

Colección

# Entrevistas a Expertos

**Dr. Felipe Inserra**

## Losartán en el Tratamiento de la Hipertensión Arterial

# EBIA





Entrevistas a Expertos



Sociedad Iberoamericana  
de Información Científica  
(SIIC)

Directora PEMC-SIIC  
Rosa María Hermitte

SIIC, Consejo de Dirección:  
Arias 2624 (C1429DXT),  
Ciudad de Buenos Aires,  
Argentina  
Tel.: +54 11 4702-1011  
4702-3917

La presente edición de *Entrevistas a Expertos* (EE) incluye la entrevista exclusiva al Dr. Felipe Inserra. El Departamento Editorial de SIIC realizó el diseño y la supervisión científica, diseño y adaptación literaria de esta versión impresa que reproduce con fidelidad los conceptos transmitidos por el Dr. Felipe Inserra. La entrevista ingresa a SIIC *Data Bases* en mayo de 2021.

El informe "Losartán en el Tratamiento de la Hipertensión Arterial" fue elaborado por el Comité de Redacción Científica de SIIC. El contenido es responsabilidad de los autores que escribieron los textos originales. Prohibida la reproducción total o parcial por cualquier medio o soporte editorial sin previa autorización expresa de SIIC.

Colección Entrevistas a Expertos (EE), Registro Nacional de la Propiedad Intelectual en trámite. Hecho el depósito que establece la Ley N° 11.723

## Losartán y su Efecto Antihipertensivo

Entrevista exclusiva a

### Dr. Felipe Inserra

Médico nefrólogo, Director de la Maestría de Medicina Vasculare e Hipertensión Arterial, Universidad Austral; Asesor de la Vicerrectoría Académica, Universidad Maimónides; Presidente de la Sociedad Argentina de Hipertensión Arterial (período 2013-2015), Ciudad de Buenos Aires, Argentina

La aparición de los fármacos que bloquean al sistema renina-angiotensina (SRA) ha sido uno de los avances más importante de la medicina en los últimos 100 años. Su uso comenzó en 1981 cuando el primer inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), captopril, fue aprobado para el tratamiento de la hipertensión arterial. En 1995, la *Food and Drug Administration* (FDA) de EE.UU. aprobó el primer "sartán", que fue el losartán, como tratamiento antihipertensivo.

Durante más de 20 años, han sido muchos los trabajos realizados experimentalmente con losartán en varios modelos de hipertensión, diabetes, enfermedad renal, enfermedad cardiovascular, envejecimiento y otros. Nuestro grupo evaluó en detalle tejidos como corazón, coronarias, riñones, cerebro, músculo estriado, piel, ojos, intestino delgado, pene, hígado, aorta y arterias varias, tejido adiposo, bazo y timo. Luego de haber estudiado diferentes vías y mecanismos donde estos agentes farmacológicos participan, hemos podido conocer los detalles que posibilitan entender por qué este fármaco ocupa el lugar de privilegio que ha tenido, y mantiene, en los últimos 15 años. Hoy se usa no solamente para la hipertensión arterial, sino para el tratamiento de una gran variedad de enfermedades, especialmente crónicas. Excede el ámbito de la enfermedad cardiovascular. Ello se debe a que su mecanismo de acción principal ocurre a nivel celular y subcelular, en prácticamente todas las células y tejidos, mediante la regulación de funciones básicas como son la respiración celular a nivel mitocondrial, el estrés oxidativo y la consecuente microinflamación crónica que, ante diferentes estímulos, sucede en distintos tejidos y órganos. Por todo ello, podríamos conceptualmente considerar al losartán como un fármaco protector de procesos crónicos variados que producen lesiones estructurales y funcionales en diversos órganos, y una vez que estas alteraciones están presentes, el losartán, al igual que otros antagonistas del receptor de angiotensina II (ARAII), retardan su progresión.

### **SIIC: Actualmente, en las guías de práctica clínica, ¿qué lugar ocupan los inhibidores del SRA, en especial los ARAII, en el tratamiento de la hipertensión arterial?**

FI: Todas las guías de práctica clínica, en sus últimas versiones, han ratificado el primer lugar que ocupan los fármacos que actúan bloqueando el SRA, y particularmente los antagonistas del receptor tipo 1 de la angiotensina II. Existe una total coincidencia entre los líderes de opinión que la evidencia es lo suficientemente consistente y concordante para esta recomendación. Salvo en unos pocos cuadros clínicos claramente especificados, los ARAII son agentes de elección para el inicio del tratamiento antihipertensivo, tanto como monoterapia como asociados con otro fármaco antihipertensivo, sea este un diurético o un antagonista del calcio para la mayoría de las situaciones. Estas recomendaciones se hacen todavía más robustas cuando a la hipertensión arterial se asocian ciertas alteraciones como diabetes, obesidad y daño cardiovascular o renal.<sup>1-3</sup>

### **¿Cuál sería la principal ventaja del grupo de los ARAII frente a los IECA?**

Ambos grupos de fármacos son probadamente efectivos en el tratamiento de la hipertensión arterial, las enfermedades cardiovasculares y renales, y la prevención de alteraciones metabólicas, arteriales, cardíacas, renales y cognitivas. Si bien no hay muchos estudios que comparen entre sí y de manera directa ambos grupos de fármacos, los muchos años de uso de ambas familias de agentes, no han mostrado que tuvieran diferencias significativas en la efectividad y eficacia para el tratamiento de las distintas afecciones mencionadas previamente, más allá de esporádicas comunicaciones sobre efectos puntualmente distintos. Considerando toda la información en conjunto, podríamos decir que la única y clara diferencia en favor de los ARAII es la menor tasa de reacciones adversas. Si bien ambos grupos de fármacos tienen escasos efectos adversos, es para destacar el picor faríngeo y la tos seca, irritativa y persistente que generan los IECA en

un porcentaje variable de pacientes, en una proporción que va del 5% al 15% de los estros.<sup>4</sup> Los ARAll prácticamente carecen de esta reacción, que si bien no suele ser seria, puede resultar muy molesta, especialmente en cuanto a su interferencia con el sueño, a tal punto que en no pocas situaciones obliga a discontinuar el tratamiento.

