

UNIVERSIDAD NACIONAL DE TUMBES
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
ESCUELA ACADÉMICO PROFESIONAL DE ENFERMERIA



El uso clínico de losartán e hidroclorotiazida en el manejo de la hipertensión arterial en pacientes con nefropatía diabética

Trabajo Académico

Para optar el Título de Segunda Especialidad Profesional en Derecho Farmacéutico y Asuntos Regulatorios

Autor:

Karina del Carmen Pascacio Cruz

Lima – Perú

2019

UNIVERSIDAD NACIONAL DE TUMBES
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
ESCUELA ACADÉMICO PROFESIONAL DE ENFERMERÍA



El uso clínico de losartán e hidroclorotiazida en el manejo de la hipertensión arterial en pacientes con nefropatía diabética

Trabajo Académico aprobado en forma y estilo por:

Mg. José Miguel Silva Rodríguez (presidente)

Dra. Ana María Javier Alva (miembro)

Dr. Andy Kid Figueroa Cardenas (miembro)

Lima – Perú

2019

UNIVERSIDAD NACIONAL DE TUMBES
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
ESCUELA ACADEMICO PROFESIONAL DE ENFERMERIA



El uso clínico de losartán e hidroclorotiazida en el manejo de la hipertensión arterial en pacientes con nefropatía diabética

Los suscritos declaramos que el trabajo académico es original en su contenido

Karina del Carmen Pascacio Cruz (Autor)

Mg. Edinson Alberto Aleman Madrid (Asesor)

Lima – Perú

2019



UNIVERSIDAD NACIONAL DE TUMBES
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
ESCUELA ACADÉMICO PROFESIONAL DE ENFERMERIA
PROGRAMA DE SEGUNDA ESPECIALIDAD

ACTA DE SUSTENTACION DE TRABAJO ACADEMICO

LIMA, a dieciocho días del mes de enero del año dos mil veinte, se reunieron en el ambiente del CIEP en Santa Eduvijas 486 - Cercado Lima integrantes del Jurado Evaluador designados según el convenio celebrado entre la Universidad Nacional de Tumbes y el Consejo Intersectorial para la Educación Peruana, a las coordinadores de programa representantes de la Universidad Nacional de Tumbes el Mg. José Miguel Silva Rodríguez, un docente del programa la Dra. Ana María Javier Alva y un representante del “Consejo Intersectorial para la Educación Peruana el Dr. Andy Kid Figueroa Cárdenas, con el objeto de evaluar el trabajo académico de tipo monografía de dominado **“El uso clínico e hidroclorotiazida en el manejo de la hipertensión arterial en pacientes con nefropatía diabética”** para optar el Título de Segunda Especialidad Profesional en Derecho Farmacéutico y Asuntos Regulatorios al señora (o). **PASCASIO CRUZ KARINA DEL CARMEN**

A las 10 diez horas, y de acuerdo a lo estipulado por el reglamento respectivo el presidente del jurado dio por iniciado el acto académico. Luego de la exposición del trabajo la formulación de las preguntas y la deliberación del jurado se declararon aprobado con el calificativo de 15.

Por tanto, **PASCASIO CRUZ KARINA DEL CARMEN, queda** apta (o) para que el Consejo Universitario de la Universidad Nacional de Tumbes, le expida del Título de Segunda Especialidad Profesional en Derecho Farmacéutico y Asuntos Regulatorios.

Siendo las trece horas, el presidente del jurado dio por concluido el presente acto académico para mayor constancia de lo actuado firmaron en señal de conformidad los integrantes del jurado

Mg JOSE MIGUEL SILVA RODRIGUEZ

Presidente del jurado

Dra. LUZ JAVIER ALVA

Secretaria del Jurado

Dr. ANDY KID FIGUEROA CARDENAS

Vocal del Jurado

Karina del Carmen Pascacio Cruz

El uso clínico de losartán e hidroclorotiazida en el manejo de la hipertensión arterial en pacientes con nefropatía diabética

📅 2025

Detalles del documento

Identificador de la entrega

trn:oid::3117:487957283

Fecha de entrega

28 ago 2025, 9:25 GMT-5

Fecha de descarga

28 ago 2025, 9:40 GMT-5

Nombre del archivo

TRABAJO ACADEMICO- PASCASIO.docx

Tamaño del archivo

2.0 MB

53 páginas

9786 palabras

56.447 caracteres

Mg. Edinson Alberto Aleman
DNI N° 40704918
Cod,ORCID N°0000-0002-9493-655x



Página 1 de 57 - Portada

Identificador de la entrega trn:oid::3117:487957283




14% Similitud general

El total combinado de todas las coincidencias, incluidas las fuentes superpuestas, para ca...

Filtrado desde el informe

- ▶ Bibliografía
- ▶ Texto citado
- ▶ Coincidencias menores (menos de 15 palabras)

Fuentes principales

- 7%  Fuentes de Internet
- 1%  Publicaciones
- 9%  Trabajos entregados (trabajos del estudiante)



Mg. Edinson Alberto Aleman
DNI N° 40704918
Cod.ORCID N°0000-0002-9493-655x

Marcas de integridad

N.º de alertas de integridad para revisión

Los algoritmos de nuestro sistema analizan un documento en profundidad para buscar inconsistencias que permitirían distinguirlo de una entrega normal. Si advertimos algo extraño, lo marcamos como una alerta para que pueda revisarlo.

Una marca de alerta no es necesariamente un indicador de problemas. Sin embargo, recomendamos que preste atención y la revise.

Fuentes principales

- 7% Fuentes de Internet
- 1% Publicaciones
- 9% Trabajos entregados (trabajos del estudiante)

Fuentes principales

Las fuentes con el mayor número de coincidencias dentro de la entrega. Las fuentes superpuestas no se mostrarán.

1	Trabajos del estudiante Universidad Wiener on 2020-07-08	6%
2	Internet repositorio.untumbes.edu.pe	4%
3	Internet core.ac.uk	<1%
4	Trabajos del estudiante UISEK on 2024-12-15	<1%
5	Internet bdigital.ces.edu.co:8080	<1%
6	Internet repositorio.ucsm.edu.pe	<1%
7	Internet docs.bvsalud.org	<1%
8	Internet ichgcp.net	<1%
9	Trabajos del estudiante Universidad TecMilenio on 2024-11-27	<1%
10	Internet cochranelibrary-wiley.com	<1%
11	Internet diposit.ub.edu	<1%

Mg. Edinson Alberto Aleman
DNI N° 40704918
Cod_ORCID N°0000-0002-9493-655x

12	Internet	www.medigraphic.com	<1%
13	Internet	www.samfyc.es	<1%
14	Internet	academic.oup.com	<1%
15	Internet	conecta.msd.com.mx	<1%
16	Trabajos del estudiante	ucr on 2024-04-19	<1%



Mg. Edinson Alberto Aleman
DNI N° 40704918
Cod. ORCID N°0000-0002-9493-655x

DEDICATORIA

Con todo mi corazón, dedico este logro, en primer lugar, a Dios, quien ilumina mi camino y guía cada paso de mi vida, en segundo lugar, a mi amada familia y tercer lugar a mi compañero del presente que es el pilar fundamental para alcanzar mis metas

AGRADECIMIENTOS

*Expreso mi mas sincero agradecimiento a mis docentes,
quienes sembraron en mi mente y corazón el deseo de
continuar aprendiendo, estudiando con pasión hasta el final
de mi propósito*

INDICE

RESUMEN.....	xiii
Introducción.....	xv
CAPÍTULO I. Mecanismos fisiopatológicos de la hipertensión arterial y su vínculo con la nefropatía diabética.....	22
1.1 Fisiología del sistema vascular.....	22
1.2 Mecanismos reguladores de la presión sanguínea	24
1.3 La relación del eje hipertensivo en el desarrollo de la hipertensión.....	25
1.4 Nefropatía diabética	28
CAPÍTULO II. Hidroclorotiazida: Revisión farmacológica y clínica	32
2.1 Diuréticos tiazídicos.....	32
2.2 Hidroclorotiazida (HCTZ).....	33
2.3 Revisión bibliográfica de Hidroclorotiazida (HCTZ)	37
CAPÍTULO III. Losartán: Revisión clínica y farmacológica.....	40
3.1 Antagonistas del receptor de la angiotensina II (ARA II)	40
3.2 Losartán.....	40
3.3 Revisión bibliográfica de Losartán	43
CONCLUSIONES.....	46
RECOMENDACIONES.....	47
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	48

RESUMEN

Este estudio tiene como finalidad analizar el papel del antagonista de los receptores de angiotensina II (ARA II), losartán, en pacientes hipertensos con diabetes tipo 2, resaltando su efecto nefroprotector. Se empleó una metodología basada en la revisión de literatura científica para evaluar la eficacia clínica de este fármaco, así como la de la hidroclorotiazida, ampliamente utilizada como opción terapéutica inicial para la hipertensión arterial (HTA). La nefropatía diabética se caracteriza por la presencia persistente de albuminuria, hipertensión arterial y deterioro progresivo de la tasa de filtración glomerular. El propósito principal fue determinar la efectividad del losartán en la protección renal de pacientes con esta patología.

