

Valoración de la eficacia y biocompatibilidad de Losartan en pacientes hipertensos en nuestra unidad de hemodiálisis

M. Dolores Medina López,
M. Luisa García Álvarez

Fresenius Medical Care, Sevilla

RESUMEN:

Aproximadamente un 70% de la población en hemodiálisis que padece HTA necesita medicación hipotensora.

En nuestro centro se han estudiado a 10 pacientes hipertensos, durante 6 meses, con un total de 780 sesiones de hemodiálisis. Dado que con el empleo simultáneo de IECAS y membranas sintéticas de polisulfona se han descrito la aparición de reacciones anafilácticas, hemos utilizado un nuevo grupo farmacológico, los inhibidores de los receptores ATI de la angiotensina (LOSARTAN), con los que hemos obtenido unos efectos terapéuticos similares y una reducción y/o ausencia de reacciones anafilácticas.

PALABRAS CLAVE: HIPERTENSIÓN, IECA, POLISULFONA, REAC. ANAFIL, LOSARTAN

ABSTRACT:

Approximately 70% of the population in hemodialysis with AHT hypertension medication.

We studied 10 patients with hypertension, during a period of 6 months with a total of 780 hemodialysis sessions. Given that anaphylactic responses have been shown with the simultaneous use of (ACE) inhibitors and synthetic polysulfon membranes, we employed a new group of drugs, angiotensin ATI receptor blockers (LOSARTAN) with which we obtained similar therapeutic results and a reduction and or absence of anaphylactic responses.

KEY WORDS: HYPERTENSION, (ACE) INHIBITORS, POLYSULFON, ANAPHYLACTIC RESPONSES, LOSARTAN

Correspondencia:
Ma Dolores Medina López
Clínica San Carlos FMC
C/ Marqués Luca de Tena, nº 16
41013-SEVILLA

INTRODUCCIÓN

La HTA es un problema muy frecuente en los enfermos con IRC sometidos a hemodiálisis. En parte de estos enfermos la tensión arterial es volumendependiente y se controla con las sesiones de HD. El resto de los pacientes, aproximadamente un 70%, necesita algún tipo de medicamento hipotensor. El manejo de fármacos no solamente contempla un seguimiento periódico para valorar y evitar los efectos secundarios farmacológicos, sino también la necesidad de manejar fármacos eficaces y con mínimas o nulas reacciones secundarias a las interacciones entre el fármaco y la técnica de diálisis. (1, 5, 6, 10).

Uno de los principales grupos farmacológicos antihipertensivos son los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA), con los que se han descrito la aparición de reacciones anafilácticas de distinto grado, principalmente con el empleo de membranas de poliacrilonitrilo, pero también con membranas sintéticas de polisulfona, aunque en un significativo menor grado. (2,3,8).

Con la aparición de un nuevo grupo farmacológico, como los inhibidores de los receptores ATI de la angiotensina (LOSARTANA), se ha evidenciado un efecto terapéutico similar o mayor a los IECA, y una reducción y/ o ausencia de reacciones anafilácticas, al no interferir en la producción de las bradiquininas y no incrementar así los niveles en sangre de éstas. (1, 2, 4, 7).

Objetivos

- Valorar la eficacia de Losartán en el control de la tensión arterial.
- Valorar la biocompatibilidad de Losartán en cuanto a la aparición de reacciones anafilácticas.

Material y métodos

Durante 6 meses 10 pacientes fueron incluidos en este estudio realizándose un total de 780 sesiones de hemodiálisis. En nuestro estudio, la totalidad de los pacientes se dializaron con membranas sintéticas y polisulfona para evaluar las posibles reacciones secundarias al tratamiento simultáneo con Losartán y efectuar un estudio comparativo con otras membranas realizado en el estudio multicéntrico que contó con un total de 31.668 sesiones de hemodiálisis. (1).

Criterios de inclusión: Pacientes con cifras de TA superiores a 140/90 y cifras de TA normales bajo tratamiento con otros grupos farmacológicos. Un período de "lavado" de tres semanas fue realizado si los pacientes estaban previamente tratados con IECA.

Criterios de exclusión: Edad inferior a 18 años, embarazo, y expectativa de vida inferior a 6 meses.

Los controles tensionales fueron realizados pre y post diálisis mediante manómetro de mercurio.

A tiempo 9, 3 y 6 meses se realizaron controles analíticos (hemograma completo, estudio de anemia, bioquímica general e ionograma) así como controles clínicos de tratamiento dialítico y farmacológico de los pacientes.

