

ARTÍCULO ORIGINAL

## Patrones de uso de antihipertensivos en 11.947 pacientes colombianos

Carlos A. Isaza<sup>1</sup>, Franciso J. Osorio<sup>2</sup>, Giovanni Mesa<sup>2</sup>, Juan C. Moncada<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Tecnológica de Pereira, Pereira, Colombia.

<sup>2</sup> Departamento de Farmacoepidemiología, Audifarma, Pereira, Colombia.

El 12,6% de la población colombiana mayor de 15 años es hipertensa. Para conocer sobre el manejo farmacológico de la hipertensión y su comorbilidad, se desarrolló este estudio en 11.947 hipertensos adultos de ambos sexos, en tratamiento durante más de 3 meses (noviembre/01-enero/02), habitantes de seis ciudades colombianas. La base de datos se diseñó a partir de registros sobre consumos de medicamentos, capturados por la empresa que dispensa fármacos a los pacientes del estudio. La edad promedio de los pacientes era 55,8±13,8 años, con 67,7% de mujeres. Los hombres eran de mayor edad ( $p<0,05$ ) y consumían mayor comedicación que las mujeres (67 vs 62,4%,  $p<0,05$ ). El 53,2% de las personas recibían monoterapia y 46,8% entre dos y cinco antihipertensivos; los medicamentos más prescritos fueron hidroclorotiazida (31,8%), captopril (27,9%), verapamilo (27,6%), enalapril (25%), metoprolol (15,1%) y propranolol (14,9%). Las combinaciones más empleadas fueron hidroclorotiazida + iECA ( $n=2001$ ), hidroclorotiazida + calcioantagonista ( $n=1367$ ), verapamilo + iECA ( $n=1153$ ) e hidroclorotiazida + beta-bloqueador ( $n=1021$ ). La comedicación más prescrita fue el ASA como antiplaquetario (38,2% de hipertensos), AINE (16,2%), antilipémicos (11,8%), antidiabéticos (10,9%) y antiulcerosos (9,6%). Probablemente haya subempleo de algunos agentes (iECA, ASA) y sobreutilización de otros (antiulcerosos). Se hallaron 410 casos (3,43%) de asociaciones farmacológicas potencialmente peligrosas. Existen significativas diferencias en las formulaciones de los médicos en las seis ciudades estudiadas, pero predominan los patrones de prescripción racionales. Se plantea la necesidad de diseñar estrategias educativas para corregir algunos hábitos de formulación y explorar los resultados clínicos de las prescripciones estudiadas.

**Palabras claves:** hipertensión, agentes antihipertensivos, prescripción de medicamentos.

### Patterns of antihypertensive drug use in 11,947 Colombian patients

In Colombian populations older than 15 years, 12.6% suffer from hypertensive disease. Pharmacological therapies for hypertension and associated diseases were compared for 11,947 adult hypertensive patients of both sexes. All had been in treatment for more than 3 months (November /01-January /02), and were distributed among six Colombian cities. The data were retrieved from medication consumption registers that were maintained by the institutions that distribute medications to patients selected for the study. The average age of patients was 55.8±13.8, and 67.7% were women. Men were older ( $p<0.05$ ) and consumed other drugs more than women (67.7% vs. 62.4%,  $p<0.05$ ); 53.2% of patients received only one drug and 46.8% received between 2 to 5 drugs for hypertension disease. Medications most commonly prescribed were hydrochlorothiazide (31.8%), captopril (27.9%), verapamil (27.6%), enalapril (25%), metoprolol (15.1%) and propranolol (14.9%). The most common combinations were hydrochlorothiazide + ACE inhibitors ( $n=2,001$ ), hydrochlorothiazide + calcium channel antagonists ( $n=1,367$ ), verapamil + ACE inhibitors ( $n=1,153$ ) and hydrochlorothiazide + beta blocker ( $n=1,021$ ). Other prescribed medications included ASA as antiplatelet (38.2% of patients), nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAID, 16.2%), lipid-lowering drugs (11.8%), hypoglycemic agents (10.9%) and antiulcerous drugs (9.6%). Some agents are probably underemployed (ACE inhibitors, ASA) and others overused (antiulcerous). Potentially dangerous pharmacological interactions were discovered in 410 cases (3.43%). Significant differences occurred in physicians' formulations among the six cities, but rational prescription patterns

prevailed. Newly designed educational strategies are recommended to prevent administration of potential harmful combinations. Further exploration of clinical results in these formulations is indicated.

**Keywords:** hypertension, antihypertensive agents, prescription drugs.

La hipertensión arterial es el principal factor de riesgo modificable de enfermedad cerebrovascular. Infortunadamente, los estudios sobre su prevalencia en los países de Latinoamérica y el Caribe son escasos, pese a que es la principal causa de incapacidad y muerte en las Américas (1,2). De acuerdo con el perfil de salud del país, descrito por la Organización Panamericana de la Salud (<http://www.paho.org/Spanish/SHA/prfICOL.htm>), en Colombia la hipertensión tiene una prevalencia de 12,6% en población mayor de 15 años, aunque en personas de origen africano (25% de los colombianos) puede estar por encima del 30%.

