



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO "DR. EDUARDO
LICEAGA"**

**"EFECTO DEL USO DE MEDICAMENTOS
BLOQUEADORES DEL SISTEMA RENINA-
ANGIOTENSINA-ALDOSTERONA SOBRE
MARCADORES DE CONTROL METABOLICO EN
SUJETOS HIPERTENSOS"**

TESIS

**QUE PARA OBTENER EL:
GRADO DE ESPECIALISTA**

**EN:
MEDICINA INTERNA**

**PRESENTA:
DR. ALAM JOSUE SANCHEZ AGUILAR**

**TUTOR DE TESIS:
DR. ROGELIO ZAPATA ARENAS**



CIUDAD UNIVERSITARIA, CIUDAD DE MÉXICO, 2024



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

ÍNDICE

INDICE

RESUMEN	3
ANTECEDENTES	5
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	8
JUSTIFICACIÓN.....	8
HIPÓTESIS	9
OBJETIVOS.....	9
METODOLOGÍA	9
ASPECTOS BIOÉTICOS Y DE BIOSEGURIDAD.....	14
RESULTADOS.....	15
DISCUSIÓN	17
CONCLUSIONES	19
REFERENCIAS.....	20
ANEXOS	22

RESUMEN

ANTECEDENTES.

El sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) es un mecanismo de regulación que participa en los cambios de presión de las resistencias vasculares o disminución del gasto cardiaco. La aldosterona ha mostrado su participación en el sistema simpático eferente, alteraciones de la glucosa y su relación la hiperlipidemia. Dado que la aldosterona y el sistema-renina-angiotensina están relacionados con el riesgo cardiovascular, la resistencia la insulina y el metabolismo de glucosa, este estudio pretende describir si existe relación entre el bloqueo de este sistema con el perfil de lípidos y la glucosa en sujetos hipertensivos con y sin diabetes

OBJETIVO.

Determinar la asociación del uso de fármacos bloqueadores del sistema renina angiotensina aldosterona (BSRAA) con el perfil de lípidos en sujetos hipertensos mexicano. **Justificación:** Este estudio pretende generar información acerca de la asociación que puede existir entre el bloqueo del sistema-renina -angiotensina-aldosterona con el perfil de lípidos y la glucosa en ayuno y ayudar a aclarar su participación en el riesgo cardiovascular de sujetos hipertensos con y sin diabetes.

METODOLOGÍA.

Estudio observacional, analítico (comparativo) transversal y retrospectivo en sujetos hipertensos con y sin diabetes.

ANALISIS ESTADISTICO.

Las variables cualitativas relacionadas con las somatometría y grupos se representarán en frecuencias absolutas y relativas. Las variables independientes cuantitativas se presentarán media y desviación estándar si tienen una distribución normal. Para las variables continuas sin distribución normal, se emplearán medianas (cuartiles) para caracterizar la distribución. Las comparaciones de las variables cualitativas se realizarán mediante la prueba de Chi cuadrada y en su caso la obtención de Odds ratio e índice de Phi. Todas las comparaciones de variables

conspirativas entre los grupos de interés, al no ser mayor de dos grupos, y se cumplen las asunciones criterios de normalidad, se empleará comparación de medias entre dos grupos (t student).

RESULTADOS.

En el grupo de sujetos hipertensos observamos que las medias de colesterol, triglicéridos, fueron mayores en aquellos pacientes usuarios de bloqueadores del sistema renina angiotensina aldosterona, en comparación con los sujetos hipertensos no usuarios de bloqueadores del sistema renina angiotensina aldosterona, en ambos casos alcanzando significancia estadística.

Palabras clave. SRAA, aldosterona, perfil de lípidos, BSRAA.

ANTECEDENTES.

El sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) es un mecanismo de regulación que participa en los cambios de presión de las resistencias vasculares o disminución del gasto cardiaco. También, participa en la regulación del sistema simpático eferente, ante el estímulo de la disminución de la presión arterial detectada por los baroreceptores. La angiotensina II, es un péptido encargado de aumentar las resistencias vasculares periféricas y favorece la formación de aldosterona. En cambio, la aldosterona es una hormona mineralocorticoide, que se sintetiza en la zona glomerular de la corteza de la glándula suprarrenal que se encarga, principalmente, de la reabsorción de sodio y secreción de potasio y el mantenimiento de la presión arterial por recuperación de la volemia. (1)

La aldosterona, parece tener relación con las enfermedades cardio-metabólicas y sus complicaciones. Se relaciona con enfermedad hipertensiva y como factor de riesgo para alteraciones de la glucosa. Se ha observado que, niveles elevados de aldosterona, se relacionan con enfermedad renal crónica e inflamación en paciente diabéticos y se ha visto que la activación del SRAA disminuye el filtrado glomerular.(2) Lo anterior se observa en pacientes con hiperaldosteronismo primario (AP) o en sujetos diabéticos con hipertensión en tratamiento con fármacos bloqueadores del SRAA o receptores de mineralocorticoides o receptores de aldosterona logrando así el control de la presión.(3) (4)