Palabras clave: Hipertensión arterial - hidroclorotiazida y losartán - nefropatía diabética.

ABSTRAC

The purpose of this study was to analyze the role of the angiotensin II receptor antagonist (ARB), losartan, in hypertensive patients with type 2 diabetes, highlighting its nephroprotective effect. A methodology based on a review of the scientific literature was used to evaluate the clinical efficacy of this drug, as well as that of hydrochlorothiazide, a widely used initial therapeutic option for arterial hypertension (AH). Diabetic nephropathy is characterized by the persistent presence of albuminuria, arterial hypertension, and progressive deterioration of the glomerular filtration rate. The primary objective was to determine the effectiveness of losartan in renal protection in patients with this condition.

Keywords: Hypertension - hydrochlorothiazide and losartan - diabetic nephropathy.

INTRODUCCIÓN

La hipertensión arterial es una condición crónica caracterizada por el aumento sostenido de la presión que ejerce la sangre contra las paredes de las arterias. Este trastorno puede pasar desapercibido durante años debido a la ausencia de síntomas evidentes, lo que la convierte en un factor de riesgo silencioso para enfermedades cardiovasculares, accidentes cerebrovasculares e insuficiencia renal. Sus causas pueden ser múltiples, incluyendo predisposición genética, malos hábitos alimenticios, sedentarismo y estrés. Un diagnóstico oportuno, acompañado de cambios en el estilo de vida y tratamiento médico adecuado, es fundamental para controlar la presión arterial y prevenir complicaciones asociadas a esta afección (1).

La HTA es una causa de morbilidad y mortalidad de forma global. De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud, aproximadamente 7.5 millones de personas fallecen anualmente por esta condición, lo que representa el 12.8% del total de muertes en el mundo. En muchos casos, la HTA desencadena complicaciones cardiovasculares, insuficiencia renal, retinopatía y otros trastornos que afectan la calidad de vida de los pacientes (1).

La hipertensión arterial se encuentra entre las enfermedades más frecuentes en la AP de salud y representa los principales factores de riesgo para infarto de miocardio, accidentes cerebrovasculares (ACV) y fallo renal, además de incrementar significativamente la posibilidad de fallecimiento si no se diagnostica oportunamente y no se aplica un tratamiento adecuado junto con la correcta adherencia del paciente. Por un lado, los pacientes buscan la seguridad de que el tratamiento prescrito por el médico sea eficaz y que los medicamentos que consumen diariamente para la hipertensión mitiguen los efectos de la enfermedad.

Por otro lado, los profesionales de salud requieren acceso constante a bibliografía actualizada que les permita profundizar en el conocimiento de esta patología y seleccionar los tratamientos más efectivos para los individuos (2).

La HTA es ampliamente conocida para desarrollarse patologías cardíaca. Su prevalencia se estima en aproximadamente un 20% en la población mayor de 18 años, con un incremento progresivo conforme avanza la edad, llegando a cifras aún más elevadas en individuos > de 65 años (3).

Actualmente, alrededor de 366 millones de personas en todo el mundo padecen diabetes, y se estima que este número aumentará a 552 millones para el año 2030. Las complicaciones vasculares asociadas a esta patología, tanto a nivel macrovascular (enfermedades coronarias, cerebrovasculares o vasculares periféricas) como a nivel microvascular (retinopatía, nefropatía y neuropatía), representan un desafío significativo. En particular, las complicaciones macrovasculares son causa de mortalidad en individuos con DMII. Por esta razón, muchas terapias están dirigidas a disminuir el riesgo de eventos cardíacos en este grupo de individuos (4).

El manejo farmacológico de la hipertensión arterial (HTA) ha evidenciado su efectividad a lo largo del tiempo, logrando una significativa reducción en la morbimortalidad de personas con presión arterial elevada de manera patológica, independientemente de su grupo etario, género o etnia. Este tratamiento ha permitido disminuir de forma notable los riesgos de eventos coronarios, insuficiencia cardíaca congestiva (ICC), accidentes cerebrovasculares (ACV), daño renal y la progresión de la HTA en los individuos (5).

Los beneficios del tx farmacológico para la hipertensión arterial (HTA) en la reducción de la morbilidad y mortalidad cardiovascular han sido claramente evidenciados a través de múltiples estudios clínicos aleatorios comparados con placebo, cuyos resultados han sido recopilados y analizados mediante meta-análisis. No obstante, resulta esencial realizar una evaluación individualizada para determinar si los planes de tratamiento propuestos para cada paciente justifican la relación entre beneficios y riesgos (6).

Los bloqueadores del sistema renina-angiotensina-aldosterona son ampliamente utilizados en individuos con HTA y DM, con el objetivo de prevenir el daño vascular asociado a estas condiciones (7).

La HTA es un factor de riesgo significativo para desarrollo de diabetes mellitus y las complicaciones asociadas, como insuficiencia cardíaca, insuficiencia renal y aumento de la resistencia arterial periférica. Además, la HTA se encuentra entre las principales causas de hospitalización, lo que refuerza su clasificación como una amenaza destacada para la salud pública y un desafío económico. Cuando la HTA se combina con la DMII, aumenta notablemente la morbimortalidad cardiovascular y se apresura el avance de la nefropatía diabética a la insuficiencia renal terminal. Esto implica costos de tratamiento extremadamente elevados, como la necesidad de diálisis continua o incluso trasplantes renales, lo que genera una carga económica considerable (8).

El tratamiento farmacológico ha demostrado ser efectivo en la reducción de la morbimortalidad asociada a esta patología. Dentro de las alternativas terapéuticas más empleadas se incluyen los inhibidores de la enzima convertidora de IECA, los antagonistas del receptor ARA II, los bloqueadores de los canales de calcio y los diuréticos tiazídicos. En especial, el losartán ha sido objeto de múltiples investigaciones debido a su efecto protector sobre la función renal en pacientes diabéticos que presentan hipertensión (9).

Resulta fundamental determinar el impacto de los tratamientos antihipertensivos en el avance de la patología renal. Esta investigación busca analizar la efectividad del losartán y la hidroclorotiazida en la prevención del daño renal en individuos con nefropatía diabética. (4).

Los antagonistas (ARA II) actúan impidiendo de manera clara y sumamente selectiva los receptores AT1 de la angiotensina II, además de inhibir las reacciones adversas mediadas por esta molécula. Este mecanismo de acción neutraliza los efectos de la angiotensina II generada a través de las vías enzimáticas, sin intervenir en la degradación de las quininas, lo cual evita el incremento en sus niveles sanguíneos (10).

La bradicinina, un péptido presente en el sistema cardiovascular con propiedades vasodilatadoras, se ha vinculado a reacciones adversas como la tos seca, lo cual restringe el uso de los inhibidores de la enzima convertidora de (IECA) en un 5-20% de los casos. Sin embargo, esta reacción adversa no está presente en el uso de los antagonistas (ARA II) (11).

Los antagonistas (ARA II) están autorizados para el tx de la HTA. Entre ellos, el antihipertensivo losartán ha sido aprobado para el manejo de la nefropatía diabética y la prevención de accidentes cerebrovasculares. Su eficacia en el control de la presión arterial es comparable a la de los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y otros antihipertensivos comprobados, ofreciendo además un perfil de efectos secundarios favorable (12).

Los diuréticos tiazídicos, como la clortalidona en dosis de 12.5-50 mg/día y la hidroclorotiazida en dosis de 12.5-50 mg/día, son considerados los medicamentos antihipertensivos de primera línea para pacientes con hipertensión arterial (HTA). Esto se debe a sus beneficios ampliamente respaldados por la investigación clínica y la experiencia médica.

Estos fármacos han demostrado reducir de manera significativa la morbimortalidad, los accidentes cerebrovasculares (ACV) y otras complicaciones cardiovasculares adversas en comparación con un placebo (13).

1. **Justificación**

El objetivo de esta monografía es explorar en detalle el uso, la farmacología, las indicaciones terapéuticas, las dosis recomendadas y los posibles efectos secundarios del losartán y la hidroclorotiazida, dos fármacos de uso frecuente en el tratamiento de la HTA. Si bien su alta rotación refleja su aceptación, también se presentan desafíos relacionados con su dispensación, como la venta sin receta médica o la recomendación por parte de farmacéuticos o técnicos, lo que puede generar riesgos.