La hipertensión arterial representa uno de los grandes desafíos de salud pública en el mundo, no sólo porque constituye factor de riesgo primario de enfermedad coronaria, insuficiencia cardíaca, accidente cerebrovascular y enfermedad renal, sino porque muchos pacientes no han sido detectados o son inapropiadamente tratados (3,4). Se estima que en Latinoamérica y el Caribe morirán por enfermedad cardiovascular cerca de 11 millones de personas en los próximos 10 años (1) y que, en muchos países, hasta el 70% de los individuos hipertensos no reciben tratamiento o están inadecuadamente controlados (3-5).

Los propios criterios para la clasificación y el tratamiento de la hipertensión arterial han sido objeto de cambios en los últimos años y existen, inclusive, algunas diferencias entre los grupos de consenso más reconocidos en el mundo, tales como el Sexto Informe del Comité Nacional Conjunto sobre Prevención, Detección, Evaluación y Tratamiento de la HTA (JNC-VI) (3) y el Comité de Expertos de la Organización Mundial de la Salud (OMS) (4). Mientras el grupo de la OMS

contempla la opción del manejo inicial del paciente con fármacos pertenecientes a cualquiera de los grupos de diuréticos, beta-bloqueadores, bloqueadores de canales de calcio, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (iECA), antagonistas de la angiotensina II y bloqueadores alfa adrenérgicos, el JNC-VI recomienda iniciar el tratamiento con diurético o beta-bloqueador, a menos que estén contraindicados o exista una indicación especial para otro fármaco. Sin embargo, algunas autoridades piensan que se ha reunido ya suficiente evidencia para respaldar la modificación de ambos protocolos (6).

Cualquiera que sea la estrategia escogida, la formulación óptima deberá mantener las cifras de presión arterial por debajo de 140/90 mm Hg (<130/85 para pacientes diabéticos o con daño renal), durante las 24 horas del día, con una eficacia al final de la dosis no menor del 50% del efecto pico (índice valle/pico  $\geq$  50%). Además, se debe seleccionar el protocolo que tenga en cuenta la presencia de daño en órgano blanco, de enfermedad cardiovascular, de otros factores de riesgo y de enfermedades coexistentes. En comparación con la monoterapia, los estudios muestran mejores resultados del tratamiento con combinaciones de antihipertensivos de diferentes clases a dosis bajas, probablemente debido a sinergismo farmacológico, menor daño en órgano blanco, menor incidencia de efectos adversos y mayor adherencia del paciente (3,4,7,8).

En el campo de la hipertensión arterial, entre los grandes retos que deben enfrentar los organismos sanitarios y los sistemas de salud se encuentran el mejoramiento de su detección, de las oportunidades de tratamiento, el incremento de las tasas de control de las cifras de presión arterial con objetivos terapéuticos bien definidos y la selección de protocolos racionales de manejo. En 1995 se creó en Colombia el Instituto Nacional para la Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA) y en el marco de las políticas de promoción del uso racional de productos

Correspondencia:

Francisco J. Osorio V.

Calle 105 No.14-140, Pereira, Colombia; fax: (967)3200422; franciscosorio@audifarma.com.co

Recibido: 21/06/02; aceptado: 09/10/02

farmacéuticos se adoptó el listado de medicamentos esenciales del Plan Obligatorio de Salud (POS), en cuya última versión se incluyen como esenciales once agentes antihipertensivos con los que cuenta el médico para manejar el programa de hipertensión en las instituciones pertenecientes al sistema general de salud: inhibidores de la ECA (captopril, enalapril), diuréticos (hidroclorotiacida, furosemida, espironolactona), beta-bloqueadores (propranolol, metoprolol), calcioantagonistas (nifedipina, verapamilo) y antiadrenérgicos (metildopa, prazosín) (9).

Este listado ha tenido un impacto notable no sólo desde el punto de vista administrativo, al manejar una cantidad razonable de fármacos, sino en la racionalización de la prescripción, al garantizar el uso de los medicamentos con las mejores relaciones de eficacia, seguridad y costos. Por esta razón debe tenerse presente que, en los estudios colombianos encaminados a evaluar la calidad de la prescripción dentro del Sistema General de Seguridad Social en Salud (SGSSS), no es un indicador útil el porcentaje de formulación de especialidades farmacéuticas de elevado valor intrínseco, dado que los fármacos disponibles corresponden a medicamentos esenciales adecuadamente elegidos; aunque la evidencia muestra que entre ellos existen diferencias en el impacto sobre la morbimortalidad de los pacientes, así como en la incidencia de efectos indeseables, todo lo cual justifica el mayor uso de algunos agentes (iECA, hidroclorotiazida, beta-bloqueadores) sobre otros (nifedipina y verapamilo), en formas farmacéuticas convencionales (furosemida, espironolactona, metildopa y prazosin). Otros indicadores útiles de calidad de la prescripción de antihipertensivos son los tipos de asociaciones empleadas, así como la comparación de las fórmulas entre diferentes regiones geográficas (10).

Con el propósito de mejorar nuestros conocimientos acerca del manejo farmacológico de la hipertensión arterial, en particular de los patrones de prescripción de los medicamentos antihipertensivos y de la comedicación empleada con mayor frecuencia en hipertensos, hemos conducido este estudio en personas con

hipertensión arterial, afiliadas al régimen contributivo del SGSSS en Colombia. La implantación de sistemas de información sobre las prescripciones realizadas por los médicos ha sido de mucha importancia para una mayor calidad terapéutica de la formulación. Estas investigaciones contribuyen al uso racional de medicamentos.

