

## Caracterización de pacientes con prescripción de losartán en dosis superior a la dosis máxima diaria, su problemática e intervención

Álvaro Vallejos Narváez<sup>1</sup>, Alejandra Bello Benavides<sup>1</sup>, Sandra Torres Rodríguez<sup>2</sup>, Diego F. Camargo González<sup>1</sup>, Julián D. Barraza Díaz<sup>1</sup>, Cristián S. Bermúdez Claro<sup>1</sup>, Ana K. Montenegro Castellanos<sup>1</sup>, Juan E. Aguirre Rendón<sup>1</sup>, Santiago Núñez Urueña<sup>1</sup>, Laura Paredes Saa<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Facultad de Medicina, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud, Hospital San José, Centro, Calle 10 No. 18-75, Bogotá D. C., Colombia.

\* Autor correspondiente: [avallejos@fucsalud.edu.co](mailto:avallejos@fucsalud.edu.co)

<sup>2</sup> MC21 Colombia SAS, Calle 110 No. 9-25, of 714, Bogotá D. C., Colombia.

Recibido: 23 de marzo de 2021

Revisado: 10 de enero de 2022

Aceptado: 17 de enero de 2022

### RESUMEN

**Introducción:** la hipertensión arterial es una de las enfermedades con mayor prevalencia en nuestro país. La prescripción de antagonistas del receptor de angiotensina tipo II, es uno de los tratamientos más comunes; sin embargo, su dosis máxima efectiva es controversial. **Objetivo:** el objetivo del estudio fue caracterizar una población de una entidad promotora de salud en Colombia, que recibía para el manejo de la hipertensión arterial, una dosis de losartán mayor a 100 mg/día. **Metodología:** se incluyó una base de prescripción de 3816 casos con hipertensión arterial, en manejo con losartán potásico a dosis superiores a 100 mg/día, con una muestra proporcional de 300 casos; en quienes se aplicó una alerta de dosis máxima (100 mg/día) en la prescripción. Se describió el perfil farmacoterapéutico, interacciones farmacológicas, cambios de dosificación y en las cifras de presión arterial. Para confirmar el efecto terapéutico de losartán potásico en control de cifras de presión arterial, se realizaron pruebas estadísticas (Tukey, Bonferroni). **Resultados:** de los 300 pacientes, 224 (74,6%) contaban con registro de presión arterial al inicio de la prescripción de losartán potásico a 100 mg/día; después de la intervención se logró reducción de dosis en 70 casos (23,3%). 76 casos (25,3%) no contaban con ningún paraclínico

de seguimiento. **Conclusión:** no se encontró evidencia clínica o científica que justifique la prescripción de losartán con dosis mayores a 100 mg/día para el manejo de la hipertensión arterial esencial en nuestra población descrita.

*Palabras clave:* Losartán, hipertensión arterial, terapéutica, riesgo, hiperkalemia.

## SUMMARY

### Characterization of patients prescribed losartan in doses higher than the maximum daily dose: Their problems and intervention

**Introduction:** Hypertension is one of the most prevalent diseases in our country. Type II angiotensin receptor antagonists are one of the most common treatments; however, its maximum effective dose is controversial. **Aim:** The objective of study to characterize a population of a health promoting entity in Colombia, which received a dose of losartan greater than 100 mg/day for management of arterial hypertension. **Methodology:** The study included a prescription base of 3816 cases with arterial hypertension, in management with losartan potassium at doses higher than 100 mg/day, with a proportional sample of 300 cases; in whom a maximum dose alert (100 mg/day) was applied in prescription. Pharmacotherapeutic profile, drug interactions, dosage changes, and changes in blood pressure figures were described. To confirm therapeutic effect of losartan potassium in controlling blood pressure figures, statistical tests were performed (Tukey, Bonferroni). **Results:** Of the 300 patients, 224 (74.6%) had a blood pressure record at beginning of prescription of losartan potassium at 100 mg/day; after the intervention, a dose reduction was achieved in 70 cases (23.3%). 76 cases (25.3%) did not have any follow-up paraclinical. **Conclusion:** It was concluded that losartan potassium at doses greater than 100 mg/day did not show statistically significant differences for blood pressure control. We found insufficient clinical and scientific evidence to support the treatment with losartan more than 100 mg/day for hypertension in our population.

