

Losartan

E. G. Quetglas, B. Sádaba, M. Escolar, J. Honorato.

Servicio de Farmacología Clínica. Clínica Universitaria. Facultad de Medicina. Universidad de Navarra

(Rev Med Univ Navarra 1997; 41: 55-59).

Introducción

El bloqueo del sistema de la renina-angiotensina (SRA) es en teoría un procedimiento fundamental para el adecuado control de la presión sanguínea y la postcarga en la fisiopatología de los procesos cardiovasculares dado que, las elevaciones de la presión sanguínea están en gran parte mediadas por la Angiotensina II a través de su potente acción vasoconstrictora (1). Recientemente, se ha obtenido un avance importante mediante el desarrollo de los antagonistas de los receptores de la Angiotensina II, cuyo prototipo, el Losartán ha evidenciado una gran selectividad y especificidad por los receptores de Angiotensina II y producir un bloqueo mantenido del SRA.

Estructura química y mecanismo de acción

Losartán pertenece a la familia de los imidazoles en los que el grupo bencilo ha sido sustituido por fenil tetrazol. Losartán es una molécula: no peptídica, de bajo peso molecular (461 dalton), químicamente descrita como sal monopotásica de 2-butil-4-cloro-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il) [1,1'-bifenil]-4-il]-1H-imidazol-5-metanol (Fig. 1).

Las acciones fisiopatológicas de la Angiotensina II son consecuencia de su interacción con receptores específicos localizados en la membrana de las células diana.

Aunque inicialmente se pensó en el receptor de Angiotensina II como una única proteína, estudios posteriores, demostraron la heterogeneidad del receptor, y en la actualidad, se acepta la existencia de, al menos, cuatro tipos de receptores denominados AT₁ (en animales existen dos isoformas: AT_{1A} y AT_{1B}), AT₂, AT₃ (cultivos de células mesangiales de ratas) y AT₄ (placenta humana); si bien, la mayoría de las acciones características de la Angiotensina II están mediadas a través de la estimulación de los receptores AT₁, fundamentalmente, y AT₂.

La Angiotensina II se une al receptor AT₁ que en su porción intracelular se encuentra acoplado a diversas proteínas G transductoras. Losartán presenta una elevada afinidad y especificidad en su unión a los receptores AT₁, de lenta disociación en el tiempo, y una selectividad 30.000 veces superior por los receptores AT₁, frente a los AT₂.

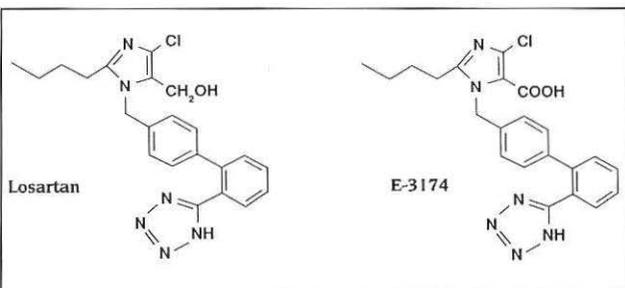
Propiedades farmacodinámicas

Efectos sobre la presión arterial y resistencia vascular sistémica

La Angiotensina II participa en la regulación del tono vascular mediante su acción constrictora del músculo liso vascular y por su acción facilitadora de la transmisión adrenérgica. La acción vasoconstrictora directa depende de la interacción con los receptores AT₁.

Losartán se caracteriza "in vitro" e "in vivo" por su capacidad para bloquear el efecto vasoconstrictor de la Angiotensina II exógena. Así, en animales de experimentación normotensos, Losartán, apenas induce un pequeño descenso en la presión sanguínea, mientras que en animales hipertensos el descenso de la misma es muy marcado (2). De manera análoga, esto se ha comprobado en sujetos normotensos, observándose en la mayoría de los estudios disminuciones de la pre-

Fig. 1



Estructura química de Losartán y su metabolismo activo E-3174

sión arterial sistólica (PAS) y diastólica (PAD), únicamente, cuando se utilizan dosis elevadas de Losartán. Sin embargo, Losartán desciende de forma dosis-dependiente la PAS y PAD en sujetos sanos sometidos a deplección de sal, precisamente por la dependencia de la presión sanguínea, en estas circunstancias, de la activación del SRA (3).

