

EN ESTE NÚMERO ...

1 • Utilización de medicamentos

Antihipertensivos antagonistas de los receptores de la angiotensina II: puesta al día

Hasta que no estén disponibles nuevos datos, los ARA II deberían utilizarse fundamentalmente, como alternativa a los IECA, en aquellos pacientes en los que estando indicados estos fármacos no toleran bien algunos de sus efectos adversos, con la tos.

2 • Farmaconotas

Teratogenia por finasterida

Aunque la finasterida no está indicada en mujeres, aquellas que están o pueden estar embarazadas, deberían evitar el contacto con el medicamento.

1 Utilización de medicamentos

Antihipertensivos antagonistas de los receptores de la angiotensina II: puesta al día

RESUMEN

Los antagonistas de los receptores de la angiotensina II constituyen un nuevo grupo de antihipertensivos que ha aparecido en los últimos tiempos para el tratamiento de la hipertensión arterial (HTA) y de la insuficiencia cardiaca en el caso del losartán. Este último ha sido el primero de estos agentes que se comercializó en España y el mejor estudiado. Con posterioridad se han comercializado otros, como: candesartán, eprosartán, irbesartán, telmisartán y valsartán. Al igual que los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), actúan sobre el sistema renina-angiotensina-aldosterona aunque de diferente forma, bloqueando la unión de la angiotensina II a los receptores tipo I de la angiotensina II. Su eficacia en el tratamiento de la HTA esencial se ha puesto de manifiesto en diversos ensayos clínicos, originando disminuciones de las cifras tensionales semejantes a las de antihipertensivos de otros grupos, aunque por el momento no se ha podido demostrar que aporten el mismo grado de protección cardiaca y renal que otros antihipertensivos tales como los IECA. Presentan un buen perfil de efectos adversos y a diferencia de los IECA, durante los ensayos clínicos la incidencia de tos ha sido similar a la del placebo.



MECANISMO DE ACCIÓN

Tras el conocimiento de la importancia del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) en la regulación de la presión sanguínea y del equilibrio electrolítico, la aparición de los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), hace ya más de veinte años, ha supuesto un importante avance en la farmacología cardiovascular (1), constituyendo uno de los grupos de fármacos de elección para el tratamiento de la hipertensión arterial (HTA) (2). En los últimos tiempos ha aparecido una nueva familia de antihipertensivos, también activos sobre el SRAA: los antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA II) que, al igual que los IECA, actúan sobre el SRAA, pero con un mecanismo de acción diferente, ya que no inhiben la conversión de angiotensina I a angiotensina II, sino que bloquean la unión de ésta a los receptores tipo I de la angiotensina II (AT1) —presentes en numerosos tejidos (tejido muscular liso, glándula adrenal y miocardio)—; y, como consecuencia, inhiben su efecto vasopresor y liberador de aldosterona (3-6).