### **¿Qué ventajas tienen los ARAll frente a otras clases de medicamentos, como los betabloqueantes?**

Desde que los ARAll llegaron a la práctica clínica, han escalado rápidamente a la cima en el uso de fármacos antihipertensivos. Esto ha sucedido debido a que, más allá de su efectividad, son fáciles de manejar, y como referimos, con una tasa muy baja de reacciones adversas, lo que los lleva al primer lugar en la preferencia de los médicos y en la adhesión de los pacientes. Cuando se compara con fármacos antihipertensivos, como los betabloqueantes —particularmente los clásicos—, las ventajas son múltiples. Estas se refieren no solo a los variados efectos adversos que los betabloqueantes tienen, sino a la ausencia en la protección de los órganos blanco mostrada por los ARAll en prácticamente todos los tejidos: arterias, corazón, riñones y cerebro, entre otros. A ello se suma la preferencia por estos últimos, fundada en evidencias, para ser usados en la mayoría de las situaciones clínicas, como diabetes, obesidad, insuficiencia cardíaca y enfermedad renal crónica, así como en diferentes poblaciones, como niños y adultos mayores; mientras que los betabloqueantes tienen indicación preferente solo en los pacientes con enfermedad coronaria. Los nuevos betabloqueantes con efecto vasodilatador, si bien tienen menos efectos adversos que los clásicos, carecen de evidencia de protección tisular, que se han mostrado de manera robusta los ARAll.

*“Desde que los ARAll llegaron a la práctica clínica, han escalado rápidamente a la cima en el uso de fármacos antihipertensivos”.*

### **¿Cuál es la efectividad del losartán como monoterapia en pacientes con hipertensión?**

En la actualidad, las enormes ventajas mostradas por el uso de asociaciones de fármacos, han relegado a la monoterapia como modalidad de tratamiento antihipertensivo a casos seleccionados de pacientes, como inicio del tratamiento farmacológico o tratamiento de hipertensos leves sin daño comprobable de órgano blanco, que con monoterapia logra el objetivo de presión arterial buscado. La efectividad del losartán como monoterapia para alcanzar el objetivo de presión arterial oscila, en los distintos reportes, entre el 50% y el 65% de los pacientes. Cuando se lo compara con otros fármacos de la misma familia, no hay diferencias significativas entre ellos en relación con el grado de control de la presión arterial. En cambio, la efectividad mejora

y supera el 70% cuando se asocia con un diurético tiazídico.<sup>5-7</sup>

### **¿Cuáles son los beneficios de un ARAll, como el losartán, en pacientes con hipertensión e hipertrofia ventricular izquierda (HVI)?**

El LIFE es un estudio esencial para intentar responder esta pregunta, ya que comparó losartán vs. atenolol en pacientes hipertensos que tenían HVI. El estudio confirmó que, a igual descenso de presión arterial, usando atenolol como comparador, el losartán redujo significativamente el criterio de valoración compuesto primario cardiovascular (accidente cerebrovascular, infarto de miocardio y mortalidad) en un 13%. También logró mayor regresión de la HVI. El beneficio encontrado resultó independiente de la disminución de la presión arterial, y fue impulsado principalmente por una disminución significativa del riesgo de accidente cerebrovascular del 25%, inducido por el losartán. Además, el losartán mostró una tendencia en reducir la mortalidad.<sup>8-10</sup> El mismo estudio LIFE y otras publicaciones posteriores confirmaron que el losartán previene, más que otros antihipertensivos, betabloqueantes y antagonistas cálcicos, la aparición de fibrilación

auricular, lo que fue incluido en guías especializadas.<sup>11,12</sup> Al parecer, el beneficio de reducción de eventos por los ARAll, es independiente —en cierta medida al menos— de la disminución de la HVI, ya que si bien la reduce, lo suele hacer de manera leve, lo cual no alcanza a explicar la significativa menor tasa de eventos de fibrilación auricular vista.<sup>13</sup> Es para remarcar que el tratamiento con ARAll sí previene significativamente la aparición de HVI, cuando es usado en pacientes que aún no la han manifestado.<sup>14</sup>

Este efecto protector del remodelado del miocardio, también es evidente en la estructura del músculo liso vascular. Nuestro grupo mostró, en un modelo experimental similar al estudio LIFE, que a igual descenso de la presión arterial, tanto el estrés oxidativo, los marcadores inflamatorios y la estructura vascular, el grosor de la capa muscular y la cantidad de fibras elásticas y colágeno fue preservada por losartán y no por atenolol.<sup>15</sup> Otros autores confirmaron estos resultados y comprobaron, además, que la funcionalidad vascular estaba mejor preservada por el losartán que por fármacos con otros mecanismos antihipertensivos.<sup>16</sup>

### **Una de las principales complicaciones en pacientes con hipertensión y diabetes es el daño renal. ¿Qué papel tiene el losartán en estos pacientes?**

La asociación entre diabetes mellitus e hipertensión arterial es sumamente frecuente, y sus principales complicaciones son la enfermedad

cardiovascular y la enfermedad renal crónica. En nuestro país, más del 35% de los pacientes que requieren iniciar tratamiento sustitutivo de la función renal refiere a la diabetes como su factor causal.<sup>17</sup> La hipertensión arterial está presente en alrededor del 90% de estos pacientes, y suele ser más grave y más difícil de controlar. Lograr controlar la presión arterial con el tratamiento antihipertensivo es la principal estrategia para retardar la progresión de la enfermedad. Existe una evidencia consolidada que el bloqueo del SRA es parte fundamental de esa estrategia. Hace ya 30 años que aparecieron las primeras publicaciones que mostraban que el bloqueo del SRA es superior a otras estrategias antihipertensivas en la protección de la enfermedad renal que aparece en el 40% de los pacientes con diabetes mellitus. Nuestro grupo fue uno de los primeros en publicar resultados preliminares en pacientes con diabetes mellitus.<sup>18</sup> Un año después, esto fue confirmado por el estudio liderado por el Dr.