Dada la relación de la aldosterona con alteraciones de la glucosa, se recomienda que sujetos diabéticos que padecen hipertensión sean tratados con inhibidores del SRAA como fármacos de primera línea, ya que reducen los eventos cardiovasculares de igual forma que los diuréticos (5) y con mayor efecto que los bloqueadores de canales de calcio, por el menor efecto protector cardiovascular y renal de estos.(6) Por otra parte, se ha demostrado que el uso de los bloqueadores del receptor de mineralocorticoides, como la espironolactona, puede reducir la presión arterial y la albuminuria en sujetos con hipertensión resistente, además de cursar con una progresión más lenta de la enfermedad renal crónica.(7)

De forma retrospectiva, en sujetos obesos sometidos a cirugía bariátrica se observó mejoría en el metabolismo de la glucosa, secreción de insulina, actividad de renina y niveles plasmáticos de aldosterona; inclusive, niveles preoperatorios de aldosterona podrían predecir la mejoría en el metabolismo de la glucosa.(8) (9) Sin embargo, la asociación del SRAA y la reducción de peso podría tener efectos poco ventajosos. En modelos animales se observado que la desvitalización de la mucosa gástrica está asociada con la reducción de peso, la adiposidad visceral y la actividad de la renina plasmática.(10)

Hay múltiples evidencias que sugieren que la activación de los receptores de mineralocorticoides también juegan un papel fisiopatológico en síndrome metabólico favoreciendo la adiposidad, la inflamación, y la intolerancia a la glucosa, sugiriendo que los antagonistas de estos receptores potencialmente tendría efectos benéficos sobre las enfermedades cardio metabólicas(11)(12), en el incremento de los biomarcadores de inflamación en diabéticos tipo 1(13) y con la disminución de los péptidos natriurético e incremento de la mortalidad en población general(14).

Existen factores asociados al SRAA que explicarían su influencia en los cambios metabólicos y control de la presión. En sujetos afroamericanos existe el gen ARMC5, relacionado con la actividad de la aldosterona y renina, así como con el aumento de la presión y alteraciones del metabolismo de la glucosa (15) incrementado la frecuencia de hipertensión resistente y obesidad. (16)

El control y la etiología de la hipertensión parece estar relacionada con el SRAA. Ya que se encontró que los pacientes con hipertensión enmascarada descontrolada se acompañaban de niveles más altos de aldosterona a nivel urinario en comparación con los sujetos controlados, sugiriendo que los primeros, cursan con un aumento del sistema simpático junto con incremento de la secreción de aldosterona y actividad de la renina.(17) (18)

Aunque la relación entre el aldosteronismo primario y la intolerancia a la glucosa es frecuente, los reporte de ellos han sido inconstantes. En un estudio transversal se asoció la renina y distintos subrogados del metabolismo de la glucosa incluyendo a los niveles de insulina y parámetros de resistencia la insulina. En este estudio no se

observó asociación de los niveles de aldosterona con la incidencia de diabetes tipo 2, sin embargo, si se observó una asociación con la resistencia a la insulina. (19)

Se ha demostrado que la aldosterona disminuye la secreción de insulina inducida por la glucosa, tanto en la primera fase de la respuesta insulínica en pacientes con AP, y, en modelos de ratón con AP in vivo y en islotes pancreáticos aislados y células beta in vitro. Tanto el nivel de insulina como la concentración de péptido C disminuyen durante los picos hiperglucémicos en humanos y ratones, lo que sugiere que el primero es el resultado de una menor secreción de insulina. (20)

Por otra parte, en el tejido adiposo, el exceso de aldosterona aumenta la expresión de la subunidad oxidativa p22 (p22) de NADPH, así como, de la isoforma inducible de la sintasa de óxido nítrico (iNOS), lo que lleva a un aumento de los niveles de óxido nítrico (NO) en los islotes pancreáticos. (21)

La presencia de hiperlipidemia es muy común en pacientes con hipertensión, a tal grado que se ha argumentado que la hipertensión podría desempeñar un papel en la alteración de las anomalías en el perfil lipídico. Esto tiene gran importancia el control de ambas alteraciones conlleva un marcada reducción de eventos cardiovasculares. Nueva evidencia sugiere que existe una interacción entre hipercolesterolemia y activación del SRAA, generando una sobreexpresión de los receptores AT1 potenciando la acción de la angiotensina II y por consiguiente elevación de la presión arterial. A su vez, el colesterol de baja densidad (LDL) ha sido implicado en la alteración en la liberación de óxido nítrico, disminuyendo la relajación de músculo liso vascular. (22)

A pesar de la relación que existe entre ambas enfermedades, no se ha podido determinar si la utilización de los inhibidores del SRAA, son capaces de disminuir los niveles de colesterol. En un estudio realizado por Shargorodsky et al. El uso de altas dosis de Candesartán no demostró cambios al nivel del perfil lipídico. Sin embargo, la evidencia es muy escasa por lo cual se debe profundizar su estudio. (23)

En la actualidad, los niveles de aldosterona y sobreactivación del SRAA han sido relacionados con desenlaces cardiovasculares, incluidas complicaciones micro y

macrovasculares. Lo anterior ha sugerido al bloqueo del SRAA como potencial diana de tratamiento sobre otras comorbilidades.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

La hipertensión arterial sistémica en nuestro país es muy común, sin embargo, existe una gran parte de la población hipertensa que tiene comorbilidades asociadas como intolerancia a los carbohidratos, diabetes mellitus y dislipidemia. Estas comorbilidades, aumentan aún más el riesgo cardiovascular de la población por lo cual se debe realizar un manejo integral de las patologías.

