

# Estudio de farmacovigilancia para evaluar la seguridad y la efectividad del tratamiento con losartán: efectos a largo plazo de losartán solo o en combinación sobre la uricemia\*

J.F. Macías-Núñez<sup>a</sup>, J. Bustamante<sup>b</sup>, Z. Ghais<sup>c</sup>, J. Grande Villoria<sup>d</sup>, J. Martín-Martín<sup>e</sup>, S. Pascual<sup>f</sup>, F.J. García-Criado<sup>a</sup> y J.M. López-Novoa<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Unidad de Hipertensión. Hospital Universitario de Salamanca. Salamanca. España.

<sup>b</sup>Servicio de Nefrología. Hospital Clínico de Valladolid. Valladolid. España.

<sup>c</sup>Servicio de Nefrología. Hospital del Bierzo. Ponferrada. León. España.

<sup>d</sup>Servicio de Nefrología. Hospital Virgen de la Concha. Zamora. España.

<sup>e</sup>Servicio de Nefrología. Hospital Virgen de Sonsoles. Ávila. España.

<sup>f</sup>Servicio de Nefrología. Hospital General Yagüe. Burgos. España.

\*Los investigadores del estudio están relacionados al final del artículo.

## RESUMEN

**Introducción:** se evalúa la acción del tratamiento con losartán sobre la uricemia, en pacientes hipertensos en el medio comunitario.

**Material y método:** estudio de farmacovigilancia, observacional, prospectivo, multicéntrico, no aleatorizado, abierto, de 1 año de seguimiento. Centros de atención primaria de Ávila, Burgos, León, Palencia, Salamanca, Valladolid y Zamora. Se incluyó a 275 pacientes de 67,5 años, con hipertensión arterial, no diabéticos y diabéticos (n = 19), a los que se trató con losartán, 50 mg/día. A las 8 semanas se aumentaba a 100 mg/día si era preciso. Si a las 24 semanas la presión arterial (PA) persistía elevada, se añadía hidroclorotiazida, 25 mg. Se procedió a la toma de sangre para uricemia, creatinina, electrolitos, glucemia, colesterol y triglicéridos al comienzo y a las 48 semanas de tratamiento.

**Resultados:** la uricemia disminuyó significativamente en el grupo de pacientes tratados con losartán y losartán + tiazidas. El 30% de los pacientes recibió 50 mg de losartán, el 14%, 100 mg y el 56%, losartán + tiazida. La PA media  $\pm$  desviación estándar varió desde 166  $\pm$  29 mmHg de sistólica y 96  $\pm$  19 mmHg, al comienzo del estudio, a 145  $\pm$  23 mmHg de sistólica y 83  $\pm$  18 mmHg de diastólica al finalizarlo. La creatinina, el sodio, el potasio, la glucemia, el colesterol y los triglicéridos no sufrieron deterioro durante el año de seguimiento.

**Conclusiones:** el losartán es un fármaco seguro, con pocos efectos secundarios y que, tras 1 año de seguimiento, disminuye la uricemia sin deterioro del perfil lipídico, hidrocabonato ni renal. Se postula como fármaco de primera elección en hipertensos mayores con hiperuricemia.

## Palabras clave

Edad adulta. Hipertensión arterial. Losartán. Uricemia.

Correspondencia: Dr. J.F. Macías-Núñez.  
Servicio de Nefrología. Hospital Universitario.  
Paseo de San Vicente, s/n. Salamanca. España.  
Correo electrónico: jfmacias@usal.es

Recibido el 17-01-05; aceptado el 18-07-05.

## Pharmacovigilance study of the safety and effectiveness of losartan therapy: long-term effects of losartan alone or in combination on uricemia

## ABSTRACT

**Objectives:** to evaluate the effect of losartan therapy on uricemia in patients with hypertension in the community setting.

**Design:** observational, prospective, multicenter, nonrandomized, open-label pharmacovigilance study with a 1-year follow-up.

**Setting:** primary care centers in Avila, Burgos, Leon, Palencia, Salamanca, Valladolid, and Zamora (Spain).

**Patients and method:** two hundred seventy-five men and women (mean age 67.5 years), without diabetes (n = 256) and with diabetes (n = 19), treated with 50 mg/day of losartan were included. If high blood pressure (BP) (> 140/90 mmHg) was uncontrolled at 8 weeks, the dose was increased to 100 mg/day. If BP continued to be high at 24 weeks, hydrochlorothiazide (25 mg) was added. BP was measured after the patient had been sitting for 7 minutes with a mercury manometer and phase V Korotkoff's sound as the reference point. Blood samples were drawn for analysis of uricemia, creatinine, electrolytes, glycemia, cholesterol, and triglycerides at the beginning of the study and after 48 weeks' treatment.

**Results:** uricemia significantly decreased in the group of patients treated with losartan and losartan + thiazides. Thirty percent of the patients received 50 mg of losartan, 14% received 100 mg and 56% received losartan + thiazide. Systolic BP was reduced from 166 (SD 29) mmHg at the beginning of the study to 145 (SD 23) at the end of the study. Diastolic BP was reduced from 96 (SD 19) mmHg to 83 (SD 18) mmHg. No negative effects on creatinine, sodium, potassium, glycemia, cholesterol or triglyceride values were found during the 1-year follow-up.

**Conclusions:** losartan is a safe drug with few adverse effects. After a 1-year follow-up, it reduces uricemia without producing negative effects on lipid, carbohydrate or renal profiles. Therefore, it could be used as a first-line drug in elderly patients with hypertension and hyperuricemia.