Estudios con pacientes hipertensos muestran que Losartán se comporta, de una forma clara, más eficaz que el placebo en reducir la PA siendo su eficacia comparable a Enalapril (4). La dosis idónea se sitúa entre 40-80 mg/día con la que se producen disminuciones de 11-20 mmHg de PAS y 9-10 mmHg de PAD durante 24 horas. Dosis mayores de 100-150 mg no proporcionan una respuesta aditiva en el descenso de la PA (5). Estos resultados coinciden con los obtenidos en otros estudios en pacientes bajo monitorización ambulatoria de la PA, en los que se ha comprobado un adecuado control de la PA durante 24 horas con una única dosis diaria de 50 mg (6).

Efectos sobre la función cardiaca

En el corazón, la Angiotensina II ejerce un efecto inotrópico y cronotrópico positivo que conduciría a un aumento del volumen minuto. Sin embargo, parte de sus acciones pueden ser perjudiciales sobre un corazón con función deprimida. Al margen de su acción presora la Angiotensina II, a largo plazo estimula la producción de factores mitogénicos que promueven la hipertrofia cardiaca.

A este respecto, existen en la actualidad, estudios con Losartán en pacientes con insuficiencia cardiaca. Mientras que a corto plazo no se han observado otros beneficios que la disminución de la PA y de la resistencia vascular sistémica, tras 12 semanas de tratamiento, se han objetivado disminuciones de la presión capilar pulmonar enclavada y frecuencia cardiaca e incrementos en el índice cardiaco (7, 8).

Efectos renales de Losartán

Varios estudios han evaluado los efectos hemodinámicos renales de Losartán. Mientras que en animales de experimentación Losartán incrementa el flujo plasmático renal acompañado o no de incrementos de la tasa de filtración glomerular, estudios realizados en pacientes hipertensos y voluntarios normotensos muestran disminuciones de la PA e incrementos en el flujo plasmático renal sin modificaciones en la tasa de filtración glomerular (1, 9).

Efectos tubulares

La Angiotensina II aumenta de forma directa la reabsorción de sodio en el túbulo proximal y el asa ascendente, mediante una reducción de la concentración intracelular de AMPc que aumenta la actividad del intercambiador Na^+/H^+ .

Losartán incrementa la excreción urinaria de sodio mediante una disminución de la reabsorción tubular proximal corroborado en animales de experimentación, por un incremento de la excreción fraccional de litio (marcador de la reabsorción proximal). Además, se ha observado un aumento en la excreción de cloruro, agua y bicarbonato sin cambios de la tasa de filtración glomerular (10).

En estudios con voluntarios sanos tras una dosis única de Losartán, 100 mg, se ha observado un incremento en la excreción urinaria de sodio, más prominente en sujetos con deplección salina. Sin embargo, la excreción fraccional de litio no varió, sugiriendo un efecto post-proximal bajo estas condiciones (9).

Además de un aumento en la excreción de sodio, Losartán aumenta significativamente la excreción de ácido úrico (300%), siendo este efecto, al parecer, independiente del SRA. Esta peculiaridad es una propiedad exclusiva del compuesto originario, no del metabolito activo E3174 (11).

En voluntarios sanos con sobrecarga de sal se ha observado que Losartán induce un incremento en la excreción urinaria de potasio en vez del esperado descenso.

Protección renal

Losartán se ha mostrado eficaz en disminuir la presión arterial sistémica y la presión capilar glomerular, la proteinuria y el índice de esclerosis glomerular, de manera similar a los inhibidores de la ECA, sugiriendo que el efecto protector renal de estos últimos es propiciado por el antagonismo de la Angiotensina II. El bloqueo de los receptores de Angiotensina II reduce la proteinuria en la insuficiencia renal tanto en pacientes diabéticos como no diabéticos; efecto, éste, no mediado por modificaciones hemodinámicas (12), sino por un aumento de la selectividad de la membrana glomerular en cuanto al tamaño de las moléculas filtradas.

Propiedades farmacocinéticas

Losartán presenta una buena absorción oral y su biodisponibilidad no se ve afectada por la ingesta concomitante de alimentos. Sin embargo, la biodisponibilidad de Losartán oral es de un 30-40%. Esta baja bio-

disponibilidad es debida a la combinación de, por un lado, limitaciones en su absorción desde el tracto gastro-intestinal y, fundamentalmente, como consecuencia de un fenómeno de primer paso.

