

# ARTÍCULOS COMENTADOS.



**01** Separación de los Enantiómeros de los Fármacos con Múltiples Centros Quirales por Cromatografía y Electroforesis Capilar.

**02** Comparación entre la Monoterapia y el Tratamiento Combinado con Nebivolol y otras Drogas Antihipertensivas en el Tratamiento de la Hipertensión.

**03** Losartán/Hidroclorotiazida: Revisión de su Uso en el Tratamiento de la Hipertensión y la Reducción del Riesgo de Accidente Cerebrovascular en Pacientes con Hipertensión e Hipertrofia Ventricular Izquierda.

**04** Eficacia y Efectos sobre el Metabolismo Lipídico de los Tratamientos Combinados con Losartán + Hidroclorotiazida frente a Losartán + Amlodipina.

Comentarios

Dr. Rodolfo Daniel La Greca (MN 62053)

Médico cardiólogo.

# Papel de los Enantiómeros en la Farmacología

Algunos fármacos con más de un centro quiral tienen un elevado nivel terapéutico, pero la resolución quiral en esos racematos es difícil. El objetivo es lograr fármacos puros ópticamente y activos, con la menor incidencia posible de efectos adversos.

## Introducción

La necesidad de la separación quiral de los enantiómeros ha aumentado en las industrias de productos farmacéuticos, agroquímicos, alimenticios y químicos. Actualmente, la demanda de sustancias puras ópticamente activas se ha incrementado debido a la necesidad de tratamientos seguros. Los enantiómeros muestran diferentes respuestas biológicas y farmacológicas: mientras que una forma enantiomérica es la activa, otra puede ser inactiva o tóxica. La quiralidad es una propiedad intrínseca de los componentes supramoleculares, incluidos los aminoácidos, las enzimas, las hormonas, los azúcares, los péptidos, las proteínas y los polisacáridos.

El cuerpo humano es un sistema bien adaptado para los fármacos puros ópticamente activos. Por este motivo, es esencial estudiar los efectos farmacológicos de los enantiómeros de los fármacos antes de comercializarlos. Entre los diversos métodos para elaborar fármacos puros ópticamente activos se han obtenido buenos resultados con la separación cromatográfica. La separación quiral de fármacos con un centro asimétrico está establecida, pero la resolución enantiomérica de racematos con dos centros quirales es difícil. Se encuentran en esta última situación el formoterol, el labetalol, el nadolol, el indenolol, el neбиволol y el diltiazem. Estas drogas contienen diversos enantiómeros, de los cuales, por lo general, sólo uno es farmacológicamente activo.

Los racematos pueden ser tóxicos para el cuerpo humano y, administrados durante mucho tiempo, provocan efectos adversos. Dado que existen pocas investigaciones sobre la separación quiral de los fármacos con dos centros quirales y debido a la importancia de disponer de fármacos puros ópticamente activos, los autores se propusieron describir las investigaciones disponibles sobre la implementación de las técnicas de resolución enantiomérica de los fármacos disponibles como racematos, con más de un centro quiral.

## Importancia de los fármacos quirales

Los enantiómeros muestran propiedades físico-químicas idénticas en situaciones no quirales, pero son muy diferentes en un entorno quiral. El cuerpo humano es quiral por naturaleza, así como muchas reacciones biológicas son enantioselectivas. Por ese motivo, las industrias farmacéutica, agroquímica, alimentaria y química requieren fármacos puros ópticamente activos.

Los fármacos quirales puros ópticamente activos tienen ventajas sobre las mezclas racémicas, ya que se unen con enzimas, hormonas y otras proteínas estereoselectivas, lo que conduce a buena eficacia, sin efectos secundarios. Los estudios farmacocinéticos y farmacodinámicos no han mostrado efectos secundarios de los fármacos puros ópticamente activos en el cuerpo humano.

La talidomida es un ejemplo de la importancia del estudio de la racemización de los fármacos quirales en el ser humano, ya que, al convertirse en una forma tóxica, fue responsable de provocar malformaciones embrionarias en las embarazadas. En la actualidad, los organismos reguladores de los fármacos de los países europeos, Estados Unidos, Canadá y Japón prohibieron la comercialización de fármacos racémicos pero, en otros países como los asiáticos, éstos se comercializan y prescriben con frecuencia.

La toxicidad puede ser más grave al administrar fármacos racémicos con dos centros quirales. Cuando existen más de dos enantiómeros, las probabilidades de toxicidad y efectos secundarios aumentan de manera importante. Esto hace imprescindible el control óptico de estos fármacos.

## Fármacos con múltiples centros quirales

Hasta el presente se identificaron separaciones quirales en pocos fármacos, como el formoterol, el labetalol, el nadolol, el indenolol, el neбиволol y el diltiazem.

El labetalol es un fármaco antihipertensivo que bloquea los receptores adrenérgicos alfa y beta. El labetalol tiene dos centros quirales con cuatro estereoisómeros (R,R; S,S; R,S y S,R). Los isómeros R,R tienen principalmente actividad antagonista beta<sub>1</sub> y, en menor grado, antagonista alfa<sub>1</sub> y agonista beta<sub>2</sub>. El enantiómero R,S parece farmacológicamente inactivo. El labetalol presenta actividades simultáneas, pero diferenciadas, como antagonista en los receptores adrenérgicos beta<sub>1</sub> y alfa<sub>1</sub>, y actividad agonista parcial para los beta<sub>2</sub>, con propiedades vasodilatadoras potentes. Se ha informado que uno de los enantiómeros del labetalol, el R,R o dilevalol, puede causar toxicidad hepática.

El formoterol es un agonista selectivo, de acción prolongada, de los receptores adrenérgicos beta<sub>1</sub> y beta<sub>2</sub>, con efectos broncodilatadores significativos. Se indica para la relajación del músculo liso traqueal y la depresión de las contracciones subtetánicas del músculo sóleo.

