

Serie

Hiperuricemia e Hipertensión

Beneficios Agregados del Losartán en la Terapia Antihipertensiva

Therapeutic Advances in Cardiovascular Disease
11(2):57-62, Feb 2017

Comentario crítico
Dr. Nicolás F. Renna



Beneficios Agregados del Losartán en la Terapia Antihipertensiva

La hiperuricemia es un factor de riesgo para la disfunción endotelial y la insulinorresistencia, y se asocia con enfermedades como la hipertensión arterial.

Introducción

El ácido úrico se genera a partir del metabolismo de las purinas y su exceso se encuentra asociado con la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona. Un aumento crónico de este marcador reduce los niveles de óxido nítrico en el endotelio y genera ácido úrico nitrosado. El resultado final de este mecanismo fisiopatológico es la disfunción endotelial, la inflamación, la insulinorresistencia y el aumento en la presión arterial (PA). Se ha encontrado una asociación entre hipertensión arterial, enfermedad cardiovascular y síndrome metabólico e hiperuricemia. Los agentes antihipertensivos pueden modificar los niveles séricos de ácido úrico. Por ejemplo, las tiazidas incrementan la uricemia, mientras que el losartán la disminuye; el papel de los bloqueantes de los canales de calcio en estos aspectos no es claro. El incremento antes mencionado de la uricemia inducido por las tiazidas aumentaría el riesgo cardiovascular.

Cerca del 70% de los pacientes hipertensos no alcanza los objetivos de tratamiento (PA menor de 140/90 mmHg) con monoterapia, lo cual vuelve necesaria la implementación de combinaciones para lograr este umbral. La combinación de antagonistas del receptor de renina-angiotensina-aldosterona y antagonistas del calcio o tiazidas es bien tolerada, aunque los datos respecto del impacto de estas combinaciones sobre los niveles de ácido úrico séricos son escasos. El objetivo de este estudio fue evaluar el efecto de dos combina-

ciones de losartán, con amlodipina o hidroclorotiazida, sobre los niveles de ácido úrico en pacientes hipertensos.

Metodología

Se evaluaron 60 pacientes hipertensos (> 140/90 mmHg) que provenían de establecimientos de atención primaria y que habían sido tratados previamente con monoterapia por al menos tres meses, o con hipertensión arterial de grado 2 sin terapia previa. Se excluyeron los sujetos con afecciones cardiovasculares, insuficiencia renal y hepática, hiperpotasemia, bradicardia, enfermedad autoinmune y cáncer, entre otros.

Estos pacientes fueron aleatorizados en dos grupos de 30 sujetos cada uno, que recibieron losartán y amlodipina (grupo LA, dosis 100 mg/5 mg diarios) o losartán e hidroclorotiazida (grupo LH, dosis 100 mg/12.5 mg diarios). La duración del tratamiento fue de 3 meses y se realizaron evaluaciones mensuales de la PA y los eventos adversos. La PA se midió con un manómetro de mercurio después de un descanso de 5 minutos y a intervalos de 3 minutos. Se tomó el promedio de tres mediciones consecutivas.

Se realizaron también determinaciones de ácido úrico sérico en ayunas, glucosa, creatinina, el perfil lipídico y los triglicéridos. Los datos se presentaron como promedio \pm desviación estándar, y el análisis estadístico se realizó mediante una prueba ANOVA. Se estableció la significación estadística en un valor de $p < 0.05$.

Resultados

Los pacientes de ambos grupos experimentaron una reducción significativa de la PA en el mismo grado (LA: 155/79 mmHg a 123/79 mmHg; LH: 157/92 mmHg a 124/78 mmHg; $p < 0.05$ en ambos casos). Los niveles de ácido úrico tuvieron una reducción significativa en el grupo de LA, de 6.5 ± 1.6 mg/ml a 4.6 ± 1.3 mg/ml ($p < 0.0001$), mientras que el grupo de LH tuvo un aumento no significativo de 5.7 ± 1.4 mg/ml a 5.75 ± 1.5 mg/ml ($p = 0.936$). La comparación entre ambos grupos arrojó una reducción significativa en el grupo de LA ($p < 0.00013$).

La creatinina sérica se redujo en el grupo de LA de 0.77 ± 0.19 mg/ml a 0.62 ± 0.15 mg/ml ($p = 0.001$), mientras que en el grupo de LH no se observaron cambios (0.78 ± 0.45 mg/ml contra 0.78 ± 0.36 mg/ml; $p > 0.05$).