El ácido 5-carboxílico derivado de Losartán, E3174, es un metabolito con actividad propia que contribuye a los efectos en el organismo del producto original. De hecho, el metabolito E 3174 presenta una afinidad 10 veces mayor que Losartán por el receptor AT₁ de la Angiotensina II. Sin embargo, no puede considerarse el Losartán como un profármaco ya que la molécula original presenta, también, una potente actividad antagonista de los receptores de Angiotensina II.

Tras la administración oral de Losartán la concentración plasmática máxima (C_{máx}) se alcanza en una hora (t_{max}) mientras que la C_{max} de E3174 se alcanza al cabo de tres horas y media (13).

El área bajo la curva de niveles plasmáticos (AUC) es 4 veces superior en el caso de E3174 con respecto a Losartán. Esto es debido a que el aclaramiento plasmático de E3174 es 10 veces inferior al aclaramiento de Losartán, de tal manera que, aunque, una pequeña fracción de Losartán es transformado a E3174, sus concentraciones plasmáticas permanecen elevadas durante un periodo de tiempo significativamente superior (13).

Losartán y su metabolito activo, E3174, son eliminados tanto por excreción urinaria como biliar, no habiéndose demostrado hasta la fecha, acumulación del fármaco o de su metabolito tras dosis repetidas. Losartán presenta un aclaramiento plasmático 10 veces superior a E3174, principalmente, por vía extrarrenal (88%). Por el contrario, la excreción renal es la vía de eliminación fundamental de E3174 implicando al 55% de esta sustancia (13, 14).

La semivida de eliminación de Losartán es relativamente corta comparada con la de E3174, tres veces superior.

En la Tabla I se exponen los parámetros farmacocinéticos más significativos de Losartán y E3174 tras la administración de una dosis oral de 100 mg.

Parámetros farmacocinéticos en situaciones especiales

En pacientes ancianos el AUC de Losartán sufre un modesto y poco significativo incremento que no se observa con el metabolito E3174.

En pacientes con insuficiencia renal no se han observado modificaciones en las concentraciones de Lo-

Tabla I

Parámetros farmacocinéticos de Losartán y E3174 tras la administración de una dosis oral de 100 mg

	Losartán	E3174
f (%)	32.6	---
C _{máx} (ng/mL)	800	1210
T _{máx} (h)	1	3.5
AUC (ng.h/mL)	1069	5958
T 1/2 (h)	2.1	6.3
V _{ss} (L)	34	10
Cl (mL/min)	610	47
Cl _R (mL/min)	70	26

sartán y su metabolito con aclaramientos de creatinina superiores a 30 mL/min. Ninguna de las dos sustancias se dializa, incrementándose, en este tipo de pacientes, la concentración de Losartán y su metabolito hasta casi el doble de sus valores normales; pese a lo cual, no es necesario ajustar la dosis de Losartán salvo en situaciones con deplección de volumen.

Estudios preliminares en pacientes con cirrosis sugieren la conveniencia de reducir la dosis en presencia de insuficiencia hepática ya que se han observado aumentos de hasta 5 veces en las concentraciones de Losartán y de 1.7 veces en las de su metabolito, E3174, en este tipo de pacientes (15, 16).

Eficacia clínica y ensayos terapéuticos

La eficacia y tolerancia de Losartán han sido evaluadas en aproximadamente 3.700 pacientes con hipertensión arterial no complicada con distintos grados de severidad mediante la realización de ensayos clínicos controlados doble-cego. Losartán administrado exclusivamente o en combinación con dosis bajas de hidroclorotiazida (12.5 mg), ha demostrado ser eficaz y bien tolerado en estos ensayos con una incidencia de efectos adversos similar al placebo.

La eficacia antihipertensiva de Losartán, 50 mg administrados en una dosis única diaria, es similar a la obtenida con el inhibidor de la ECA, Enalapril, 20 mg/una vez al día (29, 30). De igual manera, una dosis única diaria de 50-100 mg ha demostrado una eficacia similar a 50-100 mg del bloqueante β-adrenérgico, Atenolol, administrados en una dosis única diaria y a la del antagonista de los canales del calcio, Felodipi-

Table II

Aspectos relevantes de algunos ensayos clínicos realizados con Losartán y otros agentes antihipertensivos

Fármaco	Dosis (mg)	Nº pacientes evaluables	Periodo de tratamiento (semanas)	Disminución media de la PAD (mmHg)	Disminución media de la PAS (mmHg)
Losartán	50 - 100	109	12	9.1 ₁ *	9.5*
Captopril	50 - 100	54	12	5.7 ₁	7.9
Losartán	50 - 100	88	12	12.9 ₁	17
Felodipino LS	5 - 10	41	12	13.4 ₁	18.3
Losartán	50 - 100	132	12	8.3 ₁	12.2
Atenolol	50-100	66	12	10.1 ₁	11.3
Losartán	50	78	8	10.12 ₂	---
Enalapril	20	82	8	10.8 ₂	---

* Diferencias estadísticamente significativas entre grupos
 1 PAD medida en sedestación
 2 PAD medida en decúbito supino

no, 5-10 mg, en pacientes hipertensos con edad superior a 65 años (16, 17) (Tabla II).