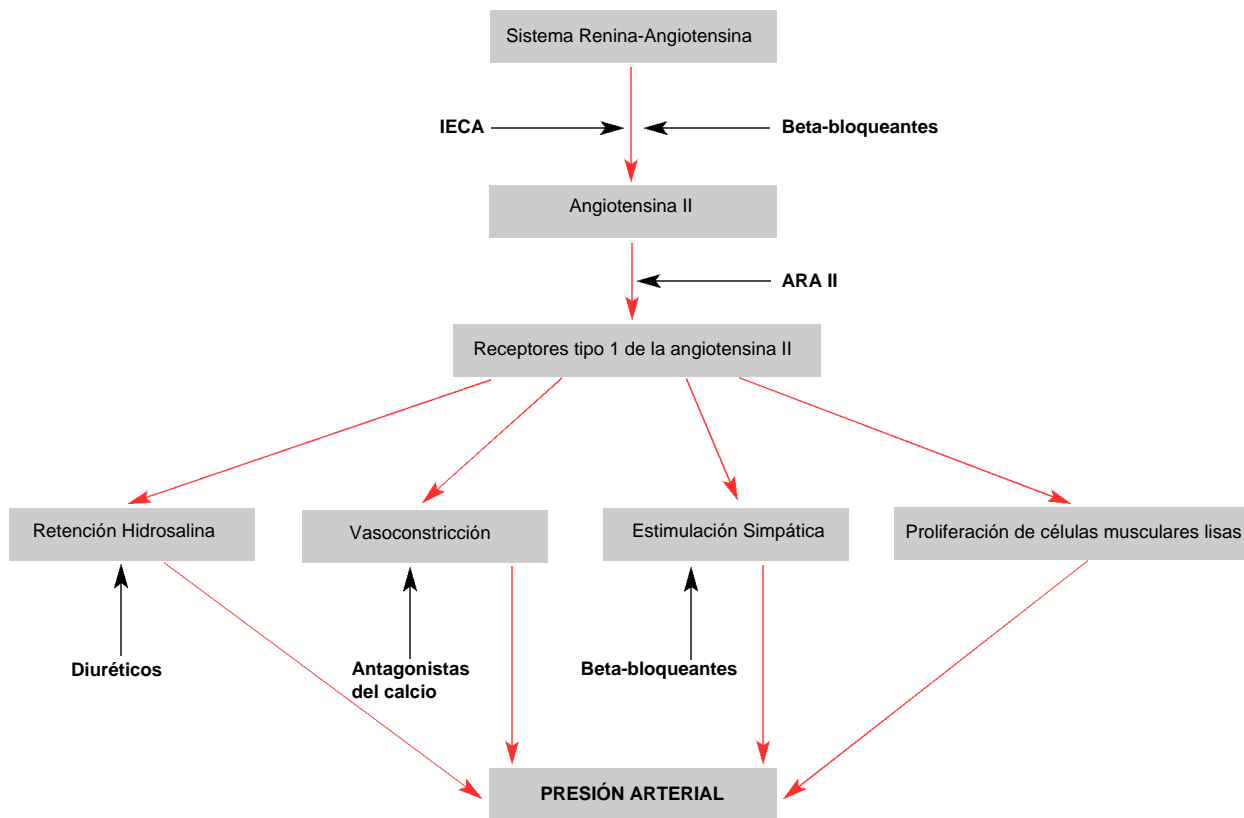


Figura 1. Tomada de (3)

A diferencia de los IECA, los ARA II no bloquean la degradación de bradiquinina ni aumentan la síntesis de prostaglandinas (4,7). En la Figura 1 se presenta el nivel de actuación de los ARA II, así como el de los principales grupos de antihipertensivos. El losartán fue el primer ARA II comercializado en España, siendo el fármaco del grupo del que se dispone mayor experiencia clínica (8,9); posteriormente se han comercializado otros sartanes como: candesartán, eprosartán, irbesartán, telmisartán y valsartán (9).

USO EN HIPERTENSIÓN ARTERIAL

Los ARA II, también conocidos como "sartanes", incorporados recientemente al tratamiento de la HTA, alcanzan su efecto mediante el bloqueo de los receptores de la angiotensina II, aumentando las concentraciones plasmáticas de ésta, sin afectar a la bradiquinina (3,4). En la Tabla 1, se resumen las características farmacocinéticas de los diferentes ARA II comercializados en España. La mayor parte de la información disponible sobre eficacia

corresponde a losartán, el más antiguo y mejor evaluado del grupo (2); siendo el único agente de este grupo aprobado para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca. No obstante, la eficacia a largo plazo de este fármaco queda aún por establecer, ya que por el momento no se ha publicado ningún estudio en el que muestre una reducción en la mortalidad en pacientes hipertensos (7,10). A diferencia de los otros ARA II, losartán presenta actividad uricosúrica; si bien, se desconoce el mecanismo por el que ejerce este efecto (2,7,10).

La eficacia de los "sartanes" en el tratamiento de la HTA esencial se ha puesto de manifiesto

CARACTERÍSTICAS FARMACOCINÉTICAS DE LOS ARA II

Fármaco	Tmax (horas)	Biodisponibilidad absoluta (#)	Vida media de eliminación (horas)	Unión a proteínas
Candesartán	3-4	15 %	9	>99%
Eprosartán	1.5-2	13%	5-7	98%
Irbesartán	1.5-2	60%-80%	11-15	90%
Losartán	1, 3-4 (*)	33%	2, 6-9 (*)	98.7%
Telmisartán	0.5-1	42%-58%	24	99.5%
Valsartán	2-4	25%	6	95%

Tabla 1. Modificada de (4)

Tmax: tiempo para alcanzar la concentración plasmática máxima

(#): valor aproximado

(*): para sus metabolitos activos

en diversos ensayos clínicos, observándose el inicio de su efecto a las 2 o 4 horas después de iniciar el tratamiento; obteniéndose disminuciones de las cifras de la tensión arterial semejantes a las originadas por antihipertensivos de otros grupos, como: hidroclorotiazida, atenolol, amlodipino, felodipino, enalapril o lisinopril (3,4,6,7). Si bien, por el momento no se ha podido demostrar que aporten la misma protección que otros antihipertensivos -tales como los IECA- frente a las complicaciones cardíacas y renales asociadas a la HTA (5,7). A diferencia de los IECA, durante los ensayos clínicos realizados la incidencia de tos fue similar a la del placebo (3-5,11).