El nadolol es un bloqueante beta adrenérgico no selectivo, utilizado para el tratamiento de la hipertensión. Su estructura química tiene tres centros estereogénicos; en teoría, debería contar con ocho estereoisómeros, sin embargo, como los grupos 2,3 hidroxilo se fijan en la configuración *cis*, tiene sólo cuatro enantiómeros, que pertenecen al racemato A (SQ 12181) y al racemato B (SQ 12182). El racemato nadolol A está formado por los enantiómeros *RRS*- y *SRS*- en una relación 1:1. El racemato B contiene los enantiómeros *RRS*- y *SSR*- en igual proporción. En la actualidad, el nadolol se comercializa como una mezcla equilibrada de los cuatro estereoisómeros, en una mezcla de racematos A y B.

El indenolol es un antagonista no selectivo de los receptores adrenérgicos beta, con dos isómeros de posición. Existe como mezcla racémica de los isómeros 7 y 4 indeniloxi en una proporción 2:1. Su actividad antihipertensiva se caracteriza por los efectos sobre la resistencia vascular periférica, la respuesta cardiovascular a los reflejos adrenérgicos, como los reflejos ortostáticos y al frío, y a la actividad de la renina plasmática después del tratamiento agudo o a corto plazo.

El neбиволol es un betabloqueante, con propiedades selectivas antagonistas de los receptores beta adrenérgicos, sin actividades simpaticomiméticas intrínsecas. Este fármaco también relaja las arterias coronarias y, de este modo, disminuye la presión arterial en forma inmediata. Tiene cuatro centros quirales (dieciséis estereoisómeros). Como se presenta en un plano de simetría, seis isómeros son idénticos y existen en la forma *meso*; por lo tanto, aparecen sólo 10 estereoisómeros. Las formas (+)-*RRRS* y (-)-*SSSR* son biológicamente activas. La primera es cien veces más activa que la segunda, pero (-)-*SSSR* potencia el efecto hipotensor de (+)-*RRRS*.

El diltiazem es un bloqueante de los canales de calcio, no dihidropiridínico, utilizado en el tratamiento de la hipertensión, la angina de pecho y algunas arritmias; en la migraña se utiliza como fármaco preventivo. Esta droga relaja el músculo liso de los vasos coronarios al inhibir la llegada de los iones de calcio durante la despolarización de los músculos lisos vasculares y el miocardio. Este vasodilatador coronario constituye un tratamiento eficaz y bien tolerado para la angina de pecho estable, variante e inestable, y también para la hipertensión leve a moderada.

## Separación enantiomérica

Entre las técnicas de separación enantiomérica, la cromatografía líquida de alta resolución (HPLC [*high performance liquid chromatogra-*

phy)) ha mostrado su utilidad debido a su reproducibilidad, selectividad, sensibilidad, rapidez y la disponibilidad para una amplia gama de fases quirales. Para los fármacos con más de un centro quiral existen pocos métodos disponibles y es difícil la resolución quiral de algunos tipos de racemato. Dado que algunos fármacos con más de un centro quiral tienen un elevado nivel terapéutico, se esperan selectores quirales eficientes. Además de la HPLC mencionada, para lograr fármacos puros

ópticamente activos se ha utilizado la cromatografía electrocinética micelar, la cromatografía de líquidos supercrítica, la electrocromatografía capilar y la electroforesis capilar. En la actualidad, desde diferentes ámbitos científicos se trata de comprender mejor las uniones estereo selectivas de los enantiómeros y sus metabolitos, así como también su efecto en el cuerpo humano. Los fármacos racémicos deben ser reemplazados por las formas homóquiales enantiopuras.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2015  
www.sicisalud.com

**Título original:** Enantio-Separation of Drugs with Multiple Chiral Centers by Chromatography and Capillary Electrophoresis

**Traducción textual:** Separación de los Enantiómeros de los Fármacos con Múltiples Centros Quirales por Cromatografía y Electroforesis Capilar

**Autores:** Al-Othman Z, Al-Wathan A, Alam S, Ali I

**Fuente:** Biomedical Chromatography 28(11):1514-1524, 2014

## Comentario crítico

# Importancia de la Combinación de Enantiómeros



**Dr. Rodolfo Daniel La Greca**

Médico cardiólogo, Ciudad de Buenos Aires, Argentina.

Los enantiómeros, también llamados isómeros ópticos, son una clase de estereoisómeros tales que en la pareja de compuestos uno es imagen especular del otro y no son superponibles. Cada uno de ellos tiene, en su nombre, la letra correspondiente: R (del latín *rectus*: derecho) o S (del latín *sinister*: izquierdo). Los compuestos enantiopuros son muestras que tienen, dentro de los límites de detección, sólo una de las dos moléculas quirales. Las dos formas enantiómeras tienen las mismas propiedades físicas excepto la interacción con la luz polarizada en un plano. También tienen las mismas propiedades químicas, excepto si reaccionan con otras moléculas quirales. De hecho, los enantiómeros son moléculas quirales. Por eso, presentan muy diferente actividad biológica, ya que la mayoría de las moléculas presentes en los seres vivos son quirales. La quiralidad es una propiedad intrínseca de los componentes supramoleculares, incluidos los aminoácidos, las enzimas, las hormonas, los azúcares, los péptidos, las proteínas y los polisacáridos. La mezcla en cantidades equimolares de cada enantiómero en una so-

lución se denomina mezcla racémica. La separación quiral de fármacos con un centro asimétrico está establecida, pero la resolución enantiométrica de racematos con dos centros quirales es difícil. Se encuentran en esta última situación el formoterol, el labetalol, el nadolol, el indinolol, el nebivolol y el diltiazem.