El principal tratamiento de la hipertensión arterial se basa en el bloqueo del SRAA, mediante la disminución del efecto de angiotensina y de la producción de aldosterona. Esta última ha sido asociada con trastornos en el metabolismo de lípidos y resistencia a la insulina, por lo que se sugiere que los bloqueadores del SRAA, podrían otorgar un beneficio adicional en el control de los niveles de lípidos y glucosa.

Actualmente, esta relación entre el uso de bloqueadores del SRAA y sus efectos metabólicos son poco claros y se desconocen los beneficios que podrían otorgar en pacientes con dislipidemia y alteraciones de la glucosa.

JUSTIFICACIÓN.

A pesar de que ha demostrado que la sobreactivación del SRAA, está relacionado con el riesgo cardiovascular, resistencia a la insulina, metabolismo de glucosa y dislipidemia, son pocos los estudios que han relacionado el uso de fármacos bloqueadores de este sistema con el impacto en el perfil lipídico y metabólico de la glucosa.

Este estudio pretende generar información mediante la demostración de la relación que puede existir entre el bloqueo del SRAA con el perfil de lípidos y el control glucémico, lo cual podría favorecer a la toma de decisiones acerca del tratamiento

de estos pacientes generando un gran beneficio en la disminución del riesgo cardiovascular.

HIPÓTESIS.

En sujetos hipertensos (con y sin diabetes), usuarios de bloqueadores del RAAS, observaremos niveles menores en 10% de marcadores de control metabólico en comparación con sujetos hipertensos no usuarios (con y sin diabetes).

OBJETIVOS.

Principal

Determinar la asociación del uso de los fármacos bloqueadores del sistema renina angiotensina aldosterona (BSRAA) con el perfil de lípidos y glucosa en ayuno en sujetos hipertensos con y sin diabetes.

Específicos

1.- Comparar los niveles del perfil de lípidos (colesterol LDL, TGL y colesterol HDL) entre los sujetos hipertensos (con y sin diabetes) usuarios de BSRAA (por ejemplo: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina [IECA] y bloqueadores del receptor de angiotensina [ARA]) en comparación con no usuarios de BSRAA.

2.- Comparar la glucosa en ayuno entre los sujetos hipertensos usuarios de BSRAA (con y sin diabetes) (por ejemplo: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina [IECA] y bloqueadores del receptor de angiotensina [ARA]) en comparación con no usuarios de BSRAA.

METODOLOGIA.

Tipo de estudio: La presente investigación es estudio observacional, analítico (comparativo) transversal y retrospectivo.

Diseño del estudio: casos y controles donde el grupo de casos se define como sujetos hipertensos (con o sin diabetes) usuarios de los fármacos bloqueadores del sistema renina angiotensina aldosterona y los controles serán aquellas poblaciones no usuarias de este tipo de fármacos hipertensos con o sin diabetes. Las variables desenlaces serán cuantitativas y en su caso serán mostradas en proporciones para las comparaciones de interés.

Población: La población contemplada para este estudio será de los registro de pacientes que acudieron al área de hospitalización del Hospital General de México “Eduardo Liceaga” de enero 2022 a junio 2023. Se incluirán registros médicos de sujetos con hipertensión arterial (independientemente de si tienen diagnóstico de diabetes) (según los criterios de la AHA 2017 y ADA 2023).

TAMAÑO DE LA MUESTRA

Para el cálculo del tamaño de la muestra, se empleó la fórmula de diferencia de medias entre dos grupos independientes, basados en los resultados obtenidos del artículo Effects of telmisartan compared with eprosartan on blood pressure control, glucose metabolism and lipid profile in hypertensive, type 2 diabetic patients de Derosa et al. Donde se determinó el efecto del fármaco Telmisartán a dosis de 40 mg al día, sobre los niveles séricos de lípidos (CT, LDL-c, HDL-c y TGL) a 12 meses comparado con placebo; se realizó el cálculo del tamaño del efecto mediante d cohen, para la diferencia de medias del CT, LDL-c, HDL-c, y TGL (0.78; 0.40; 0.25; 1.1); seleccionando la diferencia más amplia (HDL con media y desviación estándar 43 y 4 vs placebo 42 y 2 con una $P < 0.05$); obteniendo un tamaño del efecto de 0.25 realizando el cálculo a dos colas con un error alfa 0.05 y un poder del 80%, obteniendo un tamaño de muestra de 253 sujetos por grupo.

CRITERIOS DE SELECCIÓN.

Criterios de inclusión:

1. Registros médicos de adultos de 18 a 65 años.
2. Registros de pacientes con el diagnóstico de hipertensión arterial sistémica con base a los criterios AHA 2017 (véase anexo 2). Que hagan mención del tratamiento farmacológico o no farmacológico que se esté usando y que tengan o no el diagnóstico de diabetes mellitus según criterios ADA 2023 (véase anexo 2).
3. Que el registro cuente con signos vitales y registro de tensión arterial.
4. Que cuente con el registro del perfil de lípidos y glucosa en ayuno
5. Los sujetos hipertensos deberán contar con cifras de hipertensión dentro de metas.