Tolerancia

Losartán es un fármaco excepcionalmente bien tolerado. La incidencia de efectos adversos en múltiples ensayos clínicos controlados es comparable a la observada en grupos de pacientes tratados con placebo. El efecto secundario más frecuentemente asociado al tratamiento con Losartán es la aparición de mareos, como cabría esperar de todo agente hipotensor, que por otra parte es el único síntoma que se presenta con una frecuencia superior que en los grupos tratados con placebo. Es especialmente frecuente en pacientes con deplección de volumen e insuficiencia cardíaca severa (15).

Interés especial ofrece la tos, en vista de la elevada frecuencia con que se manifiesta este efecto secundario en el tratamiento con inhibidores de la ECA y la posible implicación del acúmulo de bradiquinina y otras neuroquininas en su producción. Desde el momento que los antagonistas de receptores de Angiotensina II no interfieren con el metabolismo de la bradiquinina no es de extrañar que este efecto secundario no se haya referido en relación con el tratamiento con Losartán. Esto se ha evidenciado mediante el diseño de un estudio comparando la incidencia de tos entre Losar-

tán, Lisinopril e Hidroclorotiazida en un ensayo multicéntrico, controlado, doble-ciego, con grupos paralelos. Se incluyeron 135 pacientes hipertensos con historia previa de tos asociada a inhibidores de la ECA. Tras confirmar la presencia de tos en un ensayo simple ciego, mediante la administración de Lisinopril, 20 mg una vez al día, durante 6 semanas, los pacientes que mostraban signos de tos seca fueron seleccionados al azar después de un periodo de aclaramiento con placebo de 4 semanas de duración, y clasificados para ser tratados con 50 mg de Losartan, 20 mg de Lisinopril o 25 mg de Hidroclorotiazida. La frecuencia de tos con Losartán (29%) fue significativamente menor que con Lisinopril (72%) y similar a la observada con Hidroclorotiazida (34%) (18).

Estudios preclínicos de toxicología han puesto de manifiesto la relación existente entre Losartán y toxicidad fetal. A la vista de la experiencia adversa obtenida con la utilización de inhibidores de la ECA en el embarazo parece prudente evitar la administración de antagonistas de los receptores de Angiotensina II en mujeres jóvenes y/o embarazadas.

De la misma manera, dado que los inhibidores de la ECA pueden precipitar la aparición de una insuficiencia renal en pacientes con estenosis bilateral de la arteria renal y pacientes con flujo renal comprometido, debe evi-

tarse la utilización de antagonistas de receptores de Angiotensina II, como medida precautoria, en pacientes con hipertensión renovascular o pacientes hipertensos con aclaramiento de creatinina inferior a 20 mL/min (15).

7. Interacciones medicamentosas

Hasta el momento no se han descrito interacciones medicamentosas de importancia. Sin embargo, si cabe mencionar que el efecto hipotensor de los antagonistas de receptores de Angiotensina II se potencia por la utilización concomitante de diuréticos tiazídicos y la deplección salina. Además, deben observarse ciertas precauciones a la hora de prescribir este grupo de fármacos como son: su no utilización concomitante con suplementos de potasio o diuréticos ahorradores de potasio ni en pacientes ancianos con disminución de la función renal en tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos (AINEs). La experiencia con inhibidores de la ECA en estos pacientes muestra una evolución hacia la hipercaliemia severa y la insuficiencia renal. Además, los AINEs pueden disminuir el efecto hipotensor de diversos fármacos antihipertensivos.

8. Dosificación y administración

Losartán potásico se comercializa en forma de comprimidos granulados y grageados de 50 mg. Recientemente, se ha comercializado Losartan en combinación con hidroclocotiazida, 12,5 mg, alternativa que pretende aumentar la eficacia. La dosis de inicio, usualmente recomendada, es 50 mg una vez al día, independientemente de las comidas. En situaciones especiales, como pacientes en tratamiento con dosis elevadas de diuréticos, insuficiencia hepática, pacientes con deplección de volumen y otros pacientes con predisposición a presentar hipotensión, debe considerarse 25 mg como la dosis inicial más adecuada.