Tomando como ejemplo el nebivolol, mezcla racémica de dos enantiómeros, es un betabloqueante con propiedades selectivas antagonistas de los receptores beta adrenérgicos en su forma dextrógira, sin actividades simpaticomiméticas intrínsecas. Su forma levógira estimula los receptores beta<sub>3</sub> adrenérgicos con liberación de óxido nítrico endotelial. Químicamente, las formas (+)-RRRS y (-)-SSSR son biológicamente activas. La primera es cien veces más activa que la segunda, pero (-)-SSSR potencia el efecto hipotensor de (+)-RRRS. Esta original combinación de efectos terapéuticos produce sinergia antihipertensiva, que convierte a la molécula en una excelente opción para el tratamiento de la hipertensión arterial.

# El Nebivolol es un Antihipertensivo Eficaz y Bien Tolerado

El nebivolol es un antagonista cardiosselectivo de los receptores adrenérgicos beta, que presenta actividad vasodilatadora. Dichos efectos contribuyen a la eficacia y la tolerabilidad de la droga y a la baja incidencia de eventos adversos ante su administración.

## Introducción y objetivos

El nebivolol es una droga antihipertensiva eficaz con un perfil favorable de tolerabilidad y seguridad en comparación con otros fármacos antihipertensivos. De acuerdo con los resultados de diferentes estudios, su administración resulta segura y eficaz y se asocia con un efecto antihipertensivo progresivo.

El presente estudio se llevó a cabo con el objetivo de evaluar la seguridad y la eficacia del nebivolol a largo plazo al ser administrado solo o en combinación con otras drogas antihipertensivas en pacientes con hipertensión.

## Pacientes y métodos

El estudio tuvo un diseño a doble ciego, multicéntrico y de grupos paralelos y una duración de nueve meses. Participaron pacientes que habían completado diferentes investigaciones aleatorizadas, a doble ciego, controladas con placebo, de 12 semanas de duración, realizadas con el fin de evaluar el resultado de la monoterapia con nebivolol. La evaluación inicial tuvo lugar al final de los estudios mencionados, es decir, en el momento del inicio del presente trabajo de extensión, y luego de 4, 13, 26 y 39 semanas de seguimiento. Todos los pacientes habían recibido monoterapia con 5 mg, 10 mg o 20 mg de nebivolol en una toma diaria. La dosis se definió según las necesidades clínicas de cada paciente.

En ausencia de respuesta al tratamiento luego de cuatro semanas de administración, la dosis de nebivolol se aumentó o se agregaron 5 mg de amlodipina o un diurético tiazídico o de tipo tiazídico. Este primer paso se denominó "nivel 1 de tratamiento". En ausencia de respuesta a la primera combinación, se aplicó el "nivel 2 de tratamiento combinado", es decir que se agregó un diurético tiazídico o de tipo tiazídico en combinación con triamtereno o amlodipina en dosis de 10 mg. Ante la prescripción de dos drogas en combinación con el nebivolol, el segundo fármaco administrado se consideró "de rescate".

Para llevar a cabo el análisis, los pacientes fueron divididos en cuatro grupos: monoterapia con nebivolol, combinación de nebivolol y un diurético, combinación de nebivolol y un bloqueante de los canales de calcio o combinación de nebivolol y otro antihipertensivo. El cumplimiento del tratamiento se evaluó mediante el recuento de comprimidos. El criterio principal de valoración de la eficacia fue el cambio de la presión arterial (PA) diastólica al final de la fase de extensión. En segundo lugar, se evaluó el cambio de la PA diastólica y sistólica y su asociación con el pico de concentración plasmática de la droga. La respuesta al tratamiento se definió ante la obtención de un valor de PA diastólica en reposo de 90 mm Hg o menos o la disminución del 10 mm Hg de su valor, en comparación con lo observado al inicio de la fase de extensión. Además, en cada visita se evaluó la eficacia y la seguridad del tratamiento administrado.

## Resultados

El estudio de extensión se llevó a cabo con 845 pacientes con una media de edad de 53 años, en su mayoría de origen caucásico. El 53.4% era de sexo masculino. Al final del estudio, el 72%, el 24%, el 2% y el 1% de los pacientes recibían monoterapia con nebivolol o tratamiento combinado con un diurético, amlodipina u otro fármaco antihipertensivo,

respectivamente. Sólo el 1.1% de los participantes recibió una segunda droga antihipertensiva. El cumplimiento del tratamiento fue elevado.

La administración de nebivolol se asoció con la disminución sostenida y significativa de la PA durante todo el estudio. Dicha disminución fue mayor en el grupo que recibió la droga como monoterapia. La disminución media de la PA sistólica y diastólica al finalizar el estudio fue de 14.8 mm Hg y 15 mm Hg, respectivamente. La combinación con un diurético también se asoció con la disminución significativa de la PA, sin diferencias notorias frente a la monoterapia. Los resultados no estuvieron influidos por el origen étnico, el sexo, la edad y el índice de masa corporal. La respuesta al tratamiento tuvo lugar en el 74% y 65.5% de los pacientes tratados con nebivolol solo o en combinación con un diurético, respectivamente.

Se informaron eventos adversos en el 54.6% de los pacientes. No obstante, el nebivolol resultó seguro y bien tolerado y la mayoría de los eventos adversos fue leve e inespecífica. La terapia combinada se asoció con el aumento de la incidencia de eventos adversos, aunque no se observaron diferencias significativas entre los grupos al final del estudio. Tampoco se observaron discrepancias sustanciales en cuanto a la incidencia de eventos adversos según las características de los pacientes.

## Discusión y conclusión

De acuerdo con los resultados obtenidos en el presente estudio, la administración de nebivolol por vía oral en dosis de 5 a 20 mg/día resulta segura y eficaz para el tratamiento de los pacientes hipertensos. Dicho hallazgo tuvo lugar ante la administración de la droga como monoterapia o en combinación con otros fármacos antihipertensivos. La respuesta al tratamiento combinado fue menor en comparación con la respuesta a la monoterapia, aunque esto parece deberse a la gravedad del cuadro clínico que presentaron los pacientes que requirieron el agregado de otra droga. Además, el nebivolol resultó útil en pacientes con diferentes características demográficas y clínicas.

