

## Efecto de losartán combinado con amlodipino o con hidroclorotiazida en el índice brazo-tobillo en pacientes hipertensos

### Effect of losartan and its combinations with amlodipine or hydrochlorothiazide on ankle/brachial index in hypertensive patients.

Alberto Francisco Rubio-Guerra,<sup>1</sup> Carolina Guerrero-García,<sup>1</sup> Juan Antonio Suárez-Cuenca,<sup>2</sup> Montserrat Berenice Durán-Salgado,<sup>1</sup> Cesar Iván Elizalde-Barrera<sup>1</sup>

#### Resumen

**OBJETIVO:** Evaluar el efecto de dos combinaciones de losartán en el índice brazo-tobillo en pacientes hipertensos.

**MATERIALES Y MÉTODOS:** Estudio experimental en el que se incluyeron pacientes hipertensos fuera de meta terapéutica. A todos se les determinó el índice brazo-tobillo al inicio y final del estudio. Se distribuyeron en 2 grupos. El Grupo A recibió losartán más amlodipino (100/5 mg) una vez al día; el Grupo D, losartán más hidroclorotiazida (100/12.5 mg) una vez al día. Los pacientes fueron evaluados mensualmente durante los 6 meses del estudio (de agosto de 2020 a enero de 2021). El método estadístico usado fue la prueba de Wilcoxon.

**RESULTADOS:** Se incluyeron 60 pacientes; 30 en cada grupo. Todos los pacientes controlaron adecuadamente su presión arterial, sin diferencias entre los grupos ( $p > 0.05$ ). En el Grupo A, el índice brazo-tobillo tuvo un incremento significativo, de 1.01 a 1.08 ( $p = 0.00001$ ), en 9 pacientes el índice brazo-tobillo se normalizó al cruzar el valor crítico de 0.9. En el Grupo D hubo un descenso significativo del índice brazo-tobillo, de 1.1 a 0.96 ( $p < 0.00011$ ), en 7 pacientes la disminución cruzó dicho valor de 0.9.

**CONCLUSIONES:** Nuestros resultados muestran una mejoría significativa del índice brazo-tobillo con la combinación de losartán y amlodipino, y un efecto nocivo de la combinación de losartán e hidroclorotiazida en el índice brazo-tobillo.

**PALABRAS CLAVE:** Índice brazo tobillo; losartán; amlodipino; hidroclorotiazida.

#### Abstract

**OBJECTIVE:** To assess the effect of two antihypertensive drug combinations with losartan on ankle-brachial index (ABI) in hypertensive patients.

**MATERIALS AND METHODS:** An experimental study including 60 hypertensive patients who had not reached the therapeutic goal, in whom ankle-brachial index was measured at the beginning and end of the study. Patients were randomized into 2 groups: Group A received losartan plus amlodipine (100/5 mg once a day). Group D, losartan plus hydrochlorothiazide (100/12.5 mg once a day), all patients were evaluated monthly for 6 months (from August 2020 to January 2021). Statistical analysis was done with the Wilcoxon test.

**RESULTS:** There were included 60 patients. All patients reached a good antihypertensive control, without differences between groups ( $p < 0.05$ ). Group A had a significant increase in ankle-brachial index, from 1.01 to 1.08 ( $p = 0.00001$ ), in 9 patients ankle-brachial index values were normalized when they crossed over the critical value of 0.9, whereas in Group D, there was a significant reduction in ankle-brachial index, from 1.1 to 0.96 ( $p < 0.00011$ ), in 7 patients this reduction was beyond 0.9.

<sup>1</sup> Hospital General de Ticomán, Ciudad de México.

<sup>2</sup> Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE, Ciudad de México.

**Recibido:** 10 de agosto 2021

**Aceptado:** 28 de diciembre 2021

#### Correspondencia

Alberto Francisco Rubio Guerra  
clinhta@hotmail.com

**Este artículo debe citarse como:** Rubio-Guerra AF, Guerrero-García C, Suárez-Cuenca JA, Durán-Salgado MB, Elizalde-Barrera CI. Efecto de losartán combinado con amlodipino o con hidroclorotiazida en el índice brazo-tobillo en pacientes hipertensos. Med Int Méx 2022; 38 (6): 1155-1161.