## Key words

Adult age. Hypertension. Losartan. Uricemia.

## INTRODUCCIÓN

La hipertensión arterial (HTA) es un acuciante problema de salud pública, por lo que lo mejor para el paciente, la economía y la sociedad es prevenir la lesión de órganos diana en vez de esperar a tratarla una vez establecida. En este aspecto, hemos de considerar la inversión en tratamiento tanto en el período agudo de hospitalización como durante la fase de rehabilitación (incluido el coste del transporte sanitario y el no cuantificado del acompañante), además de la distorsión de las relaciones del paciente con su entorno social y familiar. Entre los objetivos que se deben cumplir en cualquier tratamiento antihipertensivo resaltan la protección de órganos diana, evitar los efectos secundarios de los fármacos utilizados que puedan atenuar su beneficio y alcanzar presiones arteriales (PA)  $\leq 140/90$  mmHg.

Uno de los fármacos que pueden cumplir estos requisitos es el losartán, ya que en estudios previos se ha evidenciado que revierte la hipertrofia ventricular izquierda, mejora el pronóstico en personas mayores de 65 años con insuficiencia cardíaca<sup>1,2</sup> y es muy bien tolerado<sup>3</sup>. Una variable predictora de complicaciones cardiovasculares, muy en boga actualmente, es el aumento de creatinina plasmática como medida indirecta de filtrado glomerular<sup>4,5</sup>. Junto con los factores de riesgo bien conocidos, como la hiperglucemia, la hiperlipemia y el deterioro de función renal, hay otra, la hiperuricemia, a la que no se le ha prestado suficiente atención, aunque desde hace más de 50 años se sabe que la hiperuricemia se asocia a un mayor riesgo cardiovascular tanto en la población general<sup>6</sup> como en hipertensos<sup>7</sup>. En este sentido, hay estudios que han probado que el losartán atenúa el incremento de ácido úrico en sangre cuando se compara con otros hipotensores de uso común<sup>8,9</sup>. Debido a esto se postula que el losartán tiene una propiedad hipouricemiante intrínseca relacionada con la propiedad uricosúrica específica de este fármaco.

Respecto a la capacidad uricosúrica, del análisis de los trabajos que se han ocupado de ella se extrae que la uricosuria es transitoria (desde horas a días) y que durante el período de observación no se modifica la uricemia<sup>10</sup>. Por ello, es difícil admitir, a pesar de la insistencia de todas las publicaciones disponibles, que la uricosuria sea la causa principal del efecto hipouricemiante del losartán a largo plazo.

Basados en los comentarios anteriores, diseñamos este estudio para evaluar la acción que sobre la uricemia, la presión arterial y la creatinina tiene el losartán en pacientes hipertensos mayores tras 1 año de seguimiento en el medio comunitario.

## MATERIAL Y MÉTODO

### Diseño

Estudio de farmacovigilancia, observacional, multicéntrico, abierto, con participación de médicos de atención

primaria de Ávila, Burgos, León, Palencia, Salamanca, Valladolid y Zamora. El protocolo de estudio se envió al Centro Nacional de Farmacovigilancia y, obtenida la conformidad, se envió a los investigadores. Asimismo, se comunicaron los resultados al Centro Nacional de Farmacovigilancia al finalizar el período de seguimiento.

### Pacientes

Se incluyó y se siguió durante 1 año a 275 pacientes con HTA, 115 varones y 160 mujeres con una edad media de 67,5 años (intervalo, 57-81 años) de los que 83 fueron de nuevo diagnóstico. De ellos, 256 no eran diabéticos y 19 sí lo eran. Los efectos secundarios registrados fueron mínimos: un paciente salió del estudio por edemas y otro por fallecimiento debido a una enfermedad concomitante. Previamente, se calculó el tamaño muestral siguiendo a Altman<sup>11</sup>; el número suficiente para el tratamiento estadístico fue de 275 pacientes.

### Criterios de inclusión y exclusión

*Criterios de inclusión.* HTA de nuevo diagnóstico no controlada o mal control de la PA o intolerancia al tratamiento antihipertensivo previo, definida como molestias digestivas, reacciones cutáneas, hipotensión ortostática con manifestaciones clínicas, inestabilidad, nicturia, frialdad de los miembros inferiores o caídas relacionadas con la nicturia.

*Criterios de exclusión.* Ictus y/o episodio de isquemia miocárdica en los últimos 3 meses, hiperuricemia en tratamiento, insuficiencia renal con creatinina sérica superior a 2 mg/dl, reacciones adversas conocidas a diuréticos o a antagonistas del receptor de angiotensina-II (ARA-II) o rechazo del paciente a participar en el estudio.

### Método

El diagnóstico de HTA se hizo mediante técnica habitual ajustándose a las recomendaciones de la Sociedad Europea de Hipertensión tras 7 min de sedestación con manómetros de mercurio, fase V de Korotkoff<sup>12</sup>.