*Keywords:* Losartan, arterial hypertension, therapeutic, risk, hyperkalemia.

## RESUMO

### Caracterização dos pacientes prescritos com losartana em doses mais altas do que a dose diária máxima: seus problemas e intervenção

**Introdução:** a hipertensão arterial é uma das doenças mais prevalentes em nosso país. Os antagonistas do receptor de angiotensina tipo II são um dos tratamentos mais comuns; entretanto, sua dose máxima efetiva é controversa. **Objetivo:** caracterizar uma população de uma entidade promotora de saúde na Colômbia, que receberam uma dose de losartana superior a 100 mg/dia para tratamento de hipertensão. **Metodologia:** o estudo incluiu uma base de prescrição de 3816 casos com hipertensão arterial, em manejo com losartana potássica em doses maiores superior a 100 mg/dia, com amostra proporcional de 300 casos; em quem um máximo alerta de dose (100 mg/dia) foi aplicado na prescrição. Perfil farmacoterapêutico, interações medicamentosas, alterações de dosagem e alterações nos valores da pressão arterial foram descritos. Para confirmar o efeito terapêutico da losartana potássica no controle do sangue valores pressóricos, foram realizados testes estatísticos (Tukey, Bonferroni). **Resultados:** de dos 300 pacientes, 224 (74,6%) tinham registro de pressão arterial no início da prescrição de losartana potássica a 100 mg/dia; após a intervenção, uma redução da dose foi alcançada em 70 casos (23,3%). 76 casos (25,3%) não tiveram seguimento paraclínico. **Conclusão:** concluiu-se que a losartana potássica em doses maiores superior a 100 mg/dia não apresentou diferenças estatisticamente significativas para a pressão arterial ao controle. Encontramos evidências clínicas e científicas insuficientes para apoiar o tratamento com losartana mais de 100 mg/dia para hipertensão em nossa população.

*Palavras-chave:* Losartana, hipertensão arterial, terapêutica, risco, hipercalemia.

## INTRODUCCIÓN

La hipertensión arterial es una enfermedad crónica prevenible en la mayoría de los casos, con un elevado riesgo cardiovascular como consecuencia. Las manifestaciones a largo plazo de la hipertensión arterial son infarto agudo de miocardio, accidentes cerebrovasculares, falla cardíaca o falla renal [1].

En la encuesta *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES) realizada en los Estados Unidos entre los años 2005 y 2008, se evidenció que entre un

29 % y un 31 % de la población presentaba hipertensión arterial. En cuanto a nuestra población, la encuesta nacional de salud realizada en 2007 muestra que el 22,8 % de la población adulta colombiana es hipertensa [2]. La hipertensión arterial es responsable del 31 % de las muertes a nivel mundial (9 millones de muertes al año), ocupando el primer puesto en morbilidad [3].

Uno de los grupos farmacológicos ampliamente usados para el manejo de la hipertensión arterial son los antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARAII), de los cuales el principal representante es losartán potásico. El mecanismo de acción de este medicamento se lleva a cabo a través del bloqueo del eje renina-angiotensina-aldosterona, específicamente al antagonizar al receptor de angiotensina II. Tiene evidencia de reducción del riesgo de accidente cerebro vascular, infarto agudo de miocardio y mortalidad cardiovascular.

La dosis usual de inicio, recomendada para losartán potásico es 50 mg, una vez al día; esta dosis se puede incrementar hasta 100 mg/día. Se debe tener precaución en los pacientes que usen adicionalmente diuréticos, por el riesgo de hipotensión. Así mismo, existe riesgo de hiperkalemia, por lo cual se debe medir el potasio periódicamente. Los pacientes con falla cardiaca severa o enfermedad renal crónica presentan riesgo de falla renal aguda, por lo cual también se debe monitorizar la función renal [4].

Este estudio caracterizó una población de 5 millones de usuarios afiliados a una EPS del régimen contributivo en Colombia, quienes tuvieron prescripción de losartán a dosis mayores a las máximas diarias recomendadas; así como identificar el resultado de la visualización de la alerta de dosis máxima de este medicamento al momento de la prescripción, en la reducción de la dosis de éste.

## METODOLOGÍA

La fuente de información fue la base de datos de prescripción y transcripción de un PBM (Pharmacy Benefit Management por sus siglas en inglés), que posee información de pacientes afiliados al Sistema General de Seguridad Social en Colombia.