**CONCLUSIONS:** Our results show a significantly improvement of ankle-brachial index with the losartan amlodipine combination, and a deleterious effect of the losartan hydrochlorothiazide combination on ankle-brachial index.

**KEYWORDS:** Ankle-brachial index; Losartan; Amlodipine; Hydrochlorothiazide.

## ANTECEDENTES

La hipertensión arterial es quizá el principal factor modificable de mortalidad en todo el mundo. De hecho, en 2017 el aumento de la presión sistólica fue el principal factor de mortalidad e incapacidad en el planeta, todo ello a pesar de contar con fármacos eficaces para el control del padecimiento.<sup>1</sup>

El 70% de los pacientes hipertensos requieren la combinación de al menos dos agentes antihipertensivos para lograr la reducción de las cifras de presión arterial por debajo de las metas recomendadas. Tanto las combinaciones que incluyen un inhibidor del sistema renina angiotensina (ISRA) con un antagonista del calcio, como las combinaciones de un ISRA con un natriurético son recomendadas por las diversas guías internacionales de manejo de la hipertensión. Las combinaciones de losartán con un diurético o un antagonista del calcio son eficaces y seguras en el tratamiento del paciente hipertenso.<sup>2</sup>

El índice brazo-tobillo (IBT) es el cociente resultante de dividir la presión sistólica máxima de ambos tobillos entre la presión sistólica máxima de ambos brazos; se trata de un método no invasivo, económico, fácil de realizar en el consultorio<sup>3</sup> que, además de ser la prueba diagnóstica por excelencia de enfermedad arterial periférica, es un marcador de daño orgánico, de

aterosclerosis y de riesgo cardiovascular. Un IBT menor de 0.9 triplica el riesgo de muerte, además, por cada 0.1 de disminución en el IBT hay un 10.2% de incremento en el riesgo relativo de eventos cardiovasculares.<sup>4</sup> De igual manera, un IBT mayor a 1.4 es un dato de rigidez arterial y se asocia también con aumento en la mortalidad.<sup>3,4</sup>

Los inhibidores del sistema renina angiotensina reducen la rigidez arterial<sup>5</sup> y los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina mejoran el índice brazo-tobillo en pacientes hipertensos con diabetes mellitus tipo 2,<sup>6</sup> pero los resultados de estudios que evalúan el efecto de otros antihipertensivos en la enfermedad arterial periférica son contradictorios.<sup>7</sup>

No hay información respecto al efecto de las combinaciones de antihipertensivos en el índice brazo-tobillo en pacientes hipertensos.

El objetivo de este estudio es evaluar el efecto de dos combinaciones de losartán en el índice brazo-tobillo en pacientes hipertensos.

## MATERIALES Y MÉTODOS

En este estudio clínico experimental se evaluaron por conveniencia 60 pacientes hipertensos sin tratamiento previo o en monoterapia sin alcanzar la meta terapéutica de menos de 140/90 mmHg. A todos ellos se les determinó el índice brazo-

tobillo con equipo Doppler de 5 megaHertz (Summit Doppler L250, Life DOP, Estados Unidos), al inicio y final del estudio, con el paciente en decúbito supino y reposo de 5 minutos, por personal que desconocía las características del estudio. La determinación de la presión arterial se realizó con un esfigmomanómetro mercurial (Tycos, Rochester, Nueva York), a nivel de la arteria braquial en ambas extremidades superiores y en ambas extremidades inferiores a nivel de la arteria tibial posterior y de la arteria pedia dorsal; para calcular el índice brazo-tobillo se usó la presión sistólica braquial más elevada, lo mismo con la de la extremidad inferior. Se utilizó la fórmula siguiente:

$$IBT = \frac{\text{presión sistólica del tobillo o pedial}}{\text{presión sistólica del brazo}}$$

Los pacientes se distribuyeron al azar en dos grupos; el Grupo A recibió la combinación de losartán más amlodipino (100/5 mg) una vez al día, el Grupo D recibió losartán más hidroclorotiazida (100/12.5 mg) igualmente una vez al día. Todos los pacientes se evaluaron mensualmente durante los 6 meses del estudio (de agosto de 2020 a enero de 2021), en cada visita se interrogó acerca de la existencia de eventos adversos.