Discusión

Las guías clínicas actuales sugieren que para alcanzar los objetivos clínicos de PA se emplee una combinación de fármacos. En este estudio se halló que la combinación de losartán y

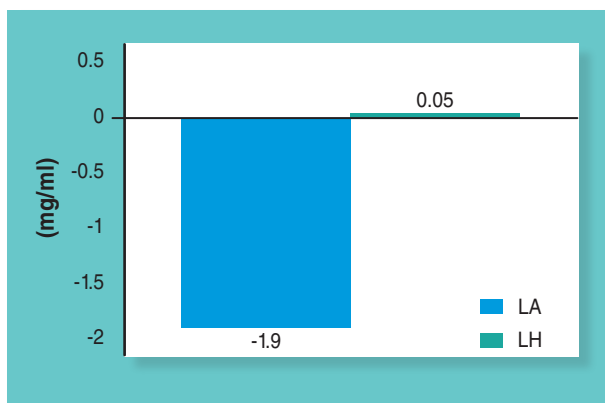


Figura 1. Efecto del tratamiento con LA o LH en los niveles séricos de ácido úrico. Cada barra representa la reducción promedio en comparación con los valores previos al tratamiento.

LA, losartán/amlodipina; LH, losartán hidroclorotiazida.

Tabla 1. Características basales de los pacientes.

	LA	LH	p
Edad, años	53.5 ± 10	52.7 ± 9	Ns
Sexo, masculino/femenino	14/16	12/18	Ns
Glucemia en ayunas (mg/ml)	116 ± 5.6	120 ± 6.8	0.16
Ácido úrico (mg/ml)	6.5 ± 1.6	5.7 ± 1.4	0.07
Creatinina (mg/ml)	0.77 ± 0.19	0.78 ± 0.45	Ns
Presión arterial (mmHg)	155 ± 13/94 ± 9	157 ± 15/92 ± 10	Ns
Lipoproteínas de baja densidad (mg/ml)	108.5 ± 16	107 ± 19	Ns
Triglicéridos (mg/ml)	203 ± 12.8	208 ± 12.2	Ns
Índice de masa corporal	32.4 ± 5	32.1 ± 5	Ns
Pacientes con diabetes tipo 2	8 pacientes	7 pacientes	Ns

LA, losartán/amlodipina; LH, losartán hidroclorotiazida; Ns, no significativo.

amlodipina produce una reducción significativa de los niveles de ácido úrico sérico, mientras que la combinación de losartán e hidroclorotiazida produce un aumento modesto.

El mecanismo hipouricémico del losartán estaría determinado por la inhibición del transportador de ácido úrico en los túbulos renales. Otros fármacos de la misma familia, como el valsartán, no tienen este efecto. Por otro lado, los diuréticos tiazídicos aumentan la uricemia al incrementar la reabsorción renal de esta sustancia.

Se han realizado numerosos estudios que evalúan el efecto del losartán sobre la hiperuricemia inducida por diuréticos, y se ha encontrado que este fármaco es el más eficaz de todos los antagonistas de los receptores de angiotensina en este aspecto.

Los bloqueantes de los canales de calcio también disminuyen el ácido úrico sérico, probablemente debido a un aumento en la excreción de óxido nítrico y de la vasodilatación renal. El irbesartán, combinado con dosis altas de amlodipina, produce una disminución de la uricemia en pacientes que cambiaron a este tratamiento desde un régimen con bloqueantes de los receptores de angiotensina y bloqueantes de los canales de calcio en dosis bajas.

El aumento de la uricemia observado en la combinación entre losartán e hidroclorotiazida se debería a que los efectos sobre el ácido úrico de estos agentes se contrarrestan entre sí. Se han informado resultados similares con estos fármacos en otros estudios. La amlodipina, por otro lado, tendría un efecto reductor sinérgico sobre el ácido úrico al combinarse con losartán.

Las combinaciones de bloqueantes de los receptores de angiotensina y un diurético o un bloqueante de los canales de calcio tienen un efecto sinérgico sobre la PA; estudios previos han demostrado que las dos combinaciones ensayadas en este artículo tienen una potencia similar, con lo que el tratamiento LA sería una buena alternativa para pacientes hipertensos con hiperuricemia o gota.

El grupo tratado con LA tuvo menores valores de creatinina, probablemente debido al efecto protector sobre el riñón de estos fármacos. Este efecto ha sido comunicado previamente por otros autores.

La limitación principal de este trabajo es que se trató de un estudio a corto plazo, con un tamaño muestral pequeño.

En conclusión, ambas combinaciones tuvieron un efecto reductor sobre la PA, aunque la asociación LA redujo de forma significativa los niveles de ácido úrico sérico.