### Protocolo y seguimiento del estudio

En la primera visita, mediante anamnesis y exploración física se estableció el diagnóstico de HTA, se detectó la ineficacia del tratamiento previo o se constató la presencia de efectos secundarios producidos por la medicación hipotensora previa, y en este caso se retiró la medicación. En la visita 2 (semana 4), tras el período de lavado, se confirmó el diagnóstico de HTA, se solicitó una batería de determinaciones analíticas y se prescribió losartán, 50 mg, en monodosis matutina. En la visita 3 (semana 8), se monitorizó el comportamiento de la PA. Si la PA  $> 140/90$  mmHg, se aumentó la dosis de losartán a 100 mg/día. En la visita 4 (semana 24), si la PA  $> 140/90$  mmHg, se prescribió la combinación fija de 100 mg de losartán y 25 mg

TABLA 1. Evolución bioquímica en pacientes no diabéticos (n = 256) (tratamiento con losartán y/o losartán + hidroclorotiazida)

| Valores séricos*      | Basal      | Semana 48  | p  |
|-----------------------|------------|------------|----|
| Glucemia (mg/dl)      | 102 ± 1    | 105 ± 2    | NS |
| Colesterol (mg/dl)    | 226 ± 3    | 215 ± 6    | NS |
| Triglicéridos (mg/dl) | 110 ± 5    | 112 ± 2    | NS |
| Creatinina (mg/dl)    | 1,08 ± 0,3 | 1,01 ± 0,2 | NS |
| Sodio (mmol/l)        | 138 ± 1,1  | 137 ± 0,8  | NS |
| Potasio (mmol/l)      | 4,2 ± 0,7  | 4,3 ± 0,3  | NS |

\*Resultados expresados como media ± desviación estándar.

p: nivel de significación; NS: diferencia no significativa.

TABLA 2. Efecto del tratamiento con losartán sobre la presión arterial y el ácido úrico en los pacientes diabéticos (n = 19)

|                       | Basal*    | Semana 48* | p      |
|-----------------------|-----------|------------|--------|
| PAS (mmHg)            | 167 ± 29  | 149 ± 23   | < 0,05 |
| PAD (mmHg)            | 93 ± 19   | 89 ± 14    | < 0,05 |
| Creatininemia (mg/dl) | 1,3 ± 0,4 | 1,4 ± 0,3  | NS     |
| Uricemia (mg/dl)      | 6,3 ± 1,1 | 5,3 ± 0,8  | NS     |

\*Resultados expresados como media ± desviación estándar.

p: nivel de significación; PAS: presión arterial sistólica; PAD: presión arterial diastólica; NS: diferencia no significativa.

de tiazida por la mañana. En la última visita, visita 5 (semana 48), se llevó a cabo un nuevo control de la PA y se repitió la determinación analítica.

## Estadística

Todos los datos de este estudio se presentan como media ± desviación estándar (DE). La inferencia estadística se realizó con los siguientes análisis: ANOVA seguido de un test de Scheffe para parámetros con una distribución normal y un test Z de Kruskal-Wallis para parámetros que no se ajustaban a la normalidad. En el caso de datos con sólo 2 muestras, se utilizó el test de la t de Student para muestras emparejadas. Se consideró como significativo un valor de  $p < 0,05$ . El programa estadístico utilizado fue NCSS para Windows de Statistical Solutions. Saugus, MA, Estados Unidos.

## RESULTADOS

### Presión arterial

La PA sistólica descendió desde  $166 \pm 29$  mmHg antes del tratamiento a  $145 \pm 23$  mmHg en la semana 24 ( $p < 0,05$ ), y a  $147 \pm 25$  mmHg al año ( $p < 0,05$ ). La PA diastólica varió desde  $96 \pm 19$  mmHg a  $83 \pm 18$  mmHg en el mismo período ( $p < 0,05$ ), y a  $87 \pm 19$  mmHg al año de seguimiento ( $p < 0,05$ ). En la visita 3, 52 pacientes pasaron a tomar 100 mg de losartán. En la visita 4, 176 pacientes estaban en tratamiento con losartán, 50 o 100 mg, y a los

99 restantes se les prescribió la combinación fija de 100 mg de losartán + 25 mg de hidroclorotiazida.

### Bioquímica

La evolución de la creatinina, el sodio, el potasio, la glucemia y el perfil lipídico séricos de todos los pacientes no diabéticos tratados con losartán o losartán + hidroclorotiazida se resume en la tabla 1. Los valores de glucemia oscilaron de 102 a 105 mg/dl, los de colesterol de 226 a 215 mg/dl, los de triglicéridos de 110 a 112 mg/dl, los de creatinina de 1,08 a 1,01 mg/dl, los de sodio en sangre de 138 a 137 mmol/l y los de potasio de 4,2 a 4,3 mmol/l; todos ellos sin significación estadística.

En el grupo de diabéticos (n = 19), el ácido úrico disminuyó de 6,3 a 5,3 mg/dl (variación no significativa) y la creatinina osciló de 1,3 a 1,4 mg/dl (tabla 2).

En la tabla 3 se recogen los resultados de los 176 pacientes no diabéticos tratados exclusivamente con losartán. La PA sistólica disminuyó de  $163 \pm 19$  mmHg a  $140 \pm 16$  mmHg y la diastólica, de  $93 \pm 14$  mmHg a  $81 \pm 12$  mmHg, y se logró una PA  $< 140/90$  mmHg en 142 enfermos (un 80,7% del total). La uricemia descendió de 6,6 a 4,9 mg/dl ( $p < 0,05$ ), y la creatinina media se mantuvo en 1 mg/dl durante el año de seguimiento.