La incidencia de eventos adversos observada durante la fase de extensión fue similar frente a la detectada en los estudios iniciales y disminuyó a medida que transcurrió el tiempo. En general, los cuadros fueron leves a moderados y la discontinuación generada por los eventos adversos fue baja. Esto coincidió con un nivel elevado de cumplimiento terapéutico.

El objetivo de los autores del presente estudio fue permitir la individualización del tratamiento de los pacientes con hipertensión de un modo acorde con las recomendaciones del *Joint National Committee*. Según dichas recomendaciones, es preferible el tratamiento con una sola droga antihipertensiva con el fin de mantener el control de la PA. No obstante, en ausencia de respuesta se permitió la administración de una segunda droga antihipertensiva. Esta estrategia se asemeja a la aplicada en la práctica clínica real.

El nebivolol es un antagonista cardiosselectivo de los receptores adrenérgicos beta, que presenta actividad vasodilatadora debido a que aumenta la biodisponibilidad de óxido nítrico a nivel endotelial. Dichos efectos contribuyen a la eficacia y la tolerabilidad de la droga y a la baja incidencia de eventos adversos relacionados con el bloqueo beta adrenérgico.

**Título original:** Comparison of nebivolol monotherapy versus nebivolol in combination with other antihypertensive therapies for the treatment of hypertension

**Traducción textual:** Comparación entre la Monoterapia y el Tratamiento Combinado con Nebivolol y otras Drogas Antihipertensivas en el Tratamiento de la Hipertensión

**Autor:** Papademetriou V

**Fuente:** American Journal of Cardiology 103(9):273-278, May 2009

### Comentario crítico

## Nebivolol como Monoterapia o en Tratamientos Combinados

El nebivolol es un betabloqueante (BB) de tercera generación con efectos adicionales. Tiene efectos sobre el receptor beta<sub>1</sub>, con una selectividad 20 veces mayor que el atenolol y casi tres veces superior a la del bisoprolol al compararlo con otros BB de segunda generación. Es, además, 30 veces más cardioselectivo que el carvedilol, que es otro BB de tercera generación. Esta característica lo convierte en un fármaco ideal para el tratamiento de la hipertensión arterial. Sumado a ello, los efectos adicionales están dados por la liberación de óxido nítrico (NO) endotelial por estimulación de receptores beta<sub>3</sub> adrenérgicos. El efecto beta<sub>1</sub> más la vasodilatación lograda por el NO, le confieren una sinergia intrínseca para su acción antihipertensiva, además de influir sobre la disfunción endotelial y la agregación plaquetaria.

En este estudio de eficacia y seguridad de nebivolol, con 845 pacientes con nueve meses de seguimiento, se observó alta efectividad para el control de los objetivos de la presión arterial como monoterapia, en do-

sis de 5 a 20 mg/día, logrando un porcentaje del 74% de individuos con buena respuesta al tratamiento. Cuando tuvo que ser combinado con diuréticos tiazídicos o con antagonistas cálcicos como la amlodipina, según la gravedad del cuadro del paciente, también resultó seguro y efectivo; sin embargo, consiguió menor porcentaje de pacientes que respondieran a la terapia, debido a la aparición de efectos adversos de las drogas adicionadas. La administración de nebivolol se asoció con disminución sostenida y significativa de la presión arterial (PA) durante todo el estudio. Dicha reducción fue mayor en el grupo que recibió la droga como monoterapia. La disminución media de la PA sistólica y diastólica al finalizar el estudio fue de 14.8 mm Hg y 15 mm Hg, respectivamente. La combinación con un diurético también se asoció con disminución significativa de la PA, sin diferencias notorias frente a la monoterapia, probablemente porque se usaron dosis más bajas de nebivolol.

# Uso de Losartán e Hidroclorotiazida en Pacientes con Hipertensión e Hipertrofia Ventricular Izquierda

Los pacientes hipertensos con hipertrofia ventricular izquierda podrían beneficiarse con un tratamiento en el que se combine el losartán y la hidroclorotiazida. En esta revisión se describen las características farmacológicas, los efectos terapéuticos y la tolerabilidad de la combinación terapéutica.

## Introducción

En el tratamiento inicial de la hipertensión grave y para la reducción del riesgo de accidente cerebrovascular (ACV) en los pacientes con hipertensión e hipertrofia ventricular izquierda se han utilizado combinaciones de dosis fija de un antagonista del receptor de la angiotensina II, como el losartán, y un diurético, como la hidroclorotiazida. La combinación de ambos fármacos logró una mayor disminución de la presión arterial (PA) que el losartán o la hidroclorotiazida administrados como monoterapia. En algunos casos, las combinaciones de otros bloqueantes del receptor de la angiotensina (BRA) con hidroclorotiazida en dosis fijas disminuyeron la PA en un grado mayor que la combinación de losartán e hidroclorotiazida; sin embargo, todavía se desconoce de qué manera ese efecto influye en la evolución de los eventos cardiovasculares de los pacientes.

En el estudio *Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension* (LIFE), el tratamiento basado en losartán se asoció con menor morbilidad y menor mortalidad que la terapia que contiene atenolol, principalmente como resultado de la disminución del riesgo de ACV y de la incidencia de diabetes mellitus de inicio reciente.

El objetivo de los autores fue realizar una revisión sobre el uso de losartán e hidroclorotiazida, sus características farmacológicas, los efectos terapéuticos y la tolerabilidad de la combinación, especialmente en los pacientes hipertensos con hipertrofia ventricular izquierda.

## Metodología

Se realizó una búsqueda de la bibliografía médica publicada desde 1980 hasta el 20 de mayo de 2009, en Medline y Embase, suplementada con AdisBase. Se tuvieron en cuenta las referencias adicionales identificadas en las citas de los artículos publicados. Se seleccionaron las investigaciones realizadas en pacientes hipertensos que recibieron losartán e hidroclorotiazida. La inclusión de los estudios se fundamentó en la metodología utilizada y se incluyó información sobre las características farmacodinámicas y farmacocinéticas de los principios activos analizados.