En diversos ensayos clínicos a corto plazo se ha evaluado la utilización de losartán junto con un diurético tiazídico, obteniéndose mayores reducciones de las cifras de tensión arterial con la combinación de ambos fármacos que cuando se utilizan en monoterapia (12). Dicha asociación también ha mostrado una eficacia similar a la de captopril con hidroclorotiazida (13) o a la de enalapril con hidroclorotiazida (14). Asimismo, recientemente se ha planteado la hipótesis de que la combinación de un ARA II con un IECA podría aportar un efecto sinérgico en el tratamiento de la HTA o de la insuficiencia cardíaca superior al de ambos fármacos en monoterapia, lo cual permitiría reducir la dosis del IECA que podría suponer una disminución de la incidencia de tos (6). En general, con los sartanes se pueden conseguir mayores reducciones de las cifras tensionales al administrar concomitantemente un diurético (hidroclorotiazida) a dosis bajas que aumentando la dosis del ARA II (3,4).

Los sartanes están contraindicados en caso de estenosis bilateral de las arterias renales, hiperpotasemia y embarazo (3,5,15); pudiendo mostrarse menos eficaces en pacientes de raza negra (3,5). En sujetos con insuficiencia renal será preciso reducir la dosis de acuerdo con los niveles plasmáticos de potasio y creatinina. Asimismo, esta precaución habrá que hacerla extensiva a los pacientes de edad avanzada, en cualquier situación de hiponatremia o en caso de asociación a un diurético (3).

En el sexto informe del "Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure" (JNC-VI) se recomienda la utilización de los IECA, como antihipertensivos de elección en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, con antecedentes de infarto de miocardio o de nefropatía diabética (16,17). En relación a los ARA II, en dicho informe se concluye que hasta que no se disponga de nuevos datos, deberían utilizarse fundamentalmente como alternativa a los IECA en aquellos pacientes en los que están indicados estos últimos fármacos y no toleran bien algunos de sus efectos adversos como la

tos (16-18). Asimismo, recientemente el "1999 World Health Organization-International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension" presenta como indicación establecida de los ARA II el tratamiento de la HTA de pacientes que presentan tos con los IECA y como posible indicación la insuficiencia cardíaca (15).

USO EN INSUFICIENCIA CARDIACA

El papel de los "sartanes" en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca continúa sin definir. En España los ARA II se han comercializado exclusivamente para el tratamiento de la HTA, salvo el losartán, que también está indicado para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca en combinación con diuréticos o digitálicos (9).

En cuanto a los estudios clínicos realizados, cabe destacar el estudio ELITE (*Evaluation of Losartan in the Elderly Study*) diseñado para determinar si el bloqueo de los receptores de la angiotensina con losartán (dosis de 50 mg/24h) ofrece ventajas, en cuanto a seguridad y eficacia, sobre la inhibición de la enzima convertidora de angiotensina con captopril (dosis de 50 mg/8h), en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca de pacientes ancianos (N=722). En este estudio se observó una inesperada mortalidad inferior con losartán (4.8%) que con captopril (8.7%). Aunque no se detectaron diferencias en cuanto a la toxicidad renal de ambos fármacos, en general el losartán fue mejor tolerado que captopril y muy pocos pacientes interrumpieron el tratamiento con losartán (19). Si bien, al tratarse de un estudio piloto, los resultados habrá que interpretarlos con precaución, siendo preciso confirmarlos con los de un estudio de morbi-mortalidad posterior, el ELITE-II, realizado en un mayor número de pacientes, que definirá el papel del losartán en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca sintomática en relación al captopril, agente considerado clásicamente como fármaco de elección en el tratamiento de esta enfermedad (4,10,19,20).

Actualmente existen otros estudios en curso que posiblemente ayudarán a establecer el papel de los ARA II en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca. Entre otros, el ensayo clínico del valsartán en la insuficiencia cardíaca (Val-HeFT), un estudio multicéntrico que se está realizando en 4000 pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva (16); y, el estudio LIFE, de morbi-mortalidad, en el que se compara losartán frente al atenolol, realizado en 8300 pacientes hipertensos en los que se valora la regresión de la hipertrofia ventricular izquierda y la disminución de acontecimientos cardiovasculares (3,10).