A todos los sujetos se les realizó química sanguínea en ayuno, con mediciones de glucosa sérica (glucosa oxidasa), creatinina sérica (JAFÉ), perfil de lípidos con colesterol (CHODPAP) y triglicéridos (triglicérido-PAP); las muestras se tomaron por punción venosa (15 mL) después de un ayuno de 8 horas.

Se excluyeron los pacientes con alguno de los siguientes diagnósticos: insuficiencia cardíaca, evidencia de valvulopatía, insuficiencia hepática (aminotransferasas séricas aumentadas a más del doble de su límite superior normal) o renal (crea-

tinina mayor de 2.5 mg/dL), diabetes mellitus tipo 2 descontrolada (glucemia mayor de 250 mg/dL) o que tuvieran antecedentes de abuso de alcohol o drogas psicotrópicas, de síndrome coronario agudo o enfermedad cerebral vascular en los últimos seis meses. También se excluyeron los pacientes con amputación de alguna extremidad y quienes estuvieran ingiriendo estatinas.

El estudio fue aprobado por el comité de bioética e investigación del Hospital General de Ticomán SSDF. Se realizó de acuerdo con la declaración de Helsinki. Los pacientes dieron su consentimiento informado por escrito antes de ser incluidos.

El método estadístico usado fue la prueba de Wilcoxon; se consideró significativo un valor  $p$  menor de 0.05.

## RESULTADOS

Las características basales de los pacientes se muestran en el **Cuadro 1**.

Todos los pacientes controlaron adecuadamente su presión arterial con la terapia combinada a partir del segundo mes; el Grupo A de 155/94 a 121/78 mmHg; el Grupo D de 157/92 a 122/78 mmHg, sin diferencias significativas entre los grupos ( $p > 0.05$ ). Ningún paciente reportó efectos secundarios.

En el Grupo A, el índice brazo-tobillo tuvo un incremento significativo, de 1.01 a 1.08 ( $p = 0.00001$ ), en 9 pacientes el índice brazo-tobillo se normalizó al cruzar el valor crítico de 0.9.

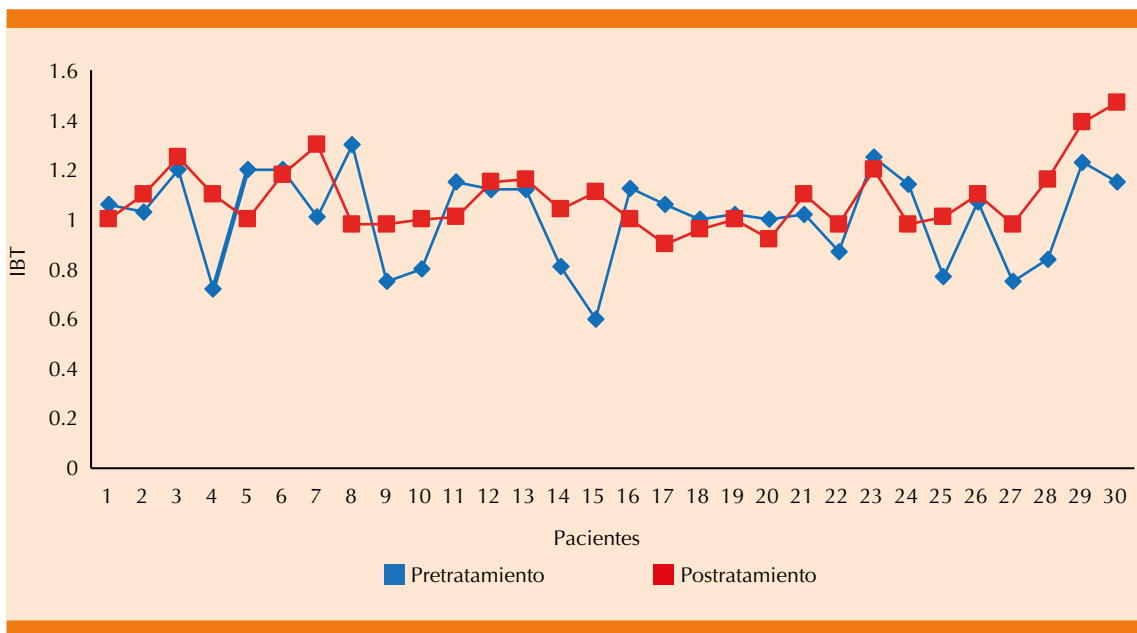
### Figura 1

En el Grupo D hubo un descenso significativo del índice brazo-tobillo, de 1.1 a 0.96 ( $p < 0.00011$ ), en 7 pacientes la disminución cruzó dicho valor de 0.9. **Figura 2**