Una problemática común entre los pacientes es la interrupción del tratamiento debido a la percepción de que los medicamentos no generan los efectos esperados, lo que conlleva complicaciones graves, incluida la muerte. Por ello, la farmacovigilancia juega un papel crucial, informando a los pacientes sobre el uso adecuado de los medicamentos, los beneficios que ofrecen, las consecuencias de no tratar la hipertensión y la importancia de reportar reacciones adversas al médico. Esto permite ajustes en la dosis o el cambio del medicamento, así como la corrección de interacciones farmacológicas.

El enfoque de este trabajo se centra en como el uso clínico con el manejo de los medicamentos como losartán y hidroclorotiazida, pueden mejorar el consumo y su administración, previniendo reacciones adversas, especialmente en individuos > de 65 años que enfrentan dificultades para leer las indicaciones o comprender la manera correcta de utilizarlos debido a la falta de información. Este análisis busca optimizar la seguridad y eficacia en el tratamiento de la hipertensión.

2. **Formulación del problema**

Basándonos en los antecedentes presentados, surge la siguiente interrogante:

- ¿Cuáles son las propiedades fundamentales de los antihipertensivos hidroclorotiazida y losartán, y cómo influyen en la nefropatía diabética?

3. **Objetivos**

3.1 **Objetivo general**

- Evaluar las características farmacológicas y clínicas de la hidroclorotiazida y el Losartán en pacientes con nefropatía diabética.

3.2 **Objetivos específicos**

- Revisar la fisiopatología de la hipertensión arterial y su relación con la nefropatía diabética.
- Analizar las propiedades terapéuticas y efectos adversos de la hidroclorotiazida.
- Evaluar el impacto clínico del losartán en la función renal de pacientes diabéticos.

4. **Materiales y Métodos**

Para llevar a cabo este estudio, se realizó una investigación exhaustiva en bases de datos científicas y literatura especializada en farmacología. Se incluyeron publicaciones de revistas indexadas y ensayos clínicos aleatorizados que evaluaron los efectos del losartán y la hidroclorotiazida en el control de la presión arterial y el funcionamiento renal.

Se incluyeron investigaciones clave sobre la farmacología de los dos medicamentos, analizando sus mecanismos de acción, indicaciones, contraindicaciones y su efectividad en comparación con otros antihipertensivos. Asimismo, se tomaron en cuenta estudios que exploraron la conexión entre la hipertensión arterial y el avance de la nefropatía diabética.

Capítulo I. Mecanismos fisiopatológicos de la hipertensión arterial y su vínculo con la nefropatía diabética

1.1 Fisiología del Sistema Vascular

El sistema vascular esencial en el mantenimiento de la homeostasis del organismo, siendo responsable del transporte de oxígeno, nutrientes, hormonas y productos de desecho a través del cuerpo. Está compuesto por una extensa red de que incluye arterias, arteriolas, capilares, vénulas y venas, los cuales actúan de manera coordinada para garantizar una circulación eficiente.

Son vasos de paredes gruesas y elásticas que soportan presiones elevadas, especialmente durante la contracción ventricular o sístole. A medida que las arterias se ramifican en arteriolas, estas regulan el flujo sanguíneo hacia los capilares mediante la contracción y relajación de su músculo liso, lo que también influye directamente en la presión arterial sistémica.

Los capilares, por su parte, representan el sitio de intercambio entre la sangre y los tejidos. Gracias a su estructura delgada y permeable, permiten el paso de gases, nutrientes y metabolitos. La velocidad del flujo en estos vasos es lenta, lo cual favorece el intercambio eficiente.

Las vénulas recogen la sangre desde los capilares y la conducen hacia las venas, que finalmente retornan la sangre al corazón. A diferencia de las arterias, las venas tienen paredes más delgadas y válvulas internas que evitan el retroceso del flujo sanguíneo, facilitando su retorno en contra de la gravedad, especialmente en las extremidades inferiores.

Desde el punto de vista fisiológico, el sistema vascular también participa en la regulación de la temperatura corporal, el equilibrio ácido-base y la distribución del volumen sanguíneo según las necesidades metabólicas del organismo.

Además, responde a señales hormonales y nerviosas para ajustar el tono vascular, lo que permite adaptar el flujo a diferentes órganos en diversas situaciones como el ejercicio, el estrés o el reposo.

En medición de la TA refleja la expulsión rítmica del flujo sanguíneo desde el ventrículo izquierdo hacia la aorta. Este valor aumenta durante la contracción del ventrículo izquierdo y disminuye en la diástole, cuando el corazón se relaja. Ambos procesos son determinantes de la presión del pulso cardíaco. Asimismo, la figura correspondiente (Figura 1) muestra una curva típica que representa las variaciones que ocurren en principal arterias del S. circulatorio (14).

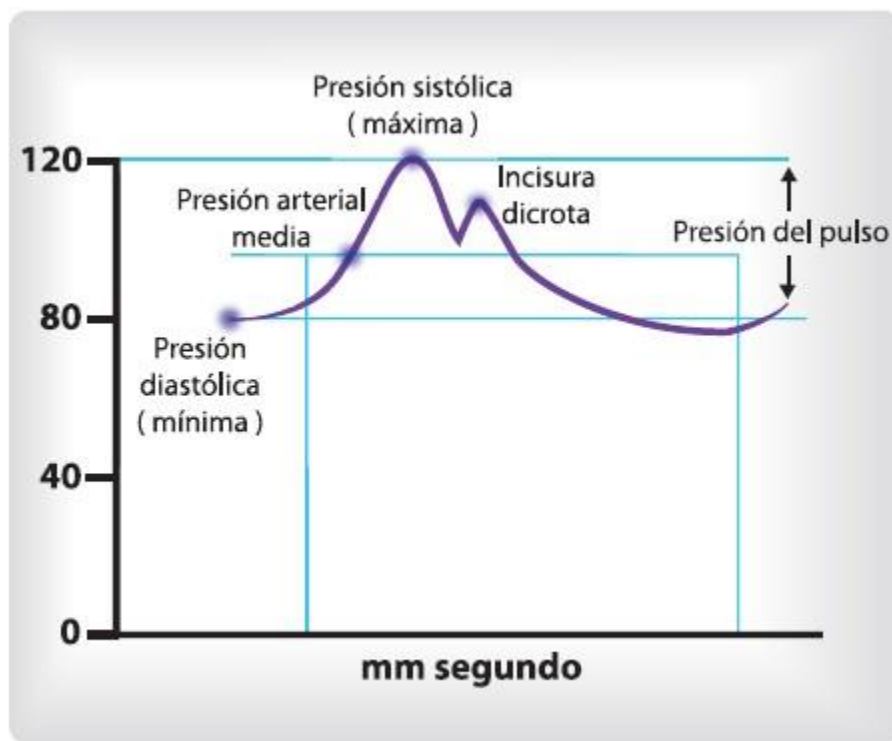


Figura 1: Representación gráfica de los datos de presión intraarterial en la arteria braquial

En individuos adultos con buen estado de salud y en condiciones fisiológicas normales, la presión arterial sistólica generalmente se mantiene por debajo de los 120 mm Hg, mientras que la presión diastólica se sitúa por debajo de los 80 mm Hg. La diferencia entre estos dos valores se denomina presión de pulso, la cual proporciona información sobre la elasticidad arterial y el volumen sistólico del corazón. Por otro lado, la PAM, que se ubica habitualmente entre 90 y 100 mm Hg, representa un valor integrado que refleja la presión promedio ejercida por la sangre sobre las paredes arteriales durante el ciclo cardíaco completo, es decir, en las fases de sístole y diástole. Este parámetro es fundamental para evaluar la perfusión de los órganos vitales, especialmente en contextos clínicos como el manejo de pacientes críticos o con enfermedades cardiovasculares. Además, tanto la presión de pulso como la PAM son indicadores útiles en la valoración del riesgo cardiovascular y en la toma de decisiones terapéuticas (15).

1.2 Mecanismos reguladores de la presión sanguínea

El sistema renina-angiotensina-aldosterona ha sido identificado como el principal regulador de las variaciones en la presión arterial. La renina, liberada por el aparato yuxtaglomerular en respuesta a una baja ingesta de sodio, disminución de la perfusión renal o suma de la actividad del SN simpático, cataliza la conversión del angiotensinógeno en angiotensina, que en su forma inicial no es metabólicamente activa. Posteriormente, la angiotensina se transforma en angiotensina II en los pulmones mediante la acción de la enzima ECA (17) (18) (14).

El sistema renina-angiotensina-aldosterona no es el único factor implicado en las variaciones de presión arterial. En individuos de ascendencia afroamericana, se observa una incidencia elevada de hipertensión arterial (HTA) así se tenga niveles bajos de renina, angiotensina II y aldosterona, lo que limita su respuesta a tratamientos que bloquean este sistema.

Teóricamente, estos pacientes podrían contar con un sistema local "epicrino" o "paracrino" renina-angiotensina, no circulatorio, ubicado en órganos como el riñón, el árbol arterial y el corazón, que podría estar regulando la presión arterial de manera localizada (19).