Criterios de exclusión:

6. Registros de pacientes quienes hayan recibido tratamiento hipolipemiante en los últimos 12 meses.
7. Sujetos con enfermedades infecciosas crónicas e inflamatorias sistémicas corroboradas o mencionadas en antecedentes.
8. Sujetos con enfermedad renal crónica
9. Sujetos con hipertensión arterial secundaria

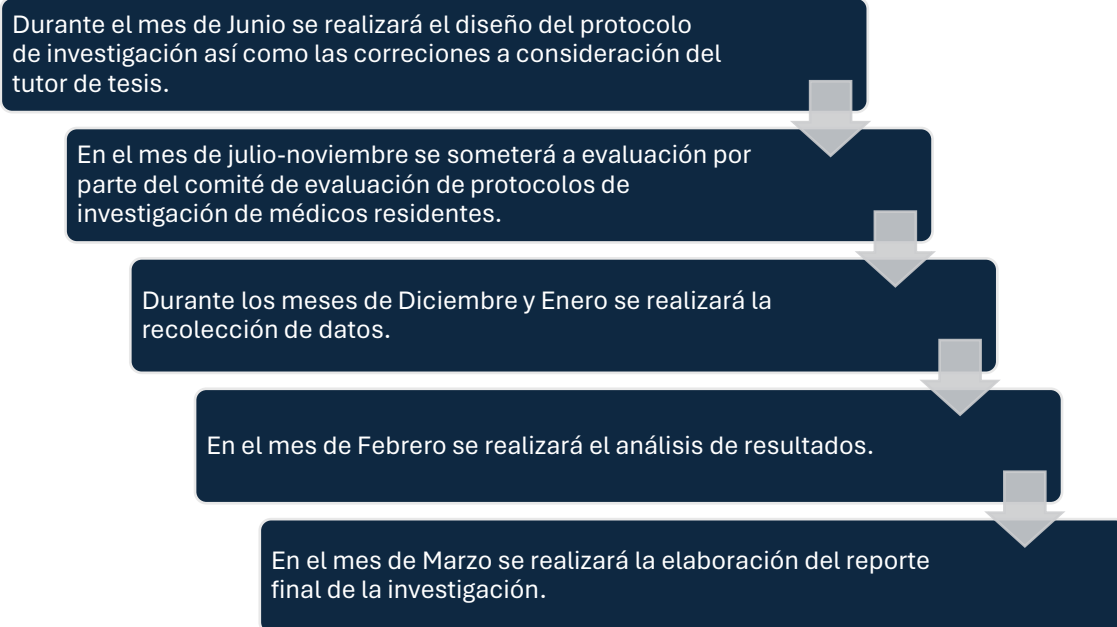
VARIABLES.

Las variables se muestran en el anexo 1.

Procedimiento (descripción de la obtención de la información y metodología requerida): Durante el mes de junio al mes de noviembre de 2023 se realizará el diseño del protocolo y las correcciones pertinentes de acuerdo con la tutoría del asesor de tesis. Posteriormente se enviará al comité de evaluación de protocolos de investigación de médicos residentes del Hospital General de México, una vez que se cuente con la aprobación del mismo, se iniciará la recolección de datos.

Se solicitará a archivo general, los expedientes de los sujetos atendidos en el servicio de medicina interna durante el periodo de estudio en los cuales se aplicarán los criterios de inclusión para la selección de los registros.

Una vez seleccionados los registros, estos serán categorizados en sujetos con hipertensión usuarios y no usuarios de los bloqueadores. De ser necesario se subcategorizará por género y si es diabético o no diabético. Posteriormente, se registró cada una de las variables estudiadas en el formato de recolección de información, véase en anexo 2.



ANALISIS ESTADISTICO.

La información obtenida de los registros de los expedientes será registrada en el formato de registro de la información. Estos datos serán concentrados en una base de datos realizada en microsoft excel 2021 versión 18.0 y posteriormente se realizará la migración de esta para su análisis en el programa SPSS version 28.0.

Las variables cualitativas relacionadas con las somatometría y grupos se representarán en frecuencias absolutas y relativas. Las variables independientes

cuantitativas se presentarán media y desviación estándar si tienen una distribución normal.

Para las variables continuas sin distribución normal, se emplearán medianas (cuartiles) para caracterizar la distribución.

Las comparaciones de las variables cualitativas se realizarán mediante la prueba de Chi cuadrada y en su caso la obtención de Odds ratio e índice de Phi.

Todas las comparaciones de variables cuantitativas entre los grupos de interés, al no ser mayor de dos grupos, y se cumplen las asunciones criterios de normalidad, se empleará comparación de medias entre dos grupos (t student).

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES.

Actividad	Junio	Julio	Agosto	Septiembre	Octubre	Noviembre	Diciembre	Enero 2024	Febrero 2024	Marzo 2024
Elaboración del protocolo										
Sometimiento del protocolo para autorización										
Recolección de datos										
Análisis de resultados										

Elabora ción del reporte final de la investigación											
---	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

ASPECTOS BIOETICOS Y DE BIOSEGURIDAD.