Lewis, efectuado con captopril en individuos con diabetes tipo 1.<sup>19</sup> Poco tiempo después, estos fármacos fueron aprobados como de preferencia para el tratamiento de la hipertensión arterial en pacientes diabéticos hipertensos con marcadores de enfermedad renal. Las evidencias se fueron acumulando rápidamente, y una vez que aparecieron los ARAll, se llevaron a cabo los primeros trabajos con ellos. El primer ensayo controlado (internacional, multicéntrico, a doble ciego) fue

el estudio RENAAL, llevado a cabo con losartán en una población de pacientes hipertensos, con diabetes tipo 2 y enfermedad renal crónica con alteraciones funcionales evidentes (creatinina alterada, proteinuria o ambas). Nuestro grupo también participó de dicho estudio, que comprobó una protección renal y cardiovascular significativamente superior en el grupo de losartán, en comparación con el tratamiento clásico de la hipertensión arterial usado como control.<sup>20</sup> Estudios posteriores consolidaron esta información y análisis con otros "sartanes" lograron resultados en la misma dirección. Como consecuencia de lo referido, en la actualidad todas las guías nacionales e internacionales coinciden en recomendar el bloqueo del SRA en la primera línea de tratamiento de estos pacientes. Su uso reduce, en esta población, los eventos renales duros, el compuesto renal de duplicación de creatinina basal, ingreso a diálisis o muerte renal, y también eventos duros y mortalidad cardiovascular.<sup>1,2,22</sup>

***En cuanto al losartán, hay evidencia que demuestra su superioridad frente al atenolol. ¿Qué otros estudios cabeza a cabeza muestran la superioridad del losartán?***

Escasean los estudios comparativos directos de

largo plazo donde se compare el efecto antihipertensivo de diferentes fármacos. Si además pretendemos que estas investigaciones incluyan entre sus criterios de valoración la evaluación de eventos duros y de efectos adversos para comprobar la eficacia comparativa del losartán frente a otros agentes farmacológicos con mecanismos antihipertensivos diferentes, prácticamente no existen. Hay varios estudios pequeños que evalúan de manera comparativa efectos puntuales como función endotelial, aterosclerosis, función cardíaca o vas y mecanismos lesionales. Los resultados, en general, son favorables para losartán y otros ARAll, pero no alcanzan a ser lo suficientemente robustos como para obtener conclusiones firmes. El trabajo más importante en este sentido es el estudio comparativo de losartán con atenolol.

Referimos previamente que el estudio LIFE, realizado en pacientes hipertensos con daño de órgano blanco, fue diseñado para comparar, cabeza a cabeza, los efectos antihipertensivos entre losartán y atenolol. Los resultados mostraron que, a similar afecto antihipertensivo, existe una protección significativamente mayor de eventos cardiovasculares y mortalidad en el grupo de losartán.<sup>8</sup> Cuando se evalúan las posibles explicaciones de estos resultados, varias son las diferencias que los autores del estudio han identificado. Las diferencias a favor del losartán son: menor presión de pulso y aórtica central,

mayor regresión de la HVI, menor diámetro de la aurícula izquierda, menor incidencia de fibrilación auricular, mayor disminución del péptido natriurético cerebral, mejora en el remodelado vascular, menor formación de trombos y agregación plaquetaria, menor concentración de colesterol LDL y albuminuria, menor riesgo de diabetes de nueva aparición y mejor perfil en el metabolismo lipídico.<sup>23</sup> Los autores refieren que una asociación de ellas podría explicar la disparidad de eventos en favor del losartán, particularmente en la reducción de los accidentes cerebrovasculares. Como vemos, las posibilidades mecánicas son múltiples y variadas, y algunas de estas podrían influir en los resultados del corto y mediano plazo, mientras que otras tendrían mayor relevancia en plazos más largos. Es importante aclarar que estas diferencias están referidas y son validadas para el atenolol, y que con los nuevos betabloqueantes, a pesar de que no hay estudios concluyentes, las cosas podrían ser algo diferentes.

***En el tratamiento combinado, ¿cuál es la mejor opción para combinar losartán?***

El tratamiento combinado de la hipertensión arterial ha ido ganando consideración entre los

***“Todas las guías nacionales e internacionales coinciden en recomendar el bloqueo del SRA en la primera línea de tratamiento de estos pacientes”.***

especialistas y líderes de opinión sobre la base de evidencia sólida a su favor, a tal punto que las guías de los últimos años lo han incluido como una recomendación preferente para la mayoría de los pacientes hipertensos.<sup>1,2,22</sup> Esto está perfectamente explicitado en el reciente Consenso Argentino de Hipertensión Arterial,<sup>2</sup> donde expresamente refiere: “El uso de combinaciones farmacológicas debe ser especialmente considerado en pacientes con HTA nivel 2 o 3, independientemente del RCV (Clase I, Nivel de evidencia A) y en pacientes con HTA nivel 1 de moderado o alto RCV (Clase I, Nivel de evidencia C)”. Estos hechos han determinado el uso cada vez más frecuente y de buena práctica de las asociaciones fijas de 2 o 3 fármacos antihipertensivos. Cuando no se logra el objetivo con monoterapia, hay dos alternativas: titular aumentado la dosis del fármaco o asociar otro agente antihipertensivo con un mecanismo de acción diferente. Las evidencias actuales son contundentes en cuanto a que esta segunda alternativa es superior, no solo porque aumenta las posibilidades de lograr el control de la presión arterial, sino porque, además, usando dosis más bajas de dos fármacos se reduce de manera importante el riesgo de reacciones adversas y abandono del tratamiento.