Las reacciones anafilácticas fueron definidas como: aparición de hipotensión significativa en los primeros minutos de la sesión, sensación de calor generalizada, disestesias, sudoración, disnea, sibilancias, náuseas, vómitos o angioedema.

La pauta de Losartán fue de 25 mg/día aumentando a 50 mg./día a partir de la segunda semana y añadiendo algún otro hipotensor si la TA no fuese controlada. El 100% de los pacientes tratados con el fármaco hipotensor Losartán completaron el estudio sin ningún abandono por intolerancia y/o otras causas.

La media de edad fue de 47.2 años (+ -16 años) con un rango de 24 a 69 años.

La frecuencia de sexo fue similar (50% V vs 50% H).

En cuanto a la nefropatía de base la distribución fue la siguiente:

- *Nefropatía diabética 2*
- *IRC de etiología no filiada 1*
- *Glomerulonefritis sin control histológico 2*
- *Poliquistosis renal 1*
- *Nefropatía intersticial 2*
- *Nefroangioesclerosis 1*
- *Nefropatía Lúpica 1*

En todos los casos la técnica de diálisis utilizada fue la hemodiálisis convencional con baño de bicarbonato y flujo sanguíneo medio (QB) de 293 ml/min. (250-350). En ningún caso, se utilizó alto flujo de líquido de diálisis; por requerimientos clínicos, como en la totalidad de los casos se utilizó como baño, líquido de bajo contenido en calcio (2.5meq/L).

Antes del comienzo del estudio, el 90% de los pacientes estaban tratados con fármacos hipotensores: el 60% con IECA solos y/o asociados a otros hipotensores, el 30% con antagonistas del calcio como monoterapia, el 10% con alfa-betabloqueantes y sólo un paciente estaba relativamente bien controlado con tratamiento dietético y control volumétrico mediante diálisis.

En el 50% de los casos se utilizó Losartán como monoterapia, en el 50% restante se asociaron antagonistas del calcio y/o alfa-betabloqueantes. Hemos de resaltar que en ningún caso, ni en la fase preestudio en tratamiento con IECA, ni en la fase de estudio con Losartán se utilizaron membranas de poliacrilonitrilo en las sesiones de diálisis.

Análisis estadístico

Se utilizó la T-student para variables cuantitativas considerando significativa $p < 0.05$, para comparar los valores obtenidos a 3 y 6 meses con respecto a los valores pretratamiento.

Resultados

Con el tratamiento con Losartán se consiguió un adecuado control de la TA sin efectos secundarios en relación con la membrana sintética de polisulfona. Los resultados del estudio se detallan en la tabla 1.

	Tiempo 0	Tiempo 1	Tiempo 2
TAS Pre	166±16	151±9	152±11
TAS Post	158±16	145±12	142±11
TAD Pre	89±10	82.3±9	83.9±5
TAD Post	86.7±8	80±6	83.9±4
Hcto	26.6±3	30±3	30.3±2
Potasio	5.43±0.83	6±0.53	5.5±0.64
Ferritina	168±65	114.6±44	259.8±120
EPO	7250±2900	6900±3600	7350±2906
Ferriecit	1.7 vial/mes	7.3 vial/mes	1.8 vial/mes