En la tabla 4 se exponen los datos de los 99 pacientes que necesitaron para su control la asociación de losartán, 100 mg, + hidroclorotiazida, 25 mg. La uricemia osciló de

TABLA 3. Efecto del tratamiento sobre la presión arterial, la creatinina y el ácido úrico en los pacientes sin comorbilidades, no diabéticos, tratados exclusivamente con losartán (n = 176)

|                       | <i>Basal*</i> | <i>Semana 48*</i> | <i>p</i> |
|-----------------------|---------------|-------------------|----------|
| PAS (mmHg)            | 163 ± 19      | 140 ± 16          | < 0,05   |
| PAD (mmHg)            | 93 ± 14       | 81 ± 12           | < 0,05   |
| Creatininemia (mg/dl) | 1,0 ± 0,2     | 1,0 ± 0,2         | NS       |
| Uricemia (mg/dl)      | 6,6 ± 0,2     | 4,9 ± 0,6         | < 0,05   |

\*Resultados expresados como media ± desviación estándar.

p: nivel de significación; PAS: presión arterial sistólica; PAD: presión arterial diastólica; NS: diferencia no significativa.

TABLA 4. Efecto del tratamiento con losartán sobre la presión arterial, la creatinina y el ácido úrico en los pacientes tratados con la combinación losartán + tiazidas (n = 99)

|                       | <i>Basal*</i> | <i>Semana 48*</i> | <i>p</i> |
|-----------------------|---------------|-------------------|----------|
| PAS (mmHg)            | 169 ± 29      | 143 ± 19          | < 0,05   |
| PAD (mmHg)            | 97 ± 20       | 88 ± 18           | < 0,05   |
| Creatininemia (mg/dl) | 1,1 ± 0,3     | 1,0 ± 0,4         | NS       |
| Uricemia (mg/dl)      | 7,2 ± 0,8     | 4,3 ± 0,2         | < 0,05   |

\*Resultados expresados como media ± desviación estándar.

p: nivel de significación; PAS: presión arterial sistólica; PAD: presión arterial diastólica; NS: diferencia no significativa.

7,2 a 4,3 mg/dl ( $p < 0,05$ ) y la creatininemia, de 1,1 a 1,0 mg/dl (variación no significativa).

## DISCUSIÓN

El hallazgo más novedoso del presente trabajo es haber probado por primera vez que en 176 pacientes hipertensos esenciales sin otras enfermedades acompañantes tratados exclusivamente con losartán durante 1 año, la uricemia disminuyó significativamente con un intervalo de confianza del 95%. Además, se comprueba que el losartán, solo o en combinación con tiazida, tiene buena tolerancia con muy pocos efectos secundarios, no deteriora la función renal, no produce hiposodemia ni hiperpotasemia, ni deteriora el perfil lipídico e hidrocarbonado en hipertensos no diabéticos mayores.

### Control de la presión arterial

De los 176 enfermos hipertensos esenciales sin otras enfermedades o medicación acompañantes tratados con losartán, en un 80% de los casos se logró un buen control de HTA (PA < 140/90 mmHg). Estos datos coinciden con los de Márquez et al<sup>13</sup> que estudiaron a 84 pacientes con una media de 54 años de edad con HTA ligera-moderada tratados con 50 mg de losartán seguidos durante 8 semanas utilizando monitorización ambulatoria de PA al comienzo y el fin del estudio. En nuestro estudio, la tolerancia fue muy buena excepto en 1 paciente que presentó edemas. No se registraron potasemias superiores a 5

mmol/l, incremento significativo de creatinina, hipotensión, disgeusia, inapetencia, intolerancia digestiva, angioedema ni otros efectos secundarios que aconsejaron suspender el tratamiento. En este aspecto, se aproxima bastante a lo observado en estudios como LIFE<sup>2</sup> y ELITE II<sup>3</sup>.

### Equilibrio hidroelectrolítico y metabólico

Durante el año de seguimiento no se evidenció la aparición de hiposodemia ni hipopotasemia significativas. Esto es de importancia clínica ya que en geriatría se sabe que otros fármacos de primera línea recomendados para el tratamiento de la HTA en ancianos, como los diuréticos provocan, con cierta frecuencia, estas alteraciones, además de hiperglucemia, hiperlipemia<sup>14,15</sup>, incontinencia urinaria y caídas. Nuestros resultados muestran que el losartán en monoterapia tampoco provoca hiperglucemia ni hiperlipemia.

### Uricemia y uricosuria

*Uricemia. Estudios a largo plazo.* Basados en los resultados del estudio LIFE<sup>8</sup> que valora la evolución del ácido úrico en sangre en pacientes tratados con atenolol y losartán seguidos durante 4,8 años, se ha generalizado la opinión de que el tratamiento con losartán es hipouricemiante. Sin embargo, lo que muestran los resultados del trabajo en cuestión es que tanto el atenolol como el losartán aumentan la uricemia. El atenolol,  $44,4 \pm 72,5 \mu\text{mol/l}$ , y el losartán,  $17,0 \pm 69,8 \mu\text{mol/l}$ , respecto a las cifras ba-

sales. Estos resultados difieren de los nuestros, ya que en el presente trabajo hemos encontrado que el losartán disminuye la uricemia en todos los grupos estudiados alcanzando significación estadística tanto en los 176 hipertensos mayores sin otra enfermedad ni medicación concomitante como en los tratados con losartán + tiazidas. Estas discrepancias se pueden explicar según los siguientes hechos:

1. Distinto período observacional: 4,8 años en el estudio LIFE y 1 año en el nuestro.

2. Distintas dosis: 50 mg como máximo en el estudio LIFE y 100 en el nuestro. Puede que la dosis justifique, en parte, las diferencias, ya que se sabe que la dosificación necesaria para controlar la PA es distinta de la que se necesita para prevenir la caída del filtrado glomerular o la albuminuria según el objetivo de control tensional que se desea alcanzar. Así, para conseguir cifras normales de PA en un hipertenso sin otros factores de riesgo debemos llegar a PA 140/90 mmHg, lo que conseguiremos con una dosis determinada. Si en el mismo enfermo apareciera deterioro renal, se busca un objetivo en 130/80 mmHg, por lo que, lógicamente, serían necesarias dosis mayores. Estas tendrían que ser aún mayores si en el mismo paciente se sumara albuminuria, en cuyo caso el objetivo que alcanzar sería de 120/75 mmHg. Como no hay estudios de dosis-respuesta en el control de uricemia en hipertensos ancianos, no podemos asegurar que esta hipótesis sea cierta, pero es una posibilidad que queda abierta a futuras investigaciones.

3. La existencia de distintas enfermedades y medicaciones concomitantes entre nuestro estudio y el LIFE en el que, como mínimo, se añade insuficiencia cardíaca en todos los enfermos. De ahí la importancia de nuestro grupo de 176 hipertensos mayores tratados exclusivamente con losartán sin otra enfermedad que HTA ni medicación añadida.

*Uricemia a corto plazo y uricosuria.* Nikas et al<sup>16</sup> estudiaron a 20 pacientes de una media de 44 años de edad no diabéticos sin tratamiento previo. Comenzaron con 2,5 mg de indapamida/día durante 8 semanas añadiendo 50 mg de losartán durante otras 8 semanas midiendo la uricemia y la excreción fraccional de ácido úrico en condiciones basales y a las 8 semanas de tratamiento con indapamida. Durante el tratamiento con indapamida, la uricemia aumentó de 4,9 a 5,9, y la fracción de excreción de ácido úrico (FEu) disminuyó del 9 al 7%, ambas estadísticamente significativas. En estas condiciones, la adición de losartán disminuyó la uricemia a 5 mg/dl con un incremento del 8,7% en la FEu. Es interesante destacar que el losartán llevó la uricemia hasta 5 mg/dl, pero no alcanzó la de 4,9 mg/dl que era la cifra media de los pacientes antes de tomar indapamida. Sin embargo, y a diferencia de lo encontrado por estos autores<sup>16</sup>, en nuestro estudio, en que la tiazida se añadió conjuntamente con el losartán, la uricemia bajó de 7,2 a 4,3 mg/dl. Probable-

mente, esta diferencia entre ambos estudios se pueda explicar por el escaso número de pacientes y la corta duración del tratamiento de Nikas et al<sup>16</sup>.

Shahinfar et al<sup>17</sup> evalúan la capacidad del losartán para prevenir o aumentar el riesgo de nefropatía úrica aguda que los autores definen como: dolor en la fosa renal o el trayecto ureteral, hematuria o aumento de la relación nitrógeno ureico/creatinina en plasma, en un grupo de 63 enfermos con edad media de 54 años e hiperuricemia inducida por tiazidas. El estudio, que duró 6,5 semanas, fue doble ciego, paralelo con grupo placebo. Los grupos de estudio fueron: a) losartán, 50 mg/día; b) losartán, 50 mg, + tiazida, 50 mg/día; c) hidroclorotiazida, 50 mg/día, y d) placebo. Los resultados ponen de manifiesto que, en el grupo tratado con losartán, la uricosuria a las 4 y a las 6 h de su administración experimentó un incremento agudo y significativo, para un intervalo de confianza del 90%, con independencia que el paciente estuviera o no recibiendo hidroclorotiazida, pero sin disminución de la uricemia. En el día 7, la uricosuria a las 4 h de haber tomado el losartán fue significativamente mayor que la de antes de tomarlo, pero de menor magnitud, y en el día 21, no hubo diferencias entre la uricosuria de las 0 y 4 h. La uricemia disminuyó, como era de esperar, al retirar el diurético aunque en menor grado que en el grupo tratado con losartán. La media geométrica de la uricemia, de la que no da valores numéricos, antes y después de los tratamientos, fue menor en el grupo de losartán que en el placebo en el día 7, y se mantuvo así en el día 21. Asimismo, disminuyó en el grupo losartán + hidroclorotiazida respecto a la hidroclorotiazida, pero esta diferencia desapareció el día 21. Es aún más interesante observar, en este trabajo, como la uricosuria de los restantes períodos fue comparable en todos los grupos, lo que significa que el losartán produce uricosuria transitoria durante un corto período. Por esto es difícil aceptar que la uricosuria sea un mecanismo primordial para la disminución de la uricemia en tratamientos a largo plazo.

Elisaf et al<sup>18</sup> estudiaron el efecto de combinar fenofibrato micronizado y losartán en el abordaje del ácido úrico en 25 pacientes con PA 140-159/90-99 mmHg excluyendo a diabéticos con glucemia en ayunas > 126 mg/dl. El fibrato disminuyó significativamente la uricemia por aumento de la fracción de excreción de ácido úrico. La adición de losartán disminuyó la uricemia en un 12% comparada con la previa del fibrato, aumentando la fracción de excreción de ácido úrico en un 14,8% en las primeras 4 h tras la administración de losartán.