**Cuadro 1.** Características de los pacientes

	Grupo A	Grupo D	p
Edad (años)	53.5 ± 10	52.7 ± 9	Ns
Sexo (M/F)	14/16	12/18	Ns
Glucosa en ayuno (mg/dL)	116 ± 5.6	120 ± 6.8	0.16
Hb A1c (%)	5.44	5.55	0.14
Ácido úrico (mg/dL)	6.5 ± 1.6	5.7 ± 1.4	0.04
Creatinina (mg/dL)	0.77 ± 0.19	0.78 ± 0.45	Ns
Lipoproteínas de baja densidad (mg/dL)	108.5 ± 16	107 ± 19	Ns
Triglicéridos (mg/dL)	203 ± 12.8	208 ± 12.2	Ns
Índice de masa corporal	32.4 ± 5	32.1 ± 5	Ns
Coexistencia de diabetes mellitus 2	8 pacientes	7 pacientes	Ns
En monoterapia antihipertensiva previamente	23	23	Ns
Tabaquismo	30 no fumadores	30 no fumadores	Ns

Ns: no significativo.



**Figura 1.** Cambios en el índice brazo-tobillo con la combinación de losartán y amlodipino.

**DISCUSIÓN**

En este estudio encontramos que la combinación de losartán con amlodipino provocó un aumento significativo del índice brazo-tobillo

(IBT), mientras que la combinación de losartán con hidroclorotiazida produjo una disminución significativa del mismo en pacientes hipertensos. Es importante señalar que los pacientes no habían recibido estatinas, porque estos agentes

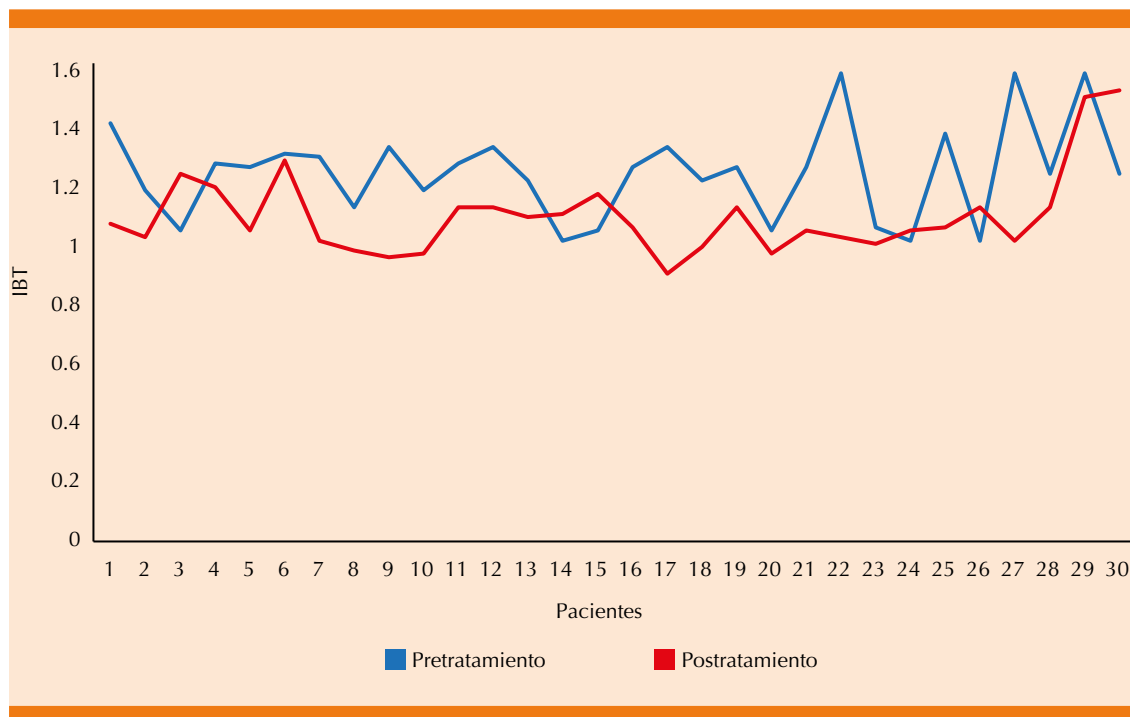


Figura 2. Cambios en el índice brazo-tobillo con la combinación de losartán e hidroclorotiazida.

mejoran la función endotelial,<sup>5</sup> lo que hubiera sido causa de sesgo. El diseño del estudio, con la determinación del IBT por personal que desconocía el estudio, permite tener datos confiables en la interpretación de los resultados.