Tabla 1

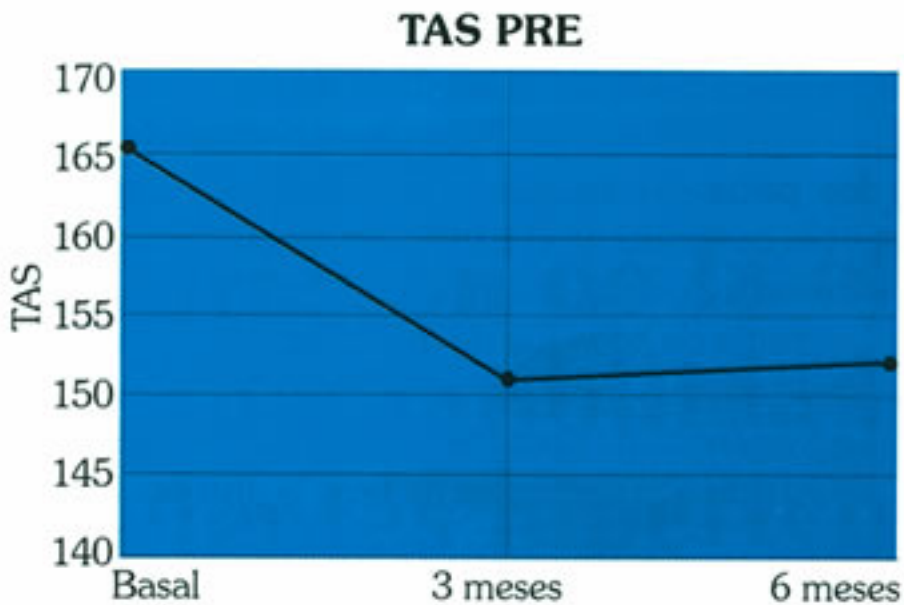


Gráfico 1

* TAS prediálisis (Gráfico 1): Se evidencia un descenso estadísticamente significativo con respecto al tiempo basal, tanto a los 3 como a los 6 meses. Hallazgos similares se encuentran en los valores de TAS posthemodiálisis (Gráfico 2).

TAS POST

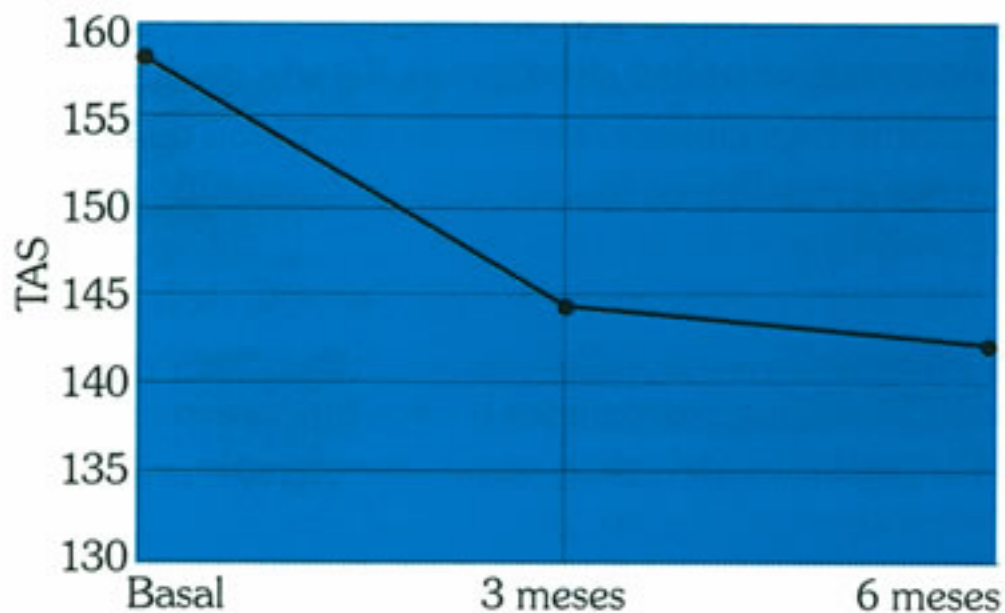


Gráfico 2

* TAS Pre y Posthemodiálisis (Gráfico 3 y 4): Se evidencia un descenso estadísticamente significativo a los 3 meses de tratamiento con un discreto ascenso a los 6 meses, pero significativo sobre el nivel basal, posiblemente condicionado por los altos niveles diastólicos de nuestros pacientes.