Puig et al<sup>10</sup> compararon el efecto uricosúrico del losartán y el eprosartán en un estudio aleatorizado, doble ciego y paralelo, de 4 semanas de duración. Estudiaron a 60 enfermos (30 con losartán y 30 con eprosartán) con PA diastólica entre 95 y 114 mmHg. El objetivo principal fue comparar el efecto uricosúrico del losartán frente al eprosartán durante las 4 h siguientes a su administración. Este lapso de tiempo lo toman los autores para evitar la interferencia que



la transformación de losartán en su metabolito activo, EXP 734, pudiera tener, ya que, en estudios previos, se ha probado que el EXP 734 aumenta la uricosuria en personas normotensas<sup>19</sup>. Los autores concluyen que en las primeras 4 h siguientes a su administración, el losartán aumentó significativamente la relación urea/creatinina, no así el eprosartán. Ni el losartán ni el eprosartán aumentaron la relación urea/creatinina en el período de 0 a 24 h respecto al basal. No hubo modificaciones en la uricemia, la uricosuria, ni en las concentraciones plasmáticas de sodio, potasio y cloro. Este hallazgo contrasta, en parte, con lo encontrado por Burnier et al<sup>20</sup> en un estudio doble ciego y cruzado en el que se evalúa la natriuresis inducida por losartán, a las 6 h de su administración, en 2 grupos de voluntarios con dieta hipersódica de 200 mmol/día o hiposódica (50 mmol/día) durante 6 días, recibiendo al sexto día una sobrecarga acuosa y 100 mg de losartán o placebo, produciendo natriuresis solamente en el grupo que había recibido 50 mmol de sodio. Por ello, una de las explicaciones de la discrepancia entre estos 2 grupos<sup>10,20</sup> es que mientras que uno evaluó la muestra a las 4 h<sup>10</sup>, los otros lo hicieron a las 6 h<sup>19</sup>, por lo que parece que el tiempo de toma de muestras para evaluación es un factor determinante. La explicación que da Puig et al<sup>10</sup> para justificar el corto efecto uricosúrico propiciado por el losartán es que el intercambiador urato-anión es un transportador selectivo para monoaniones y, como a pH fisiológico el losartán en gran parte se encuentra como monoanión, fundamentan ahí esta acción apoyándola, además, en que el probenecid, contrastado agente uricosúrico, se encuentra como monoanión. Si bien es un posible mecanismo, estaría en desacuerdo con el hecho probado que el losartán induce disminución de la reabsorción proximal de bicarbonato con la consiguiente alcalinización del pH urinario y su acción entre las 4 y las 6 h siguientes a la toma de losartán es máxima. Precisamente, esta acción se invoca como uno de los efectos beneficiosos por los que el losartán no induce crisis renoureterales en pacientes con cálculos renales<sup>18</sup>. Además, el ibersartán, que se encuentra en forma de monoanión, no tiene efecto sobre el metabolismo renal del ácido úrico, aunque sí posee otros efectos tubulares tales como el aumento de la excreción urinaria de cloro y sodio a dosis de 50 mg durante las 8 h siguientes a su administración, mientras que este efecto no se produce con 10 mg<sup>21</sup>.

Incluso dentro del grupo con mayores similitudes bioquímicas, la acción renal de los antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA-II) difiere de unos a otros. Así, se sabe desde hace tiempo que por sus características estructurales y farmacocinéticas, el telmisartán, un ARA-II no peptídico como el losartán y el ibersartán<sup>22</sup>, produce efectos natriuréticos a corto y largo plazo, mientras que no influye en la excreción urinaria del potasio<sup>23</sup>. El telmisartán, aumenta la sodiuria durante las 8 h siguientes a su administración en los 3 días consecutivos en que se analizó esta particularidad<sup>24-26</sup>.

En nuestro trabajo encontramos que, en pacientes diabéticos, la creatinina basal es superior a la de los no dia-

béticos, y que el tratamiento con losartán, si bien disminuye la PA y la uricemia, es menos efectivo que en los no diabéticos. Esto quizá se pueda explicar porque, como hemos visto, hay efectos renales en algunos ARA-II que son dependientes de la dosis<sup>20</sup>, y quizá necesitarían más dosis de las empleadas para que los efectos hemodinámicos renales fueran más efectivos. Otra posible explicación es el escaso número de pacientes diabéticos en nuestro estudio (n = 19), ya que en otras enfermedades, incluyendo las que requieren trasplante renal, el losartán reduce significativamente la uricemia<sup>27</sup>.

En resumen, en los trabajos expuestos, hay una discrepancia clara de resultados respecto a la uricemia. Todos muestran que el losartán produce una respuesta uricosúrica transitoria durante las primeras horas, mientras que para la uricemia no hay tanto acuerdo. Respecto a la uricemia, los trabajos en los que se evalúa la acción exclusiva del losartán discrepan, y en unos encuentran disminución de la uricemia mientras que en otros no. Todos ellos tienen como denominador común un corto período de observación y un número de pacientes que no excede los 30. Son precisamente estos 2 datos (pocos enfermos y corto período de observación) a los que, en nuestra opinión, se podría achacar la discrepancia con nuestros resultados en los que claramente se demuestra la capacidad hipouricemiante del losartán.