## Características farmacológicas

El losartán es un inhibidor competitivo, reversible y selectivo del receptor de la angiotensina II tipo 1 (AT1). El metabolito activo de losartán, E3174, tiene mayor potencia que el fármaco original. La hidroclorotiazida actúa directamente en el riñón: aumenta la excreción urinaria de sodio y reduce el volumen del líquido extracelular y la resistencia periférica; así, se activan el sistema renina-angiotensina y el sistema nervioso simpático, aumentando la sensibilidad del receptor AT1 y mejorando la respuesta a los BRA.

En los pacientes con hipertensión esencial, la utilización de losartán como monoterapia o en combinación con hidroclorotiazida mantiene el control de la PA durante 24 horas, sin cambios significativos de la frecuencia cardíaca. En el estudio LIFE, en los pacientes hipertensos con hipertrofia ventricular izquierda, se encontró una regresión en el electrocardiograma significativamente mayor con el tratamiento basado en losartán en comparación con el que empleó atenolol.

En los pacientes con hipertensión esencial en tratamiento con losartán se hallaron mejorías en las anomalías estructurales y la disfunción endotelial arterial. En subgrupos de análisis se observó la regresión de la hipertrofia de la arteria carótida con el tratamiento basado en losartán, pero no con atenolol, si bien no se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos en la producción de la placa a nivel de la arteria carótida. En otro subestudio del LIFE se verificó que el tratamiento con losartán redujo la albuminuria en un grado significativamente mayor que

la terapia basada en el atenolol en los pacientes hipertensos con hipertrofia ventricular izquierda.

El losartán también atenuó el aumento de los niveles de ácido úrico sérico y la pérdida de potasio asociada con el tratamiento con hidroclorotiazida, redujo los niveles en suero de los péptidos natriuréticos e inhibió la agregación plaquetaria.

La biodisponibilidad de las tabletas para administración oral de losartán fue del 33%, en tanto que la de la hidroclorotiazida por vía oral fue del 60% al 80%. El losartán tiene un metabolismo de primer paso por el sistema enzimático citocromo P450 (CYP), isoenzimas CYP3A4 y CYP2C9, mientras que la hidroclorotiazida no se metaboliza y se elimina por la orina prácticamente sin alteraciones.

## Eficacia terapéutica

En los pacientes con hipertensión esencial se demostró que el uso de 50 mg de losartán una vez al día, en combinación con 12.5 mg o 25 mg de hidroclorotiazida una vez al día –pero no 6.25 mg–, resultó más eficaz que el losartán o la hidroclorotiazida empleados solos. La combinación de dosis fijas de losartán e hidroclorotiazida también mostró mayor eficacia que el losartán solo o el placebo al estudiar la reducción de la PA sistólica y la PA diastólica, valoradas con el paciente en posición sentada, con tasas mayores de respuesta. La combinación mostró significativamente mayor eficacia antihipertensiva que la monoterapia con losartán o hidroclorotiazida o que el placebo en estudios realizados con pacientes de diferentes etnias y con obesidad.

Al comparar la combinación de losartán e hidroclorotiazida con otras basadas en BRA e hidroclorotiazida se encontraron reducciones significativamente mayores con telmisartán e hidroclorotiazida, candesartán cilexetilo con hidroclorotiazida e irbesartán con hidroclorotiazida. En relación con las tasas de respuesta, se observaron diferencias significativas entre los grupos a favor del BRA de comparación con hidroclorotiazida en estudios que utilizaron candesartán cilexetilo y en los pacientes que recibieron la dosis más alta de telmisartán. Otro estudio no mostró diferencias significativas entre el losartán en combinación con hidroclorotiazida y el olmesartán medoxomilo y la hidroclorotiazida, si bien los resultados no fueron homogéneos en todas las pruebas utilizadas para valorar la eficacia.

En dos investigaciones, con métodos iguales de valoración, la combinación de losartán e hidroclorotiazida tuvo eficacia similar al captopril con hidroclorotiazida o al enalapril con hidroclorotiazida. En el estudio LIFE, en los pacientes con hipertensión e hipertrofia del ventrículo izquierdo, los sujetos que recibieron el tratamiento basado en losartán presentaron una propensión significativamente menor de mortalidad por causas cardiovasculares, ACV o infarto de miocardio que los pacientes con tratamiento basado en atenolol. Cuando este resultado final compuesto se consideró por separado, el riesgo de ACV fue significativamente menor en el grupo de losartán respecto del tratamiento basado en atenolol, pero no se encontraron diferencias significativas entre los grupos en el riesgo de mortalidad por infarto de miocardio u otras causas cardiovasculares. El efecto significativo sobre el ACV del tratamiento basado en losartán fue independiente de aquel sobre la regresión electrocardiográfica de la hipertrofia ventricular izquierda o la PA.

La diabetes de inicio reciente se encontró en un número significativamente menor entre los pacientes que recibieron losartán, en comparación con el grupo de atenolol. El riesgo de mortalidad cardiovascular, ACV o infarto de miocardio fue significativamente menor en la mayoría de los subgrupos de pacientes, incluidos los sujetos sin enfermedad vascular clínicamente evidente, con hipertensión sistólica aislada, dia-

betes, sexo femenino, aquellos con antecedentes de fibrilación auricular y los pacientes considerados de riesgo elevado. Sin embargo, los sujetos afroamericanos que recibieron el tratamiento basado en losartán tuvieron mayor probabilidad de experimentar la variable combinada de mortalidad cardiovascular, ACV o infarto de miocardio, respecto de los participantes que recibieron atenolol.

### Tolerabilidad

La combinación de losartán e hidroclorotiazida fue bien tolerada por los pacientes con hipertensión esencial o hipertensión e hipertrofia ventricular izquierda. En general, los efectos adversos fueron transitorios y leves. Se han descrito infecciones del tracto respiratorio superior, mareos, tos, dolor de espalda, erupción cutánea, palpitaciones, edema o inflamación, dolor abdominal y sinusitis.