TAD PRE

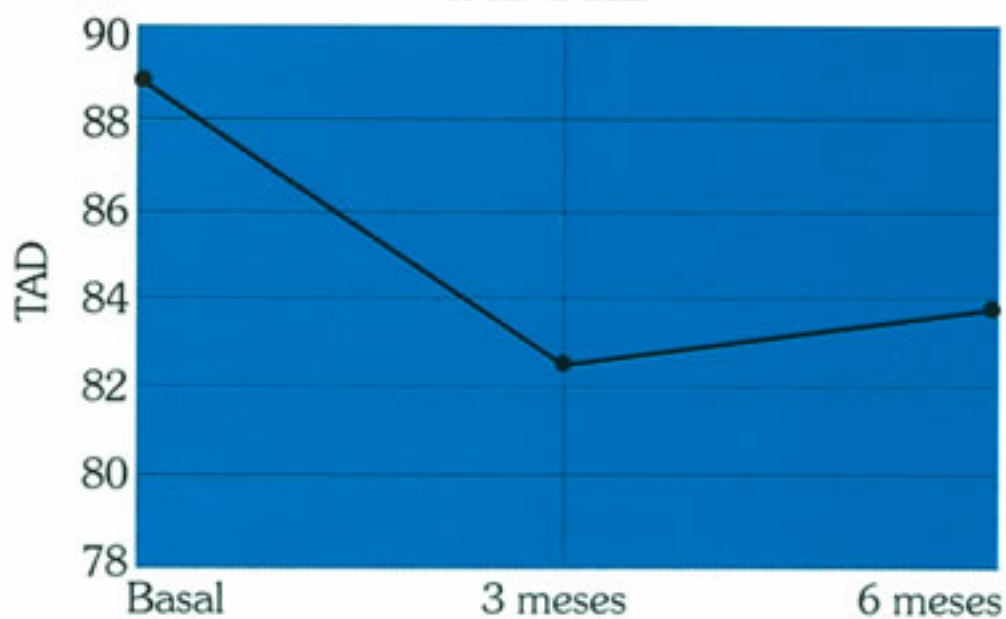


Gráfico 3

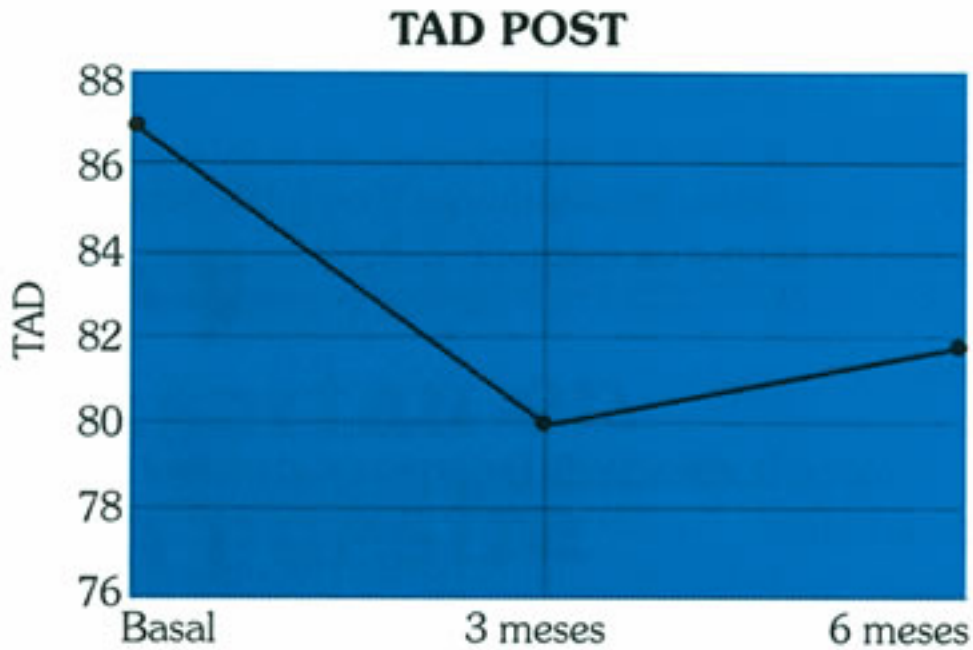


Gráfico 4

En ningún caso; ni en la monoterapia ni en la asociación; necesitamos ampliar el arsenal terapéutico, realizándose exclusivamente ajustes de dosis y/o ajustes en el peso seco del paciente.

Valorando las gráficas de diálisis retrospectivamente, durante los 6 meses de tratamiento no se evidenció una mayor frecuencia de fenómenos hipotensores cualitativos o cuantitativos. Estando esto, en la mayoría de los casos, en relación con altas ganancias de peso interdialisis y con ultrafiltraciones elevadas.

En relación con los niveles de potasio plasmático se evidenciaron los siguientes resultados:

- De forma global (Gráfico 5) se pone de manifiesto un aumento significativo, no patológico, con respecto al nivel basal a los 3 meses de tratamiento con un descenso similar a niveles basales a los 6 meses.

