



Cambios metabólicos ocasionados por las combinaciones de losartán con hidroclorotiazida o con amlodipino en pacientes hipertensos

Montserrat Berenice Durán-Salgado
Ana Karen Garro-Almendaro
Alberto Francisco Rubio-Guerra

Hospital General de Ticomán, Servicios de Salud del Gobierno del Distrito Federal. Mexican Group for Basic and Clinical Research in Internal Medicine.

RESUMEN

Antecedentes: la hipertensión arterial y la diabetes mellitus tipo 2 suelen coexistir en los pacientes. Los fármacos antihipertensivos modifican esa tendencia, aunque hay pocos estudios que evalúen el efecto de sus combinaciones en tal situación.

Objetivo: evaluar el efecto de dos combinaciones de losartán, con amlodipino o hidroclorotiazida, en la glucemia y el perfil de lípidos de pacientes hipertensos.

Material y método: estudio transversal y comparativo efectuado en el Hospital General de Ticomán, en la Ciudad de México, en pacientes con hipertensión arterial descontrolada. Los pacientes se asignaron, aleatoriamente, a dos grupos: el A recibió losartán-amlodipino (100 y 5 mg) y el B losartán-hidroclorotiazida (100 y 12.5 mg) cada 24 horas durante tres meses. A todos los pacientes se les determinaron las concentraciones de glucosa y el perfil de lípidos antes y después del tratamiento. El método estadístico usado fue ANOVA.

Resultados: se estudiaron 60 pacientes divididos en dos grupos de 30. En ambos grupos se logró una reducción significativa de la presión arterial, sin diferencias entre ellos (losartán-amlodipino 155-94 a 123-79, losartán-hidroclorotiazida 157-92 a 124-78 mmHg, $p>0.05$). El grupo losartán-amlodipino demostró una reducción significativa de la glucemia, mientras que en el grupo losartán-hidroclorotiazida se incrementó (losartán-amlodipino 116 a 87 mg/dL, losartán-hidroclorotiazida 120 a 126 mg/dL, $p=0.002$), en tres sujetos se cruzó el criterio diagnóstico 126 mg/dL. Los triglicéridos tuvieron una reducción significativa en el grupo losartán-amlodipino y se incrementaron en el grupo losartán-hidroclorotiazida (203 a 174 mg/dL vs 208 a 210 mg/dL, $p=0.02$). No se encontraron diferencias en las variaciones de otros lípidos.

Conclusiones: ambas combinaciones logran reducciones similares de las cifras de presión arterial. La combinación losartán-amlodipino mostró efectos favorables que disminuyen el riesgo metabólico de los pacientes hipertensos.

Palabras clave: hipertensión arterial, losartán, amlodipino, hidroclorotiazida, tratamiento combinado, hiperglucemia.

Recibido: 9 de mayo 2015

Aceptado: 30 de junio 2015

Correspondencia: Dr. Alberto Francisco Rubio Guerra.

Plan de San Luis s/n esquina Bandera
7330 México, DF
clinhta@hotmail.com

Este artículo debe citarse como

Durán-Salgado MB, Garro-Almendaro AK, Rubio-Guerra AF. Cambios metabólicos ocasionados por las combinaciones de losartán con hidroclorotiazida o con amlodipino en pacientes hipertensos. Med Int Mex 2015;31:395-401.

Metabolic changes due to combinations of losartan with hydrochlorothiazide or with amlodipine in hypertensive patients

ABSTRACT

Background: Hypertension and diabetes usually cluster in the same patient, antihypertensive agents modify that association. However, there are few studies about their combinations.

Objective: To evaluate the effect of two combinations of losartan, with amlodipine or with hydrochlorothiazide, on glycemic and lipid values, in hypertensive subjects.

Methods: A cross-sectional and comparative study done with hypertensive patients, who were randomized in 2 groups; group LA received losartan/amlodipine (100/5 mg) once a day, whereas LH group received losartan hydrochlorothiazide (100/12.5 mg) once a day, for 3 months. In all of them fasting serum glucose, and a lipid profile were performed at the beginning and end of the study, statistical analysis was performed with ANOVA.

Results: All patients experienced a significant reduction of blood pressure to same extent (LA 155/94 to 123/79, LH 157/92 to 124/78 mmHg, $p>0.05$). In the LA group, serum glucose levels shown a significantly reduction, whereas in the LH group those values shown an increase, (LA 116 to 87 mg/dL, LH 120 to 126 mg/dL, $p=0.002$), in 3 patients those values went over the diagnostic figure of 125 mg/dL. Triglyceride levels decreased in the LA group, and rose in the LH patients, (203 to 174 mg/dL vs 208 to 210 mg/dL, $p=0.02$). We did not find significant changes in other lipoproteins.