SEGURIDAD

Los datos publicados sobre los ARA II muestran que estos agentes presentan un buen perfil de seguridad. Los efectos adversos descritos durante los ensayos clínicos son semejantes a los descritos en el grupo tratado con placebo; no detectándose diferencias en cuanto a incidencia en función de la edad, sexo o raza. El vértigo, el efecto adverso más frecuente, se presenta en el 2-4% de los pacientes (4,5,10,11,21). Asimismo, raramente se han descrito alteraciones en las pruebas de función hepática o en los niveles de bilirrubina en pacientes tratados con ARA II (4).

Cuando se compara su perfil de reacciones adversas con el de los IECA, -bloqueantes, diuréticos o antagonistas del calcio, los sartanes parecen estar libres de algunos de los efectos que limitan el cumplimiento del tratamiento antihipertensivo con aquéllos. En concreto la tos, que supone un factor limitante para el empleo de los IECA por su elevada incidencia (aproximadamente un 7-15%) se ha presentado asociada con los ARA II con una incidencia poco significativa, similar a la observada con placebo (4,5,10,11,21). En cambio, en cuanto al angioedema, efecto adverso grave pero poco frecuente de los IECA, no parece haber diferencias, ya que se han comunicado varios casos asociados a losartán y valsartán (22,23). Los ARA II no alteran el metabolismo lipídico ni el de la glucosa -factores de riesgo cardiovascular- ni causan hipertensión de rebote tras suspender el tratamiento (4,5,10,11,21). Se han publicado algunos casos de alteración de la función renal e insuficiencia renal aguda asociados al uso de losartán (2,21,24). En el estudio ELITE la incidencia de insuficiencia renal en ancianos con insuficiencia cardíaca y sin historia de enfermedad renal anterior fue muy similar a la del captopril (10.5%) (19).

Sin embargo, en algunos aspectos, el perfil de seguridad de los ARA II no parece aportar grandes ventajas con relación al de los IECA. Así, la hipotensión al inicio del tratamiento, que supone un problema común en pacientes tratados con IECA que presentan hipovolemia o siguen una dieta hiposódica, también puede aparecer con los "sartanes". En igual sentido, el riesgo de hiperpotasemia es muy similar con ambas clases de antihipertensivos, siendo la incidencia de 1.5% con losartán y de 1.3% con los IECA. Asimismo, al igual que ocurre con los IECA, la hiperpotasemia aparece con los ARA II con mayor frecuencia en pacientes con insuficiencia renal, diabetes mellitus o en pacientes que toman diuréticos ahorradores de potasio o suplementos de éste (21). En la Tabla 2 se presenta de manera comparativa el perfil de efectos adversos de los principales grupos de antihipertensivos.

PERFIL DE EFECTOS ADVERSOS DE LOS DISTINTOS GRUPOS DE ANTIHIPERTENSIVOS

Efecto Adverso	ARA II	IECA	Diuréticos	-bloqueantes	Ca-antagonistas
Cefalea	-	-	-	-	+
Rubefacción	-	-	-	-	+ ^a
Edema	-	-	-	-	+
Disnea	-	-	-	+	-
Bradycardia/Arritmia	-	-	-	+	+ ^b
Fatiga	-	-	±	+	-
Frío en extremidades	-	-	-	+	-
Impotencia	-	-	+	+	-
Gota	-	-	+	-	-
Tos	-	+	-	-	-
Hipotensión Ortostática	-	-	+	-	- ^c

a: principalmente con dihidropiridinas

b: principalmente con diltiazem y verapamilo

c: se han descrito con frecuencia casos de hipotensión sintomática, generalmente en pacientes hipertensos tratados con grandes dosis de Ca-antagonistas o en

pacientes con infarto de miocardio. Esto representa una incorrecta prescripción más que una verdadera reacción adversa (25).

+: indica que el efecto adverso se asocia al grupo de fármacos

-: indica que el efecto adverso no se asocia al grupo de fármacos

±: indica que el efecto adverso puede asociarse al grupo de fármacos

Tabla 2. Modificada de (21).