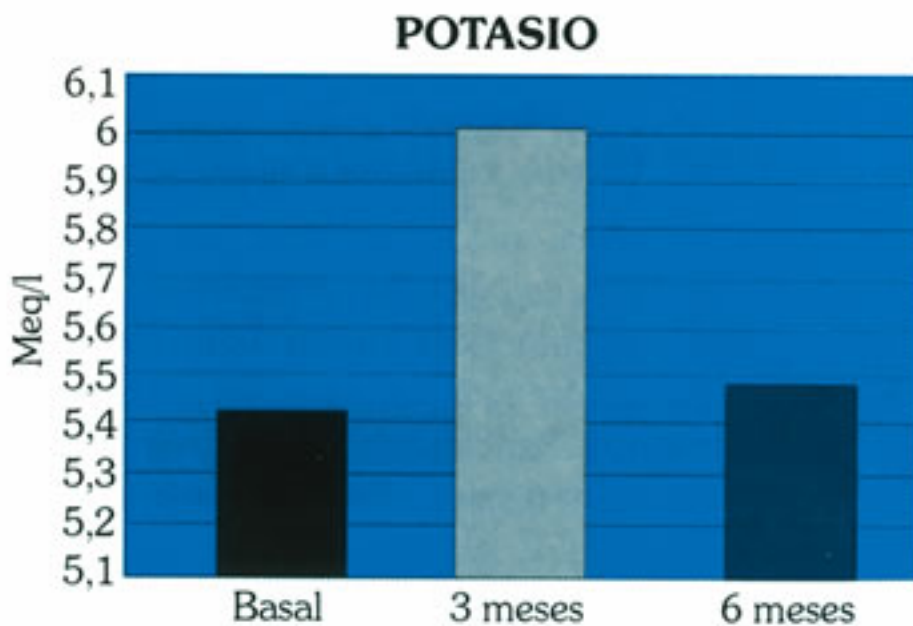
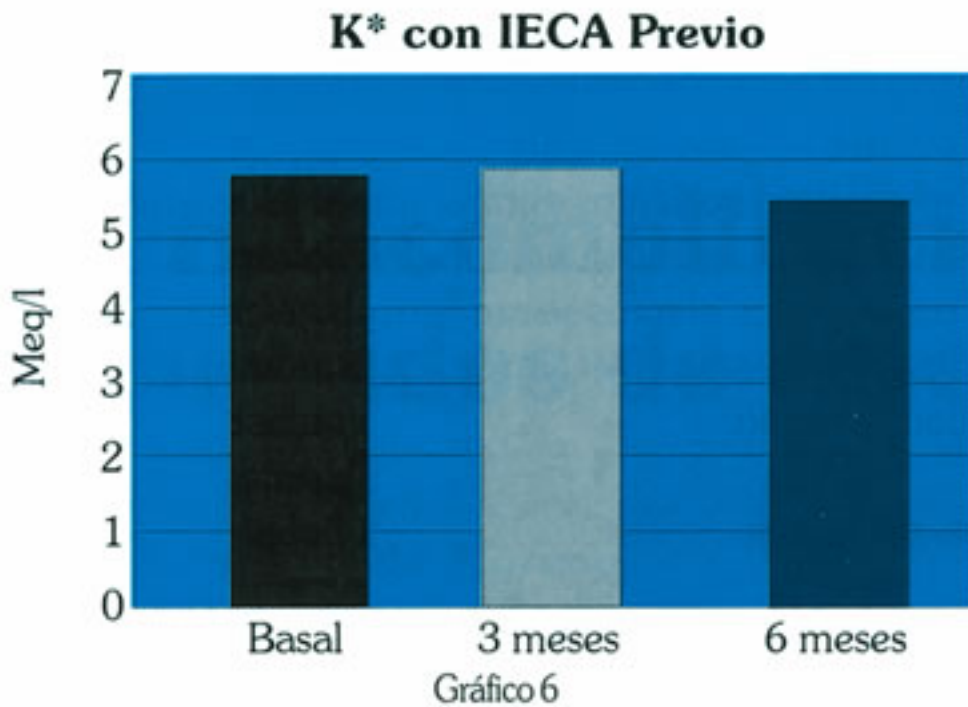
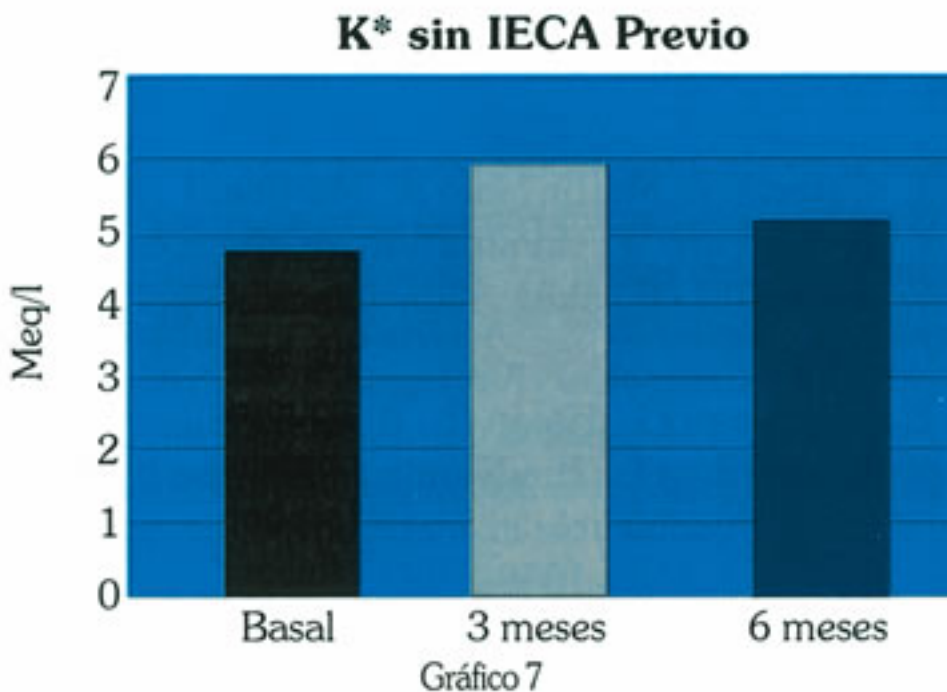