Título original: Effect of Losartan Combined with Amlodipine or with a Thiazide on Uric Acid Levels in Hypertensive Patients

Autores: Rubio-Guerra A, Garro-Almendaro A, Duran-Salgado M y colaboradores

Institución: Mexican Group for Basic and Clinical Research in Internal Medicine, Hospital General de Ticomán, Ciudad de México, México

Fuente: Therapeutic Advances in Cardiovascular Disease 11(2):57-62, Feb 2017

Comentario crítico

Acido Úrico y Tratamiento Eficaz de la Presión Arterial

**Dr. Nicolás F. Renna**

Médico, PhD, ISHF; Jefe de la Unidad de Hipertensión Arterial, Hospital Español de Mendoza; Secretario de Ciencia, Técnica y Posgrado, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Cuyo; Investigador CONICET, Argentina

La hipótesis sobre la participación del ácido urico (AU) en diferentes enfermedades no es nueva. En 1870, Mahomed¹ expuso que los aumentos del AU se correlacionaban con la presencia de hipertensión arterial (HTA). A pesar de esto, recién en la última década los modelos con animales y los nuevos datos epidemiológicos que correlacionan el AU con la HTA han planteado la posibilidad de que las terapias para reducir el AU puedan tener un papel importante en la medicina preventiva.

Al evaluar a un paciente con HTA, se recomienda que se identifique el daño de órganos blanco (DOB) para definir mejor el riesgo cardiovascular global del individuo.² Es así que estas

directrices internacionales recomiendan realizar pruebas de laboratorio de rutina para el AU sérico en pacientes con HTA.² Si bien el AU está asociado con múltiples factores de riesgo cardiovascular –que incluyen HTA, síndrome metabólico, diabetes y enfermedad renal–, queda por saber si predice de forma independiente eventos cardiovasculares adversos.

A partir de diferentes ensayos clínicos aleatorizados (ECA), como el estudio COMFORT o el J-Health, se ha demostrado el mecanismo uricosúrico y la reducción de las concentraciones plasmáticas de AU del losartán, en combinación o no con hidroclorotiazida (HCTZ).^{3,4} Un efecto similar al losartán, aunque