La presente investigación se trata de una investigación sin riesgo, pues todos los datos se obtendrán de los expedientes clínicos. Sin embargo, se apegará a la normatividad internacional, nacional e institucional sobre investigación.

Esta investigación no afecta a los seres humanos en estudio y se ajusta a las normas éticas internacionales, a la Ley General de Salud, en su artículo 17, en materia de investigación en seres humanos y a la declaración de Helsinki con modificación en Tokio, en 1983.

Se cumplirá con las pautas especificadas asegurando el control y calidad de los datos. No se manipulará ningún dato que arroje la investigación para ningún propósito ajeno a la investigación en cualquier momento de esta. No se publicarán de ninguna forma los datos personales de los pacientes extraídos de los expedientes clínicos.

RELEVANCIA Y EXPECTATIVAS.

El presente estudio espera conocer la asociación entre el tratamiento con bloqueadores del SRAA, y la disminución en los niveles de colesterol LDL, triglicéridos, y niveles de glucosa plasmática en ayuno, junto con elevación de los niveles de colesterol HDL. Lo anterior con la finalidad de mejorar la atención de nuestros pacientes ofrecer un tratamiento más integral de sus patologías y una disminución del riesgo cardiovascular. Asimismo, se espera la obtención del grado académico de la especialidad de medicina interna.

RECURSOS DISPONIBLES.

- 1.- Expedientes clínicos
- 2.- Computadora con acceso a base de datos y programas de estadística.
- 3.- El Dr. Alam Josué Sanchez Aguilar, será la investigadora principal, realizará el protocolo de estudio, la recolección de datos, así como participará en la elaboración del reporte final de la investigación.
- 4.- El Dr. Rogelio Zapata Arenas será el tutor de tesis, realizará el análisis estadístico de los datos, así como participará en la elaboración del reporte final de la investigación.

RECURSOS NECESARIOS.

Se utilizarán los recursos humanos y materiales ya existentes en el Hospital; no se solicitarán recursos financieros extras.

RESULTADOS.

Se incluyeron 1031 pacientes, 526 (51%) fueron del sexo femenino y 505 (49%) del sexo masculino; al tratarse de un hospital de referencia nacional que recibe pacientes de todos los estados de la República, siendo la Ciudad de México el lugar de residencia de mayor frecuencia con 465 pacientes (45%), seguido del Estado de México con 233 pacientes (22.5%), con respecto al estado civil predominante 348 (34%) eran solteros, seguidos por 316 pacientes (31%) que eran casados. Las dos comorbilidades analizadas fueron diabetes mellitus tipo 2 la cual padecían 335 pacientes (32%), se constató que 230 pacientes (22%) no padecían diabetes mellitus tipo 2, sin embargo, durante el estudio no se documentó si se padecía o no diabetes mellitus tipo 2 en 466 pacientes (46%). Del total de pacientes analizados 707 pacientes (69%) padecían hipertensión arterial sistémica, y 320 pacientes (31%) no padecían dicha enfermedad. Del total de pacientes que se incluyeron y padecían hipertensión arterial sistémica 334 pacientes (47%) utilizaban

bloqueadores del sistema renina angiotensina aldosterona como tratamiento médico, 324 pacientes (46%) utilizaban otro tipo de antihipertensivo como tratamiento médico, y 49 pacientes (7%) no seguían tratamiento médico. De los pacientes que utilizaban bloqueadores del sistema renina angiotensina aldosterona como tratamiento de la hipertensión arterial sistémica, 161 (48%) eran del sexo femenino y 173 (52%) del sexo masculino.

En el grupo de sujetos hipertensos observamos que las medias de colesterol, triglicéridos, fueron mayores en aquellos pacientes usuarios de bloqueadores del sistema renina angiotensina aldosterona, en comparación con los sujetos hipertensos no usuarios de bloqueadores del sistema renina angiotensina aldosterona, en ambos casos alcanzando significancia estadística. A su vez, los pacientes hipertensos usuarios de bloqueadores del sistema renina angiotensina aldosterona presentaban niveles mayores de glucosa sérica y hemoglobina glicosilada en comparación con sujetos no usuarios de bloqueadores del sistema renina angiotensina aldosterona como se puede apreciar en la tabla 1.

TABLA 1

Grupo 1 pacientes hipertensos				
Variable	Uso de BSRAA	Media	DS	Tamaño de efecto
Colesterol total	No BSRAA	169.64	53.67	0.015
	SI BSRAA	176.64	88.16	
Triglicéridos	No BSRAA	169.79	108.53	0.027
	SI BSRAA	225.59	377.98	
Colesterol HDL	No BSRAA	39.44	17.35	0.652
	SI BSRAA	36.54	15.29	
Colesterol LDL	No BSRAA	88.17	40.26	0.785
	SI BSRAA	87.35	37.46	
Glucosa	No BSRAA	133.38	73.02	<0.001
	SI BSRAA	168.48	1611.14	
HB _{1ac}	No BSRAA	6.7	53.41	0.165
	SI BSRAA	7.24	3.97	

En el grupo de sujetos hipertensos y diabéticos, se observó, que la media de la concentración de colesterol, triglicéridos, HDL y LDL eran mayores en sujetos usuarios de bloqueadores del sistema renina angiotensina aldosterona en comparación con los sujetos

no usuarios de bloqueadores del sistema renina angiotensina aldosterona, pero, sin observarse significancia estadística; con respecto a la glucosa sérica, los usuarios de bloqueadores del sistema renina angiotensina aldosterona tenían una media mayor que las de los sujetos no usuarios de bloqueadores del sistema renina angiotensina aldosterona ($p < 0.001$), como se puede apreciar en la tabla 2.