### **Materiales y métodos**

En una población de 559.785 personas afiliadas al régimen contributivo del SGSSS se realizó este estudio observacional descriptivo de utilización de medicamentos, en el que se analizan los datos de prescripción a partir de las fórmulas dispensadas durante enero de 2002 a 11.947 pacientes catalogados como hipertensos, inscritos durante la vigencia del año 2001 en seis ciudades colombianas: Bogotá, Medellín, Barranquilla, Manizales, Ibagué y Pereira. Dichas ciudades se seleccionaron porque en ellas se dispone de bases de datos pertinentes y confiables.

Se incluyeron en el estudio los datos de los individuos mayores de 15 años, de ambos sexos, que fueron atendidos en el programa de hipertensión arterial en enero de 2002 y cuyo tratamiento antihipertensivo se había conservado, por lo menos, durante los últimos tres meses. Este requisito se estableció a fin de garantizar que los pacientes ya estuvieran adheridos a un tratamiento más o menos estable, que reflejaran tolerancia a la medicación y que permitieran suponer que las cifras de presión arterial estuvieran aceptablemente controladas; de este modo, buscamos excluir a las personas con diagnóstico de novo de hipertensión arterial, las tratadas en forma innecesaria y quienes incumplieron las citas médicas al final del período de observación de tres meses, por considerar que estos individuos introducen sesgos en un estudio dirigido a evaluar patrones de empleo de medicamentos utilizados en forma crónica.

A partir de la información sobre los consumos de medicamentos, que con fines administrativos se captura en forma sistemática en la empresa encargada de la atención farmacéutica de esta población y con la colaboración del Departamento

de Sistemas de dicha empresa, se diseñó una nueva base de datos que permitiera recoger los siguientes grupos de variables de los pacientes hipertensos a quienes se les dispensaron medicamentos en el período de observación:

1. Datos demográficos: nombre, edad, sexo, documento de identificación.
2. Medicamentos antihipertensivos dispensados, con sus respectivas dosis: iECA (captopril, enalapril), diuréticos (hidroclorotiacida, furosemida, espironolactona), beta-bloqueadores (propranolol, metoprolol), calcioantagonistas (nifedipina, verapamilo), metildopa y prazosin.
3. Comedicación dispensada: a) antidiabéticos (insulina, metformin, glibenclamida); b) antiplaquetarios (ASA); c) antiinflamatorios (ibuprofén, naproxén, diclofenaco); d) antiarrítmicos (amiodarona); e) inotrópicos (digoxina, metildigoxina); f) antilipémicos (lovastatina, gemfibrozil); g) antiulcerosos (omeprazol, ranitidina, sucralfate, antiácidos); h) inhaladores antiasmáticos (beclometasona, salbutamol); i) suplencia estrogénica y calcio; j) antianginosos (isosorbide); k) hormona tiroidea ( $T_4$ ).

Se aceptó la comedición como indicador sustituto de enfermedad crónica asociada con la hipertensión en las siguientes circunstancias: antidiabéticos/diabetes, inotrópicos/insuficiencia cardíaca o fibrilación auricular, antilipémicos/dislipidemia, amiodarona/arritmias, nitratos/enfermedad coronaria y broncodilatadores/asma o EPOC. En tales casos se analizó la conveniencia o no del tipo de antihipertensivo elegido según dicha comorbilidad. Por último, se revisaron las combinaciones de medicamentos que pudieran ocasionar interacciones potencialmente riesgosas (11) a fin de recomendar las medidas correctivas correspondientes.

El protocolo fue sometido a la aprobación del Comité de Ética Médica de la Facultad de Ciencias de la Salud de la Universidad Tecnológica de Pereira, en la categoría de "investigación sin riesgo", según la resolución No. 008430 de 1993 del Ministerio de Salud de Colombia, que establece las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud (12).

La base de datos hecha en formato dBase IV fue revisada en la sección de farmacoepidemiología de la empresa farmacéutica y validada mediante un estudio piloto realizado en los pacientes de Pereira. Para el análisis de los datos, se utilizó el paquete estadístico SPSS 10.0 para Windows. Se emplearon las pruebas t de Student o ANOVA para la comparación de variables cuantitativas y el ji cuadrado para las categóricas. Se aplicaron modelos de regresión logística multinomial usando como variables dependientes la monoterapia/combinación antihipertensiva, la comedición (sí/no) y las combinaciones potencialmente peligrosas (sí/no), y como covariables las que se asociaron significativamente con las variables dependientes en los análisis bivariados. Se predeterminó el nivel de significancia estadística en  $p < 0,05$ .

### Resultados

En la población atendida de 559.785 personas (291.733 mujeres y 268.052 hombres), encontramos 11.947 pacientes en tratamiento antihipertensivo por un período no menor de tres meses. De ellos, 8.091 (67,7%) son mujeres y 3.856 (32,3%) hombres, con una edad media de  $55,8 \pm 13,8$  años (rango: 16-98 años), con diferencias significativas en la edad de los hombres y de las mujeres (hombres:  $56,9 \pm 13,4$  vs. mujeres  $55,2 \pm 14$  años,  $t=6,16$ ,  $p < 0,05$ ). La figura 1 muestra la distribución por edad y sexo de este grupo de hipertensos.