CONCLUSIÓN

Los ARA II son un nuevo grupo de antihipertensivos que han mostrado su eficacia en el tratamiento de la HTA esencial en diversos ensayos clínicos, originando disminuciones de las cifras tensionales semejantes a las de otros antihipertensivos. Presentan un buen perfil de efectos adversos, y, a diferencia de los IECA, la incidencia de tos durante los ensayos clínicos ha sido similar a la de placebo. Pueden suponer una alternativa en el tratamiento de la HTA, si bien no deben desplazar a otros antihipertensivos con los que se ha demostrado una disminución de la morbi-mortalidad, tales como los diuréticos o los b-bloqueantes. Hasta que no estén disponibles nuevos datos, los "sartanes" deberían utilizarse fundamentalmente como alternativa a los IECA en aquellos pacientes en los que éstos están indicados, pero que no toleran bien algunos de sus efectos adversos como la tos.

En relación a su utilización en el tratamiento de la insuficiencia cardiaca, por el momento su papel continúa sin definir. Siendo el losartán el único fármaco del grupo que ha mostrado en estudios comparativos a largo plazo beneficios en la insuficiencia cardiaca; si bien, existen diversos trabajos en curso cuyos resultados ayudarán a establecer su papel en la terapéutica de esta enfermedad.

BIBLIOGRAFÍA

- 1- Nuevos inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina. *Bol Ter Andal* 1994; 10(5): 17-9.
- 2- Antagonistas de los receptores de la angiotensina II. *Bol Inf Ter* 1998; 2(4): 23-6.

- 3- Sartans: antagonistas de l'angiotensine II. *Dossier CNHM* 1999; XX(4).
- 4- Kirk JK. Angiotensin-II receptor antagonists: their place in therapy. *Am Fam Physician* 1999; 59(11): 3140-8.
- 5- Drugs for hypertension. *Med Lett Drugs Ther* 1999; 41(1048): 23-8.
- 6- Steinberg JS. Angiotensin II receptor antagonists: mechanisms and therapeutic utility. *Hosp Pharm* 1998; 33(1): 53-65.
- 7- Antagonistas de los receptores de la angiotensina II. *Infac* 1999; 7(2): 11-2.
- 8- Losartan. *Fich Noved Ter* 1996; (1).
- 9- BOT - Base de Datos del Medicamento. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos®, 1999 septiembre.
- 10- Johnston CI. Angiotensin receptor antagonists for the treatment of hypertension. *Aust Prescriber* 1998; 21(4): 95-7.
- 11- Pylypchuk GB. ACE inhibitor- versus Angiotensin II blocker-induced cough and angioedema. *Ann Pharmacother* 1998; 32(10): 1060-6.
- 12- Mackay JH et al. Losartan and low-dose hydrochlorothiazide in patients with essential hypertension: a double-blind, placebo-controlled trial of concomitant administration compared with individual components. *Arch Intern Med* 1996; 156(3): 278-85.
- 13- Critchley JA et al. A randomized, double-masked comparison of the antihypertensive efficacy and safety of combination therapy with losartan and hydrochlorothiazide versus captopril and hydrochlorothiazide in elderly and younger patients. *Curr Ther Res* 1996; 57(5): 392-407.
- 14- Townsend R et al. Efficacy and tolerability of losartan versus enalapril alone or in combination with hydrochlorothiazide in patients with essential hypertension. *Clin Ther* 1995; 17(5): 911-23.
- 15- 1999 World Health Organization-International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension. *J Hypertens* 1999; 17: 151-83.
- 16- Kaplan NM. Angiotensin II receptor antagonists in the treatment of hypertension. *Am Fam Physician* 1999; 60(4): 1185-90.
- 17- Actualización del tratamiento de la hipertensión arterial en adultos. *Bol Ter Andal Monograf* 1998; (13).
- 18- A new ACE inhibitor and two new angiotensin-receptor blockers for hypertension. *Med Lett Drugs Ther* 1999; 41(1065): 105-6.
- 19- Pitt B et al. Randomised trial of losartan versus captopril in patients over 65 with heart failure (evaluation of losartan in the elderly study, ELITE). *Lancet* 1997; 349(9054): 747-52.
- 20- Pitt B et al. Effects of losartan versus captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: rationale, design, and baseline characteristics of patients in the Losartan Heart Failure Survival Study—ELITE II. *J Card Fail* 1999; 5(2): 146-54. (Abstract in Medline Internet Grateful Med - National Library of Medicine 1996-99; UI: 99332425) [citado de 15-02-00]. Disponible en URL: <http://igm.nlm.nih.gov>.
- 21- Mazzolai L et al. Comparative safety and tolerability of angiotensin II receptor antagonists. *Drug Saf* 1999; 21: 23-33.
- 22- Sharma PK et al. Angioedema associated with angiotensin II receptor antagonist losartan. *South Med J* 1997; 90(5): 552-3.
- 23- Frye CB et al. Angioedema and photosensitive rash induced by valsartan. *Pharmacotherapy* 1998; 18(4): 866-8.
- 24- Saine DR et al. Renal impairment associated with losartan. *Ann Intern Med* 1996; 124(8): 775.
- 25- Lim PO et al. Antianginal and b-adrenoceptor blocking drugs. In: *Dukes MNG, editor. Meyler's Side Effects of Drugs*. 13th ed. Amsterdam: Elsevier, 1996. p. 488-535.