Gráfico 5

- En los pacientes que previamente estaban tratados con IECA ni a los 3 meses ni a los 6 se evidencian cambios estadísticamente significativos. (Gráfico 6).



- En el grupo de pacientes sin IECA como tratamiento previo se evidencia un aumento significativo a los 3 meses, no siendo estadísticamente significativo a los 6 meses con respecto a los niveles de kaliemia basales. (Gráfico 7).



No hemos encontrado cambios a lo largo del estudio en los niveles plasmáticos de transaminasas, gammaglutamiltranspeptidasa, ni fosfatasa alcalina. No se evidenciaron cambios significativos en la serie blanca ni plaquetaria.

Durante el estudio y desde el control a tiempo 1 (3 meses) se pone de manifiesto un ascenso claramente significativo tanto de los niveles de Hcto como de Hgb. (Gráfico 8). En cuanto a la dosificación en ui/Kg. de EPO se evidenció un descenso de las necesidades a los 3 meses con un aumento de la dosis al final del estudio. Estas variaciones pero a la inversa, se ponen de manifiesto en los requerimientos de hierro intravenoso para mantener

niveles adecuados de Hcto o entrar en la franja de Hcto diana (32-37%) (Gráfico 9).

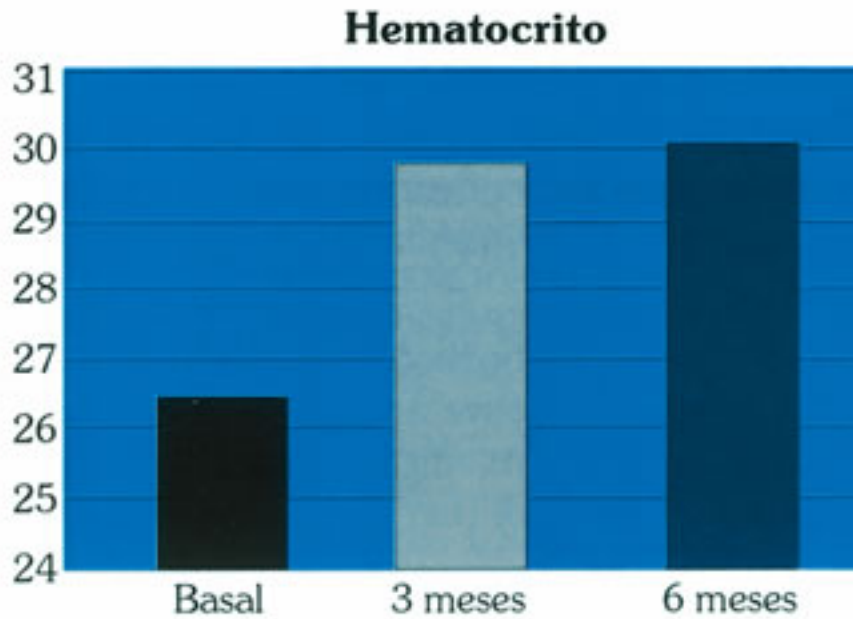


Gráfico 8

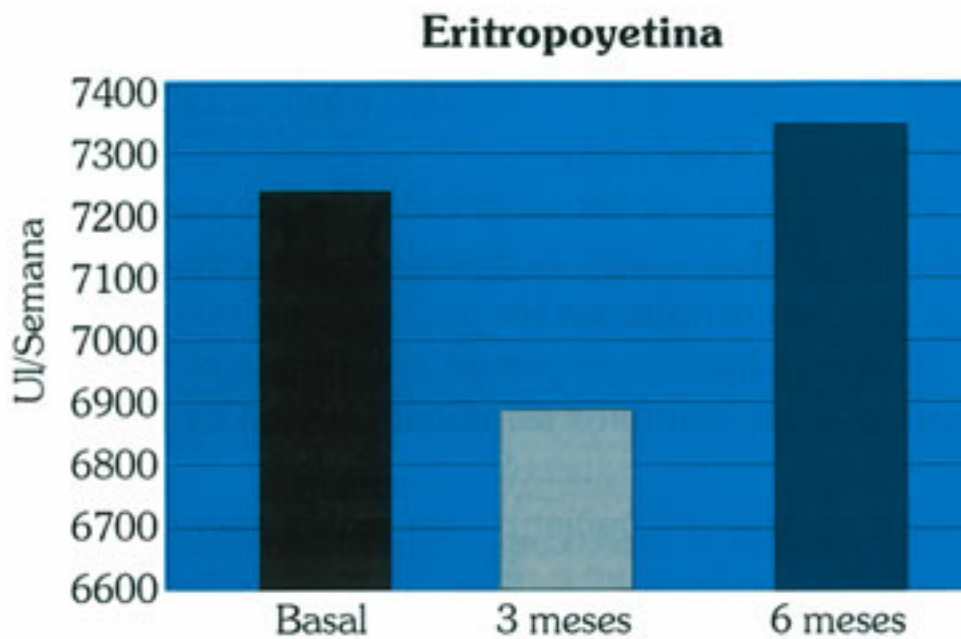


Gráfico 9

En ningún caso ni en ninguna sesión de diálisis se documentaron reacciones anafilácticas como disestesias, sensación de calor, edema, broncoespasmos, urticaria o eritema achacable a hipersensibilidad por Losartán y el empleo de polisulfona como membrana de hemodiálisis.

Discusión

En este trabajo Losartán se define como un buen fármaco hipotensor sin efectos secundarios significativos ni cualitativa ni cuantitativamente. (1, 5, 9).

Encontramos un descenso significativo en la TA sistólica prediálisis de hasta 14 mm Hg de media; similares descensos se ponen de manifiesto en los valores de TA sistólica postdiálisis, siendo ambos datos claramente