En el cuadro 1 se resumen los patrones de empleo de los once antihipertensivos que hacen parte del listado de medicamentos esenciales, con los cuales se atiende el programa de hipertensión en Colombia. Si se consideran por grupos farmacológicos, los agentes más prescritos fueron, en su orden: iECA (52,9% de los hipertensos), diuréticos (43,1%), calcioantagonistas (31,1%) y betabloqueadores (29,9%).

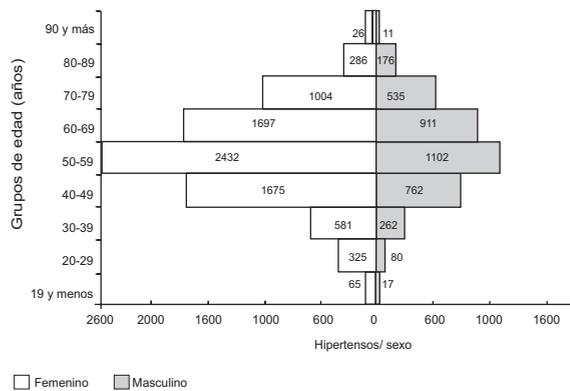
### Monoterapia vs. asociaciones

Del total de hipertensos del estudio, 6.353 (53,2%) fueron prescritos con un antihipertensivo, mientras 5.594 (46,8%) lo fueron con dos a cinco agentes. En la figura 2 se ilustra la relación monoterapia/asociación para cada uno de los once antihipertensivos evaluados; se destaca el hecho

**Cuadro 1.** Patrones de uso de los once antihipertensivos incluidos en el listado de medicamentos esenciales en Colombia.

	Usuarios		Dosis prescritas (mg/día)			Relación combinación: monoterapia	Relación de género F:M*	Edad (μ±DE)
	n	(%)	μ±DE	moda	rangos			
Hidroclorotiazida	3.794	(31,8)	29,8±13,3	25	12,5-100	10,4 :1	2,58 :1	57±12
Captopril	3.331	(27,9)	77,7±42,8	50	12,5-225	1,1 :1	1,65 :1	57,3±12
Verapamilo	3.298	(27,6)	203±92	240	40-480	2 :1	2,5 :1	59±12
Enalapril	2.993	(25)	31,6±16,9	40	5-85	1,8 :1	1,73 :1	57,7±13
Metoprolol	1.799	(15,1)	118±63	100	25-300	1,87 :1	1,62 :1	57±12,3
Propranolol	1.775	(14,9)	85,7±50,6	80	20-320	0,5 :1	3,5 :1	46,7±14
Furosemida	1.081	(9)	52,3±22,5	40	20-120	8,5 :1	1,65 :1	62±13,8
Nifedipina	421	(3,5)	21±8,8	20	10-50	1,3 :1	3,2 :1	50±18,5
Prazosin	375	(3,1)	1,8±1,2	1	1-12	4,4 :1	0,7 :1	59,6±11
Espironolactona	280	(2,3)	63,2±48,6	25	12,5-225	5,8 :1	1,74 :1	63,8±17
Metildopa	135	(1,1)	723±411	500	250-2000	1,07 :1	4,87 :1	47,7±18

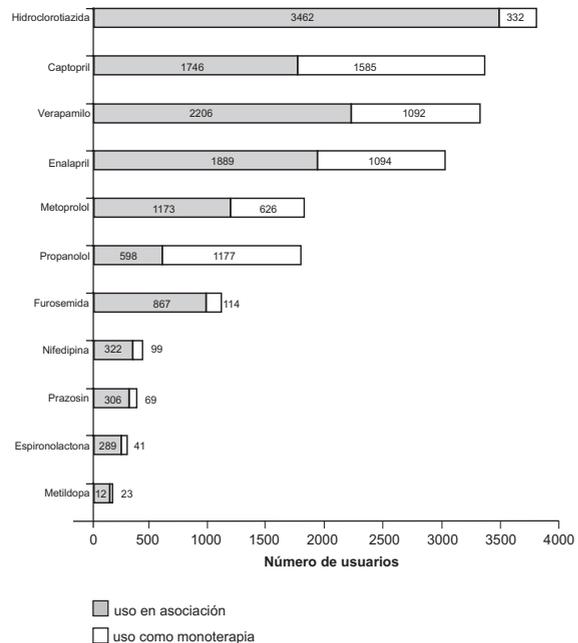
\* F: femenino; M: masculino



**Figura 1.** Distribución de los hipertensos según edad y sexo.

de que, con la única excepción del propranolol, cuya prescripción fue dos veces más frecuente como monoterapia que en combinación, para los demás fármacos apareció como más probable emplearlos en combinación que solos. Entre los 5.594 pacientes prescritos con mezclas de antihipertensivos, las asociaciones binarias utilizadas con mayor frecuencia estaban conformadas por hidroclorotiazida + verapamilo (n=1.271, 22,7% de los individuos prescritos con combinaciones), hidroclorotiazida + captopril (1.043, 18,6%), hidroclorotiazida + enalapril (958, 17,1%), enalapril + verapamilo (682, 12,2%), hidroclorotiazida + metoprolol (582, 10,4%) y captopril + verapamilo (471, 8,4%).