2 Farmaconotas



Teratogenia por finasterida

La finasterida, agente inhibidor de la 5-alfa-reductasa, fue inicialmente comercializada para el tratamiento de la hiperplasia prostática benigna a dosis de 5 mg/24 h (Proscar®). La ausencia de alopecia androgénica observada en hombres con un déficit genético de 5-alfa-reductasa indujo a estudiar y posteriormente a comercializar finasterida oral para el tratamiento de la alopecia, a dosis de 1 mg/24 h (Propecia®) (*Rev Prescr* 1999; 19(195):340-2; *BOT. Consejo General de C.O.F.®, 1999 sept.*).

La Food and Drug Administration ha asignado a la finasterida, según su riesgo potencial de teratogénesis, la categoría X; lo que implica que su uso está totalmente contraindicado

en mujeres que estén o puedan quedarse embarazadas, ya que los inhibidores de la 5-alfa-reductasa impiden la conversión de testosterona a dihidrotestosterona pudiendo causar anomalías de los genitales externos de fetos masculinos. De hecho, en estudios realizados en animales, se han detectado casos de hipospadias dosis-dependientes y otras anomalías del aparato genitourinario (*Rev Prescr* 1999; 19(195):340-2; *BOT. Consejo General de C.O.F.®, 1999 sept.; Finasteride. Drugdex® Information System. Vol. 103, 2000*).

Aunque la finasterida no está indicada en mujeres, se absorbe por la piel y dado que se desconoce la cantidad de medicamento que puede absorberse por contacto directo con los comprimidos o a través del semen,

se aconseja que las mujeres que están o pueden quedar embarazadas eviten manipular los comprimidos (tanto de Proscar® como de Propecia®), especialmente los rotos o machacados. Adicionalmente, se aconseja que los pacientes en tratamiento con Proscar® (5 mg) mantengan relaciones sexuales con protección mecánica; si bien, parece que con la dosis de 1 mg, que son las utilizadas en el tratamiento de la alopecia androgénica en varones (Propecia®), el riesgo de teratogenia es mucho menor, ya que se han detectado cantidades ínfimas (nanogramos) de finasterida en semen (*Finasteride. Drugdex® Information System. Vol. 103, 2000; BOT. Consejo General de C.O.F.®, 1999 sept; Drugs Ther Perspect* 1999; 13(10): 1-4).

Programa del Servicio Andaluz de Salud dirigido por la Escuela Andaluza de Salud Pública

CONSEJO DE REDACCION

REDACTOR JEFE: José M^a Recalde Manrique.
SECRET. REDACCION: Antonio Matas Hoces.
Redacción CADIME: Victoria Jiménez Espinola, María del Mar Láinez Sánchez, Antonio Matas Hoces, María Teresa Nieto Rodríguez, José María Recalde Manrique.

CONSEJO DE REDACCION: Víctor Bolívar Galiano, Juan R. Castillo Ferrando, José A. Durán Quintana, Javier Galiano Martínez, Fernando Gamboa Antiñolo, Pablo García López, Rafael A. Gil Rivas, Luisa Hidalgo Ardanáz, M^a Isabel Lucena González, Miguel Marqués de Torres, Francisco Martínez Romero, Antonio Peinado Álvarez, Julio Romero González, Manuel de la Rosa Fraile, José Sánchez Morcillo, Javier Sepúlveda García de la Torre.
DISEÑO GRAFICO: Pablo Gallego. Córdoba.
FOTOCOPOSICION: Portada, S.L. Granada.
IMPRESION: Copartgraf, S.Coop And. Granada.