significativos tanto a los 3 meses como a la conclusión del estudio.

Con respecto a la TA diastólica pre y postdiálisis se evidencia un descenso significativo con respecto al nivel basal a tiempo 1 como al final del estudio. Es de resaltar que el 90% de nuestros pacientes estaban siendo previamente tratados con otros fármacos hipotensores (IECA, Antagonistas del CA o Alfa, bloqueantes) por lo que consideramos que el empleo de Losartán supuso en la totalidad de los casos un mejor control de TA consiguiendo mantener valores inferiores a 160/90 en la mayoría de los casos; sobre todo en los pacientes con un HTA volumen dependiente con valores prediálisis tanto sistólicos como diastólicos excesivamente elevados dado que la ganancia de peso medio de la población que tratamos suele ser más elevada que la media nacional. Probablemente esta sea la causa de la diferencia de los hallazgos encontrados en el estudio multicéntrico donde el descenso de las cifras tanto sistólicas como diastólicas posthemodiálisis son menos significativas que en nuestro estudio. (1). Hemos intentado realizar un seguimiento algo más exhaustivo de los niveles de potasio plasmático prediálisis en nuestros pacientes; principalmente como control vital de la diálisis y por utilizar fármacos como los inhibidores de los receptores de la Angiotensina II que tienden a aumentar los niveles de kaliemia. (Gráfico 5).

En el estudio global no se evidenciaron cambios significativos en los niveles de potasio sobre todo a largo plazo. Cuando separamos los pacientes en relación con el tratamiento hipotensor previo, en el grupo con IECA previo no se ven cambios significativos ni a tiempo 1 ni al final del estudio. (Gráfico 6).