El periodo del estudio estuvo comprendido, entre el 01 de septiembre del 2015 y el 30 de abril del 2016, incluyendo 3860 pacientes que fueron prescritos con dosis de losartán potásico mayores a 100 mg/día. Se excluyeron pacientes gestantes y menores de edad por los cambios fisiológicos que alteran la farmacocinética y farmacodinamia del medicamento.

Para optimizar el tamaño de la población y maximizar la significancia de la muestra se realizó un muestreo de 300 pacientes. Se optó por un muestreo aleatorio proporcional al tamaño de las 13 regionales en el *software* SAS Enterprise Guide versión 7.13. El muestreo de 300 pacientes se realizó por el método de Brewer con el objetivo de garantizar la aleatorización de los pacientes seleccionados en la muestra, con un límite de tolerancia del error del 6,8 %.

En enero de 2016, se implementó una alerta clínica de tipo restrictivo en el software de prescripción en línea a nivel nacional, tomando 100 mg/día como dosis tope de losartán potásico, la cual se evidenciaba en la pantalla del computador del médico, al momento de realizar la formulación. Se evaluó el comportamiento de órdenes médicas, como indicador de impacto de la alerta, y de cifras tensionales.

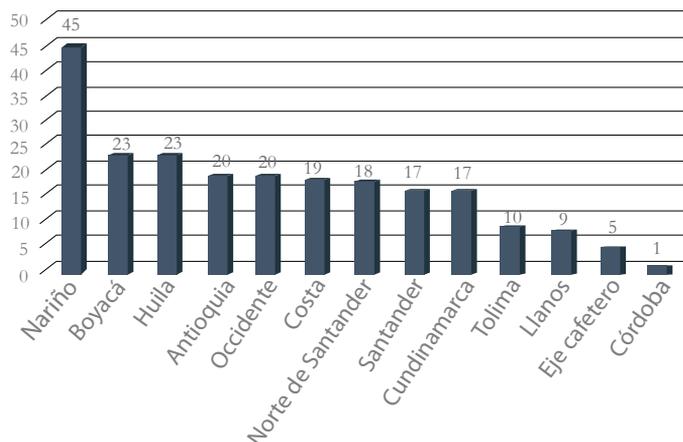
Para el análisis de la información se consideraron la ciudad de procedencia, departamento de procedencia, edad, sexo, regional, dosis diaria en miligramos de losartán potásico, prescripción concomitante de otros antihipertensivos: agonistas alfa 2, alfa 1 bloqueantes, beta bloqueadores, calcio-antagonistas, diuréticos, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, inhibidores de renina, vasodilatadores directos y otros; así como también niveles de creatinina, potasio, sodio nitrógeno ureico en sangre y la presión arterial.

Se realizó seguimiento a los casos de estudio, revisando datos clínicos, como la presión arterial, y paraclínicos (que incluyeron creatinina, sodio, potasio, etc.) en fechas posteriores a la primera prescripción de losartán potásico a dosis superiores a 100 mg/día.

El análisis de la información recolectada fue efectuado en el *software* SAS enterprise guide versión 7.13 (SAS institute, USA) para Windows. Se extrajo la muestra, optimizada mediante muestreo aleatorio. Para efecto del estudio se realizó un análisis descriptivo multivariado, utilizando medidas de tendencia central, dispersión, frecuencias y proporciones. Posterior a esto, en los casos en los que se ajustó la dosis del medicamento, se realizaron pruebas estadísticas de Bonferroni y de Tukey, con el fin de establecer el efecto de esta reducción en la dosis, de las cuales se obtuvieron los resultados analíticos comparando el grupo de personas con reducción respecto al total de la muestra en estudio.

## RESULTADOS

Se seleccionaron 300 casos. El rango de edad se encontró entre 34 y 93 años, con una mediana 65.2 años; 207 casos (69 %) correspondían a mujeres y 93 (31 %) hombres (ver tabla 1 y figura 1).



**Figura 1.** Pacientes con dosis de losartán mayor a la máxima diaria por cada mil pacientes tratados, según regional. Fuente: elaboración propia de los autores.

