁾.

Los principios activos comercializados en España son: amlodipino, barnidipino, felodipino, isradipino, lacidipino, lercanidipino, manidipino, nicardipino, nifedipino, nimodipino, nisoldipino, nitrendipino. Los incluidos en la Guía Farmacoterapéutica del SMS⁽⁴⁾ son el amlodipino y nifedipino.

Nimodipino tiene una selectividad elevada hacia los vasos cerebrales, donde produce una vasodilatación mucho más potente que el resto. Por ello, se usa exclusivamente en cuadros vasculares cerebrales. Las diferencias que puedan existir en cuanto a la selectividad hacia determinadas áreas vasculares de los distintos antagonistas del calcio, a excepción de la mencionada para el nimodipino, no tienen una traducción clínica significativa como para recomendar uno sobre otros en determinadas situaciones clínicas⁽²⁾.

Los antagonistas del calcio dihidropiridínicos, y en general todos los antagonistas del calcio, están contraindicados en pacientes diabéticos hipertensos. En este grupo de pacientes se ha observado que el riesgo de eventos cardiovasculares es de 2 a 7 veces superior cuando se usa un antagonista de calcio, que cuando se usa un IECA⁽²⁾.

En la tabla 6 se muestran las distintas indicaciones autorizadas por la AEMPS para los diferentes antagonistas del calcio dihidropiridínicos⁽²⁾.

Fármaco	INDICACIONES AUTORIZADAS						
	HTA	AE/APV	CI	ISC	HS	CH	ER
Amlodipino	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>				
Barnidipino	<input checked="" type="checkbox"/>						
Felodipino	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>					
Isradipino	<input checked="" type="checkbox"/>						
Lacidipino	<input checked="" type="checkbox"/>						
Lercanidipino	<input checked="" type="checkbox"/>						
Manidipino	<input checked="" type="checkbox"/>						
Nicardipino	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>		<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Nifedipino	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>					<input checked="" type="checkbox"/>
Nimodipino					<input checked="" type="checkbox"/>		
Nisoldipino	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>					
Nitrendipino	<input checked="" type="checkbox"/>						

Tabla 6. HTA (hipertensión arterial), AE (angina estable) y/o APV (angina de pecho vasoespástica), CI (cardiopatía isquémica), ISC (isquemia cerebral por infarto cerebral), HS (hemorragia subaracnoidea -prevención del deterioro neurológico por vasoespasmo cerebral secundario-), CH (crisis hipertensivas), ER (enfermedad de Raynaud),

Dado que su eficacia es similar a dosis equipotentes, este grupo es susceptible de intercambio terapéutico entre unos principios activos y otros, con la salvedad de las indicaciones autorizadas para cada uno de ellos. En la tabla 7^(6;8;9;11) se muestra para las indicaciones de hipertensión arterial y angina de pecho los posibles intercambios terapéuticos, según la evidencia disponible actualmente.

	Amlodipino	Barnidipino	Felodipino	Isradipino	Lacidipino	Lercanidipino	Manodipino	Nicardipino	Nifedipino	Nimodipino	Nisoldipino	Nitrendipino
HIPTERTENSIÓN ARTERIAL												
Dosis	5 mg/24 h	10 mg/24 h	5 mg/24 h	2,5 mg/24 (retard)	2 mg/24 h	10 mg/24 h	10 mg/24 h	20-40 mg/8 h	20 mg/12 h (retard) 30 mg/24 h (oros) 60 mg/12 h (retard) 120 mg/24 h (oros)		5-10 mg/12 h O 10 mg/24h	10-20 mg/24 h
	10 mg/24 h	20 mg/24 h	10 mg/24 h	5 mg/24 h (retard)	4 mg/24 h	20 mg/24 h	20 mg/24 h	40 mg/8 h			20 mg/12 h O 40 mg/24 h	20 mg/12 h
ANGINA DE PECHO												
Dosis mantenimiento									10 mg/8 h (lib rápida) 30 mg/ 24h (oros)		5-10 mg/12 h	
Dosis máxima	5-10 mg/24 h		5-10 mg/24 h						30 mg/8 h (lib rápida y retard)		20 mg/12 h O 40 mg/ 24h	

TABLA 7: Dosis equivalentes terapéuticas de los distintos antagonistas del calcio dihidropiridínicos.

Referencias Bibliográficas

- (1) Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Normas y procedimientos para la realización de intercambio terapéutico en los hospitales. 2003 Jun.
- (2) Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Catálogo de Medicamentos. 2009 ed. Madrid: 2009.
- (3) Mancia J, Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Gemano G, et al. Guía 2007 para el manejo de la hipertensión arterial. J Hypertens 2009;25(6):1105-95.
- (4) Servicio Murciano de Salud. Guía Farmacoterapéutica del Servicio Murciano de Salud. 2006 ed. Murcia: 2006.
- (5) Servicio de Farmacia Hospital Psiquiátrico de Alava. Guía de Equivalentes Terapéuticos para la sustitución de medicamentos no incluidos en la Guía del Hospital Psiquiátrico. 2004. 1ª Ed.
- (6) Comisión de Farmacia y Terapéutica. Programa de Equivalentes Terapéuticos Hospital Universitario Son Dureta. 2001. 3ª Ed.
- (7) Ventura M, Nájera D, Iranzo D, Matoses C, Castillo JA, Martínez E, et al. Equivalentes terapéuticos y Administración oral de medicamentos. 2003. 1ª Ed.
- (8) Carrion C. Programa Intercambio Terapéutico Hospital General de Castelló. 2008. 1ª Ed.
- (9) Porta B, Borrás C, Jiménez 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(2):104-12.
- (10) Burnier M, Brunner HR. Angiotensin II receptor antagonist. Lancet 2000;(355):637-45.
- (11) Servicio de Farmacia Hospital General Universitario de Alicante. Guía de Intercambio Terapéutico. 2006. 1ª Ed.



Comité de redacción: María Ángeles Ariza Copado, Eduardo Salas Martín, Francisco Sánchez Rodríguez y Juan Carlos Ruiz Ramírez.
Edita: Gerencias de Atención Primaria de Murcia, Cartagena y Lorca. Servicio Murciano de Salud.

El boletín de información farmacoterapéutica es una publicación dirigida y abierta a los profesionales sanitarios de A. Primaria de la Región de Murcia, cuyo objetivo es proporcionar información objetiva y contrastada sobre medicamentos, bajo la supervisión de las Comisiones de Uso Racional del Medicamento. Cualquier profesional interesado en enviar su correspondencia, trabajos y/o sugerencias, puede dirigirse a las Unidades de Farmacia de las Gerencias de A. Primaria de Murcia, Cartagena y Lorca.