Según el análisis de regresión logística (cuadro 2) el tratamiento con monoterapia antihipertensiva se asocia significativamente con los grupos de edad y la ciudad. En efecto, en comparación con el grupo de adultos mayores (60 o más años), las personas de los grupos adulto joven (18-44 años) y adulto maduro (45-59 años) tienen probabilidades



**Figura 2.** Frecuencia de uso como monoterapia o en combinación de cada uno de los once antihipertensivos esenciales en Colombia.

de 2,9 y 1,2 veces mayores, respectivamente, de recibir tratamiento con un solo antihipertensivo. El cuadro 2 también muestra que en Barranquilla, Ibagué, Bogotá y Manizales es más probable ser tratado con monoterapia antihipertensiva, en relación con Pereira. No existe asociación entre el género y el manejo de la hipertensión con monoterapia o con combinaciones; tampoco existe interacción entre las covariables ciudad y grupo de edad.

### Comedicación

La hipertensión es un síndrome frecuentemente acompañado de comorbilidad o daño en órganos

blanco, que requieren tratamiento adicional. Entre los hipertensos incluidos en este estudio, 7.725 (64,7%) reciben concomitantemente uno o varios de los siguientes grupos de medicamentos que reflejan comorbilidad o pudieran tener interacciones con algunos agentes antihipertensivos: ASA a dosis antiplaquetarias (4.569, 38,2% de los hipertensos), AINE (1.942, 16,2%), antilipémicos (1.405, 11,8%), antidiabéticos (1.306, 10,9%), antiulcerosos (1.141, 9,6%), hormonas tiroideas (502, 4,2%), dinitrato de isosorbide (418, 3,5%), broncodilatadores (288, 2,4%), digitálicos (270, 2,26%), amiodarona (81, 0,68%). Otros medicamentos que conviene mencionar, por su

**Cuadro 2.** Variables asociadas significativamente al tratamiento con monoterapia antihipertensiva, a la comedicación debida a comorbilidad y a las combinaciones de fármacos potencialmente peligrosas, en modelos de regresión logística multinomial.

Variable dependiente	Variable independiente	B	EE	Prueba de Wald	GL	RR (IC 95%)
Monoterapia antihipertensiva	Edad (años)					
	18-44	1,1	,06	364	1	2,9(2,6-3,2)
	45-59	22	,04	27,8	1	1,2(1,1-1,3)
	60 o más	..	..	..	..	..
	Ciudad					
	Barranquilla	,8	,08	107	1	2,2(1,9-2,5)
	Bogotá	,4	,08	30	1	1,5(1,3-1,7)
	Ibagué	,6	,09	39	1	1,8(1,5-2,1)
Manizales	,2	,8	7,3	1	1,2(1,1-1,4)	
Pereira	..	..	..	..	..	
Comedicación	Edad (años)					
	18-44	-1,05	,054	373	1	,35(.32-.39)
	45-59	-,47	,045	109	1	,63(.58-.69)
	60 ó más	..	..	..	..	..
	Sexo					
	hombre	,17	,042	16	1	1,2(1,1-1,3)
	mujer	..	..	..	..	..
	Ciudad					
Barranquilla	,35	,08	20	1	1,4(1,2-1,6)	
Bogotá	,32	,08	18	1	1,4(1,2-1,6)	
Pereira	..	..	..	..	..	
Combinaciones peligrosas	Asociación de antihipertensivos					
	sí	2,8	,2	205	1	16(11-23,5)
	no	..	..	..	..	..
	Comedicación					
	sí	,9	,13	46	1	2,5(1,9-3,2)
	no	..	..	..	..	..
Ciudad						
Ibagué	,76	,22	11	1	2,2(1,4-3,3)	
Pereira	..	..	..	..	..	

B: coeficiente de regresión; EE: error estándar; GL: grados de libertad; RR: riesgo relativo; IC 95%: intervalo de confianza del 95%. Se toma como referencia la última categoría de cada covariable.

frecuencia de uso en subgrupos de pacientes, son los estrógenos (654, el 9,1% de mujeres de 40 años o más) y el calcio (810, el 7% de personas mayores de 40 años).

Al analizar mediante análisis multivariado la relación entre el empleo de comedificación y otras variables, encontramos que las covariables sexo, grupo de edad y ciudad se asocian significativamente con la comedificación (cuadro 2): las mujeres reciben menor comedificación que los hombres, lo mismo que los grupos de adulto joven y adulto maduro en relación con el adulto mayor. Al comparar las tasas de comedificación por ciudades, tomando como referencia a Pereira, encontramos que Barranquilla y Bogotá tienen porcentajes significativamente mayores de empleo de comedificación. No hay efecto de interacción entre las covariables incluidas en este modelo de regresión logística.

Cuando se relaciona la comedificación con el antihipertensivo prescrito se encuentran algunos casos en los cuales podrían estar siendo subempleados algunos fármacos: sólo el 74,3% de los pacientes con antidiabéticos son medicados con iECA y sólo el 49,5% (207/418) de quienes reciben nitratos son tratados con beta-bloqueadores. En otras ocasiones, por el contrario, el antihipertensivo elegido podría no ser el más conveniente: a) entre los 1.405 pacientes que reciben antilipémicos hay 484 (34,4%) tratados con beta-bloqueadores que pueden provocar dislipidemia hasta en un 10% de las personas; b) 12 (4,2%) de los 288 pacientes que reciben broncodilatadores son tratados con propranolol.