Existen numerosas asociaciones fijas del losartán, particularmente aquellas con diuréticos tiazídicos y con antagonistas del calcio. Hay una aparente preferencia por las asociaciones entre losartán y antagonistas del calcio, particularmente con amlodipina, de las cuales hay varias en nuestro país. En mi opinión, la elección entre antagonistas del calcio y diuréticos tiazídicos, para el uso combinado, depende no solo de la preferencia del profesional sino también de la consideración del cuadro clínico del paciente, la función cardíaca, el compromiso renal, la adhesión y la tolerancia. En algunos cuadros clínicos particulares o ante la falla en el logro de los objetivos de presión arterial con el tratamiento inicial, podrá ayudar en la elección de la asociación evaluar la situación hemodinámica del paciente.

Es importante recordar que con alguna frecuencia es necesario usar más de dos fármacos antihipertensivos para alcanzar el objetivo. En estos casos, la tríloga con mayor evidencia y sugerida por las guías está integrada por ARA II, diuréticos y antagonistas del calcio.<sup>1,2,22</sup>

#### **¿Cuál es la ventaja de contar con un ARAII en cuanto a los efectos adversos?**

Como hemos referido, la aparición de efectos adversos es una de las principales causas de falta

de adhesión y responsables de la falta de control de la presión arterial, ya que las tasas de abandono del tratamiento antihipertensivo superan el 50% durante el primer año.<sup>24</sup> En nuestro país, la situación es aún peor, ya que esa tasa de abandono ocurre a los 6 meses.<sup>25</sup> Los pacientes tratados con ARAII son los que menor tasa de abandono registran, y esto se basa esencialmente en la escasez de efectos adversos. Recientes metanálisis que incluyeron una enorme cantidad de pacientes, mostraron que la adhesión a ARAII fue muy superior, 65% contra 28% de los betabloqueantes, y también mayor que los IECA, los antagonistas cálcicos y los diuréticos. Los

ARAII, y particularmente el losartán como fármaco representativo del grupo, deben incluirse entre los agentes con tasas más bajas de efectos adversos, sin que ello implique que no deba controlarse su uso.

#### **¿Cuál es el perfil del paciente con hipertensión arterial que debería recibir losartán?**

Cuando pensamos en el tratamiento farmacológico de la hipertensión arterial, tanto en el comienzo como en monoterapia o usando asociaciones, o cuando la hipertensión se acompaña de insuficiencia cardíaca o de enfermedades renales, la enorme mayoría de los pacientes que presentan estos cuadros clínicos deben recibir bloqueo del SRA.

En ciertos casos es recomendado con nivel de evidencia 1A, particularmente en diabetes, obesidad e insuficiencia cardíaca o renal. Esto implica que los ARAII son fármacos de elección para el tratamiento de la gran mayoría de los pacientes hipertensos. Un caso a resaltar es la preferencia del uso de los ARAII en pacientes hipertensos jóvenes, los cuales van a recibir tratamiento antihipertensivo durante una gran cantidad de años, por lo que para ellos son agentes de elección debido a la eficacia antihipertensiva sumado a la falta de reacciones adversas y la demostrada protección de órganos vitales, blancos de la hipertensión arterial, como son los vasos (macro y microcirculación), el corazón, el cerebro y los riñones, entre otros.

#### **En Argentina, ¿qué tanto son utilizados los ARAII, en especial el losartán?**

En nuestro país, los ARAII junto con los IECA comparten la condición de ser los fármacos más utilizados, con una tasa de uso de cada uno de ellos de alrededor del 40%, lo que duplica el uso de los betabloqueantes, y 3 veces más alta que la tasa de uso de los bloqueantes cálcicos.<sup>24</sup> Tomando la información proveniente del informe 2019 del Centro de Profesionales Farmacéuticos

*“Es importante recordar que con alguna frecuencia es necesario usar más de dos fármacos antihipertensivos para alcanzar el objetivo. En estos casos, la tríloga con mayor evidencia y sugerida por las guías está integrada por ARA II, diuréticos y antagonistas del calcio”.*

(CEPROFAR), el losartán ocupa el décimo lugar en venta de unidades entre todos los fármacos que se comercializan en nuestro país, y el segundo, luego del enalapril, entre los agentes antihipertensivos.<sup>28</sup> La Confederación Farmacéutica Argentina publicó en 2020 que la producción de todos los ARAII durante 2019 superó las 15 000 000 de unidades solas, más casi 8 000 000 de unidades en combinaciones fijas, lo

que representa más de un tercio de la producción total de fármacos antihipertensivos, que ronda las 66 500 000 unidades anuales. La misma fuente informa que la venta de losartán representa un 18.1%, más un 3.7% de losartán combinado con tiazidas, del total de las ventas de antihipertensivos. Claramente, estos datos muestran la preferencia de uso entre los profesionales de la salud, y esta tendencia es creciente.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2021  
www.siic.salud.com