El incremento del gasto cardíaco conduce a un aumento del flujo sanguíneo en el lecho vascular, lo que activa el mecanismo de autorregulación de dicho lecho. Este mecanismo genera una vasoconstricción en las arteriolas para evitar que la presión excesiva llegue a capilares y comprometa la hemostasis celular (20).

1.3 La relación del eje hipertensivo en el desarrollo de la hipertensión arterial

La teoría propuesta por Guyton reúne los principales conocimientos sobre el origen de la hipertensión, basados en investigaciones realizadas tanto en animales como en humanos. Según esta teoría, los estudios de diversos especialistas respaldan la existencia de un eje hipertensivo. La aparición de la enfermedad hipertensiva solo se da cuando ocurren alteraciones en ciertas partes de la vasculatura, como las mostradas en la figura 2, o en el riñón. Además, se identifican varias anomalías en este eje hipertensivo que refuerzan la validez de los postulados de Guyton (18).

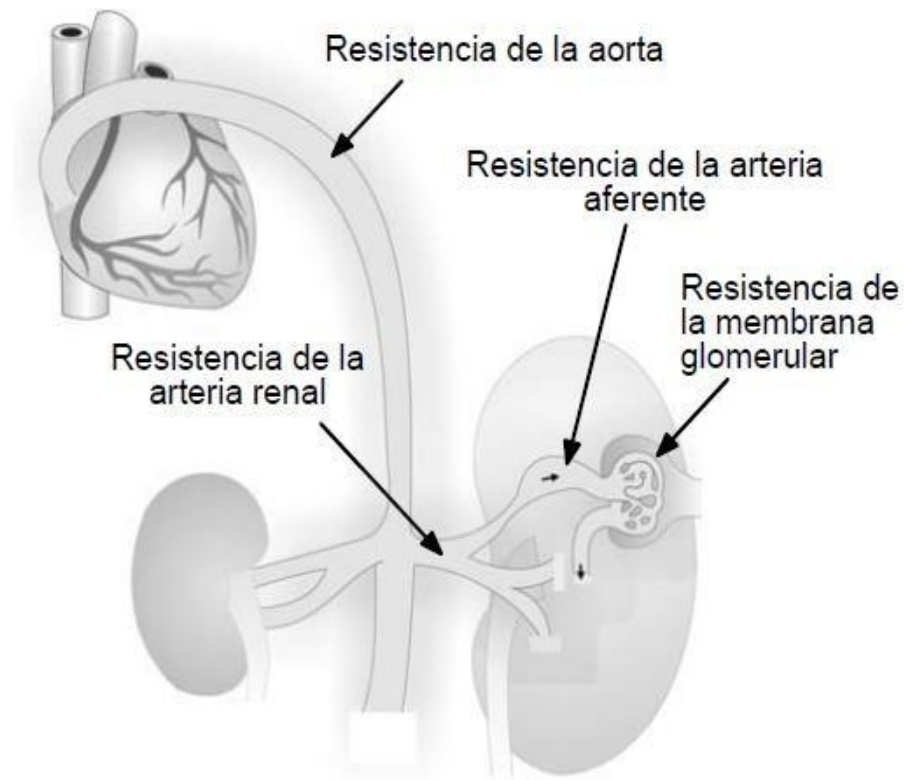


Figura 2: Eje de resistencia de la hipertensión. (21)

- ***La coartación de la aorta:***

Este fenómeno se presenta en la zona situada por encima de las arterias renales, donde se produce un incremento anómalo y sostenido de la presión arterial debido a una obstrucción parcial del flujo sanguíneo, como ocurre en casos de coartación aórtica. Como resultado, la sangre encuentra mayor resistencia para circular hacia las regiones inferiores del cuerpo, lo que ocasiona una hipertensión significativa en la parte superior del organismo, especialmente en la cabeza, cuello y extremidades superiores. En contraste, la presión arterial en las áreas situadas por debajo del punto de la obstrucción —como el abdomen,

pelvis y extremidades inferiores— suele permanecer en rangos normales o incluso disminuir. Esta diferencia marcada entre ambos segmentos del cuerpo puede generar síntomas clínicos como cefaleas, epistaxis, fatiga en las piernas y pulsos femorales disminuidos. Además, con el tiempo, esta alteración hemodinámica puede comprometer la perfusión de órganos vitales y aumentar el riesgo de complicaciones cardiovasculares si no se detecta y trata adecuadamente.

Esto ocurre por arriba de las arterias renales, se genera un aumento descontrolado de la presión arterial en la región superior al sitio de la coartación, mientras que en la parte inferior se mantiene una presión arterial normal (14).

- ***Incremento de la resistencia de las arterias renales:***

Una de las causas frecuentes de elevación de la PA en el ámbito clínico es la menoría del calibre de las arterias renales, lo que se conoce como estenosis de las arterias renales. Esta condición impide el adecuado flujo sanguíneo hacia los riñones, lo que activa mecanismos compensatorios como la liberación de renina por el aparato yuxtaglomerular. Este proceso desencadena una cascada hormonal que incluye la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona, provocando vasoconstricción y retención de sodio y agua, lo que eleva la presión arterial de forma sostenida. Es un ejemplo representativo de hipertensión secundaria (18).

- ***Incremento en la resistencia de las arteriolas renales aferentes:***

El aumento en la resistencia de las arteriolas aferentes renales se refiere a un estrechamiento o contracción de estos vasos sanguíneos que llevan sangre hacia los glomérulos del riñón. Este fenómeno puede deberse a diversos factores, como la activación del sistema nervioso simpático, alteraciones hormonales (especialmente el sistema renina-angiotensina-aldosterona), o daños endoteliales causados por enfermedades crónicas como la hipertensión o la diabetes.

Cuando estas arteriolas se contraen, menora el flujo sanguíneo hacia el glomérulo, lo que puede reducir la tasa de filtración glomerular y comprometer la función renal. A largo plazo, esta resistencia elevada contribuye al deterioro progresivo de los riñones.

- ***Incremento en la resistencia de la membrana glomerular.***

En la glomerulonefritis aguda, se produce un compromiso evidente en la función de filtración de la membrana glomerular debido a la inflamación y daño estructural. Esta alteración interfiere con el adecuado paso de líquidos y solutos, lo que provoca retención de Na y H₂O en el organismo. Como consecuencia, aumenta el volumen intravascular, lo que favorece el desarrollo de hipertensión arterial. Esta condición suele presentarse de forma súbita y puede ir acompañada de otros signos como edema, hematuria y proteinuria. La elevación de la presión arterial en este contexto es un hallazgo frecuente y puede agravar el daño renal si no se controla oportunamente.

1.4 Nefropatía diabética

En condiciones normales, los glomérulos permiten el paso de agua y pequeñas moléculas, reteniendo proteínas y células. Sin embargo, en la nefropatía diabética, la hiperglucemia crónica induce una serie de cambios estructurales y funcionales. Entre ellos destacan el engrosamiento de la membrana basal glomerular, la expansión mesangial y el incremento de la presión intraglomerular debido a la dilatación de las arteriolas aferentes y la contracción de las eferentes. Estos cambios aumentan la permeabilidad glomerular, permitiendo la proteinuria, uno de los primeros signos clínicos de la patología.

Con el tiempo, la inflamación y el estrés oxidativo contribuyen a la fibrosis del tejido renal y a la progresiva disminución de la tasa de filtración glomerular.

Esto lleva a la acumulación de productos tóxicos en sangre y al deterioro gradual de la función renal. Además, se observa una activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona, que favorece la hipertensión y agrava el daño renal.

Esta patología representa una patología renal progresiva, originada por una angiopatía que afecta los capilares glomerulares. Entre sus principales manifestaciones se encuentran el síndrome nefrótico y el glomérulo esclerosis nodular. Su causa predominante está relacionada con la Diabetes de larga evolución, constituyendo la principal razón de insuficiencia renal, así como de la necesidad de hemodiálisis y trasplantes de riñón a nivel mundial (10).

Puede definirse como un trastorno caracterizado por un aumento progresivo en la excreción de albúmina, acompañado de un incremento de la presión arterial. Estos cambios conducen a una menoría en la capacidad de filtración glomerular, lo que eventualmente da insuficiencia renal en etapa terminal (22).

- ***Fisiopatología***

Se suele considerar que la suma de albúmina en la nefropatía diabética tiene su origen en el glomérulo. Sin embargo, para que la albúmina se detecte en la orina, debe atravesar la barrera glomerular, lo que implica su paso por las fenestraciones del endotelio, la membrana basal glomerular y las células epiteliales conocidas como podocitos (22).

La albuminuria, o presencia de albúmina en la orina, se atribuye a un incremento en la presión glomerular, pérdida de aniones en la membrana basal y aumento del tamaño de los poros glomerulares. A nivel microscópico, se observa un engrosamiento de la membrana basal glomerular y una suma tanto en el número como en el tamaño de las células del mesangio.