En el grupo de pacientes sin IECA previo si se ve un aumento significativo y relativamente preocupante a la mitad del estudio con diferencias no significativas a los 6 meses en relación con el nivel basal. Estos hallazgos están en relación con la inhibición de la excreción de K^+ por el Losartán y el mejor control final posiblemente por una mayor exigencia en el tratamiento dietético. (Gráfico 7).

En cuanto al mejor control de la anemia; con ascensos de las cifras de Hcto y Hb no encontramos ninguna relación con la técnica de diálisis en sí misma y/o con la ausencia de efectos secundarios con el empleo simultáneo de Losartán como fármaco hipotensor.

Coincidiendo con las fechas de realización del estudio, habíamos iniciado en nuestro centro un exhaustivo protocolo de tratamiento de la anemia en el que usábamos como variables de control las cifras de Hcto, Hb, índice de saturación de transferrina, RDW y ferritina y como arsenal terapéutico la eritropoyetina humana recombinante y el empleo de hierro intravenoso (Ferrlecit) con un protocolo de dosis de carga y mantenimiento para conseguir niveles de ferritina óptimos entre 200 y 600 lo cual creemos que ha optimizado el uso y funcionamiento de la EPO.

En los datos globales del estudio ELHE se pone de manifiesto una excelente tolerancia con una incidencia escasa o nula de reacciones anafilácticas con el empleo simultáneo de polisulfona y Losartán, a diferencia de los pacientes que se dializaban con membranas de poliacrilonitrilo en los que la incidencia fue de 2.08% (0.37-6.4%) y en cualquier caso inferior a la prevalencia de reacciones secundarias cuando se han utilizado IECA como fármaco hipotensor. (1).

Conclusiones

- Podemos concluir que el empleo de Losartán como fármaco hipotensor ha resultado eficaz en el control de la TA de los pacientes en hemodiálisis con ausencia de efectos secundarios intrínsecos y/o en relación con la técnica de diálisis.
- Asimismo podemos afirmar que el uso simultáneo de Losartán y Polisulfona como membrana de hemodiálisis no presenta los efectos secundarios adversos que se ponen de manifiesto con el empleo de IECA y membranas de poliacrilonitrilo.

Agradecimiento

Agradecemos la colaboración desinteresada del nefrólogo de nuestra unidad de hemodiálisis Dr. Gutiérrez González.

Bibliografía

- 1.- Saracho F, Martín Malo A., Martínez I., Aljama R, and Montenegro J.: Evaluation of the Losartán in Hemodialysis (ELHE) Study. *Kidney Int* 54 Suppl 68 S125-129, 1998.
- 2.- Schulman G., Hakin R., Arias R., Silverberg M., Kaplan AR, Arbeit L.: Bradykinin generation by dialysis membranes: Possible role in anaphylactic reaction. *J. Am Soc. Nephrol* 3: 1563-1569, 1993.
- 3.- Parnés EL., Shapiro WB.: Anaphylactoid reactions in hemodialysis patients treated with the AN69 dialyzer.

Kidney Int. 40: 1148-1152, 1991.

4.- Weber M.: Clinical safety and tolerability of Losartán. Clin. Ther 19: 604-616, 1997.

5.- Burnier M. and Brunner HR.: Angiotensin II receptor antagonists in hypertension. Kidney Int. 54 Suppl. 68: S107-S111,1998.

6.- Mancia G, Sega R, Milesi C, Cesana G and Zanchetti A.: Blood pressure control in the hypertensive population. Lancet 349:454-457, 1997.

7.- Jaduol, M.: Angiotensin - converting -enzymeinhibitors and anaphylatoid reactions to high-flux membrane dialysis. Lancet 337:112-113, 1991.

8.- Verresen L., Fink E., Lemke HD, Vanrenterghem Y: Bradykinin is a mediator of anaphylatoid reactions during hemodialysis with AN69 membranes. Kidney Int. 45:1497-1503, 1994.

9.- Mcintyre M., Caffè SE, Michalak RA and Reid JL: Losartán, and orally active angiotensin (ATI) receptor antagonist: a review of its efficacy and safety in essential hypertension. Pharmacol Ther 74:181-194, 1997.

10.- Martínez-Maldonado M.: Hypertension in end-stage renal disease. Kidney Int. 54. Suppl. 68 S67-S72, 1998.