TABLA 2

Grupo 2 pacientes hipertensos y diabéticos				
Variable	Uso de BSRAA	Media	DS	Tamaño de efecto
Colesterol total	No BSRAA	143.75	52.15	0.401
	SI BSRAA	177.90	80.93	
Triglicéridos	No BSRAA	134.07	64.12	0.523
	SI BSRAA	232.57	427.53	
Colesterol HDL	No BSRAA	33.29	17.31	0.555
	SI BSRAA	40.22	18.51	
Colesterol LDL	No BSRAA	81.38	43.19	0.749
	SI BSRAA	87.24	42.09	
Glucosa	No BSRAA	108.84	37.90	<0.001
	SI BSRAA	170.95	108.73	

DISCUSIÓN.

El presente estudio realizó un análisis del perfil de lípidos y glucosa en ayuno en pacientes hipertensos sin diabetes y pacientes hipertensos con diabetes usuarios de fármacos bloqueadores del sistema renina angiotensina aldosterona.

En nuestro estudio encontramos que las medias estadísticas de colesterol y triglicéridos fueron superiores en los sujetos usuarios de bloqueadores del sistema renina angiotensina aldosterona tanto en el grupo de pacientes hipertensos como en el grupo de pacientes hipertensos con diabetes, datos que contrastan a lo encontrado por Vanitha et. al. quien reportó que el telmisartán reduce en un 27% ($p < 0.01$) los niveles de triglicéridos, y en un 16% ($p < 0.01$) los niveles de colesterol total, esta reducción fue atribuida a que el telmisartán es un bloqueador de los receptores de angiotensina con acción agonista parcial de receptor de peroxisoma proliferador activado gamma (PPAR γ), en un estudio similar Derosa et. al. demostró

que el telmisartán redujo significativamente el colesterol ($p < 0.01$), LDL ($p < 0.01$) y triglicéridos ($p < 0.05$); esta diferencia pudiera atribuirse a que en nuestro estudio se realizaron las comparaciones considerando bloqueadores del sistema renina angiotensina aldosterona en un conjunto tanto IECA como ARA2 y no por separado como si lo hicieron en el estudio previamente citado. En dicho estudio se reportó además disminución de LDL en un 22% ($p < 0.01$) y aumento de HDL en 14% ($p < 0.01$) mientras que en nuestro estudio no observamos diferencia en LDL ni HDL entre usuarios de bloqueadores del sistema renina angiotensina aldosterona y otros antihipertensivos.

Observamos que el grupo de pacientes hipertensos con diabetes usuarios de bloqueadores del sistema renina angiotensina aldosterona presentaron cifras más elevadas de glucosa en ayuno lo cual alcanzaba diferencia estadísticamente significativa ($p < 0.001$) y cifras de hemoglobina glucosilada mayores con $p = 165$, datos que difieren a lo reportado por Derosa et. al. quien no encontró diferencias significativas en glucosa en ayuno ni en hemoglobina glucosilada en pacientes usuarios de telmisartán comparado con el placebo; Derosa et. al. demostraron que los inhibidores de la ECA, además de proporcionar un control eficaz de la presión arterial, no tienen efecto negativo sobre la glucemia o la sensibilidad a la insulina, además de que el telmisartán al tener actividad agonista sobre PPAR γ y puede proporcionar beneficios adicionales en el tratamiento de la diabetes tipo 2. Los datos obtenidos en nuestro estudio podemos atribuirlos al poco tiempo de seguimiento, a la población reducida de pacientes incluidos en el grupo de pacientes hipertensos con diabetes y sobre todo a que nuestro estudio es retrospectivo y no pudimos realizar mediciones en el tiempo.

Los datos obtenidos en nuestra investigación tuvieron como limitantes ser un estudio retrospectivo, por lo que las asociaciones que observamos no pueden relacionarse directamente con el uso o no de los bloqueadores del sistema renina angiotensina aldosterona, además de que el tiempo de seguimiento de los pacientes fue reducido.

Los participantes de esta investigación proponemos el desarrollo de un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado por placebo, en el que comparemos el impacto en el perfil de lípidos de pacientes usuarios de IECA, ARA2 por separado, creando subgrupos de telmisartán, losartán, enalapril, captopril, por mencionar algunos. En la investigación que proponemos controlaremos cada intervención de manera directa y realizaremos mediciones en el tiempo, con lo cual aseguraremos mayor confiabilidad en los datos obtenidos.

CONCLUSIÓN.