**Tabla 1.** Población total del estudio vs pacientes con reducción de la dosis de losartán

Muestra total (n = 300)		Pacientes con reducción de presión arterial (70)	
<b>Sexo</b>			
Femenino	207 (69%)	Femenino	47 (66%)
<b>Edad</b>			
Entre 41 y 60	98 (33%)	Entre 41 y 60	22 (31%)
Entre 61 y 80	177 (59%)	Entre 61 y 80	45 (64%)
<b>Antihipertensivos adicionales</b>			
Hidroclorotiazida	121 (31%)	Hidroclorotiazida	39 (36%)
Amlodipino	103 (26%)	Amlodipino	30 (28%)
Metoprolol	63 (16%)	Metoprolol	19 (18%)
Furosemida	42 (11%)	Furosemida	6 (6%)

(Continúa)

Muestra total (n = 300)		Pacientes con reducción de presión arterial (70)	
<b>Dosis losartán</b>			
150	36 (12%)	50	7 (14%)
200	261 (87%)	100	51 (83%)
300	3 (1%)	150	12 (3%)
<b>Medición de presión arterial</b>			
Empeora	50 (17%)	Empeora	7 (10%)
Igual	189 (63%)	Igual	51 (73%)
Mejora	61 (20%)	Mejora	12 (17%)

Fuente: elaboración propia de los autores

Se evidenció reducción en la dosis de losartán potásico en 70 casos (23,3 %); distribuidos en 64 casos con dosis iniciales de 200 mg, seguido de aquellos con dosis iniciales de 150 mg (6 casos).

Se tuvo en cuenta 4 registros de presión arterial en el estudio: 224 casos (74,6 %) contaban con presión arterial de inicio para la prescripción de losartán potásico superando las dosis máximas. Un total de 182 casos (60,6 %) presentaban valores de presión arterial por fuera del objetivo terapéutico > 140/90 mmHg; 53 casos (17,6 %) no tuvieron registro de presión arterial en la primera consulta y 136 de ellos (45,3 %) sí contaron con el seguimiento de este parámetro a nivel ambulatorio (ver Tabla 2)

**Tabla 2.** Comparaciones múltiples - P valores de diferencia de medias de presión arterial (PA) para pacientes con reducción de dosis de losartán

Medición de PA	Bonferroni	Tukey
Primera-cuarta	0,29	0,19
Segunda-cuarta	1	0,53
Tercera-cuarta	1	0,71
Primera-segunda	1	0,92
Primera-tercera	1	0,79
Segunda-tercera	1	0,99

\*Comparación realizada con significancia de 0,05. Fuente: elaboración propia de los autores.

En los dos controles ambulatorios posteriores, 49 casos (16 %) contaban con microalbuminuria, 61 casos (20 %) con uroanálisis, 123 casos (41 %) con creatinina sérica,

70 casos (23 %) con potasio sérico y 19 (6 %) con nitrógeno ureico. Del total de la muestra 76 casos (25,3 %) no contaban con ningún paraclínico. En los reportes de uroanálisis se encontraron 83 casos (27,6 %) sin hallazgos patológicos, 4 casos con proteinuria (1,33 %), 1 caso con hematuria y 1 caso con cristaluria y glucosuria (0,67% respectivamente).

Respecto a la prescripción de terapia concomitante de losartán potásico con otros antihipertensivos, se encontró que 121 casos (40,3 %) usaban hidroclorotiazida, 102 casos (34 %) amlodipino, 66 casos (21 %) metoprolol, 42 casos (14 %) furosemida, 27 casos (9 %) nifedipino, 17 casos (5,6 %) prazosina, 10 casos (3,3 %) clonidina y 9 casos (3 %) carvedilol. En los pacientes que usaban monoterapia con losartán potásico se encontraron 55 casos equivalente al 18,3 %, 104 casos usaban 2 antihipertensivos (34,6 %), 110 casos terapia triple (36,6 %), 29 casos en manejo con 4 medicamentos (9,6 %) y 2 casos (0,6 %) con 5 antihipertensivos.

Se identificaron adicionalmente comorbilidades relacionadas encontrando que 54 pacientes presentaban diabetes mellitus, 7 enfermedad cardiaca no especificada y 3 enfermedad renal crónica sin especificar estadio.