### Función renal/creatinina plasmática

Otro hallazgo importante en nuestro estudio es que la creatinina plasmática se mantiene en cifras similares de 1,0 mg/dl en los tratados con losartán o incluso desciende de 1,1 a 1,0 mg/dl en los tratados con la combinación fija losartán + tiazida. Este hallazgo también es novedoso, ya que el estudio ELITE<sup>1</sup> compara la eficacia y la seguridad de administrar 50 mg/día de losartán frente a 150 mg de captopril/día en hipertensos > 65 años con insuficiencia cardíaca de clase II-IV de la New York Heart Association (NYHA) durante 48 semanas. Los resultados evidencian que la creatinina plasmática aumenta un 10,5% en ambos grupos al final del período de seguimiento. Comparándolo con el nuestro, a tiempos de seguimiento iguales (48 semanas), las diferencias pueden estribar en las dosis de losartán utilizadas, ya que mientras que en el nuestro fue de 100 mg/día de dosis máxima, en el ELITE<sup>1</sup> fue de 50 mg/día. La idea de que el factor que más influye en la diferencia es la dosis más que el tiempo se basa en los resultados del estudio LIFE<sup>2</sup>. En él, se siguió durante 4,8 años, a hipertensos esenciales con hipertrofia ventricular izquierda de edades entre 55-80 años asignados a atenolol o losartán, este último en dosis crecientes de hasta 50 mg/día, para alcanzar presiones arteriales similares en ambos grupos. Al finalizar el estudio, la creatinina aumentó un 20,4% en el grupo de losartán y un 19,7% en el de atenolol. Comparando el LIFE<sup>2</sup> con el ELITE<sup>1</sup> aparecen similitudes y diferencias entre ambos, además de las ya comentadas con el nuestro. Las similitudes son que ambos utilizan losartán a dosis máxima, de 50 mg/día, y

que en ambos hay un deterioro discreto de función renal en rango similar. Las diferencias estriban en que usan distintos grupos farmacológicos para comparar con losartán: captopril el ELITE<sup>1</sup> y atenolol el LIFE<sup>2</sup>. Otra diferencia es el período de seguimiento, 48 semanas el ELITE<sup>1</sup> y 4,8 años el LIFE<sup>2</sup>, y ambos se diferencian del nuestro en la dosis máxima de losartán alcanzadas: 50 mg/día en ellos y 100 mg/día en el nuestro. Por eso postulamos, como hipótesis de trabajo que se debe confirmar, que la dosis para prevenir deterioro de creatinina en sangre debe alcanzar los 100 mg/día de losartán. Esto es de gran importancia porque, recientemente, se está preconizando la existencia en mayores de «insuficiencia renal de origen oculto» que, de confirmarse, constituiría un problema añadido, ya que la insuficiencia renal es factor de riesgo independiente para la aparición de complicaciones cardiovasculares<sup>4</sup>. Para facilitar su diagnóstico se ha desarrollado la fórmula MDRD<sup>5</sup> que, tomando solamente las variaciones de creatinina en plasma y la edad, calcula el filtrado glomerular con mayor precisión que el nomograma de Cockcroft y Gault o que el aclaramiento de creatinina clásico con orina de 24 h en pacientes con insuficiencia renal crónica. Si bien esta fórmula no está validada para diabéticos, para personas normales (sin insuficiencia renal) ni para mayores de 70 años, es claro que los incrementos de creatinina plasmática reflejan variaciones en el filtrado glomerular al menos en pacientes con insuficiencia renal en estadios tempranos. De ahí el valor del losartán en el tratamiento de la HTA, no sólo para el control de la PA, sino para la prevención de la insuficiencia renal como se ha apuntado previamente<sup>28</sup>.

Finalmente, en este trabajo se ha constatado la eficacia de las combinaciones de fármacos para el control adecuado de la presión arterial ya que, como se comenta en los resultados, el 56% de los pacientes necesitó losartán + tiazida. Eso justificaría la utilidad y necesidad de las combinaciones fijas de fármacos hipotensores, especialmente en geriatría.

## LISTA DE INVESTIGADORES

M. García Martín, J. Guarido Mateos, M.L. Moro Mateos, M. Vicente Arroyo, C. Antonio Jiménez, J.A. Galán Velasco, A.L. Huebra Sánchez, J.A. Rivas Gracia, J.C. Cuadrado Sánchez, J.L. Rodríguez Commes, C. García Iglesias, C. Vázquez Tapia, P. Galán Jiménez, D. Zaera Teja, A. González San Agapito, J.L. Palomar Gómez, F. Lora López, C. Pérez Fernández, C. Rodríguez Sepúlveda, F. Rubio Martín, J.L. Tena Alba, F. Martínez García, L. Sexmilo Huarte, O. Mahmoud Atoui, M.A. Sánchez Carbajo, Z. Rodríguez Ávila, A. Abbas Ahmed, J.C. Arribas Herrera, J.M. Vela Baranda, G. Calles Manzana, F. González Armenteros, M.A. Refoyo Enríquez, F.J. Cecilio Montero, J.F. Aparicio Martín, Y. Granja Corran, P. García Ortega, E. González Sarmiento, P. Ergueta Martín, J.M. Briso-Montano Álvarez, E. Hernández García, A. Palencia, H. Díaz Molina, M. Rodríguez Correa, B. Lozano García y E. Martín.