Los eventos adversos observados con la combinación de fármacos fueron similares a aquellos aparecidos con cada uno de los fármacos por separado. La combinación de losartán e hidroclorotiazida, al igual que otros tratamientos de combinación con BRA e hidroclorotiazida, tienen perfiles similares de tolerabilidad. En general, en los pacientes con hipertensión esencial, la combinación de losartán e hidroclorotiazida fue mejor tolerada que el captopril y la hidroclorotiazida o el enalapril y la hidroclorotiazida; por ejemplo, estas combinaciones provocan menor incidencia de tos.

Según los resultados del estudio LIFE, los tratamientos basados en losartán fueron mejor tolerados que aquellos que contienen atenolol en pacientes hipertensos con hipertrofia del ventrículo izquierdo. La hipoten-

sión fue el único efecto adverso que apareció con mayor frecuencia entre los pacientes que recibían losartán, mientras que, en el grupo que recibió atenolol, un número significativamente mayor de pacientes presentó bradicardia, extremidades frías y disfunciones sexuales.

### Conclusiones

Los autores concluyeron que el tratamiento combinado de losartán e hidroclorotiazida demostró ser eficaz y disminuyó la PA en un grado mayor que la administración de cada uno de ellos por separado. Otras combinaciones de dosis fijas de BRA e hidroclorotiazida también redujeron la PA de los pacientes hipertensos en un grado mayor que la combinación de losartán e hidroclorotiazida, si bien aún se desconoce si su efecto se traduce en una mejor evolución de los pacientes desde el punto de vista cardiovascular.

En el estudio LIFE, el tratamiento basado en la administración de losartán se asoció con menor incidencia de eventos cardiovasculares y mortalidad por esa causa, en comparación con la terapia con atenolol, principalmente debido a la reducción del riesgo de ACV. También se encontró menor incidencia de diabetes de inicio reciente entre los pacientes tratados con losartán. Por otra parte, el tratamiento combinado de losartán e hidroclorotiazida fue bien tolerado.

Por los motivos mencionados, los autores consideraron que la combinación de losartán e hidroclorotiazida constituyó una buena opción para el tratamiento de la hipertensión; también, podría indicarse para disminuir el riesgo de ACV en los pacientes hipertensos con hipertrofia del ventrículo izquierdo.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2015  
www.sicisalud.com

**Título original:** Losartan/Hydrochlorothiazide: A Review of Its Use in the Treatment of Hypertension and for Stroke Risk Reduction in Patients with Hypertension and Left Ventricular Hypertrophy

**Traducción textual:** Losartán/Hidroclorotiazida: Revisión de su Uso en el Tratamiento de la Hipertensión y la Reducción del Riesgo de Accidente Cerebrovascular en Pacientes con Hipertensión e Hipertrofia Ventricular Izquierda

**Autor:** Keating G

**Fuente:** Drugs 69(9):1239-1265, 2009

### Comentario crítico

## Losartán e Hidroclorotiazida en Pacientes Hipertensos con Hipertrofia Ventricular

Los beneficios asociados con el tratamiento antihipertensivo y con la reducción de la presión arterial (PA) son bien conocidos, especialmente en pacientes de riesgo cardiovascular elevado. No obstante, los individuos hipertensos tratados muestran tasas de complicaciones cardiovasculares significativamente más elevadas que los sujetos no hipertensos de igual edad. Este fenómeno se ha relacionado con el insuficiente control de las cifras de PA, la lesión de órganos blanco, como la hipertrofia ventricular izquierda (HVI), o la combinación de ambos. Este artículo es una importante revisión sobre el uso de losartán más hidroclorotiazida y su aplicación en el tratamiento de la hipertensión arterial y la reducción del riesgo de accidente cerebrovascular en pacientes con hipertensión e HVI. El estudio más importante realizado en este sentido fue el *Losartan Intervention for Endpoint Reduction in Hypertension Study* (LIFE). El objetivo del estudio LIFE fue analizar si el efecto reductor de un bloqueante selectivo de los receptores de angiotensina II más un diurético tiazídico

sobre la PA y la HVI se acompañaba de la consiguiente reducción de la morbimortalidad cardiovascular. Para ello se diseñó un estudio a doble ciego, aleatorizado, con grupos paralelos, que incluyó 9 193 pacientes con hipertensión arterial (PA sistólica entre 160 y 200 mm Hg y diastólica entre 95 y 115 mm Hg), con edades comprendidas entre 55 y 80 años, y diagnóstico electrocardiográfico de HVI. Los resultados de este estudio mostraron que la administración de losartán más hidroclorotiazida se acompañó de reducción de la tasa de accidente cerebrovascular mortal y no mortal del 25% vs atenolol más diurético. Esta disminución supone un hecho relevante, ya que el ictus es una de las principales causas de muerte y discapacidad, y su frecuencia es mayor que la del infarto de miocardio. Por otra parte, la baja tasa de diabetes *de novo* con losartán confirmó los resultados de estudios previos con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, y puede atribuirse a un efecto específico sobre la resistencia a la insulina.

# Eficacia y Efectos sobre el Metabolismo Lipídico de los Tratamientos Combinados para la Hipertensión Arterial

Durante la evolución de la hipertensión arterial suele ser necesario realizar cambios terapéuticos. Una opción son los tratamientos combinados. En esta investigación se comparó la eficacia de dos de ellos, junto con sus efectos sobre distintos indicadores metabólicos y de inflamación.

## Introducción

En dos tercios de los pacientes hipertensos, la monoterapia no es suficiente para alcanzar los valores recomendados de presión arterial (PA). En estos casos, puede ser necesario utilizar un tratamiento de combinación de dos fármacos antihipertensivos o más. A estos pacientes también se les ha recomendado la inclusión de diuréticos tiazídicos en el tratamiento combinado, en particular en los enfermos con hipertensión sensible al sodio, insuficiencia cardíaca congestiva o ambos cuadros; también, en los pacientes ancianos.