Se analizaron otros problemas de seguridad relacionados con la prescripción de losartán potásico encontrando 2767 alertas en 300 casos de las cuales, 28 recibieron manejo conjunto losartán potásico con antiinflamatorios no esteroideos, 7 espironolactona con losartán potásico y 2 losartán potásico con enalapril, estas últimas relacionadas con mayor probabilidad de causar complicaciones (hipotensión severa e hiperkalemia) en los pacientes.

## DISCUSIÓN

En el presente estudio pueden presentarse sesgos de información, debido a falta de registro de algunos datos por parte de los prescriptores, así como a las dificultades en conectividad del sistema de registro en algún momento. No fue posible incluir la totalidad de la población para realizar el estudio para facilitar el proceso de análisis de la información; sin embargo, se realizó un muestreo con rigurosidad estadística, según lo descrito en la metodología.

En la guía de la *Joint National Committee 8* (JNC 8)<sup>5</sup> publicada en el año 2014 se establecen las recomendaciones para el control y manejo de la hipertensión arterial donde se sugiere un arsenal de medicamentos, dentro de los cuales se encuentran los ARA

II. Las metas de presión arterial dependen de la edad del paciente, siendo una presión arterial <140/90 mmHg para la población general y <150/90 mmHg en mayores de 60 años. Se plantean 3 recomendaciones de manejo: 1. Monoterapia llevada hasta la dosis máxima; 2. Adicionar un segundo medicamento antes de llevar a una dosis máxima. 3. Terapia con 2 antihipertensivos de clase diferente. Lo anterior según criterio médico.

La ficha técnica del losartán potásico para el manejo de la hipertensión arterial, plantea una dosis máxima de 100 mg/día<sup>6</sup>, con un esquema que puede ser dividido en 1 o 2 dosis. A la fecha no se conocen estudios en donde se evalúe las consecuencias de la prescripción de losartán potásico a dosis superiores a las recomendadas en pacientes con esta patología.

El estudio HEEAL [7], es un ensayo doble ciego donde se evaluaron las dosis superiores (150 mg/día) versus las dosis bajas de losartán potásico en pacientes con falla cardíaca e intolerancia a los IECA, en una población estadounidense, encontrando un efecto benéfico en el grupo que recibió dosis de 150 mg/día comparado con el que recibió 50 mg/día respecto a la disminución de muerte y admisiones por insuficiencia cardíaca. Se observaron mayores efectos adversos tales como hipotensión, hiperkalemia y deterioro de función renal en el grupo de 150 mg/día, sin embargo, estos efectos en pocas ocasiones condicionaron la interrupción del tratamiento. El estudio se basó únicamente en analizar el efecto en pacientes con falla cardíaca por lo cual no es posible extrapolar sus resultados al manejo de la hipertensión arterial.

En el presente estudio, a través de los datos obtenidos se encontró que se usaron dosis superiores a las recomendadas sin tener en cuenta la medicina basada en la evidencia, no se siguen las pautas establecidas y adicionalmente no se realizó el seguimiento adecuado de los casos, debido a que un 25,3 % se encontraba sin paraclínicos. En el 53 % de la muestra no se realizó seguimiento de función renal y en un 77% no hubo registro de potasio sérico, por lo que no fue posible realizar una estimación de efectos adversos ocasionados por los ARA II como la hiperkalemia y la disminución en la tasa de filtración glomerular en dosis tanto terapéuticas como superiores a esta. Adicionalmente, en el 60,2 % de los casos se encontraron tensiones arteriales controladas en el momento en que se realizó la prescripción de la dosis mayor a 100 mg/día y en un 17,6 % de la muestra, no se contaba con registro de presión arterial inicial; evidenciando una falta de correlación entre la base de reportes clínicos y la prescripción médica. La mediana de edad fue de 65,2 años, lo que predispone a una mayor probabilidad de desarrollo de eventos adversos al momento de sobrepasar las dosis recomendadas de los medicamentos.

En cuanto al número de medicamentos empleados en la terapia, el 52 % de los pacientes contaban con menos de tres antihipertensivos, es decir no cumplían con las reco-

mendaciones publicadas por el JNC [8] en cuanto a no sobrepasar las dosis máximas de un medicamento hasta no tener establecido como mínimo una terapia triple [5].