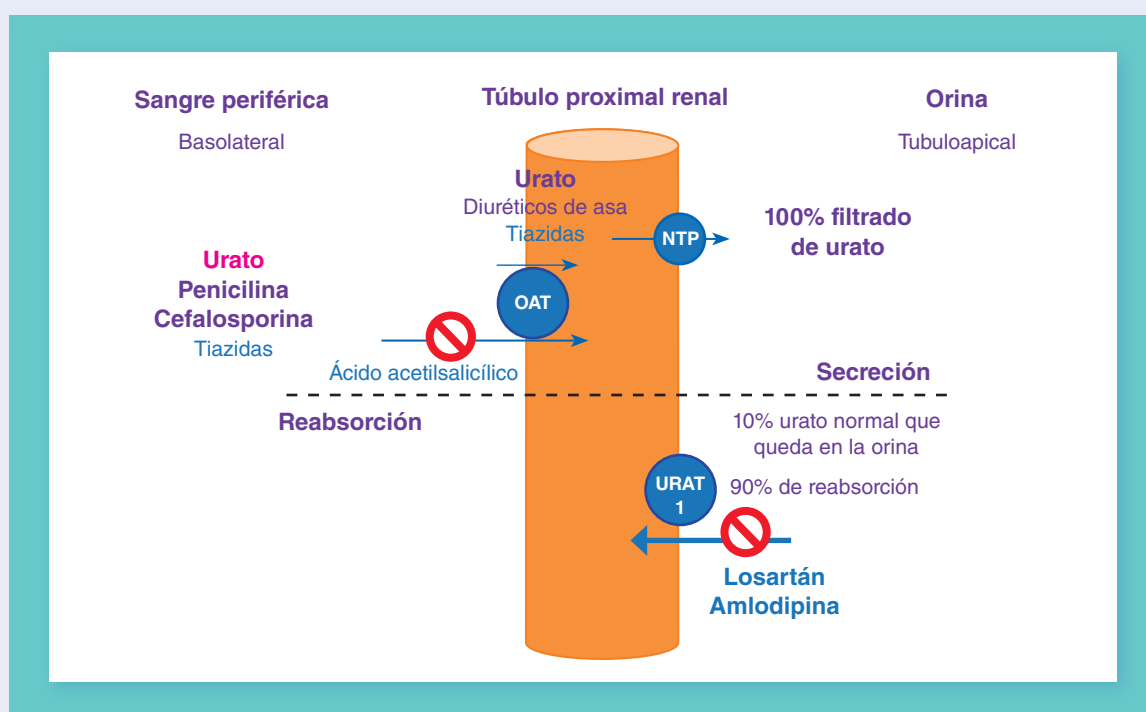


Figura 1. Numerosos fármacos pueden influir en la secreción o reabsorción de ácido úrico. Algunos actúan como sustratos competitivos para la secreción por transportadores como OAT1 y OAT3 (p. ej., salicilatos, tiazidas y diuréticos de asa). Otros pueden intercambiarse por urato, lo que aumenta la reabsorción. Los diuréticos tiazídicos pueden interferir con la secreción de múltiples sustratos por OAT1 y OAT3. Sin embargo, el efecto predominante del losartán y la amlodipina sobre el equilibrio de los uratos resulta de su capacidad para antagonizar la reabsorción de uratos por URAT1.

NPT, transportador de fosfato de sodio; OA, aniones orgánicos (p. ej., ácido láctico); OAT, transportador de ácido orgánico.

Fuente: Adaptado de Gout and its Treatment, Clinical Case [figura 6], 2018, https://medweb.tulane.edu/pharmwiki/doku.php/gout_its_treatment.

menos potente, se ha informado para los antagonistas cálcicos, según un subanálisis del estudio ALLHAT.⁵ Resultados muy similares fueron encontrados por el grupo de Rubio-Guerra y col., que mostró que el losartán, en combinaciones con HTCZ y con amlodipina, tuvieron un efecto reductor sobre la presión arterial similar, aunque la asociación entre losartán y amlodipina redujo de forma significativa los niveles séricos de AU.⁶

Cada aumento de 1 mg/dl en el AU sérico contribuye a un incremento del 20% en la prevalencia de HTA en una población general no tratada, con hiperuricemia e HTA. Sobre la base de estas observaciones, la reducción de los niveles séricos de AU se ha convertido en un enfoque terapéutico intrigante en el abordaje de la HTA. Sin embargo, no todos los ECA realizados

han podido dilucidar un papel causal tan claro del AU en la HTA. Clásicamente, el mecanismo propuesto por el cual el AU puede causar HTA se relaciona con sus efectos deletéreos primarios sobre el riñón (Figura 1). Estos mecanismos incluyen la activación del sistema renina-angiotensina intrarrenal y el depósito de cristales de urato en la luz urinaria. No obstante, la evidencia reciente indica que el AU puede causar daño y disfunción endotelial directa. El depósito de cristales de urato en los vasos principales puede desencadenar una respuesta proinflamatoria similar a la observada en el riñón, provocando así un daño endotelial más directo. También se ha postulado un mecanismo independiente del cristal. Es bien sabido que el AU altera la función endotelial al reducir la fosforilación de la óxido nítrico sintasa endotelial en condiciones hipóxicas.⁷

Bibliografía

1. Mahomed FA. On chronic Bright's disease, and its essential symptoms. *Lancet* 1:399-401, 1879.
2. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al.; ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH), *Eur Heart J* 39(33):3021-3104, 2018.
3. Matsumura K, Arima H, Tominaga M, Ohtsubo T, Sasaguri T, Fujii K, for the COMFORT Investigators. Effect of losartan on serum uric acid in hypertension treated with a diuretic: the COMFORT study. *Clin Exp Hypertens* 37(3):192-196, 2015.
4. Shimada K, Fujita T, Ito S, Naritomi H, Ogihara T, Shimamoto K, et al. The importance of home blood pressure measurement for preventing stroke and cardiovascular disease in hypertensive patients: a sub-analysis of the Japan Hypertension Evaluation with Angiotensin II Antagonist Losartan Therapy (J-HEALTH) study, a prospective nationwide observational study. *Hypertens Res* 31(10):1903-1911, 2008.
5. Juraschek S, Simpson L, Davis B, Shmerling R, Beach J, Ishak A, Mukamal K. The effects of anti-hypertensive class on gout in older adults: secondary analysis of the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. *J Hypertens* 38(5):954-960, 2020.
6. Rubio-Guerra A, Garro-Almendaro A, Elizalde-Barrera C, Suarez-Cuenca J, Duran-Salgado M. Effect of losartan combined with amlodipine or with a thiazide on uric acid levels in hypertensive patients. *Ther Adv Cardiovasc Dis* 11(2):57-62, 2017.
7. Lanaspá M, Andres-Hernando A, Kuwabara M. Uric acid and hypertension. *Hypertens Res* 43:832-834, 2020.