Observamos que existe aumento de los niveles de colesterol y triglicéridos en pacientes hipertensos que reciben tratamiento con bloqueadores del sistema renina angiotensina aldosterona, dichos resultados alcanzaron diferencias significativas lo que pudiera sugerir que el uso de bloqueadores del sistema renina angiotensina aldosterona es perjudicial en el perfil de lípidos de estos pacientes. De igual forma en la glucosa sérica y hemoglobina glucosilada las cuales fueron mayores en sujetos que emplearon bloqueadores del sistema renina angiotensina aldosterona.

REFERENCIAS

1. Epstein M, Kovesdy CP, Clase CM, Sood MM, Pecoits-Filho R. Aldosterone, Mineralocorticoid Receptor Activation, and CKD: A Review of Evolving Treatment Paradigms. *Am J Kidney Dis.* 2022 Nov;80(5):658–66.
2. Ambinathan JPN, Sridhar VS, Lytvyn Y, Lovblom LE, Liu H, Bjornstad P, et al. Relationships between inflammation, hemodynamic function and RAAS in longstanding type 1 diabetes and diabetic kidney disease. *J Diabetes Complications.* 2021 May;35(5):107880.
3. Tyfoxyliou E, Voulgaris N, Gravvanis C, Vlachou S, Markou A, Papanastasiou L, et al. High Prevalence of Primary Aldosteronism in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and Hypertension. *Biomedicines.* 2022 Sep;10(9).
4. Lin YF, Peng KY, Chang CH, Hu YH, Wu VC, Chung SD. Changes in glucose metabolism after adrenalectomy or treatment with a mineralocorticoid receptor antagonist for primary aldosteronism. *Endocrinology and Metabolism.* 2020;35(4):838–46.
5. Wang G, Chen Y, Li L, Tang W, Wright JM. First-line renin-angiotensin system inhibitors vs. other first-line antihypertensive drug classes in hypertensive patients with type 2 diabetes mellitus. *J Hum Hypertens.* 2018 Jul;32(7):494–506.
6. Simonetti RG, Perricone G, Robbins HL, Battula NR, Weickert MO, Sutton R, et al. Portosystemic shunts versus endoscopic intervention with or without medical treatment for prevention of rebleeding in people with cirrhosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020 Oct;10(10):CD000553.
7. Verdalles U, Goicoechea M, García de Vinuesa S, Torres E, Hernández A, Verde E, et al. Progresión de la enfermedad renal crónica en pacientes con hipertensión resistente sometidos a 2 estrategias terapéuticas: intensificación con diuréticos de asa vs. antagonistas de la aldosterona. *Nefrología.* 2020;40(1):65–73.
8. Ohira M, Abe K, Yamaguchi T, Onda H, Yamaoka S, Nakamura S, et al. Preoperative Plasma Aldosterone Predicts Complete Remission of Type 2 Diabetes after Bariatric Surgery. *Obes Facts.* 2022;15(3):373–83.
9. La Sala L, Tagliabue E, Vieira E, Pontiroli AE, Folli F. High plasma renin activity associates with obesity-related diabetes and arterial hypertension, and predicts persistent hypertension after bariatric surgery. *Cardiovasc Diabetol.* 2021;20(1):1–12.
10. Oberbach A, Schlichting N, Kullnick Y, Heinrich M, Lehmann S, Retschlag U, et al. Gastric mucosal devitalization improves blood pressure, renin and cardiovascular lipid deposition in a rat model of obesity. *Endosc Int Open.* 2019 Dec;7(12):E1605–15.
11. Thuzar M, Stowasser M. The mineralocorticoid receptor-an emerging player in metabolic syndrome? *J Hum Hypertens.* 2021 Feb;35(2):117–23.