En estados avanzados de esta patología, el volumen del mesangio se incrementa significativamente, acompañado de una reducción en la capacidad de filtración glomerular (19).

Además, se observan alteraciones en el intersticio tubular, tales como el ensanchamiento. Se plantea la hipótesis de que el incremento de proteínas citoplasmáticas en las células tubulares proximales desencadena una reacción inflamatoria exacerbada, que resulta en daños en el túbulo intersticial (22).

- ***Proteinuria***

La proteinuria es caracterizada por la presencia de cantidades anormales de proteínas en la orina. En un individuo sano, los riñones cumplen la función de filtrar la sangre, permitiendo el paso de sustancias pequeñas como el agua, la glucosa y ciertos electrolitos, mientras que impiden el paso de proteínas de gran tamaño como la albúmina. Esta función se lleva a cabo en los glomérulos, estructuras especializadas ubicadas dentro del nefrón.

Cuando se produce un daño en la barrera de filtración glomerular ya sea por causas inflamatorias, metabólicas o hemodinámicas, la capacidad de retener proteínas se ve comprometida. Como resultado, estas moléculas comienzan a aparecer en la orina en cantidades superiores a las normales. La proteinuria puede clasificarse en transitoria, ortostática o persistente, dependiendo de su duración y causa subyacente.

Una de las principales causas de proteinuria persistente es la enfermedad renal crónica, especialmente la relacionada con la diabetes mellitus o la hipertensión arterial. En estos casos, la pérdida continua de proteínas no solo es un marcador de daño renal, sino también un factor que contribuye a la progresión de la enfermedad, ya que las proteínas en los túbulos renales pueden generar respuestas inflamatorias locales.

En las etapas iniciales, la proteinuria puede no presentar síntomas visibles, pero su detección oportuna mediante exámenes de laboratorio es esencial. Pruebas como la relación proteína/creatinina en orina o la recolección de orina de 24 horas son útiles para su cuantificación.

Se evaluó la proteinuria en una población de 15,532 individuos de una zona específica, con edades entre 35 y 64 años. Se seleccionó un grupo de 3,505 personas, representando el 22.6% del total. El tiempo promedio desde el diagnóstico de diabetes fue de 9.2 ± 8.1 años en hombres y 7.3 ± 6.7 años en mujeres. Los resultados mostraron HTA en el 19.8% de hombres y mujeres. Respecto a la proteinuria, se identificó en el 24.7% de los hombres y el 9.6% de las mujeres, mientras que la microalbuminuria afectó al 84.4% de los hombres y al 63.8% de las mujeres. En grupo de 203 individuos, se realizó un análisis mostrando una marcada disminución en la función renal en el 26% H y el 50% M. La IR se detectó en el 4.9% de H y el 1.6% de M. Como conclusión, el estudio señaló alta prevalencia en la Ciudad de México, con elevados índices de microalbuminuria, proteinuria e IR, en gran parte debido a años de diabetes mellitus mal controlada, lo cual también está vinculado con comorbilidades asociadas a la HTA (23).

En un estudio realizado en 2005 por Cueto Manzano y colaboradores, se evaluó a 756 pacientes con diabetes mellitus tipo II provenientes de diferentes consultorios médicos. Durante su primera consulta, se tomaron muestras de orina y sangre para analizar los niveles de proteinuria. Aquellos pacientes con proteinuria positiva fueron sometidos a estudios adicionales, incluyendo depuración de creatinina y proteinuria en 24 horas. Los resultados revelaron que el 40% de los pacientes se encontraban en las etapas iniciales de una nefropatía. Los factores principales asociados a estos hallazgos incluyeron: duración prolongada de la diabetes, edad avanzada, retinopatía diabética, hipertensión arterial (HTA) y enfermedades cardiovasculares.

Signos y síntomas: Estos suelen estar relacionados con la progresión de la nefropatía diabética e incluyen proteinuria persistente, hipertensión y disminución progresiva de la función renal (22):

- En las pruebas de laboratorio iniciales, se observa la presencia de microproteinuria y glucosuria, junto con un aumento gradual de los niveles de urea y creatinina a medida que avanza la insuficiencia renal.
- La FR, evaluada mediante la proteinuria y la disminución de la filtración glomerular, es un indicador fiable del riesgo cardiovascular, especialmente en casos de hipertensión prolongada.
- **Capítulo II. Hidroclorotiazida: Revisión clínica y farmacológica**

2.1 Diuréticos tiazídicos

Los diuréticos tiazídicos, considerados de acción moderada, actúan específicamente en el túbulo distal, donde inhiben el sistema de co-transporte de Na y Cl. Estos fármacos promueven la excreción de Cl, Na y K. Entre los medicamentos más comunes de esta categoría se encuentran la HCT, la clortalidona, la clorotiazida y la indapamida. Cuando se combinan con diuréticos de asa, generan un efecto sinérgico (24).

Los diuréticos tiazídicos son medicamentos utilizados para menorar la PA en personas con HTA y actualmente se emplean con mayor frecuencia en combinación con otros fármacos antihipertensivos. Estos medicamentos son accesibles, eficaces y bien tolerados, comparables a otros agentes antihipertensivos. Aunque la hidroclorotiazida (HCT) es uno de los fármacos más prescritos en Estados Unidos, siendo recetada (12).

2.2 Hidroclorotiazida (HCTZ)

La hidroclorotiazida es un diurético tiazídico ampliamente utilizado en el manejo de la HTA y la retención de líquidos. Desde el punto de vista farmacocinético, presenta un comportamiento relativamente predecible, lo que facilita su uso clínico.

- ***Farmacodinamia***

Ejerce su efecto principal en el túbulo contorneado distal del nefrón, donde bloquea el sistema de cotransporte de Na y Cl dependiente de tiazidas. Al inhibir este mecanismo, se reduce la reabsorción de Na, lo que conlleva una mayor excreción de este ion junto con agua, potasio y cloro. Este proceso produce un efecto diurético moderado pero sostenido, que es útil en el tratamiento de HTA y edemas de diversa etiología.

El efecto antihipertensivo de la hidroclorotiazida no solo se debe a la pérdida de volumen intravascular, sino también a una menoría sostenida de la RVP. Aunque el mecanismo exacto de esta acción vasodilatadora no se comprende completamente, se cree que está relacionado con una disminución en la sensibilidad de los vasos sanguíneos a agentes vasoconstrictores como la angiotensina II y la noradrenalina. A largo plazo, el volumen plasmático tiende a normalizarse, pero la menoría de la presión arterial persiste, lo que sugiere un componente vascular directo.

Además, la hidroclorotiazida puede influir en el equilibrio de electrolitos, favoreciendo la pérdida de K (hipopotasemia), magnesio y, en algunos casos, el aumento del calcio plasmático por disminución de su excreción renal. También puede reducir la tolerancia a la glucosa y alterar el perfil lipídico en ciertos pacientes, lo que debe considerarse en su uso prolongado.

Reduce la PA a través de la diuresis y la disminución de la resistencia periférica, efectos que se complementan para ofrecer un control eficaz y sostenido de la hipertensión con una farmacodinamia bien establecida.

Una de las características de los diuréticos tiazídicos es su eficacia moderada como agentes diuréticos. Su acción se lleva a cabo en el túbulo contorneado distal, donde bloquean el sistema de co-transporte de sodio y cloro. Esto provoca la pérdida H₂O, Na, Cl y potasio K. Además, reducen la eliminación de Ca por vía renal.

- ***Farmacocinética***

Tras la administración oral, la absorción ocurre en el tracto gastrointestinal, alcanzando concentraciones plasmáticas máximas entre una y cinco horas después. Su biodisponibilidad se estima entre el 60 y 80 %, aunque esta puede variar ligeramente según el estado de hidratación y la función gastrointestinal del paciente.

Una vez absorbida, la hidroclorotiazida muestra una baja unión a proteínas plasmáticas, cerca del 40 %, lo que le permite distribuirse principalmente en el espacio extracelular. No atraviesa con facilidad la barrera hematoencefálica, pero puede cruzar la placenta y encontrarse en la leche materna. Su volumen de distribución es moderado, y se ha observado que no se acumula en grandes cantidades en los tejidos.

En cuanto a su metabolismo, este fármaco prácticamente no sufre biotransformación hepática, lo que reduce la probabilidad de interacciones metabólicas. La eliminación ocurre en su mayoría por vía renal en forma inalterada, a través de filtración glomerular y secreción tubular activa. La vida media de eliminación oscila entre 6 y 15 horas, lo que permite su administración una vez al día en la mayoría de los casos.

Las variaciones en la función renal influyen notablemente en su aclaramiento, por lo que se requiere ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal. Este perfil farmacocinético, junto con su efectividad en disminuir la presión arterial y favorecer la eliminación de sodio y agua, ha consolidado a la hidroclorotiazida como uno de los medicamentos esenciales en el tratamiento de enfermedades cardiovasculares (25).