Conclusions: Both combinations decrease blood pressure values to same extent, however, LA combination shown favorable effects that reduce the metabolic risk in hypertensive patients.

Key words: hypertension, losartan, amlodipine, hydrochlorothiazide, combination therapy, hyperglycemia.

ANTECEDENTES

La hipertensión arterial y las alteraciones en el metabolismo de la glucosa suelen coincidir en el mismo paciente. En México, la hipertensión arterial es dos veces más frecuente en los enfermos con diabetes tipo 2 que en la

población general; esta asociación incrementa de manera importante el riesgo de padecer complicaciones cardiovasculares, enfermedad vascular cerebral y daño renal. La frecuencia de esta combinación de padecimientos puede ser, incluso, mayor de lo que se cree; nuestro grupo encontró glucemia de 2 horas aumentada

en pacientes hipertensos con concentraciones de glucosa en ayuno normales.¹

La relación entre hipertensión y trastornos en la tolerancia a la glucosa puede explicarse por varios mecanismos, como: resistencia a la insulina, activación del eje renina angiotensina,² y modificaciones en las concentraciones de distintas adipocitocinas, como reducción en los valores séricos de adiponectina y aumento en los de resistina, lo que favorece ambos padecimientos.³

Los distintos agentes antihipertensivos pueden favorecer o evitar la aparición de disglucemia en sujetos hipertensos. Así, los inhibidores del sistema renina angiotensina, por su acción en las vías de señalización de la insulina,² y en las concentraciones séricas de adipocitocinas,³ mejoran la sensibilidad a la insulina y el metabolismo de los carbohidratos. El efecto adverso de los natriuréticos (clortalidona, indapamida y las tiazidas) es el incremento de las concentraciones de glucosa;⁴ aunque un estudio reciente mostró que las dosis bajas de natriuréticos no aumentan el riesgo de diabetes tipo 2 de nuevo inicio.⁵ Los antagonistas del calcio tienen un efecto neutro y los bloqueadores beta aumentan de manera importante el riesgo de aparición de diabetes tipo 2.⁶

Se dispone de poca información acerca de las combinaciones de antihipertensivos y su efecto en la glucemia de pacientes hipertensos. En el estudio *Anglo Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm* (ASCOT-BPLA), la combinación atenolol-bendroflumetiazida favoreció más casos de diabetes tipo 2 de nuevo inicio, que la combinación amlodipino-perindopril.⁷ En el *INternational VErapamil SR/trandolapril Study* (INVEST) la combinación atenolol trandolapril provocó más casos de diabetes que la combinación trandolapril verapamil,⁸ aunque en

el INVEST la aparición de diabetes tipo 2 no era originalmente un objetivo del estudio. En ambos casos la combinación que favoreció la aparición de diabetes incluyó un bloqueador beta.

La combinación de un inhibidor del sistema renina angiotensina con un diurético o un calcioantagonista es eficaz y segura en el tratamiento del paciente hipertenso, y ambas están incluidas como asociaciones recomendadas en las diferentes guías de hipertensión.^{9,10}

El objetivo de este estudio es evaluar el efecto de dos combinaciones de losartán, con amlodipino o hidroclorotiazida, en la glucemia y el perfil de lípidos de pacientes hipertensos.

MATERIAL Y MÉTODO

Estudio transversal y comparativo efectuado en el Hospital General de Ticomán, en la Ciudad de México, en pacientes con hipertensión arterial descontrolada: más de 140-90 mmHg a pesar de la monoterapia, o con cifras tensionales mayores de 160-100 mmHg sin tratamiento farmacológico. Los pacientes se asignaron al azar a dos grupos de 30 cada uno. El grupo losartán-amlodipino recibió la combinación a dosis fija de 100 y 5 mg y el grupo losartán-hidroclorotiazida recibió la combinación a dosis fija de 100 y 12.5 mg, en ambos casos una toma diaria durante tres meses.

En todos los pacientes se determinaron, antes y después del tratamiento, la glucemia (glucosa oxidasa), perfil de lípidos con colesterol (CHODPAP) y triglicéridos (triglicérido-PAP). La cuantificación de LDL se realizó mediante el método de Friedewald en quienes tuvieron valores de triglicéridos inferiores a 400 mg/dL, o superiores que se determinaron directamente. Todas las muestras se tomaron por punción venosa después de un ayuno de 12 horas.