El efecto antihipertensivo máximo de Losartán tiene lugar entre 3 y 6 semanas después de iniciado el tratamiento.

La dosis de Losartán debe incrementarse a 100 mg diarios en pacientes que responden inadecuadamente a la dosis de 50 mg tras varias semanas de tratamiento. De forma alternativa la utilización de Losartán e hidroclocotiazida, incrementa la respuesta hipotensora de Losartán (19).

BIBLIOGRAFIA

1. Fouad-Tarazi FM. Efectos hemodinámicos de los inhibidores del sistema de la renina-angiotensina. *J Hypertens* 1994; 12: 25-29.
2. Wong PC, Price WA, Chin AT et al. Nonpeptide Angiotensin II receptor antagonists: studies with EXP9270 and DuP753. *Hypertension* 1990; 15: 823-834.
3. Doig JK, MacFadyen RJ, Sweet CS et al. Dose-ranging study of Angiotensin type 1 receptor Losartan (DuP753/MK954) in salt-deplete normal man. *J Cardiovasc Pharmacol* 1993; 21: 732-738.
4. Brunner HR, Christen Y, Munato A et al. Clinical experience with Angiotensin II receptor antagonist. *Am J Hypertens* 1992; 5: 243-246.
5. Tsunoda K, Abe K, Hagino T et al. Hypotensive effect of Losartan, a non-peptide Angiotensin II receptor antagonist, in essential hypertension. *Am J Hypertens* 1993; 6: 28-32.
6. Weber MA, Byyny RL, Pratt JH et al. Blood pressure effects of the Angiotensin II receptor blocker, Losartan. *Arch Intern Med* 1995; 155: 405-411.
7. Gottlieb SS, Dickstein K, Fleck E et

- al. Hemodynamic and neurohormonal effects of the Angiotensin II antagonist Losartan in patients with congestive heart failure. *Circulation* 1993; 88: 1602-1609.
8. Crozier I, Ikram H, Aw N et al. Losartan in heart failure: hemodynamic effects and tolerability. *Circulation* 1995; 91: 691-697.
9. Burnier M, Rutschmann B, Nussberger J et al. Salt-dependent renal effects of an Angiotensin II antagonist in healthy subjects. *Hypertension* 1993; 22: 339-347.
10. Cogan MG, Xie MH, Lin FY et al. Effects of DuP753 on proximal nephron and renal transport. *Am J Hypertens* 1991; 4: 315-320.
11. Nakashima M, Velmsu T, Kosuge K et al. Pilot study of the uricosuric effect of DuP 753, a new Angiotensin II receptor antagonist in healthy subjects. *Eur J Clin Pharmacol* 1992; 42: 333-335.
12. Nelson EB, Harm SC, Goldberg M et al. Clinical profile of the first Angiotensin II (AT-1 specific) receptor antagonist. En: "Hypertension: pathophysiology, diagnosis and management". Second edition. Raven Press Ed. New York, 1995.

13. Lo MW, Goldberg MR, McCrea JB et al. Pharmacokinetics of Losartan, an Angiotensin II receptor antagonist, and its active metabolite EXP3174 in humans. *Clin Pharmacol Ther* 1995; 58: 641-649.
14. Johnston CI. Angiotensin receptor antagonist: focus on Losartan. *Lancet* 1995; 346: 1403-1407.
15. Burnier M, Waeber B, Brunner HR. Ventajas del antagonismo de la Angiotensina II. *J Hypertens* (edición en español) 1994; 12: 7-15.
16. Angiotensin II receptors: a new target for clinical intervention in hypertension. Meeting report. Brazil, 1995.
17. Goldberg A, Sweet C. Efficacy and safety of Losartan. *Can J Cardiol* 1995; 11: 27-32.
18. Goldberg AI, Dunlay MC, Sweet CS. Safety and tolerability of Losartan compared with Atenolol, Felodipine and Angiotensin converting enzyme inhibitors. *J Hypertens* 1995; 13: 73-76.
19. Krichbaum D, Abramowitz B. Focus on Losartan: an Angiotensin II receptor antagonist for treatment of hypertension. *Hosp Formul* 1995; 29: 683-696.