También encontramos que todos los pacientes lograron un control adecuado de las cifras tensionales con ambas combinaciones, sin diferencia significativa entre los grupos, por lo que los cambios en el IBT encontrados en este trabajo son independientes a los cambios en las cifras de presión arterial.

Rubio y colaboradores encontraron que la combinación de trandolapril más verapamilo es más eficiente que la monoterapia con trandolapril para reducir la inflamación vascular, medida como concentraciones séricas de moléculas de adhesión;<sup>8</sup> el amlodipino también ha demostrado mejorar la función endotelial.<sup>9</sup>

En el estudio Olmesartan/Amlodipine vs olmesartan/hydrochlorothiazide in metabolic Syndrome (OLAS)<sup>10</sup> Martínez y colaboradores encontraron que la combinación olmesartán con amlodipino redujo los marcadores de disfunción endotelial, pero no la combinación de olmesartán con hidroclorotiazida. Esto se traduce en mayor efecto de la combinación del inhibidor del sistema renina angiotensina con el antagonista del calcio en la normalización de la función endotelial, y explica, al menos en parte, nuestros resultados, con mejoría del IBT con la administración de losartán y amlodipino y su deterioro con la combinación con el diurético.

Evidentemente, no todos nuestros pacientes cursaban con enfermedad arterial periférica; sin embargo, como se observa en la **Figura 1**, todos los pacientes con la combinación con amlodipino mostraron al término del estudio un IBT normal, mientras que en el grupo con

el diurético, 7 sujetos tuvieron un valor final del IBT menor a 0.9 (**Figura 2**), lo que los hace individuos con un equivalente de enfermedad cardiovascular, aumentando su riesgo de muerte y de padecer complicaciones por aterosclerosis.<sup>3</sup>

Nuestros resultados ayudan a explicar las conclusiones de estudios como el *Avoiding Cardiovascular Events Through Combination Therapy in Patients Living With Systolic Hypertension* (ACCOMPLISH),<sup>11</sup> en el que la combinación de benazepril y amlodipino fue superior a la combinación de benazepril e hidroclorotiazida para disminuir complicaciones cardiovasculares, cerebrovasculares y renales, a pesar de la misma reducción en la presión arterial en ambos grupos, y el metanálisis de Chi y su grupo, que incluyó más de 25 mil pacientes, en el que la combinación del inhibidor del sistema renina angiotensina más antagonista del calcio demostró ser superior a la combinación del inhibidor del sistema renina angiotensina más hidroclorotiazida para reducir la mortalidad cardiovascular, el infarto de miocardio no fatal y la enfermedad vascular cerebral no fatal.<sup>12</sup>

Es interesante señalar que el grupo que recibió amlodipino mostraba concentraciones séricas de ácido úrico significativamente mayores que el grupo con diurético, ya que el urato ocasiona disfunción endotelial y se asocia con enfermedad arterial;<sup>13</sup> a pesar de ello se encontró mejoría del IBT en el grupo con el antagonista del calcio.

Una limitante de este trabajo es que no se cuantificó la ingesta de sal.

## CONCLUSIONES

Nuestros resultados muestran que el manejo farmacológico del paciente hipertenso con la combinación de losartán y amlodipino provoca mejoría en el índice brazo-tobillo, mientras que de la combinación de losartán e hidroclorotiazida tiene un efecto nocivo en el índice

brazo-tobillo.

Este efecto de la combinación con el antagonista del calcio es independiente de su efecto antihipertensivo.

Esto ayuda a explicar lo encontrado en estudios que muestran mayor reducción de eventos cardiovasculares con combinaciones del inhibidor del sistema renina angiotensina con antagonista del calcio en comparación con combinaciones que incluyen natriuréticos.