Se excluyeron los pacientes con alguno de los siguientes diagnósticos: insuficiencia cardiaca, evidencia de valvulopatía, insuficiencia hepática (aminotransferasas séricas aumentadas a más del doble de su límite superior normal) o renal (creatinina mayor de 2.5 mg/dL), diabetes mellitus tipo 2 descontrolada (glucemia mayor de 250 mg/dL). Antecedentes de abuso de alcohol o drogas psicotrópicas, de síndrome coronario agudo o enfermedad cerebral vascular en los últimos seis meses. También se excluyeron pacientes con tratamiento previo con bloqueadores beta.

El estudio fue aprobado por el comité de bioética e investigación del Hospital General de Ticomán SS DF. Se realizó de acuerdo con la declaración de Helsinki.

Los pacientes dieron su consentimiento informado por escrito antes de ser incluidos.

El método estadísticos aplicado fue el análisis de varianza (ANOVA) y los datos se presentan como media \pm desviación estándar, se consideró significativa una $p<0.05$.

RESULTADOS

Las características basales de los pacientes se muestran en el Cuadro 1. En ambos grupos se

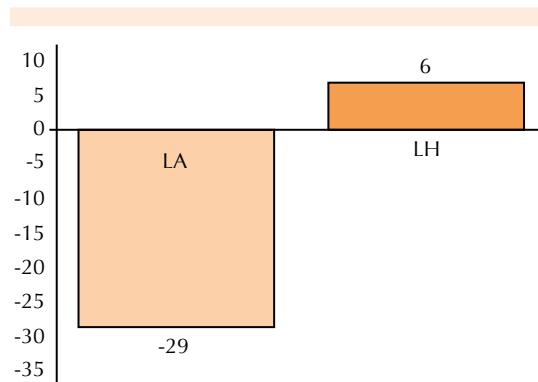
logró una reducción significativa de la presión arterial, sin diferencias entre ellos (losartán-amlodipino: $155\pm13-94\pm9$ a $123\pm13-79\pm8$, losartán-hidroclorotiazida de $157\pm15-92\pm10$ a $124\pm15-78\pm11$ mmHg, $p>0.05$).

El grupo losartán-amlodipino tuvo una reducción significativa de la glucemia, mientras que el de losartán-hidroclorotiazida ésta se incrementó (losartán-amlodipino 116 ± 14 a 87 ± 13 mg/dL; losartán-hidroclorotiazida 120 ± 16 a 126 ± 15 mg/dL, $p=0.002$), en tres sujetos en el grupo losartán-hidroclorotiazida el cambio en la glucemia cruzó el criterio diagnóstico de diabetes tipo 2 de 126 mg/dL. (Figura 1)

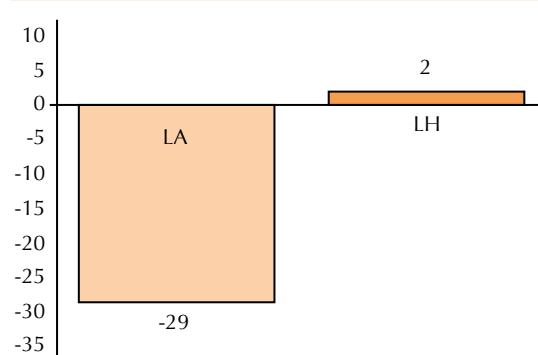
Los triglicéridos tuvieron una reducción significativa en el grupo losartán-amlodipino, mientras que se incrementaron en el grupo losartán-hidroclorotiazida (203 ± 12.8 a 174 ± 17 mg/dL vs 208 ± 12.2 a 210 ± 11 mg/dL, $p=0.02$). (Figura 2) No encontramos diferencia en las variaciones de las lipoproteínas de baja densidad (losartán-amlodipino 108.5 ± 16 a 105 ± 14 , losartán-hidroclorotiazida 107 ± 19 a 104 ± 13 mg/dL, $p>0.05$), ni en las de alta densidad (losartán-amlodipino 46 ± 9 a 43 ± 10 , losartán-hidroclorotiazida 45 ± 14 a 39 ± 13 mg/dL, $p>0.05$). Los pacientes no reportaron efectos secundarios.