Aun teniendo en cuenta que los ARA II se comportan como medicamentos protectores renales en diabetes mellitus y enfermedad renal crónica estadios I-III por su mecanismo de acción, en el caso de las dosis superiores a las recomendadas, no se observa el mismo efecto nefroprotector ya que en este caso prevalecen los efectos adversos relacionado con dosis supra terapéuticas [8]. En el estudio se identificaron 53 pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus y 3 pacientes con enfermedad renal crónica, lo que incrementa el riesgo de aparición de efectos adversos por la prescripción de losartán potásico a dosis mayores a 100 mg/día.

Se implementó en el sistema de formulación una alerta del medicamento donde indicaba el riesgo de prescribir losartán potásico en dosis superiores, obteniendo posteriormente una disminución de la dosis en un 23 % de la muestra y adicionalmente mejoría de tensiones arteriales o cambios no significativos en cerca del 80 %, demostrando de esta manera que la dosis superior a la recomendada no era necesaria para el adecuado control de la hipertensión arterial. Adicionalmente, con el análisis de diferencia de medias ( $p > 0,05$ ) se puede confirmar que el efecto terapéutico de losartán potásico en cuanto a control de cifras de presión arterial que no tienen diferencias estadísticamente, ni clínicamente significativas, cuando se compara una dosis de 100 mg vs. dosis de 150 mg y 200 mg.

Se encontraron múltiples interacciones farmacológicas relacionadas con las comorbilidades existentes dentro de la muestra, una de las cuales fue la prescripción de losartán potásico concomitante con antiinflamatorios no esteroideos en 9 pacientes, lo cual ha demostrado que aumenta la probabilidad de fallo terapéutico en hipertensión arterial secundario a su acción sobre las prostaglandinas y su efecto vasoconstrictor a nivel de la arteria renal aferente llevando de esta manera a la persistencia de hipertensión [9] la cual está relacionada por este mecanismo con aumento del riesgo de falla renal y requerimiento de diálisis en pacientes con enfermedad renal crónica en estadio final [10], aumento del riesgo cardiovascular con mayor probabilidad de desarrollo de infarto agudo de miocardio principalmente en el primer mes de uso y administración de dosis altas y finalmente con riesgo de sangrado gastrointestinal [11].

Adicionalmente, se encontraron 2 casos en combinación con enalapril, asociación relacionada con aumento de la creatinina sérica e hiperkalemia, especialmente en pacientes con alteración de la función renal; así como la relación de espironolactona y losartán potásico que se presentó en 7 casos y está documentado un mayor riesgo de hiperkalemia [12, 13].

## CONCLUSIONES

Se observó prescripción inadecuada de losartán potásico, en casos que no tenían indicación clara, con riesgo de reacciones adversas al no contar con el seguimiento clínico necesario. La prescripción de losartán potásico en dosis superiores a 100 mg/día, no demostró mejores resultados en el control de presión arterial, en comparación con dosis terapéuticas menores de 100 mg/día. Los adultos mayores, pueden afectarse más fácilmente por mala praxis, la polifarmacia y la prescripción inadecuada de medicamentos; es necesario siempre tener en cuenta comorbilidades, cambios derivados del envejecimiento y riesgo de múltiples medicamentos para su manejo. Es muy importante realizar un seguimiento periódico a los pacientes prescritos con losartán potásico, mediante exámenes paraclínicos que evalúen la función renal, y más aún si el paciente se encuentra con dosis superiores a 100 mg/día. Prescripción de dosis de losartán potásico mayores a 100 mg/día puede generar más riesgos que beneficios.

## AGRADECIMIENTOS

A los médicos internos de la facultad de medicina de la Universidad del Rosario por su apoyo en el proceso final del artículo (Santiago Guadarrama Vega, Miguel Andrey Puerto, Helí de Jesús Rueda, Aura Daniela Salgado, Angélica María Duque, Daniela Andrea Vargas); y a las residentes de toxicología clínica de la Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud (Verónica Manosalva y Yuly Guerrero).

## CONFLICTO DE INTERESES

Los autores manifiestan no presentar ningún conflicto de intereses.