### **Combinaciones de fármacos**

Al explorar combinaciones de medicamentos con potenciales interacciones peligrosas, se destacan las siguientes como de mayor relevancia clínica por su frecuencia de presentación o alto riesgo.

- Betabloqueador + verapamilo (204 casos): los dos fármacos deprimen el automatismo, la velocidad de conducción y el inotropismo cardíaco, elevando peligrosamente el riesgo de bradicardia severa, bloqueo A-V y disfunción sistólica.
- Betabloqueador o verapamilo + digoxina (79 casos): el calcioantagonista no sólo contrarresta el efecto inotrópico de la digital, sino que puede

acentuar el riesgo de bradicardia y bloqueo A-V. Los beta-bloqueadores juegan un rol en la insuficiencia cardíaca compensada, pero su asociación con digital tiene los mismos riesgos cardíacos del verapamilo.

- Inhibidor de la ECA + espironolactona (109 casos): se incrementa el riesgo de hiperpotasemia.
- Amiodarona + digitálico (13 casos): la primera puede duplicar las concentraciones séricas de la digital, al parecer por bloqueo de su excreción renal.
- Estrógeno + nitrato (4 casos): podría tratarse de mujeres con enfermedad coronaria, en las cuales está contraindicada la suplencia estrogénica.
- Inhibidores de la ECA + AINE (905 casos): deben vigilarse las cifras de presión arterial porque los antiinflamatorios no esteroideos pueden contrarrestar la eficacia antihipertensiva de los iECA; esta interacción podría hacerse extensiva a los demás antihipertensivos.
- Inhibidores de la ECA + glibenclamida (688 casos): deben monitorizarse los niveles de glicemia porque los iECA pueden potenciar el efecto hipoglicémico de las sulfonilúreas.
- Gemfibrozil + lovastatina (28 casos): se aumenta el riesgo de miopatía y daño renal.

De acuerdo con los resultados del análisis multivariado (cuadro 2), la probabilidad de encontrar una combinación peligrosa de medicamentos (n= 410) en una persona manejada con asociaciones de antihipertensivos es 16 veces mayor que si se trata con monoterapia antihipertensiva y 2,5 veces mayor si recibe comedificación que si no la recibe. Por otro lado, en comparación con los pacientes atendidos en Pereira, los pacientes de Ibagué tienen significativamente mayor riesgo de ser prescritos con combinaciones de medicamentos potencialmente peligrosas; las demás ciudades no difieren del riesgo de Pereira.

Dichas combinaciones fueron puestas en conocimiento de las instituciones responsables de los respectivos pacientes y se recomendaron los correctivos apropiados.

### **Comparación entre ciudades**

Por último, se compararon las variables demográficas y algunos indicadores de prescripción

entre las seis ciudades colombianas incluidas en este estudio (cuadro 3). Los consumos de los principales grupos de antihipertensivos se presentan también en forma de porcentajes de dosis diaria definida (DDD) (cuadro 4), a fin de posibilitar posteriores comparaciones.

### Discusión

Además de la composición racial de la población estudiada, la prevalencia de la hipertensión depende de la edad y del género (13). En este estudio más del 90% de los hipertensos están por encima de los 40 años de edad (figura 1) y la relación mujer hombre es casi de dos a uno. Resulta interesante que los hombres son significativamente de mayor edad y reciben más comedicación que las mujeres, lo cual podría explicarse por el hecho de que los hombres, por razones culturales, consultan menos y más tardíamente que las mujeres y porque, además,

la hipertensión tiene un curso natural más adverso en el sexo masculino (13).

Aunque los medicamentos analizados en este estudio hacen parte del listado de medicamentos esenciales y como tales poseen elevado valor intrínseco, en esta categoría cabe considerar un subgrupo de agentes de alto grado de uso esperado y otro de relativo grado de uso esperado (14,15). En el primer subgrupo se incluyen los iECA, la hidroclorotiazida y los beta-bloqueadores, por considerar que tienen la mejor relación riesgo/beneficio, mientras en el segundo subgrupo quedan la nifedipina y el verapamilo en formas farmacéuticas convencionales, la furosemida, la espironolactona, la metildopa y el prazosin, por considerar que estos fármacos exhiben algunas características farmacológicas que justifican limitar su empleo; inclusive los expertos desaconsejan el empleo de calcioantagonistas de

**Cuadro 3.** Comparación de algunas variables demográficas e indicadores de prescripción de agentes antihipertensivos entre las seis ciudades colombianas incluidas en el estudio.