## Bibliografía

- Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti-Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J* 39(33):3021–3104, 2018.
- Consenso Argentino de Hipertensión Arterial. Sociedad Argentina de Cardiología Federación Argentina de Cardiología. Sociedad Argentina de Hipertensión Arterial. *Rev Argent Cardiol* 86(Supl 2), 2018.
- Unger T, Borghi C, Charchar F, Khan NA, Poulter NR, Prabhakaran D, et al. 2020 International Society of Hypertension global hypertension practice guidelines. *Hypertension* 75(6):1334–1357, 2020.
- Simon SR, Black HR, Moser M, et al. Cough and ACE inhibitors. *Arch Intern Med* 152:1698–1700, 1992.
- Nakajima T, Oh A, Saita S, Yoshida T, Ohishi M, Nishigaki N. Comparative effectiveness of angiotensin II receptor blockers in patients with hypertension in Japan- Systematic review and network meta-analysis. *Circ Rep* 2(10):576–586, 2020.
- Tsoi B, Akioyamen LE, Bonner A, Frankfurter C, Levine M, Pullenayegum E, et al. Comparative efficacy of angiotensin II antagonists in essential hypertension: Systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials. *Heart Lung Circ* 27:666–682, 2018.
- Conlin PR, Spence JD, Williams B, Ribeiro AB, Saito I, Benedict C, et al. 611 Angiotensin II antagonists for hypertension: are there differences in 612 efficacy? *Am J Hypertens* 13:418–426, 2000.
- Dahlof B, Devereux RB, Kjeldsen SE, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 359:995–1003, 2002.
- Shimada YJ, Passeri JJ, Baggish AL, O'Callaghan C, Lowry PA, Yannekis G, et al. Effects of losartan on left ventricular hypertrophy and fibrosis in patients with nonobstructive hypertrophic cardiomyopathy. *JACC Heart Fail* 1:480–487, 2013.
- Siragy HM. Comparing angiotensin II receptor blockers on benefits beyond blood pressure. *Adv Ther* 27:257–284, 2010.
- Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redín J, Zanchetti A, Böhm M, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 31:1281–1357, 2013.
- Katsiki N, Tsioufis K, Ural D, Volpe M. Fifteen years of LIFE (Losartan Intervention for Endpoint Reduction in Hypertension)-Lessons learned for losartan: An "old dog playing good tricks". *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2018 Jun 15. doi: 10.1111/jch.13325.
- Liu Y, Teramoto K, Wing VK, Supasiri T, Yin K. Effects of angiotensin II receptor blockers on ventricular hypertrophy in hypertrophic cardiomyopathy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Cardiovasc Drugs Ther* 2021 Jan 6. doi: 10.1007/s10557-020-07118-2.
- Peng F, Lin J, Lin L, Tang H. Transient prehypertensive treatment in spontaneously hypertensive rats: a comparison of losartan and amlodipine regarding long-term blood pressure, cardiac and renal protection. *Int J Mol Med* 30(6):1376–1386, 2012.
- de Cavanagh EM, Ferder LF, Ferder MD, Stella IY, Toblli JE, Inserra F. Vascular structure and oxidative stress in salt-loaded spontaneously hypertensive rats: effects of losartan and atenolol. *Am J Hypertens* 23:1318–1325, 2010.
- He DH, Lin JX, Zhang LM, Xu CS, Xie Q. Early treatment with losartan effectively ameliorates hypertension and improves vascular remodeling and function in a prehypertensive rat model. *Life Sci* 173:20–27, 2017.
- Marinovich S, Bisigniano L, Hansen Krogh D, Celia E, Tagliafichi V, Rosa Diez G, Fayad A. Informe 2020: Registro Argentino de Diálisis Crónica SAN-INCUCAI 2019. Sociedad Argentina de Nefrología e Instituto Nacional Central Único Coordinador de Ablación e Implante. Buenos Aires, Argentina; 2020.
- Ferder L, Daccordi H, Martello M, Panzalis M, Inserra F. Angiotensin converting enzyme inhibitors versus calcium antagonists in the treatment of diabetic hypertensive patients. *Hypertension* 19(2 Suppl):237–242, 1992.
- Bain R, Rohde R, Hunsicker LG, McGill J, Kobrin S, Lewis EJ. A controlled clinical trial of angiotensin-converting enzyme inhibition in type I diabetic nephropathy: study design and patient characteristics. The Collaborative Study Group. *J Am Soc Nephrol* 3(4 Suppl):S97–103, 1992.
- Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, et al.; RENAAL Study Investigators. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 345:861–869, 2001.
- American Diabetes Association. 10. Cardiovascular disease and risk management: standards of medical care in diabetes-2020. *Diabetes Care* 43(Suppl 1):S111–S34, 2020.
- de Boer IH, Bangalore S, Benetos A, Davis AM, Michos ED, Muntner P, et al. Diabetes and hypertension: a position statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 40(9):1273–1284, 2017.
- Devereux RB, Dahlöf B. Potential mechanisms of stroke benefit favoring losartan in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension (LIFE) study. *Curr Med Res Opin* 23:443–457, 2007.
- Delucchi A, Majul C, Vicario A, Cerezo G, Fregues G. Registro Nacional de Hipertensión Arterial. Características epidemiológicas de la hipertensión arterial en la Argentina. *Estudio RENATA 2. Rev Arg Cardiol* 85:354–360, 2017.
- Naderi SH, Bestwick JP, Wald DS. Adherence to drugs that prevent cardiovascular disease: meta-analysis on 376,162 patients. *Am J Med* 125:882–887, 2012.
- Kronish IM, Woodward M, Sergie Z, Ogedegbe G, Falzon L, Mann DM. Meta-analysis: impact of drug class on adherence to antihypertensives. *Circulation* 123:1611–1621, 2011.
- Conn VS, Ruppert TM. Medication adherence outcomes of 771 intervention trials: Systematic review and meta-analysis. *PreVMed* 99:269–276, 2017.
- Informe de precios de los 10 medicamentos más usados en Argentina. Disponible en: <http://www.ceprofar.com.ar/2019/10/17/informe-de-precios-de-los-10-medicamentos-mas-usados-en-argentina/>
- Observatorio de Salud. Medicamentos y Sociedad. Disponible en: <http://observatorio.cofa.org.ar/index.php/2020/06/26/farmacos-antihipertensivos-2019/>



## Acidúrico en Sujetos con Hipertensión Arterial Esencial

Resumen objetivo elaborado

por el Comité de Redacción Científica de SIIC sobre la base del artículo

### Survey on Uric Acid in Chinese Subjects with Essential Hypertension (SUCCESS): a Nationwide Cross-sectional Study

de

Liu J, Chen L, Huo Y y colaboradores

integrantes de

Peking University People's Hospital, Beijing; Guangdong Provincial People's Hospital, Guangzhou; Peking University First Hospital, Beijing, China