- ***Indicación, dosis y presentación***

Se indica en el tx de la HTA, tanto en monoterapia como en combinación con otros fármacos antihipertensivos. También está indicada en casos de edema asociado a insuficiencia cardíaca y otras condiciones que cursan con retención de líquidos. En ocasiones, se emplea como parte del tratamiento de la hipercalciuria idiopática o en prevención de cálculos renales por exceso de calcio urinario.

La dosis de hidroclorotiazida varía según la patología tratada y las características individuales del paciente. En adultos, para el manejo de la hipertensión, la dosis habitual va de 12,5 mg a 25 mg una vez al día, pudiendo incrementarse según respuesta clínica, sin superar los 50 mg diarios, ya que dosis mayores no suelen mejorar el efecto antihipertensivo, pero sí incrementan los efectos adversos. En el caso del tratamiento del edema, las dosis pueden oscilar entre 25 mg y 100 mg al día, administradas en una sola toma o divididas.

La presentación comercial se encuentra en forma de tabletas para administración oral. Generalmente, las concentraciones disponibles son de 12,5 mg, 25 mg y 50 mg. También se halla combinada con otros fármacos, como inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o bloqueadores de los receptores de angiotensina II (ARA-II), lo que permite potenciar su efecto antihipertensivo y facilitar la adherencia al tratamiento.

Por su eficacia, bajo costo y perfil de seguridad conocido, la hidroclorotiazida continúa siendo una opción terapéutica relevante en múltiples contextos clínicos, especialmente en el ámbito cardiovascular y renal.

- ***Reacciones adversas***

Uno de los eventos más comunes es la hipopotasemia, es decir, la disminución de potasio en sangre, lo que puede generar debilidad muscular, calambres o alteraciones en el ritmo cardíaco. También puede producir hiponatremia, especialmente en adultos mayores o en quienes consumen líquidos en exceso.

Otras alteraciones incluyen elevación del ácido úrico, lo que podría desencadenar episodios de gota en personas predispuestas, así como elevaciones en los niveles de glucosa y lípidos, siendo relevante en pacientes con diabetes o dislipidemias. En algunos casos, se ha notado hipomagnesemia o aumento en los niveles de calcio plasmático.

Desde el punto de vista dermatológico, pueden presentarse erupciones cutáneas, sensibilidad al sol o, en raras ocasiones, reacciones alérgicas más severas. También pueden surgir mareos o fatiga, sobre todo al iniciar el tratamiento, debido a la menoría del VS.

Aunque la mayoría de estos efectos son reversibles al ajustar la dosis o suspender el medicamento, es importante su monitoreo regular para evitar complicaciones durante el tratamiento a largo plazo.

Las reacciones adversas notificadas relacionadas con el uso del fármaco incluyen niveles elevados de K en sangre, menoría de Na, incremento de glucosa en sangre, hiperuricemia, desarrollo de gota y aparición de IRA.

- ***Contraindicaciones***

La hidroclorotiazida (HCT) está contraindicada en casos de enfermedades renales o hepáticas severas, niveles bajos de K en sangre, niveles elevados de calcio en sangre, hiperuricemia o en situaciones de hipersensibilidad al medicamento.

2.3 Revisión bibliográfica de Hidroclorotiazida (HCTZ)

Para analizar la eficacia antihipertensiva de los diuréticos tiazídicos en monoterapia, se realizó una revisión sistemática que evidenció que la hidroclorotiazida reduce la presión arterial de forma dependiente de la dosis. Las disminuciones observadas en la presión arterial fueron de 4/2, 6/3, 8/3 y 11/5 mm Hg para dosis de 6.25, 12.5, 25 y 50 mg/día, respectivamente. Debido a su mayor impacto sobre la presión arterial sistólica en comparación con la diastólica, las tiazidas logran reducir la presión de pulso entre 4 y 6 mm Hg, superando la disminución promedio de 3 mm Hg alcanzada por los inhibidores de la ECA, los ARA II y los inhibidores de renina, así como los 2 mm Hg reducidos por los betabloqueantes no selectivos. En estos ensayos a corto plazo, las tiazidas no incrementaron los abandonos debido a efectos adversos; sin embargo, se identificó un alto riesgo de sesgo en este resultado (13).

La Organización Mundial de la Salud (OMS) recomienda que los antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARA II) sean considerados como tratamiento de primera línea para la hipertensión arterial (HTA), al igual que los betabloqueantes, diuréticos, antagonistas del calcio, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y alfabloqueantes (1).

Un meta-análisis evaluó la eficacia de los tratamientos antihipertensivos, incluyendo únicamente estudios aleatorizados a doble ciego en los que estos medicamentos se administraron en monoterapia con dosis fijas o escalonadas. Se analizaron 80 estudios que involucraron a 10,818 pacientes y el uso de 16 fármacos antihipertensivos.

Los resultados mostraron que, tras 8 a 12 semanas de tratamiento, las mayores reducciones en la presión arterial sistólica (PAS) se obtuvieron con los diuréticos, seguidos por los antagonistas de los canales de calcio (ACC) y los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA). En cuanto a la presión arterial diastólica (PAD), los descensos más significativos se lograron con el betabloqueante atenolol, los ACC y los diuréticos, resultados que coincidieron con estudios previos (26).

Un metaanálisis de 19 ensayos aleatorios concluyó que no existen evidencias de que la hidroclorotiazida (HCTZ) en dosis habituales de 12.5 a 25 mg diarios reduzca el riesgo de infarto de miocardio, accidente cerebrovascular o mortalidad. En un estudio con más de 1,400 pacientes, la reducción de la presión arterial a las 24 horas con HCTZ fue menor en comparación con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, bloqueadores de receptores de angiotensina, bloqueadores beta y antagonistas de los canales de calcio ($p < 0.001$ en todos los casos). Debido a la limitada evidencia sobre la eficacia de estas dosis, el estudio concluye que la HCTZ no es adecuada como tratamiento de primera línea para la hipertensión arterial (27).

Una serie de revisiones sistemáticas, respaldadas por metaanálisis, analizaron los efectos de las principales clases de fármacos antihipertensivos en decenas de miles de pacientes, comparándolos entre sí y contra el placebo. Los resultados demostraron que solo los diuréticos tiazídicos en dosis bajas y los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) lograron reducir la mortalidad general en pacientes hipertensos. Ninguna clase de medicamentos mostró un perfil de efectos adversos significativamente mejor que las demás. Para 2014, se recomendaba como tratamiento de primera línea en pacientes adultos hipertensos sin diabetes, ni enfermedad cardiovascular o renal, la clortalidona.

En ausencia de esta, se sugería optar por otro diurético tiazídico, como la hidroclorotiazida, potencialmente combinada con amilorida o triamtereno. Si no se podía usar un diurético, se consideraba adecuado recurrir a un inhibidor de la ECA, como captopril, lisinopril o ramipril. (28).

Un metaanálisis evaluó la eficacia antihipertensiva de la hidroclorotiazida y otros fármacos mediante la monitorización ambulatoria de la presión arterial (MAPA). Los resultados indicaron que, a dosis de 12.5-25 mg/día, la hidroclorotiazida tiene un menor efecto en la reducción de la presión arterial en comparación con los IECA, ARA-II, antagonistas de calcio y betabloqueantes. Sin embargo, no se identificaron diferencias en la presión arterial medida en consulta, lo que sugiere una posible falta de control (29).

En un estudio presentado por el European Working Party, que incluyó a 840 pacientes de edad avanzada, se evaluó el tratamiento con hidroclorotiazida (HCTZ) 25 mg/día en comparación con un placebo. Los resultados mostraron una reducción del 38% en la mortalidad cardiovascular en el grupo tratado con HCTZ. Además, en un análisis de 505 pacientes hipertensos tratados con monoterapia de HCTZ 25 mg/día, se observó una mayor disminución de los indicadores estadísticos, principalmente en mujeres y personas de raza negra (30).

La hidroclorotiazida ha sido frecuentemente empleada como referencia para evaluar nuevos grupos farmacológicos, mostrando resultados intermedios. En un estudio abierto con 6,083 individuos mayores de 65 años, el tratamiento antihipertensivo fue iniciado según el criterio del médico con hidroclorotiazida o un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (IECA). Los hallazgos indicaron una reducción significativa en eventos cardiovasculares a favor del uso de IECA, pero únicamente en pacientes de sexo masculino (31).

Capítulo III. Losartán: Revisión clínica y farmacológica

3.1 Antagonistas del receptor de la angiotensina II (ARA II)

Estos medicamentos son eficaces, bien tolerados y poseen una utilidad comparable a los diuréticos tiazídicos. Sin embargo, a diferencia de estos últimos, su mecanismo de acción incluye la inhibición competitiva del receptor AT1 de la angiotensina II, localizado en el sistema circulatorio, los riñones y la corteza suprarrenal. Dentro de este grupo de fármacos se encuentran el valsartán, losartán, irbesartán, candesartán y telmisartán.