Cuadro 1. Características basales de los pacientes

	Losartán-amlodipino	Losartán-hidroclorotiazida	p
Edad (años)	53.5 ± 10	52.7 ± 9	Ns
Sexo (M/F)	14/16	12/18	Ns
Glucemia (mg/dL)	116 ± 5.6	120 ± 6.8	Ns ($p=0.16$)
Presión arterial (mmHg)	$155\pm13-94\pm9$	$157\pm15-92\pm10$	Ns
LDL (mg/dL)	108.5 ± 16	107 ± 19	Ns
Triglicéridos (mg/dL)	203 ± 12.8	208 ± 12.2	Ns
Índice de masa corporal	32.4 ± 5	32.1 ± 5	Ns
Coexistencia de diabetes tipo 2 (núm.)	8	7	Ns
Pacientes con falla a monoterapia	4	4	Ns

**Figura 1.** Cambios en la glucemia.

Cada barra representa el cambio medio en la glucemia al comparar con los valores previos al tratamiento. LA: losartán-amlodipino; LH: losartán-hidroclorotiazida.

**Figura 2.** Cambios en las concentraciones de triglicéridos.

Cada barra representa el cambio medio en los triglicéridos al comparar con el estado previo al tratamiento. LA: losartán-amlodipino; LH: losartán-hidroclorotiazida.

DISCUSIÓN

De acuerdo con las guías actuales,^{9,10} cuando el paciente no logra el control de sus cifras de presión arterial con monoterapia, se hace necesario incrementar la dosis de la monoterapia (lo que aumenta el riesgo de efectos secundarios) o, bien, recurrir a combinaciones de medica-

mentos para lograr la meta requerida con un mínimo de efectos secundarios.¹¹ Asimismo, se recomiendan las combinaciones de agentes antihipertensivos desde un inicio en pacientes con cifras de presión sistólica 20 mmHg por arriba de la meta, o presión diastólica superior a la meta de 10 mmHg.^{9,10,11} Por estas razones, en los pacientes incluidos en este estudio se hizo necesario recurrir a combinaciones de antihipertensivos

Nosotros encontramos que ambas combinaciones lograron reducciones similares de las cifras de presión arterial, sin diferencia significativa entre ellas, con igual eficacia y seguridad en el tratamiento de la hipertensión arterial descontrolada.

En la evaluación de los efectos metabólicos de ambos tratamientos, la combinación losartán-amlodipinológiros mayores reducciones en la glucemia y los triglicéridos que la combinación losartán-hidroclorotiazida, así como mayor reducción de la creatinina sérica.

En el *Study of Trandolapril-Verapamil SR And Insulin Resistance (STAR)*, la combinación trandolapril con verapamil fue más eficaz que la combinación losartán hidroclorotiazida para evitar la progresión a diabetes tipo 2 en pacientes hipertensos con glucosa alterada de ayuno,¹² con un efecto benéfico de la combinación inhibidores del sistema renina angiotensina con un calcioantagonista *versus* la combinación con diurético en el metabolismo de los carbohidratos, como en nuestro estudio.

Las razones por las que la combinación de un inhibidor del sistema renina angiotensina con un calcioantagonista es más eficaz que la combinación con una tiazida para mejorar el metabolismo de los carbohidratos son varias. Se ha propuesto que el efecto diabetogénico de la tiazida persiste a pesar de agregar un inhibi-

dor del sistema renina angiotensina.¹² Además, nuestro grupo encontró que la combinación de trandolapril con verapamil es más eficaz que la monoterapia para aumentar las concentraciones de adiponectina,¹³ y reducir los de resistina.¹⁴

En el estudio *OLmesartan/Amlodipine vs olmesartan/hydrochlorothiazide in metabolic Syndrome (OLAS)* también, como nuestro estudio, encontraron que las combinaciones de olmesartán con amlodipino o hidroclorotiazida producen el mismo nivel de descenso de la presión arterial.¹⁵ En forma interesante, en el OLAS la combinación con el calcioantagonista incrementó las concentraciones de adiponectina, pero la combinación con hidroclorotiazida no la modificó; asimismo, la combinación con el calcioantagonista disminuyó el índice de resistencia a la insulina, mientras que la combinación con la tiazida no lo modificó. A diferencia de nuestro estudio, y a pesar de que en el OLAS la evolución hacia casos nuevos de diabetes tipo 2 fue menor con la combinación con amlodipino, la glucemia de ayuno y los triglicéridos no mostraron diferencias significativas entre los tratamientos.