## REFERENCIAS

1. B.M. Egan, Y. Zhao, R.N. Axon, US trends in prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension, 1988-2008, *JAMA*, **303**(20), 2043-2050 (2010).
2. Minsalud Colombia, Sistema General de Seguridad Social en Salud, *Guía de práctica clínica de hipertensión arterial*, 2013. URL: [http://gpc.minsalud.gov.co/gpc\\_sites/Repositorio/Conv\\_500/GPC\\_hta/gpc\\_hta\\_completa.aspx](http://gpc.minsalud.gov.co/gpc_sites/Repositorio/Conv_500/GPC_hta/gpc_hta_completa.aspx), consultado el 10 de enero de 2021.

3. Quinto Informe ONS: Carga de enfermedad por enfermedades crónicas no transmisibles y discapacidad en Colombia, 2015. URL: <http://www.ins.gov.co/lineas-de-accion/ons/SiteAssets/Paginas/publicaciones/5to%20Informe%20ONS%20v-f1.pdf>, consultado el 10 de enero de 2021.
4. Drugs.com, Losartán, 2017. URL: [https://www.drugs.com/pro/losartán.html#Section\\_14.1](https://www.drugs.com/pro/losartán.html#Section_14.1)
5. P.A. James, S. Oparil, B.L. Carter, W.C. Cushman, C. Dennison-Himmelfarb, J. Handler, D.T. Lackland, M.L. LeFevre, T.D. MacKenzie, O. Ogedegbe, S.C. Smith, Jr., L.P. Svetkey, S.J. Taler, R.R. Townsend, J.T. Wright, Jr., A.S. Narva, E. Ortiz, 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8), *JAMA*, 311(5), 507-20 (2014).
6. Cozaar® oral tablets, losartán potassium oral tablets (per FDA), Merck Sharp & Dohme Corp., 2015.
7. M.A. Konstam, J.D. Neaton, K. Dickstein, H. Drexler, M. Komajda, F.A. Martinez, G.A. Riegger, W. Malbecq, R.D. Smith, S. Guptha, P.A. Poole-Wilson, HEAAL Investigators, Effects of high-dose versus low-dose losartán on clinical outcomes in patients with heart failure (HEAAL study): A randomised, double-blind trial, *Lancet*, 374(9704), 1840-1848 (2009).
8. B. Egan, G. Gleim, J. Panish, Use of losartán in diabetic patients in the primary care setting: review of the results in LIFE and RENAAL, *Curr. Med. Res. Opin.*, 20(12), 1909-1917 (2004).
9. J. Villa, A. Canoa, D. Franco, F. Monsalve, J. Hincapié, P. Amariles, Relevancia clínica de las interacciones medicamentosas entre antiinflamatorios no esteroides y antihipertensivos, *Atención Primaria*, 46(9), 464-474 (2014).
10. Y.-K. Chang, J.-S. Liu, Y.-H. Hsu, D.-C. Tarng, C.-C. Hsu, Increased risk of end-stage renal disease (ESRD) requiring chronic dialysis is associated with use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs): Nationwide case-crossover study, *Medicine (Baltimore)*, 94(38), e1362 (2015).
11. M. Bally, N. Dendukuri, B. Rich, L. Nadeau, A. Helin-Salmivaara, E. Garbe, J.M. Brophy, Risk of acute myocardial infarction with NSAIDs in real world use: Bayesian meta-analysis of individual patient data, *BMJ*, 357, j1909 (2017)

12. M. Martínez, J.M. Álvarez, E.M. García, Interacciones farmacológicas potenciales entre antihipertensivos y otros medicamentos de uso crónico, *Hipertensión*, 22(4), 146-50 (2005).
13. H. Makani, S. Bangalore, K. Desouza, A. Shah, F. Messerli, Efficacy and safety of dual blockade of the renin-angiotensin system: meta-analysis of randomised trials, *BMJ*, 28(346), f360 (2013)

### COMO CITAR ESTE ARTÍCULO

A. Vallejos-Narváez, A. Bello-Benavides, S. Torres-Rodríguez, D.F. Camargo-González, J.D. Barraza-Díaz, C.S. Bermúdez-Claro, A.K. Montenegro-Castellanos, J.E. Aguirre-Rendón, S. Núñez-Urueña, L. Paredes-Saa, Caracterización de pacientes con prescripción de losartán en dosis superior a la dosis máxima diaria, su problemática e intervención, *Rev. Colomb. Cienc. Quím. Farm.*, 51(2), 912-924 (2022). <http://dx.doi.org/10.15446/rcciquifa.v51n2.105566>