3.2 Losartán

- *Farmacodinamia*

El losartán es un fármaco antihipertensivo que pertenece a la clase de los antagonistas del receptor de angiotensina II, también conocidos como ARA II. Su acción principal consiste en bloquear de manera selectiva y competitiva el receptor tipo 1 de angiotensina II (AT1), impidiendo que esta hormona ejerza sus efectos fisiológicos sobre los vasos sanguíneos, el corazón, los riñones y las glándulas suprarrenales.

En condiciones normales, la angiotensina II actúa como un potente vasoconstrictor, promoviendo el aumento de la presión arterial mediante la contracción del músculo liso vascular, la estimulación de la secreción de aldosterona y la retención de sodio y agua. Al inhibir esta vía, el losartán favorece la vasodilatación, reduce la resistencia periférica y disminuye la presión arterial sin alterar significativamente la frecuencia cardíaca ni el gasto cardíaco.

Además de sus efectos sobre la presión arterial, el losartán tiene propiedades beneficiosas a nivel renal, especialmente en pacientes con nefropatía diabética.

Su capacidad para reducir la presión intraglomerular y limitar la excreción de proteínas en la orina lo convierte en una opción terapéutica clave en la prevención de daño renal progresivo.

Otro aspecto importante es que, a diferencia de los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), el losartán no afecta directamente los niveles de bradicinina, lo que se traduce en una menor incidencia de efectos adversos como la tos seca.

El inicio de acción del losartán se produce generalmente dentro de la primera hora tras su administración oral, alcanzando su efecto máximo entre la tercera y sexta hora. Su acción puede mantenerse durante 24 horas, lo que permite su administración en una sola dosis diaria. Todo esto lo convierte en un medicamento eficaz, bien tolerado y de uso frecuente en el tratamiento de la hipertensión y enfermedades cardiovasculares asociadas.

Este medicamento fue el primer antagonista de los receptores de angiotensina II desarrollado para uso clínico. Su mecanismo de acción consiste en bloquear específicamente el receptor AT1 de la angiotensina II, inhibiendo sus efectos y provocando una reducción en la resistencia vascular periférica.

- ***Farmacocinética***

El losartán es un medicamento que se administra por vía oral y presenta una absorción rápida a nivel gastrointestinal. A pesar de que se absorbe con eficiencia, su biodisponibilidad sistémica es moderada, situándose alrededor del 33%, debido a un metabolismo de primer paso en el hígado. Una vez absorbido, el losartán se transforma en su metabolito activo principal, el ácido E-3174, que posee una potencia antihipertensiva incluso superior a la del compuesto original.

Este proceso de biotransformación es llevado a cabo por enzimas del sistema citocromo P450, especialmente CYP2C9 y en menor medida CYP3A4.

Tanto el losartán como su metabolito activo se distribuyen ampliamente en los tejidos, con una alta unión a proteínas plasmáticas, principalmente a la albúmina, lo cual influye en su volumen de distribución.

La vida media del losartán varía entre 2 y 3 horas, mientras que la de su metabolito activo se extiende de 6 a 9 horas, lo que permite una actividad farmacológica prolongada que justifica su dosificación una vez al día. La eliminación del medicamento y sus metabolitos se realiza principalmente a través de la orina (aproximadamente un 35%) y las heces (cerca del 60%), lo que refleja una vía mixta de excreción renal y biliar.

Es importante tener en cuenta que factores como la edad, el estado hepático o renal del paciente pueden modificar el comportamiento farmacocinético del losartán, por lo que, en ciertas poblaciones, como pacientes con insuficiencia hepática, puede ser necesario ajustar la dosis. Gracias a su perfil farmacocinético, el losartán se considera un fármaco seguro, de inicio relativamente rápido y con una duración de acción adecuada para el tratamiento sostenido de la hipertensión y otras enfermedades cardiovasculares, se metaboliza preferentemente en el hígado y su excreción ocurre a través de la orina.

- ***Indicación, dosis y presentación***

Este medicamento continúa siendo empleado en el tratamiento de pacientes con HTA e IC. La dosis recomendada es de 50 mg, administrada una o dos veces al día, y se presenta en tabletas de 50 mg.

- ***Reacciones adversas***

Las reacciones adversas asociadas al uso de este medicamento incluyen una reducción excesiva de la presión arterial, aumento en los niveles de potasio en sangre, tos seca no productiva y daño renal en el feto.

- ***Contraindicaciones***

En el embarazo.

3.3 Revisión bibliográfica de Losartán

La eficacia de los antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARA II) en la reducción de la presión arterial ha sido ampliamente respaldada, tanto en casos de hipertensión leve, moderada o severa. Diversos estudios han demostrado que su efecto antihipertensivo es comparable al de los antagonistas de calcio, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o betabloqueantes.

Con base en su eficacia similar y un mejor perfil de tolerabilidad, los ARA II son considerados una opción terapéutica valiosa en el tratamiento de la hipertensión arterial (HTA). Además, la Organización Mundial de la Salud (OMS) recomienda el uso de los ARA II como tratamiento de primera línea en HTA, junto con betabloqueantes, diuréticos, antagonistas de calcio, IECA o alfabloqueantes (1) (32).

Dado su tolerabilidad, eficacia y beneficios demostrados en pacientes con nefropatía diabética e hipertensión arterial (HTA), se prevé un aumento en la prescripción de estos medicamentos en el futuro.

La American Diabetes Association ha reconocido a los antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARA II) como tratamiento de primera línea para personas con hipertensión arterial confirmada, diabetes tipo 2 y condiciones como microalbuminuria o proteinuria (33).

El efecto protector renal de los antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARA II), como el losartán, está influido por la variabilidad en la respuesta individual frente a diferentes marcadores de riesgo. Analizar las respuestas individuales en todos los marcadores permitió una mejor predicción del riesgo renal con losartán, en comparación con considerar únicamente los cambios en la presión arterial sistólica. No obstante, los autores del estudio señalan que es necesario realizar investigaciones prospectivas adicionales para confirmar estos resultados (34).

El estudio tuvo como objetivo evaluar si el losartán influye en el diagnóstico de enfermedades renales y cardiovasculares en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y nefropatía. Se trató de un ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado, a doble ciego y controlado, donde 751 participantes recibieron losartán (50 a 100 mg/día) y 762 un placebo. Más del 90% de los pacientes utilizaban un tratamiento habitual para la hipertensión arterial (HTA).

Los resultados mostraron una disminución similar en la presión arterial en ambos grupos: losartán (12/8 mm Hg) y placebo (11/8 mm Hg). Sin embargo, la primera hospitalización por insuficiencia cardíaca fue significativamente menor en el grupo de losartán, con una reducción del riesgo del 32% ($p=0.005$). Además, el losartán disminuyó los niveles de proteinuria en un 35% ($p > 0.001$ frente al placebo).

Su efecto protector renal excedió lo esperado por los cambios en la presión arterial, destacándose un mayor beneficio en pacientes que lograron los valores objetivo de presión arterial ($<140/90$ mmHg), con una reducción del 34% en el riesgo de progresión a insuficiencia renal terminal (34).

Otro estudio evaluó cómo predecir de manera individualizada el impacto de los antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARA II), como irbesartán y losartán, en el control de complicaciones cardiovasculares y renales en pacientes con nefropatía diabética. Los hallazgos revelaron que los efectos combinados de estos medicamentos en la enfermedad renal terminal, complicaciones cardiovasculares y mortalidad varían significativamente entre los pacientes. Además, se destacó que una proporción considerable de pacientes sigue enfrentándose a un alto riesgo en ambos aspectos, incluso con el tratamiento con estos ARA II (35).

Un estudio investigó el papel del losartán en la protección contra la glomerulopatía en pacientes diabéticos. El objetivo fue determinar la eficacia nefroprotectora del tratamiento con losartán, en casos de nefropatía diabética, está vinculada al polimorfismo del gen A/C 1166 del receptor de angiotensina II tipo 1 (AT1R). Los hallazgos sugieren que el polimorfismo 1166 A/C del AT1R podría influir en la respuesta a la terapia nefroprotectora con losartán (36) (37).

Un estudio comparó la eficacia de combinaciones a dosis fija de antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARA II) e inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) junto con bloqueadores de canales de calcio (BCC) en el tratamiento de la hipertensión arterial (HTA).

Los resultados mostraron que los ARA II, en comparación con los IECA, demostraron una eficacia similar en regímenes combinados con BCC para disminuir los riesgos de eventos cardiovasculares graves, hospitalización por insuficiencia cardíaca, diagnóstico de enfermedad renal crónica y necesidad de diálisis en pacientes hipertensos (38).