## BIBLIOGRAFÍA

- Pitt B, Segal R, Martínez FA, Meures G, Cowley AJ, Thomas I, et al. On behalf of the ELITE study investigators. Randomised trial on losartán versus captopril in patients over 65 with heart failure (Evaluation of Losartán in the Elderly Study, ELITE). *Lancet*. 1997;349:747-52.
- Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE, Julius S, Beevers G, De Faire U, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartán intervention for endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet*. 2002;359:995-1003.
- Pitt B, Poole-Wilson PA, Segal R, Martínez FA, Dickstein K, Camm AJ, et al. Effect of losartán compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: randomised trial-The Losartán Heart Failure Survival study. ELITE II. *Lancet*. 2000;355:1582-7.
- Manjunath G, Tighiouart H, Coresh J, Macleod B, Salem DN, Griffith JL, et al. Level of kidney function as a risk factor for cardiovascular outcomes in the elderly. *Kidney Int*. 2003;63:1121-9.
- Levey AS, Coresh J, Ethan B, Kausz AT, Levin A, Michael W, et al. Guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Ann Int Med*. 2003;139:137-47.
- Gertler MM, Garn SM, Levine SA. Serum uric acid in relation to age and physique in health and coronary heart disease. *Ann Int Med*. 1951;34:1421-31.
- Culleton BF, Larson MG, Kannel WB, Levy D. Serum uric acid and risk for cardiovascular disease and death. The Framingham heart study. *Ann Int Med*. 1999;131:7-13.
- Hoiegggen A, Alderman MH, Kjeldsen SE, Julius S, Devereux RB, De Faire U, et al. The impact of serum uric acid on cardiovascular outcomes in the LIFE study. *Kidney Int*. 2004;65:1041-9.
- Wurzner G, Gerster JC, Chiolerio A, Maillard M, Fallab-Stubi CL, Brunner HR, et al. Comparative effects of losartán and ibersartan on serum uric acid in hypertensive patients with hyperuricaemia and gout. *J Hypertens*. 2001;19:1855-60.
- Puig J, Mateos F, Buño A, Ortega R, Rodríguez F, Dal-Ré R. Effect of eprosartan and losartán on uric acid metabolism in patients with essential hypertension. *J Hypertens*. 1999;17:1033-9.
- Altman DG. *Practical statistics for Medical Research*. London: Chapman and Hill; 1991.
- O'Brien E, Asmar R, Beilin L, Imai Y, Mancía G, Mengden T, et al. On behalf of the European Society of Hypertension Working Group on Blood Pressure Monitoring. European Society of Hypertension recommendations for conventional, ambulatory and home blood pressure measurement. *J Hypertens*. 2003;21:821-48.
- Márquez JJ, Casado J, Martín J, Ramos, J, Moreno JP, Celotti B, et al. Influencia de losartán en la variabilidad de la presión arterial en el tratamiento de la HTA leve-moderada. Estudio mediante monitorización ambulatoria de la presión arterial. *Hipertensión*. 1999;16:4-9.
- Knauf H. The role of low dose diuretics in essential hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1993;6 Suppl 6:S1-7.
- Lindholm LH, Persson M, Alaupovic P, Carlberg B, Svensson A, Samuelsson O. Metabolic outcome during 1 year in newly detected hypertensives: Results of antihypertensive treatment and lipid profile in a North Sweden efficacy evaluation. *J Hypertens*. 2003;21:1563-74.
- Nikas S, Rizos E, Milonis H, Biraktari E, Kalaitzidis R, Stampoulos K, et al. The effects of the addition of losartán on uric acid metabolism in patients receiving indapamide. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*. 2000;1:289-91.
- Shahinfar S, Simpson R, Carides A, Thyagarajan B, Nakagawa Y, Parks J, et al. Safety of losartán in hypertensive patients with thiazide-induced hyperuricemia. *Kidney Int*. 1999;56:1879-85.
- Elisaf M, Tsimichodimos V, Bairaktari E, Siamopoulos K. Effect of micronized fenofibrate and losartán combination on uric acid metabolism in hypertensive patients with hyperuricemia. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1999;34:60-3.
- Nakashima M, Uematsu T, Kosuge T, Kanamaru M. Pilot study in the uricosuric effect of DuP-753 a new angiotensin II receptor antagonist in healthy subjects. *Eur J Clin Pharmacol*. 1992;42:333-5.
- Burnier M, Rutschmann B, Nussberger J, Versaggi J, Shahinfar S, Waeber B, et al. Salt-dependent renal effects of an angiotensin II antagonist in healthy subjects. *Hypertension*. 1993;22:339-47.
- Burnier M, Hagman M, Nussberger J, Biollaz J, Armagnac C, Brouard R, et al. Short-term and sustained renal effects of angiotensin II receptor blockade in healthy subjects. *Hypertension*. 1995;25:602-9.

22. Csajka D, Buclin T, Brunner HR, Biollaz J. Pharmacokinetic-pharmacodynamic profile of angiotensin II receptor antagonists. *Clin Pharmacokinet*. 1997;32:1-29.
23. Wienen W, Entzeroth M. Effects on binding characteristics and renal function of the novel, non-peptide angiotensin II antagonist BIBR277 in the rat. *J Hypertens*. 1994;12:119-28.
24. Neutel JM, Smith DHG. Dose response and antihypertensive efficacy of the AT1 receptor antagonist telmisartan in patients with mild to moderate hypertension. *Adv Ther*. 1998;15:206-17.
25. Burgess ED, Buckley S. Acute natriuretic effect of telmisartan in hypertensive patients. *Can J Cardiol*. 2000;16 Suppl F:106.
26. Burgess ED, Buckley S. Long-term effect of telmisartan on sodium excretion in hypertensive patients. *Am J Hypertens*. 2000;13:183-4.
27. Otero A, Pérez C, Armada E, Gayoso P. Acción hipouricemiant de Losartán en el trasplante renal. *Nefrología*. 2002;22:204-5.
28. Salvetti A, Mattei P, Sudano I. Renal protection and antihypertensive drugs: current status. *Drugs*. 1999;57:665-93.