	Bogotá (n=302)	Barranquilla (n=2.811)	Medellín (n=1.930)	Manizales (n=2.162)	Ibagué (n=1.014)	Pereira (n=1.010)	P (GL=5)
Edad ( $\mu \pm DE$ )	56,4 $\pm$ 13,8	55,7 $\pm$ 14	53,9 $\pm$ 13,4	56,4 $\pm$ 13,5	57,2 $\pm$ 14,7	55 $\pm$ 13,3	< 0,05
Mujeres (%)	69,1	65,8	67,5	68,2	68,1	68	0,18
Monoterapia (%)	53,2	62,5	47,4	48,4	57	44,3	< 0,05
Comedicación (%)	68	68,3	62	61	65	60,2	< 0,05
C. peligrosas (%)	3,9	2,8	3,3	2,5	5,8	3,5	< 0,05
Tasas de prescripción (%)							
IECA	63	39,3	59,2	50	56,7	48	< 0,05
$\beta$ -bloqueadores	22,2	40,4	28,1	23,3	29,7	40,8	< 0,05
Ca-antagonistas	28,7	29,8	34,8	31,8	33,3	30	< 0,05
Diuréticos	41,4	32,9	45	50,4	32,1	51	< 0,05

GL: grados de libertad para las  $\chi^2$ ; C. peligrosas: combinaciones n de fármacos potencialmente peligrosas

**Cuadro 4.** Comparación de indicadores de consumo de agentes antihipertensivos (% de dosis diaria definida, %DDD) entre las seis ciudades colombianas incluidas en el estudio.

Tasas de consumo (% según DDD)	Bogotá (n=3.020)	Barranquilla (n=2.811)	Medellín (n=1.930)	Manizales (n=2.162)	Ibagué (n=1.014)	Pereira (n=1.010)
IECA	62,0	43,7	59,2	48,5	44,3	52,4
$\beta$ -bloqueador	5,8	15,9	8,3	6,8	29,4	13,1
Ca-antagonista	10,2	11,7	12,4	13,3	0,7	12,7
Diuréticos	21,2	28,4	19,0	29,6	16,7	21,2

corta acción (4). De acuerdo con esto, el verapamilo, que ocupa el tercer lugar en prescripción después de iECA e hidroclorotiazida, es el único fármaco que tiene una tasa de empleo injustificadamente alta. Por otro lado, la metildopa, la espironolactona, el prazosin y la nifedipina se formulan en forma marginal (menos del 10% del total de prescripciones).

Las dosis prescritas de los antihipertensivos analizados (cuadro 1) se corresponden con los rangos de dosis recomendados en los consensos internacionales (3,4), aunque llama la atención el uso de dosis relativamente altas de enalapril encontradas en este estudio. En general, las tasas de combinación de los agentes antihipertensivos eran de esperarse, pero no se encuentra explicación al hecho de que el propranolol se utilice dos veces más en forma sola que en combinación (figura 2). La clara tendencia a utilizar el propranolol a edades más tempranas podría estar relacionada con la poca tolerancia a este fármaco en pacientes ancianos (16).

El porcentaje de pacientes tratados con combinaciones de antihipertensivos es superior al de los tratados con monoterapia (53,2% vs 46,8%). Aunque en nuestro caso las tasas de combinación son similares o superiores a las de otros países (17,18), de acuerdo con recomendaciones internacionales deberían ser mayores (3,4). Las combinaciones de antihipertensivos más empleadas fueron: hidroclorotiazida + iECA (35,7%), hidroclorotiazida + calcioantagonistas (24,3%), iECA + calcioantagonistas (20,6%) e hidroclorotiazida + betabloqueadores (18,1%). Si no fuera porque en el momento del estudio se empleaban calcioantagonistas (verapamilo y nifedipina) de corta acción, las asociaciones empleadas están entre las de más clara justificación farmacológica. Resulta de especial preocupación, sin embargo, que el empleo de combinaciones de antihipertensivos es el factor que más incide en la producción de interacciones farmacológicas peligrosas (RR=16), máxime cuando actualmente se incentiva el manejo de la hipertensión con asociaciones de fármacos.

Al hacer la inferencia de comorbilidad a partir de la comedición prescrita, se encuentra que la

dislipidemia y la diabetes son las más prevalentes, con 11,8 y 10,9% de los individuos, respectivamente. También ocupan lugar destacado los antiulcerosos (9,6%), aunque en este caso no pueden hacerse deducciones de morbilidad específica dado el amplio uso de estos agentes en una variedad de condiciones clínicas. El alto empleo de AINE parece ser reflejo de la elevada prevalencia de patología inflamatoria y dolorosa crónica en los grupos de mayor edad. A partir de los datos allegados no es posible estimar en este grupo de pacientes la verdadera prevalencia de otras condiciones, como la cardiopatía coronaria y la insuficiencia cardíaca. Por último, si nos atenemos a las recomendaciones basadas en el alto nivel de evidencia clínica disponible, está siendo subempleada el ASA a dosis antiplaquetarias (19).

El hallazgo de que el 25,7% de los pacientes con diabetes mellitus no reciben iECA y el 49,5% con probable cardiopatía coronaria no reciben betabloqueadores, así como el empleo de betabloqueadores en pacientes con dislipidemia (34,4%) y de propranolol en personas que requieren broncodilatadores (4,2%), podría ser el resultado del olvido por parte del médico de algunos efectos colaterales de los medicamentos, los cuales pueden resultar benéficos o perjudiciales en ciertos casos; no de otro modo se pueden explicar las tasas de hipertensos con condiciones clínicas para las cuales la terapia prescrita no es la indicada o, por el contrario, el subempleo de fármacos como los iECA y el ASA. Esta misma explicación puede darse para muchas de las combinaciones de fármacos potencialmente peligrosas encontradas en este estudio.