12. Mkhize BC, Mosili P, Ngubane PS, Sibiyi NH, Khathi A. Diet-induced prediabetes: Effects on the activity of the renin-angiotensin-aldosterone system in selected organs. *J Diabetes Investig.* 2022 May;13(5):768–80.
 13. Ambinathan JPN, Sridhar VS, Lytvyn Y, Lovblom LE, Liu H, Bjornstad P, et al. Relationships between inflammation, hemodynamic function and RAAS in longstanding type 1 diabetes and diabetic kidney disease. *J Diabetes Complications.* 2021;35(5):107880.
 14. Buglioni A, Cannone V, Cataliotti A, Jeson Sangaralingham S, Heublein DM, Scott CG, et al. Circulating aldosterone and natriuretic peptides in the general community relationship to cardiorenal and metabolic disease. *Hypertension.* 2015;65(1):45–53.
 15. Joseph JJ, Zhou X, Zilbermint M, Stratakis CA, Faucz FR, Lodish MB, et al. The Association of ARMC5 with the Renin-Angiotensin-Aldosterone System, Blood Pressure, and Glycemia in African Americans. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.* 2020;105(8):2625–33.
 16. Dudenbostel T, Ghazi L, Liu M, Li P, Oparil S, Calhoun DA. Body Mass Index Predicts 24-Hour Urinary Aldosterone Levels in Patients with Resistant Hypertension. *Hypertension.* 2016;68(4):995–1003.
 17. Siddiqui M, Judd EK, Zhang B, Dudenbostel T, Carey RM, Oparil S, et al. Masked Uncontrolled Hypertension Is Accompanied by Increased Out-of-Clinic Aldosterone Secretion. *Hypertension.* 2021;77(2):435–44.
 18. Manosroi W, Atthakomol P, Wattanawitawas P, Buranapin S. Differences in Glycemic Abnormalities Between Primary Aldosteronism and Essential Hypertension: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022;13(March).
 19. Then C, Ritzel K, Herder C, Then H, Sujana C, Heier M, et al. Association of renin and aldosterone with glucose metabolism in a Western European population: the KORA F4/FF4 study. *BMJ Open Diabetes Res Care.* 2022 Jan;10(1).
 20. Adler GK, Murray GR, Turcu AF, Nian H, Yu C, Solorzano CC, et al. Primary Aldosteronism Decreases Insulin Secretion and Increases Insulin Clearance in Humans. *Hypertension.* 2020 May;75(5):1251–9.
 21. Jin HM, Zhou DC, Gu HF, Qiao QY, Fu SK, Liu XL, et al. Antioxidant N-acetylcysteine protects pancreatic β -cells against aldosterone-induced oxidative stress and apoptosis in female db/db mice and insulin-producing MIN6 cells. *Endocrinology.* 2013 Nov;154(11):4068–77.
 22. Chiong JR, Miller AB. *Journal of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System (Including other peptidergic systems) Renin-angiotensin system antagonism and lipid-lowering therapy in cardiovascular risk management.* 2002.
 23. Shargorodsky M, Hass E, Boaz M, Gavish D, Zimlichman R. High dose treatment with angiotensin II receptor blocker in patients with hypertension: Differential effect of tissue protection versus blood pressure lowering. *Atherosclerosis.* 2008 Mar;197(1):303–10.
-

ANEXOS.

Anexo 1. Tabla de Variables

Variable	Definición	Tipo	Magnitud / Escala
Sexo	Fenotipo del paciente	Cualitativa nominal	Hombre/mujer
Grupo Diagnóstico	Categoría del grupo que pertenece según el uso o no de los BSRAA	Cualitativa nominal	Grupo usuario de BSRAA; Grupo no usuario de BSRAA
Tipo de fármaco BSRAA	Descripción del fármaco o fármacos antihipertensivos	Cualitativa nominal	1.inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) 2. antagonista de los receptores de angiotensina (ARA). 3. antagonista del receptores de mineralocorticoide (ARM) .
Tipo de fármaco no BSRAA	Uso de fármaco antihipertensivo no BSRAA	Cualitativa nominal	1.- Bloqueador de canal de calcio (BCC) 2.- Beta bloqueador (BB) 3.- Diuréticos (DIU)
IMC	índice de masa corporal	Cuantitativa continua	Sin unidad
Edad	Años de vida del sujeto	Cuantitativa continua	años
CC	Circunferencia de cintura	Cuantitativa continua	cm
PA	Presión arterial	Cuantitativa continua	mmHg

HDL	Niveles de colesterol de alta densidad serico	Cuantitativa continua	mg/dL
LDL	Niveles Colesterol de baja densidad sérico	Cuantitativa continua	mg/dL
TGL	Niveles de Triglicéridos sérico	Cuantitativa continua	mg/dl
GA	Niveles Glucosa en ayuno Sérico	Cuantitativa continua	mg/dl

Anexo 2. Criterios diagnósticos.

Diagnóstico de hipertensión arterial sistémica según guía AHA 2017		
Presión arterial sistólica	>130 mm Hg	Media de 2 o más lecturas en 2 o más ocasiones
Presión arterial diastólica	>80 mm Hg	Media de 2 o más lecturas en 2 o más ocasiones

Diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 según guía ADA 2023	
Glucosa plasmática en ayuno	>126 mg/dL en ayuno de 8 horas
Hemoglobina glucosilada	>6.5%
Prueba oral de tolerancia a la glucosa	Glucosa plasmática de 2 h > 200 mg/dL
Glucosa plasmática aleatoria	>200 mg/dL más síntomas clásicos de hiperglucemia (Poliuria, Polidipsia y Polifagia) o crisis hiperglucémica

Anexo 3 Formato de recolección de información.

Protocolo: Efecto del uso de medicamentos bloqueadores del sistema renina-angiotensina-aldosterona sobre marcadores de control metabólico en sujetos hipertensos.

Instrucciones: Llenar formato completando la información solicitada, escriba en la línea la respuesta solicitada.

Ficha de identificación:

ECU:_____ Folio:_____ Sexo:_____

Edad:_____ IMC:_____

Grupo diagnóstico: 1.- Hipertenso 2.- Hipertenso y diabético

Uso de fármacos antihipertensivos BSRAA: 1.- Si 2.- No

Tipo de fármaco BSRAA: 1.- IECA 2.- ARA 3.- ARM

Tipo de fármaco no BRSAA: 1.- BCC 2.- BB 3.- DIU

Terapia hipolipemiente: 1.-Si 2.- No

IMC:_____ CC:_____

HDL:_____ LDL:_____

TAG:_____ PA:_____

GA:_____ CT:_____