CONCLUSIONES

De los resultados de la presente investigación se concluye que:

PRIMERO: Los tratamientos poseen efectos similares sobre la mortalidad total y los accidentes cardiovasculares, cerebrovasculares y fallo renal, con la excepción de la IC. El inicio del tratamiento con una tiazida dio resultados más adecuados que los bloqueantes de los canales de calcio o IECAs.

SEGUNDO: El tratamiento está orientado hacia el bloqueo del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA). Sin embargo, este enfoque terapéutico es independiente del grado de problemas renales.

TERCERO: Los (IECAs) se consolidan como un tratamiento de primera línea altamente relevante en pacientes con nefropatía diabética debido a su doble beneficio terapéutico. Por un lado, son eficaces en el control de la hipertensión arterial, contribuyendo a la reducción de la presión intraglomerular y previniendo así el daño adicional en las estructuras renales. Por otro lado, su efecto nefroprotector va más allá del control de la presión arterial, disminuyendo la progresión de la proteinuria, ralentizando el deterioro de la función renal y reduciendo significativamente el riesgo de progresión a insuficiencia renal terminal.

RECOMENDACIONES

- Se aconseja que los pacientes en tratamiento con hidroclorotiazida (HCTZ) mantengan las indicaciones establecidas por su médico, como la reducción de consumo de sal, la abstención de alcohol y tabaco, así como llevar una dieta equilibrada y realizar actividad física.
- En personas de raza negra y pacientes con diabetes mellitus, el plan farmacológico para controlar la hipertensión debe incluir un diurético tiazídico o un bloqueador de canales de calcio (BCC).
- Se sugiere realizar un monitoreo farmacoterapéutico en todos los pacientes que utilicen estos medicamentos, con el fin de obtener más evidencia sobre su eficacia.
- Los pacientes tratados con HCTZ deben evitar modificar la dosis o suspender el tratamiento sin la autorización previa del médico tratante.
- Se recomienda el uso del losartán, ya que es una herramienta crucial en el manejo de pacientes con diabetes tipo 2 y nefropatía, al abordar no solo la hipertensión, sino también al proteger la función renal a largo plazo.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Organización Mundial de la Salud. Organización Mundial de la Salud. [Online]; 2013. Acceso 05 de diciembre de 2020. Disponible en: <http://articulos.sld.cu/hta/tag/oms/>.
2. James P, Oparil S, Carter B, Cushman W, Dennison-Himmelfarb C, Handler J, et al. Evidence based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee. JAMA. 2014; 5(311).
3. Garín N, Olaya B, Perales J. Multimorbidity patterns in a national representative sample of the Spanish adult population. PLoS One. 2014; 1(9).
4. Whiting D, Guariguata L, Weil C. IDF Diabetes atlas: global estimates of the prevalence of diabetes for 2011 and 2030. Diabetes Res Clin Pract. 2011; 94(1).
5. Alonso-Moran E, Orueta J, Esteban J. Multimorbidity in people with type 2 diabetes in the Basque Country (Spain): Prevalence, comorbidity clusters and comparison with other chronic patients. Eur J Intern Med. 2015; 3(26).
6. Beckett N, Peters R, Tuomilehto J. Immediate and late benefits of treating very elderly people with hypertension: results from active treatment extension to Hypertension in the Very Elderly randomised controlled trial. BMJ. 2012; 1(344).

7. Probstfield J, O'Brien K. Progression of cardiovascular damage: the role of renin–angiotensin system blockade. *Am J Cardiol.* 2010; 1(105).
8. Parra J, Verdejo J, Lemus E, Saucedo N. Costo-efectividad del tratamiento farmacológico de la hipertensión arterial sistémica. *Rev Mex Cardiol.* 2009; 3(20).
9. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A. ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. *European Heart Journal.* 2013; 34(1).
10. Hauser K, Longo B, Jameson F. *Harrison's Principios de Medicina Interna España:*
McGraw-Hill Education; 2018.
11. Rang HP, Ritter JM, Flower RJ, Henderson. *Rang y Dale. Farmacología + Student Consult España:* Elsevier; 2016.
12. Brunton LL. *Goodman & Gilman: Las bases farmacológicas de la terapéutica.*
Décimo tercera ed. México: McGraw Hill; 2019.
13. Musini V, Nazer M, Bassett K, Wright J. Blood pressure lowering efficacy of monotherapy with thiazide diuretics for primary hypertension. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014; 5.
14. Gannong W. *Fisiología Médica México: El Manual Moderno;* 2001.

15. Porth C. Fisiopatología. Salud-enfermedad: un enfoque conceptual. Séptima ed. España: Médica Panamericana; 2006.
16. Vaughn C, Delanty N. Hypertensive emergencies. Lancet. 2000; 1(356).
17. Mullins J, Peters J, Ganten D. Fulminant hypertension in transgenic rats harbouring the mouse Ren-2 gene. Nature. 1990; 344(1).
18. Guyton A, Hall J. Tratado de Fisiología Médica España: Elsevier; 2006.
19. Beevers G, Lip G, O'Brien E. The pathophysiology of hypertension. BMJ. 2001; 322(1).
20. Gutierrez Vazquez IR. La Fisiopatología: Como base fundamental del diagnóstico clínico. Primera ed. México: Médica Panamericana; 2012.
21. Calvo Vargas CG. Hipertensión Arterial. Segunda ed. México: Alfil; 2010.
22. Islas Andrade S, Revilla Monsalve MC. Diabetes Mellitus: Actualizaciones. Primera ed. México: Alfil; 2013.
23. Harvey J, Rizvi K, Craney L. Population-based study and analysis of trends in the prevalence of diabetic nephropathy in type 1 diabetes. Diabetic Med. 2001; 18(1).
24. Aristil C. Manual de farmacología básica y clínica México DF: McGraw Hill ; 2009.

25. Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ. Farmacologia básica e clínica México DF: McGRAW-HILL INTERAMERICANA EDITORES; 2013.
26. Baguet J, Legallicier B, Auquier P, Robitail S. Updated Meta-Analytical Approach to the Efficacy of Antihypertensive Drugs in Reducing Blood Pressure. *Clinical Drug Investigation*. 2007; 11(27).
27. Messerli , Bangalore S. Half a century of hydrochlorothiazide: facts, fads, fiction, and follies. *Am J Med*. 2011; 10(124).
28. Prescrire. Treating essential hypertension. The first choice is usually a thiazide diuretic. *Prescrire Int*. 2014; 152(23).
29. Anil K, Pareek M, Franz H, Messerli M, Nitin B. Efficacy of Low-Dose Chlorthalidone and Hydrochlorothiazide as Assessed by 24-h Ambulatory Blood Pressure Monitoring. *J Am Coll Cardiol*. 2016; 4(67).
30. Arlene B, Chapman D, Schwatz G, Boerwinke E, Turner S. Predictor of the response to a standard dose of hydroclorotiazide for essential hypertension. *Kidney Int*. 2002; 61(1).
31. Wing L, Reid C, Ryan P, Bellin L, Browm M, Garry L, et al. A comparison of Outcomes with Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibitors and Diuretics for Hypertension in the Elderly. *N Engl J Med*. 2003; 7(348).
32. Gillis J, Markham A. Irbesartan: A review oí its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic use in the management of hypertension. *Drugs*. 1997; 54.

33. American Diabetes Association. Diabetic nephropathy. *Diabetes Care*. 2002; 25.
34. Brenner B, Cooper M, Zeeuw D, Keane , Mitch W, Parving H. RENAAL Study, Investigators. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med*. 2001; 12(3454).
35. Van Der Sande N, Dorresteijn J, Visseren F, Dwyer J, Blankestijn P, Van Der Graaf Y, et al. *Diabetes Obes. Metab*. 2016; 11(18).
36. Ajdinovic B, Dragovic T, Magic Z, Kocev N. The importance of angiotensin II type 1 receptor gene polymorphism to losartan treatment in improving glomerulopathy in type 1 diabetic patients. *Hell J Nucl Med*. 2015; 18(1).
37. Mancia G, Debacker G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension, The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology. *Hypertens*. 2007; 25(1).
38. Fu-Chih H, Ying-Chang T, Shing-Hsien C, Lung-Sheng W, Chia-Pin L, Chun-Li W. Fixed-Dose Combinations of Renin– Angiotensin System Inhibitors and Calcium Channel Blockers in the Treatment of Hypertension: A Comparison of Angiotensin Receptor Blockers and Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors. *Medicine*. 2015; 94(51).
39. JNC VII. Evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Seventh Joint National Committee. *Rev Esp Cardiol*. 2003; 56(9).

40. Dickstein K, Kjeksus J. Effects of losartan and captopril on mortality and morbidity in high-risk patients after acute myocardial infarction: the OPTIMAAL randomised trial. Optimal Trial in Myocardial Infarction with Angiotensin II Antagonist Losartan. *Lancet*. 2002; 360.