El artículo original, compuesto por 12 páginas, fue editado por

**Annals of Translational Medicine**

9(1):1-12, Ene 2021

**En este estudio con pacientes chinos hipertensos, el sexo femenino, la edad (65 años o más) y el índice bajo de filtrado glomerular son factores predictivos independientes de hiperuricemia. Los niveles séricos de ácido úrico fueron más bajos en los pacientes tratados con losartán, valsartán y nifedipina.**

#### Introducción

La hipertensión arterial (HTA), uno de los principales factores de riesgo de enfermedad cardiovascular (ECV), a menudo se asocia con trastornos metabólicos, como sobrepeso y obesidad, hiperglucemia, dislipidemias y niveles séricos elevados de ácido úrico (AU). La hiperuricemia (HU) se define en presencia de niveles de AU superiores a 420  $\mu\text{mol/l}$  (7 mg/dl) en los hombres y por encima de 360  $\mu\text{mol/l}$  (6 mg/dl) en las mujeres.

La HU se asocia con HTA, con la mortalidad por ECV y con la mortalidad por cualquier causa. Además, los niveles séricos altos de AU incrementan el riesgo de aterosclerosis subclínica, ECV, insuficiencia renal y mortalidad por cualquier causa. Por lo tanto, el rastreo y el tratamiento de la HU, en personas con HTA, es esencial en términos de prevención.

Solo unos pocos estudios analizaron la prevalencia de HU en pacientes hipertensos. En un estudio reciente de África, la prevalencia de HU en pacientes con diagnóstico reciente de HTA no tratada, fue de 46.9%, significativamente más alta que la prevalencia de 16.9% en personas normotensas. En un estudio de 2007 con sujetos de 40 a 75 años de China, la prevalencia de HU en pacientes con HTA fue de 14.1% en áreas rurales, y más elevada en los hombres, en comparación con las mujeres (21.5% y 10.2%, respectivamente).

Estudios previos mostraron que el uso de diuréticos tiazídicos se asocia con aumento de la concentración plasmática de AU, mientras que el losartán, un bloqueante de los receptores de angiotensina II (BRA), reduce los niveles de AU. Los efectos distintivos de los agentes antihipertensivos

sobre los niveles de AU deben, sin embargo, ser estudiados en investigaciones a gran escala.

En este contexto, la *Chinese Cardiovascular Association* y la *Chinese Society of Cardiology* diseñaron un estudio a nivel nacional—el *Survey on Uric Acid in Chinese Subjects with Essential Hypertension (SUCCESS)*— con la finalidad de determinar la prevalencia y los factores de riesgo de HU en pacientes con HTA, en el ámbito de la práctica asistencial.

#### Pacientes y métodos

El reclutamiento tuvo lugar entre junio y noviembre de 2018 en centros ambulatorios de hospitales de 17 provincias y municipios de China. Se incluyeron pacientes de 18 años o más, con presión arterial  $\geq 140/90$  mm Hg, en ausencia de tratamiento antihipertensivo, valorada en tres oportunidades en días diferentes, y pacientes con HTA esencial establecida, en tratamiento estable durante dos semanas como mínimo. Se excluyeron los enfermos con HTA y gota, y los que reciben tratamiento para reducir los niveles séricos de AU (inhibidores de la xantina oxidasa [alopurinol y febuxostat] o agentes uricosos [probenecid o benzbromarona]).

Se tuvieron en cuenta la edad, el sexo, el nivel educativo, el estado civil, el hábito de fumar y el consumo de alcohol, la duración de la HTA, la utilización de antihipertensivos y aspirina, la presión arterial sistólica y diastólica, la frecuencia cardíaca, la circunferencia de la cintura, el índice de masa corporal (IMC), y los niveles de lípidos, creatinina, urea, AU y otros parámetros. El índice de filtrado glomerular (IFG) se estimó con la ecuación de Cockcroft-Gault. Los pacientes se clasificaron según los niveles séricos de AU:

con HU y sin HU, considerando valores umbral > 420  $\mu\text{mol/l}$  para los hombres y > 360  $\mu\text{mol/l}$  para las mujeres.

Las comparaciones entre los grupos se realizaron con pruebas de chi al cuadrado, de Fisher, de la *t*, o con análisis de varianza (ANOVA), según el caso. Mediante modelos de regresión logística de variables binarias y múltiples se identificaron los factores de riesgo de HU y aquellos que confieren protección. Los valores de  $p < 0.05$  se consideraron estadísticamente significativos.

## Resultados

### Características basales de los pacientes

Durante el período de estudio fueron evaluados 34 678 enfermos, 33 785 de los cuales, con información completa, fueron incluidos en los análisis. El 64.5% de los pacientes ( $n = 21\,777$ ) eran hombres. Más del 90% de los enfermos tenían antecedente de HTA y recibían tratamiento con un único agente antihipertensivo. La mediana de la duración de la HTA fue cercana a los cinco años (rango de 59 a 60 meses), en tanto que la mediana de la duración del tratamiento antihipertensivo fue de tres años aproximadamente (rango de 35 a 38 meses).

### Prevalencia de HU y diferencias en relación con el sexo

La prevalencia de HU, en la presente cohorte de pacientes chinos hipertensos, fue de 38.7%: 35.1% en hombres, y 45.2% en mujeres, al considerar los umbrales mencionados. En los modelos de variables binarias, el riesgo de HU aumentó en un 53% en las mujeres en comparación con los hombres (*odds ratio* [OR]: 1.53; intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 1.46 a 1.60).

En los modelos de regresión de variables múltiples, con ajuste según las variables demográficas y clínicas, las pacientes hipertensas tuvieron riesgo significativamente más alto de HU, respecto de los hombres con HTA (OR: 1.43; IC 95%: 1.36 a 1.51).