## REFERENCIAS

1. Brouwers S, Sudano I, Kokubo Y, Sulaica EM. Arterial hypertension. *Lancet* 2021; S0140-6736 (21): 00221-X. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00221-X.
2. Guerrero-García C, Rubio-Guerra AF. Combination therapy in the treatment of hypertension. *Drugs in Context* 2018; 7: 212531.
3. Rubio-Guerra AF, Garro-Almendaro AK, Lozano-Nuevo JJ, Arana-Pazos KC, Duran-Salgado MB, Morales-López H. Prehypertension is associated with peripheral arterial disease and low ankle-brachial index. *Indian Heart J* 2018; 70: 502-505.
4. Rubio-Guerra AF. Clinical forum: Hipertensión arterial en el paciente con enfermedad arterial periférica. *Rev Invest Clin* 2013; 65: 263-268.
5. Rubio-Guerra AF, Duran-Salgado MB. Antihypertensive treatment and vascular extracellular matrix remodeling. *Cardiology* 2014; 127: 245-46. doi: 10.1159/000357559.
6. Rubio-Guerra AF, Medina-Santillán R, Morales-López H, Lozano-Nuevo JJ, Domínguez-Narinián RS, Vargas-Ayala G. Efecto de moexipril en el índice brazo-tobillo en pacientes hipertensos. *Med Int Mex* 2015; 31: 357-362.
7. Lane DA, G. Treatment of hypertension in peripheral arterial disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 12: CD003075. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003075.pub3>.
8. Rubio-Guerra AF, Vargas-Robles H, Vargas-Ayala G, Rodríguez-López L, Escalante-Acosta BA. The effect of trandolapril and its fixed-dose combination with verapamil on circulating adhesion molecules levels in hypertensive patients with type 2 diabetes. *Clin Exp Hypertens* 2008; 30: 682-688. doi: 10.1080/10641960802251941.
9. Siragy HM, Xue C, Webb RL. Beneficial effects of combined benazepril-amlodipine on cardiac nitric oxide, cGMP, and TNF- $\alpha$  production after cardiac ischemia. *J*

- Cardiovasc Pharmacol 2006; 47: 636-642. doi: 10.1097/01.fjc.0000211750.01326.b3.
10. Martínez-Martin FJ, Rodríguez-Rosas H, Peiro-Martínez I, Soriano-Perera P, Pedrianes-Martín P, Comi-Díaz C. Olmesartan/amlodipine vs olmesartan/hydrochlorothiazide in hypertensive patients with metabolic syndrome: the OLAS study. *J Hum Hypertens* 2011; 25: 346-53. DOI: 10.1038/jhh.2010.104.
  11. Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, Dahlof B, Pitt B, Shi V, Hester A, Gupte J, Gatlin M, Velazquez EJ. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N Engl J Med* 2008; 359: 2417-28. doi: 10.1056/NEJMoa0806182.
  12. Chi C, Tai C, Bai B, Yu S, Karamanou M, Wang J, Protogerou A, Blacher J, Safar ME, Zhang Y, Xu Y. Angiotensin system blockade combined with calcium channel blockers is superior to other combinations in cardiovascular protection with similar blood pressure reduction: a meta-analysis in 20,451 hypertensive patients. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2016; 18: 801-8. DOI: 10.1111/jch.12771.
  13. Rubio-Guerra AF, Narváez-Rivera JI, Benítez-Maldonado DR, Guerrero-García C, Arana-Pazos KC, Vargas-Ayala G. Correlación entre niveles de ácido úrico y velocidad de la onda del pulso en sujetos con síndrome metabólico. *Nefro Latinoam* 2019; 16: 33-38.

#### AVISO PARA LOS AUTORES

*Medicina Interna de México* tiene una nueva plataforma de gestión para envío de artículos. En: [www.revisionporpares.com/index.php/MIM/login](http://www.revisionporpares.com/index.php/MIM/login) podrá inscribirse en nuestra base de datos administrada por el sistema *Open Journal Systems* (OJS) que ofrece las siguientes ventajas para los autores:

- Subir sus artículos directamente al sistema.
- Conocer, en cualquier momento, el estado de los artículos enviados, es decir, si ya fueron asignados a un revisor, aceptados con o sin cambios, o rechazados.
- Participar en el proceso editorial corrigiendo y modificando sus artículos hasta su aceptación final.