No sorprenden las diferencias en los patrones de prescripción halladas entre las seis ciudades colombianas del estudio (cuadros 3 y 4), ya que la variabilidad en la atención médica, en especial en los hábitos de formulación, es un hallazgo constante en los estudios farmacoepidemiológicos. Tales variaciones, que son motivo de atención por sus implicaciones médicas, sociales y económicas, tienen que ver con características de los pacientes (edad, sexo, comorbilidad) y con estilos de práctica profesional que, a su vez, resultan de factores personales y del

entrenamiento recibido por los profesionales de la salud (10,20).

Esta investigación adolece de ciertas limitaciones para la interpretación de algunos datos, las cuales pueden ser superadas sólo con otros estudios de utilización de medicamentos, que corresponden a la segunda fase de esta línea de investigación. Por ejemplo, se necesita disponer de información acerca de la clasificación de la hipertensión en estos pacientes, de los intervalos de dosis empleados, de la incidencia de efectos indeseables atribuibles a la medicación, de la adherencia al tratamiento y del grado de control de la hipertensión y de la morbilidad asociada.

A juzgar por los patrones de prescripción hallados en este estudio puede afirmarse que, en general, predominan los hábitos de prescripción racional con el empleo de medicamentos de alto valor terapéutico, a dosis usuales y en combinaciones con suficiente respaldo científico. Aun así, los porcentajes de asociación de antihipertensivos, el hallazgo de combinaciones de fármacos con interacciones potencialmente peligrosas y el subempleo de algunos agentes, señalan la necesidad de intervenciones destinadas a mejorar los criterios de selección y de combinación de ciertos fármacos entre los médicos que atienden pacientes hipertensos del SGSSS de Colombia.

### Referencias

1. **Ordóñez P, Silva LC, Rodríguez P, Robles S.** Prevalence estimates for hypertension in Latin America and the Caribbean: are they useful for surveillance? *Rev Panam Salud Pública* 2001;10:226-31.
2. **Sheps GS.** The Pan American Hypertension Initiative (PAHI)- Part 2. *WHL Newsletter* 2000;71:2-3.
3. **National Institutes of Health.** The Sixth Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. NIH Publication, november 1997; No. 98-4080.
4. **World Health Organization.** International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension. *J Hypertens* 1999;17:151-83.
5. **Trilling JS, Froom J.** The urgent need to improve hypertension care. *Arch Fam Med* 2000;9:794-801.
6. **Moser M.** Recent clinical trials: Do results indicate a change in recommendations for initial therapy of hypertension? *WHL Newsletter* 2001;76:1-2.
7. **Schroeder K, Montgomery A, Ebrahim S.** Antihypertensive treatment and compliance. *Pharmacological properties of antihypertensive drugs research need to be acknowledged.* *BMJ* 2001 10;323:1129-30.
8. **Neutel JM, Smith DH, Weber MA.** Low-dose combination therapy: an important first-line treatment in the management of hypertension. *Am J Hypertens* 2001;14:286-92.
9. **Ministerio de Salud de Colombia.** Consejo Nacional de Seguridad Social en Salud. Acuerdo 83 de 23 de diciembre de 1997.
10. **Mira JJ, Llinás G, Gil V, Lorenzo S, Palazón I, Orozco D.** Variabilidad en la atención a pacientes diabéticos e hipertensos en función de los estilos de práctica del médico. *Aten Primaria* 1999;23:73-81.
11. **Stockley IH.** *Drug Interactions.* 5th ed. London: Pharmaceutical Press; 1999.
12. **Ministerio de Salud de Colombia.** Dirección de Desarrollo Científico y Tecnológico. Normas Científicas, Técnicas y Administrativas para la Investigación en Salud. Resolución No. 008430 de 1993.
13. **Williams GH.** Hypertensive vascular disease. En: Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, editors. *Harrison's. Principles of Internal Medicine.* 15a. ed. New York: McGraw-Hill; 2001. p. 1414-30.
14. **Gómez JV, Candás VMA, Fidalgo GS, Armesto GJ, Calvo AMJ, de Marino G-S MA, et al.** Análisis del consumo de medicamentos utilizando indicadores de calidad en la prescripción. *Aten Primaria* 2000;25:618-24.
15. **Capellá D.** Descriptive tools and analysis. En: Dukes MNG, editor. *Drug utilization studies. Methods and uses.* European series No. 45. Geneva: World Health Organization. 1993. p. 55-78.
16. **Oates JA, Brown NJ.** Antihypertensive agents and the drug therapy of hypertension. En: Hardman JG, Limbird LE, editors. *Goodman and Gilman. The Pharmacological Basis of Therapeutics.* 10a ed. New York: McGraw-Hill; 2001. p. 871-900.
17. **Mallion JM, Genes N, Vaur L, Clerson P, Vaisse B, Bobrie G, et al.** Blood pressure levels, risk factors and antihypertensive treatments: lessons from the SHEAF study. *J Hum Hypertens* 2001;15:841-8.
18. **Primatesta P, Brookes M, Poulter NR.** Improved hypertension management and control: results from the health survey for England. *Hypertension* 1998; 38:827-32.
19. **Lip GY, Edmunds E, Beevers DG.** Should patients with hypertension receive antithrombotic therapy? *J Intern Med* 2001;249:205-14.
20. **Laporte JR, Baksaas I, Lunde PKM.** General background. En: Dukes MNG, editor. *Drug utilization studies. Methods and uses.* European series No. 45; Geneva: World Health Organization. 1993. p. 5-22.