### Edad y AU

Al considerar los sujetos de menos de 65 años como grupo control, en los modelos univariados, la edad  $\geq 65$  años fue un factor de riesgo de HU, con aumento del riesgo relativo de 32% (IC 95%: 1.24 a 1.39). En los modelos de variables múltiples, la edad  $\geq 65$  años permaneció como un factor predictivo independiente de HU, incluso después de considerar los factores de confusión, con 12% de aumento del riesgo relativo (OR: 1.12; IC 95%: 1.05 a 1.19).

### IFG e HU

Al considerar el IFG en cuartiles (Q1, Q2, Q3 y Q4, de bajo a alto) y Q4 como control, los OR de HU en Q1, Q2 y Q3 fueron de 2.47 (IC 95%: 2.32 a 2.63), 1.71 (IC 95%: 1.61 a 1.83) y 1.28 (IC 95%: 1.20 a 1.37), respectivamente. En los análisis de regresión de variables múltiples, los

OR de HU en Q1, Q2 y Q3 fueron de 2.06 (IC 95%: 1.91 a 2.23), 1.66 (IC 95%: 1.54 a 1.79) y 1.246 (IC 95%: 1.16 a 1.34), respectivamente. Cuanto más bajo el IFG, mayor el riesgo de HU.

### Diferencias geográficas en la prevalencia de HU

Los índices de prevalencia en las cinco regiones de China fueron de 23.2%, 62.4%, 48.3%, 30.3% y 51.0% la región este (Shandong, Jiangsu, Anhui, Zhejiang, y Shanghai), en la región oeste (Sichuan y Chongqing), en la región sur (Hunan, Fujian y Cantón), en la región norte (Liaoning, Hebei, Shanxi, Tianjin y Beijing), y en la región central (Henan y Hubei), respectivamente; más bajos en la región este, y más elevados en la región oeste.

Al considerar la región este como control, el riesgo de HU aumentó progresivamente en las regiones del norte, del sur, central y del oeste; en este último caso, se constató un incremento de 4.5 veces (OR: 5.51; IC 95%: 5.13 a 5.91). En los modelos de variables múltiples se observó la misma tendencia, con el riesgo más elevado en la región del oeste (OR: 3.60; IC 95%: 3.33 a 3.91).

### HU y nivel educativo

La prevalencia de HU fue de 37.4% en los pacientes hipertensos con nivel educativo elevado (título universitario o más alto) y de 39.5% en los sujetos con menor nivel educativo. Los análisis univariados mostraron riesgo aumentado de HU en los pacientes hipertensos con niveles educativos relativamente más bajos (OR: 1.09; IC 95%: 1.05 a 1.15). Sin embargo, en los análisis de variables múltiples no se observaron correlaciones entre la prevalencia de HU y el nivel educativo (OR: 1.02; IC 95%: 0.96 a 1.07).

### HU y duración de la HTA

La HTA fue de mayor duración en los pacientes con HU, en comparación con los enfermos sin HU (73.6 y 71.4 meses en promedio, respectivamente). Al considerar cuartiles de duración de HTA (Q1 como control), los OR de HU en Q2, Q3 y Q4 fueron de 1.26 (IC 95%: 1.18 a 1.34), 0.98 (IC 95%: 0.92 a 1.05), y 1.14 (IC 95%: 1.07 a 1.22), respectivamente. En los modelos de variables múltiples, los OR de HU en Q2, Q3 y Q4 fueron de 1.69 (IC 95%: 1.56 a 1.85), 1.71 (IC 95%: 1.57 a 1.86), y 1.97 (IC 95%: 1.78 a 2.12), respectivamente. Cuanto mayor la duración de la HTA, mayor el riesgo de HU.

### HU y medicación antihipertensiva

Los pacientes con HTA sin tratamiento representaron el 8.1% de los casos ( $n = 2752$ ), en tanto que el resto (91.7%; 30 996 casos) estaban tratados con un agente antihipertensivo: BRA (39.1%), bloqueantes de los canales de calcio (BCC: 38.2%), o inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA; 9.8%); pocos enfermos utilizaban betabloqueantes



(BB; 2.7%), diuréticos (1.0%) u otros fármacos antihipertensivos (0.9%).

Respecto de la ausencia de tratamiento antihipertensivo, el uso de BRA, IECA, BCC y BB se asoció con riesgo reducido de HU en pacientes con HTA; los OR correspondientes fueron de 0.65 (IC 95%: 0.60 a 0.71), 0.78 (IC 95%: 0.70 a 0.86), 0.81 (IC 95%: 0.75 a 0.88), y 0.61 (IC 95%: 0.53 a 0.72), en ese orden. Los OR para los diuréticos y otros fármacos antihipertensivos fueron de 0.96 (IC 95%: 0.77 a 1.21) y de 0.83 (IC 95%: 0.65 a 1.04), respectivamente, sin significación estadística.

Los cuatro antihipertensivos utilizados con mayor frecuencia fueron el valsartán, la nifedipina de liberación prolongada, la amlodipina y el losartán. En el análisis univariado, el uso de losartán, valsartán y nifedipina se correlacionó con riesgo reducido de HU, con OR de 0.58 (IC 95%: 0.53 a 0.64), 0.68 (IC 95%: 0.62 a 0.74), y 0.73 (IC 95%: 0.67 a 0.80), respectivamente. En cambio, el tratamiento con amlodipina no ejerció efectos importantes, con OR de 0.95 (IC 95%: 0.87 a 1.05).

En los análisis de variables múltiples, solo el losartán, el valsartán, la nifedipina y los BB se asociaron con riesgo reducido de HU (OR de 0.77, IC 95%: 0.67 a 0.88; OR: 0.87, IC 95%: 0.77 a 0.99; OR: 0.80, IC 95%: 0.70 a 0.91, y OR: 0.72, IC 95%: 0.59 a 0.87, respectivamente). Los IECA no se asociaron con el riesgo de HU (OR de 0.97, IC 95%: 0.85 a 1.12).