No tenemos explicación de por qué la combinación losartán-amlodipino modificó las concentraciones de triglicéridos, pero no las de lipoproteínas de alta y baja densidad, lo que requiere investigarse en otro estudio.

Las Guías Europeas de Hipertensión recomiendan que en pacientes hipertensos con riesgo aumentado de diabetes se inicie el tratamiento con un inhibidor del sistema renina angiotensina y, en caso de requerirse otro fármaco, se prefiera un antagonista del calcio,¹⁰ nuestros resultados añaden información que soporta esta recomendación.

CONCLUSIÓN

Aunque ambos tratamientos antihipertensivos son igualmente eficaces para reducir las cifras de

presión arterial, la combinación de losartán con el calcioantagonista resultó en acciones metabólicas favorables que reducen el riesgo metabólico de los pacientes hipertensos, y ofrecen nefroprotección y explican, al menos en parte, las ventajas reportadas de las combinaciones de inhibidores del eje renina angiotensina con calcioantagonistas, sobre las combinaciones con hidroclorotiazida.

REFERENCIAS

1. Rubio-Guerra AF, Rodríguez-López L, Lozano-Nuevo JJ, Vargas-Ayala G y col. Prevalencia de tolerancia a la glucosa anormal en pacientes hipertensos. *Rev Med IMSS* 2014;52:404-407.
2. Rubio-Guerra AF, Durán-Salgado MB. Insulina, sistema renina-angiotensina-aldosterona y disfunción endotelial. *Rev Med IMSS* 2011;49:581-584.
3. Rubio-Guerra AF, Cabrera-Miranda JL, Vargas-Robles H, Maceda-Serrano A, et al. Correlation between Levels of Circulating Adipokines and Adiponectin/Resistin Index with Carotid Intima-Media Thickness in Hypertensive Type 2 Diabetic Patients. *Cardiology* 2013;125:150-153.
4. Roush GC, Kaur R, Ernst ME. Diuretics: a review and update. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2014;19:5-13.
5. Ueda S, Morimoto T, Ando S, Takishita S, et al. A randomized controlled trial for the evaluation of risk for type 2 diabetes in hypertensive patients receiving thiazide diuretics: Diuretics In the Management of Essential hypertension (DIME) study. *BMJ Open* 2014;4:e004576. doi: 10.1136/bmjopen-2013-004576.
6. Rizos CV, Elisaf MS. Antihypertensive drugs and glucose metabolism. *World J Cardiol* 2014;6:517-530.
7. Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR, Wedel H, et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomized controlled trial. *Lancet* 2005;366: 895-906.
8. Pepine CJ, Handberg EM, Cooper-DeHoff RM, et al, for the INVEST Investigators. A calcium antagonist vs a non-calcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease (INVEST): a randomized controlled trial. *JAMA* 2003;290:2805-2816.
9. James PA, Oparil S, Carter BL, Cushman WC, et al. 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* 2014;311:507-520.
10. Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension; Task Force for

- the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology. 2013 ESH/ESC Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. *Blood Press* 2013;22:193-278.
11. Rubio-Guerra AF, Castro-Serna D, Elizalde-Barrera CI, Ramos-Brizuela LM. Current concepts in combination therapy for the treatment of hypertension: combined calcium channel blockers and RAAS inhibitors. *Integr Blood Press Cont* 2009;2:55-62.
 12. Bakris GL, Molitch M, Hewkin A et al. Differences in glucose tolerance between fixed-dose antihypertensive drug combinations in people with metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2006;29:2592-2597.
 13. Rubio-Guerra AF, Vargas-Robles H, Vargas-Ayala G, Rodríguez-López L, et al. Impact of trandolapril therapy and its combination with a calcium channel blocker on plasma adiponectin levels in patients with type 2 diabetes and hypertension. *Ther Adv Cardiovasc Dis* 2011;5:193-197.
 14. Rubio-Guerra AF, Vargas-Robles H, Lozano-Nuevo JJ, Elizalde-Barrera CI, et al. Beneficial effect of combination therapy with an angiotensin-converting enzyme inhibitor plus verapamil on circulating resistin levels in hypertensive patients with type-2 diabetes. *Exp & Clin Cardiol* 2012;17:202-204.
 15. Martínez-Martin FJ, Rodríguez-Rosas H, Peiro-Martínez I, Soriano-Perera P, et al. Olmesartan/amlodipine vs olmesartan/hydrochlorothiazide in hypertensive patients with metabolic syndrome: the OLAS study. *J Hum Hypertens* 2011;25:346-353.