Las tiazidas, como la hidroclorotiazida, bloquean el transportador de cloruro de sodio sensible a las tiazidas en la nefrona distal, promueven la excreción urinaria de sodio y agua, disminuyen el volumen de sangre, reducen el flujo de sangre renal e inducen la activación del sistema renina-angiotensina. Por su parte, los bloqueantes de los receptores de la angiotensina II (BRA) o los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) bloquean la activación del sistema renina-angiotensina inducida por los diuréticos tiazídicos, por lo que el tratamiento combinado de un BRA o un IECA con una tiazida como diurético podría considerarse adecuado para disminuir la PA. También se ha recomendado la combinación de BRA o IECA con bloqueantes de los canales de calcio (BCC) para lograr objetivos de PA en la hipertensión refractaria a la monoterapia antihipertensiva.

Al utilizar un tratamiento combinado para la hipertensión es importante evaluar tanto los beneficios potenciales sobre dicha enfermedad como otros factores de riesgo de enfermedad cardiovascular que estén presentes. Cuando se estudiaron los efectos sinérgicos de las terapias combinadas para la PA en presencia de otros factores de riesgo se llegó a un consenso que señaló que los diuréticos como la hidroclorotiazida o los BCC en combinación con un BRA o IECA serían más beneficiosos, aunque no se estableció la superioridad de una combinación sobre otra. Como era conocido el efecto desfavorable sobre el metabolismo de los lípidos de los diuréticos tiazídicos, este hecho aumentó la importancia de investigar si estos fármacos alteraban el metabolismo lipídico al combinarlos con BRA o IECA.

El objetivo de este estudio fue comparar los efectos en el metabolismo lipídico de dos tratamientos combinados: el losartán –un BRA– sumado al diurético tiazídico hidroclorotiazida y el losartán combinado con amlodipina –un BCC–, además de evaluar la eficacia de ambas combinaciones en la reducción de la PA. Además del análisis sobre los efectos en el metabolismo de los lípidos, se evaluaron aquellos sobre el metabolismo de la glucosa, el ácido úrico y la proteína C-reactiva de alta sensibilidad (PCRas).

## Metodología y resultados

Se realizó un estudio abierto, aleatorizado y prospectivo en dos clínicas y dos hospitales en Tokorozawa, Saitama, y en Shinjuku-ku Ward, Tokio, Japón, que se extendió durante 48 semanas. Entre marzo de 2008 y marzo de 2010, participaron pacientes japoneses, de 20 a 75 años, con hipertensión esencial. Se consideraron elegibles los enfermos tratados con las dosis estándar de losartán (50 mg/día), candesartán (8 mg/día), valsartán (80 mg/día), telmisartán (40 mg/día) u olmesartán (20 mg/día), durante al menos un mes, que no alcanzaban los valores de PA sistólica (PAS) < 140 mm Hg y PA diastólica (PAD) < 90 mm Hg o, en los pacientes con enfermedad renal crónica o diabetes mellitus, los valores de PAS < 130 mm Hg y PAD < 80 mm Hg.

Los criterios de exclusión establecidos fueron la hiperlipidemia familiar o secundaria, la hipertensión maligna o secundaria o la hipertensión grave no controlada con valores de PAD > 110 mm Hg; la diabetes mellitus con valores de hemoglobina glucosilada (HbA<sub>1c</sub>) > 8%; las enfermedades cardiovasculares o los antecedentes de eventos cardiovasculares, como accidente cerebrovascular o infarto de miocardio, que hubiera requerido internación en los 6 meses previos; las alteraciones de la función hepática o renal; los episodios agudos de gota; la insuficiencia cardíaca de clase funcional III o IV, según la clasificación de la *New York Heart Association*; las neoplasias, el embarazo o las posibilidades de embarazo y el tratamiento con diuréticos.

Los pacientes fueron asignados al azar para recibir 50 mg/día de losartán y 12.5 mg/día de hidroclorotiazida (grupo de LOS + hidroclorotiazida) o 50 mg/día de losartán y 5 mg/día de amlodipina (grupo de LOS + BCC), durante 48 semanas. Se programaron consultas de seguimiento en las semanas 4, 8, 12, 24 y 48. Cada 4 semanas, los médicos evaluaron la tolerabilidad de los fármacos y el cumplimiento del tratamiento. El análisis de los exámenes bioquímicos se centralizó en un único laboratorio.

Fueron incluidos 112 pacientes; 26 de ellos quedaron excluidos del análisis final. Los 12 casos excluidos del grupo de LOS + hidroclorotiazida se debieron a errores en diferentes aspectos del protocolo de la investigación (n = 6), diabetes no controlada (n = 3), falta de cumplimiento (n = 2) y pérdida en el seguimiento (n = 1). En el grupo de LOS + BCC fueron excluidos 14 pacientes por dificultades con el cumplimiento del protocolo (n = 10), diabetes no controlada (n = 3) y PA no controlada (n = 1). En el análisis final quedaron incluidos 42 sujetos en el grupo de LOS + hidroclorotiazida y 44 pacientes en el grupo de LOS + BCC.

No se encontraron diferencias significativas en las características basales de los participantes de ambos grupos, excepto el porcentaje de fumadores activos: 38.1% en el grupo de LOS + hidroclorotiazida y 14.0% en el grupo de LOS + BCC (p = 0.011). Las comorbilidades encontradas con mayor frecuencia fueron la hiperlipidemia y la diabetes mellitus: 43.2% y 27.3%, respectivamente, en el grupo de LOS + hidroclorotiazida, y 45.1% y 27.5%, en igual orden, en el grupo de LOS + BCC. El BRA utilizado con mayor frecuencia, antes del inicio de la participación en el estudio, fue el losartán: 52.4% en el grupo de LOS + hidroclorotiazida y 43.2% en el grupo de LOS + BCC.