La amlodipina y los diuréticos se asociaron con aumento no significativo del riesgo de HU, con OR de 1.09 (IC 95%: 0.96 a 1.24) y 1.05 (IC 95%: 0.81 a 1.35), respectivamente. En los modelos de regresión de variables múltiples, el losartán, el valsartán, la nifedipina y los BB redujeron de manera significativa el riesgo de HU, con OR de 0.68 (IC 95%: 0.60 a 0.77), 0.79 (IC 95%: 0.70 a 0.89), 0.82 (IC 95%: 0.72 a 0.92), y 0.66 (IC 95%: 0.55 a 0.79), respectivamente ( $p \leq 0.001$ ), en comparación con la no utilización de estos fármacos. Los IECA redujeron de manera marginal la frecuencia de HU (OR: 0.87; IC 95%: 0.76 a 0.99;  $p = 0.04$ ), mientras que la amlodipina y los diuréticos aumentaron, de manera no significativa, el riesgo de HU (OR de 1.06, IC 95%: 0.93 a 1.19 y OR de 1.12, IC 95%: 0.87 a 1.43, en ese orden,  $p = 0.39$ ).

#### **HU y duración de la terapia antihipertensiva**

Cuando la duración de la terapia antihipertensiva se dividió en cuartiles (Q4 como control), los OR de HU en Q1, Q2 y Q3 fueron de 0.84 (IC 95%: 0.78 a 0.89), 1.24 (IC 95%: 1.16 a 1.32), y 0.95 (IC 95%: 0.90 a 1.01), respectivamente.

En los modelos de variables múltiples, la terapia antihipertensiva de corta duración se correlacionó con riesgo más alto de HU (OR en Q1, Q2 y Q3 de 1.87, IC 95%: 1.71 a 2.0; 1.51, IC 95%: 1.39 a 1.65; y 1.39, IC 95%: 1.29 a 1.50, respectivamente, en comparación con Q4).

#### **HU y utilización de aspirina**

El 41.6% ( $n = 8147$ ) de los pacientes hipertensos que utilizaban aspirina de manera regular, y el 37.8% ( $n = 25\,638$  casos) de los enfermos no tratados con aspirina presentaron HU. La utilización de aspirina aumentó el riesgo de HU en los modelos univariados (OR: 1.19; IC 95%: 1.13 a 1.26). En los modelos de variables múltiples, la utilización de aspirina fue un factor predictivo de HU, con aumento del 21% del riesgo relativo (OR: 1.21; IC 95%: 1.14 a 1.29).

#### **HU y otros parámetros metabólicos**

La media y la mediana de los niveles séricos de AU fueron de  $468.1 (\pm 66.5) \mu\text{mol/l}$  y  $456.7 \mu\text{mol/l}$  en los pacientes con HU, y de  $296.7 (\pm 78.2) \mu\text{mol/l}$  y  $312 \mu\text{mol/l}$  en los enfermos sin HU, respectivamente.

En los análisis univariados, la HU se correlacionó con la glucemia, el perfil de lípidos y con otros parámetros metabólicos. En los modelos multivariados con ajuste según los factores clínicos y metabólicos (edad, sexo, estado civil, IFG, HTA de reciente diagnóstico, utilización de antihipertensivos y aspirina), los niveles más altos de glucosa en ayunas, triglicéridos y colesterol asociado con lipoproteínas de baja densidad (LDLc) y el IMC más alto siguieron relacionados con riesgo aumentado de HU.

#### **HU e HTA de reciente diagnóstico**

La prevalencia de HU en pacientes con HTA de reciente diagnóstico ( $n = 2785$ ) fue de 45.4%, más alta que la correspondiente en pacientes con HTA establecida (38.1%;  $n = 31\,000$ ). Al considerar a los enfermos con HTA establecida como grupo control, el riesgo relativo de HU aumentó en un 35% en los pacientes con HTA de reciente diagnóstico (OR: 1.35; IC 95%: 1.25 a 1.46). En los modelos de variables múltiples, la HTA de reciente diagnóstico se mantuvo como un factor de riesgo de HU (OR: 2.01; IC 95%: 1.73 a 2.33).

La prevalencia de HU en pacientes solteros hipertensos fue de 49%, más alta que en los sujetos casados (39%). La soltería aumentó el riesgo de HU (OR: 1.53; IC 95%: 1.06 a 2.01). En comparación con los sujetos casados, los pacientes solteros tuvieron 58% más riesgo de HU (OR: 1.58; IC 95%: 1.10 a 2.27); sin embargo, el riesgo de HU no fue significativo en los modelos finales, con ajuste según las variables metabólicas (OR: 1.27; IC 95%: 0.93 a 1.27).

El sexo femenino, la edad de 65 años o más, y el IFG reducido fueron factores predictivos independientes de mayor riesgo de HU, mientras que el tratamiento con losartán, valsartán y nifedipina se asoció con riesgo reducido de HU.

#### **Conclusiones**

El AU es el producto final del metabolismo de las purinas en los seres humanos. Los estudios epidemiológicos confirmaron que la HU se corre-

laciona fuertemente con la HTA. En el presente estudio con pacientes chinos hipertensos, la prevalencia de HU fue de 38.7%. El sexo femenino, la edad ( $\geq 65$  años) y el IFG bajo fueron factores predictivos independientes de HU. La prevalencia de HU fue más baja entre los enfermos que utili-

zaban losartán, valsartán y nifedipina. La HTA de reciente aparición, la HTA de mayor duración, la utilización de aspirina, la glucemia más alta, el IMC más alto y los niveles más altos de triglicéridos y LDLc serían otros factores asociados con la presencia de HU.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2021  
[www.siicsalud.com](http://www.siicsalud.com)