Al finalizar el estudio luego de 48 semanas, los valores de PAS y PAD disminuyeron significativamente en ambos grupos de tratamiento (p < 0.0001). La reducción de la PAS fue significativamente mayor en el grupo de LOS + hidroclorotiazida respecto del grupo de LOS + BCC (p = 0.001). La diferencia en la disminución de la PAD entre ambos grupos no fue significativa.

En ninguno de los dos grupos se encontraron diferencias significativas en los cambios de los parámetros lipídicos entre el inicio del estudio y el final de su participación. Las disminuciones observadas en el colesterol asociado con lipoproteínas de baja densidad, el colesterol total y la apolipoproteína B en los controles de seguimiento de las semanas 8 y 12 fueron significativamente mayores en el grupo de LOS + BCC, en comparación con los hallazgos del grupo de LOS + hidroclorotiazida. Las diferencias entre ambos grupos, en las variaciones del colesterol asociado con lipoproteínas de alta densidad, triglicéridos y apolipoproteína A1 y E, evaluadas a lo largo de todo el estudio, no fueron significativas.

Los cambios en la glucemia plasmática en ayunas, la HbA<sub>1c</sub> y la PCRas no fueron significativamente diferentes entre los dos grupos de tratamiento. En el caso de los niveles de ácido úrico, si bien la diferencia de variación de sus valores entre ambos grupos no fue significativa entre los hombres, se halló una diferencia significativa en las mujeres (grupo de LOS + hidroclorotiazida: 0.74 mg/dl; grupo de LOS + BCC: 0.28 mg/dl; p = 0.0017). No se detectaron eventos adversos clínicamente significativos en ninguno de los dos grupos de tratamiento durante el período de estudio.

## Conclusiones

Los hallazgos de esta investigación sugirieron que en el tratamiento de la hipertensión arterial no controlada mediante la monoterapia con BRA, la combinación de losartán e hidroclorotiazida tuvo mayor eficacia para la disminución de los valores de PAS que la combinación de losartán y un BCC en los pacientes japoneses estudiados. No se observaron efectos adversos sobre el metabolismo lipídico con los tratamientos combinados utilizados en la investigación.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2015  
www.siicsalud.com

**Título original:** Efficacy and Effects on Lipid Metabolism of Combination Treatment with Losartan + Hydrochlorothiazide versus Losartan + Amlodipine: A 48-Week Prospective, Multicenter, Randomized, Open-Label Trial

**Traducción textual:** Eficacia y Efectos sobre el Metabolismo Lipídico de los Tratamientos Combinados con Losartán + Hidroclorotiazida frente a Losartán + Amlodipina: Estudio Abierto, Aleatorizado, Multicéntrico, Prospectivo, de 48 Semanas de Duración

**Autores:** Nishiwaki M, Hosoai H, Nakamura H y colaboradores

**Fuente:** Clinical Therapeutics 35(4):461-473, Abr 2013

## Comentario crítico

# Beneficios de la Triple Terapia Antihipertensiva sobre los Lípidos

Los pacientes en tratamiento combinado tienen una tasa de abandono menor que la de los pacientes tratados con cualquier monoterapia. Otra ventaja adicional es que existen sinergias fisiológicas y farmacológicas entre distintas clases de fármacos que no sólo pueden explicar el mayor control de la presión arterial (PA), sino también causar menos efectos secundarios y proporcionar mayores beneficios que los ofrecidos por un solo fármaco. El único trabajo en el que se compararon dos combinaciones en todos los pacientes (estudio ACCOMPLISH) mostró una superioridad significativa de la asociación de un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) más un antagonista cálcico (AC), en comparación con la combinación de un IECA más un diurético, a pesar de que no se observaron diferencias en la PA de ambas ramas del estudio. Esto generó la idea que esta combinación sería preferida por sobre la otra, a pesar de la fuerte evidencia encontrada en la bibliografía sobre la efectividad en disminuir eventos en los estudios LIFE y SCOPE con losartán más un diurético. Desde entonces, la idea predominante

fue que a todos los pacientes hipertensos debían administrarse inhibidores del sistema renina-angiotensina y combinarlos con diuréticos en aquellos donde predomina el aumento del volumen (obesos, insuficiencia cardíaca o renal, sensibles a la sal) o combinar con AC en aquellos pacientes con alteraciones en la rigidez arterial, coronarios y ancianos. Este estudio fue realizado para comparar la eficacia y los efectos sobre el metabolismo lipídico de los tratamientos combinados con losartán sumado a hidroclorotiazida frente a losartán con amlodipina a un año de seguimiento en hipertensos no controlados con monoterapia con antagonistas del receptor de angiotensina II (ARA-II). Las conclusiones de este estudio indican que, en pacientes con hipertensión no controlada con la monoterapia con ARA-II, la combinación de losartán con hidroclorotiazida fue más eficaz para la disminución de los valores de PA sistólica que la combinación de losartán y un AC, probablemente por las características de la población estudiada. No se observaron efectos adversos sobre el metabolismo lipídico a un año de seguimiento con los tratamientos combinados utilizados en este estudio.

Los artículos del presente fascículo fueron comentados por el **Dr. Rodolfo Daniel La Greca**: Médico cardiólogo, Ciudad de Buenos Aires, Argentina.

Los artículos de la colección AC son objetivamente resumidos por el Comité de Redacción Científica de SIIC. El contenido de AC es responsabilidad de los autores que escribieron los textos originales. Los médicos redactores no emiten opiniones o comentarios sobre los artículos que escriben.

Prohibida la reproducción total o parcial por cualquier medio o soporte editorial sin previa autorización expresa de SIIC. Impreso en la República Argentina, junio de 2015. Colección Artículos Comentados (AC) Registro Nacional de la Propiedad Intelectual en trámite. Hecho el depósito que establece la Ley N° 11723.