

Pacientes hipertensos tratados con clorhidrato de metformina

Hypertensive patients treated with chlorhydrate de metphormine

Dr. Félix González González.; Dr. Orlando Nicolau Mena.

Hospital Provincial Docente Manuel Ascunce Domenech .Camagüey

RESUMEN

Con el objetivo de evaluar el efecto que la disminución de la insulinemia ejerce sobre la evolución de la hipertensión arterial se realiza un estudio prospectivo, aplicado y observacional analítico en el Hospital Docente Provincial Manuel Ascunce Domenech en un grupo de pacientes, desde septiembre de 1999 a septiembre del 2000. Los casos se dividieron en un grupo control, de 32 pacientes, y un grupo de estudio, también de 32 pacientes, que recibió tratamiento con clorhidrato de metformina durante 6 meses. A su vez cada grupo se dividió en 2 subgrupos de 16 pacientes cada uno: dos formados por pacientes hipertensos y con obesidad central y los otros dos formados por pacientes hipertensos con obesidad central y diabetes mellitus. Del universo (n = 64) el 50 % fueron mujeres y el otro 50 % hombres con una edad comprendida entre los 25 y 70 años. Se avaluó el efecto de la droga sobre los valores de presión arterial en un grupo de pacientes; analizando el índice de masa corporal al inicio y al final de la investigación y se encontró disminución de los valores. Se observó también caída de los valores de tensión arterial e insulinemia en los diabéticos. Muy importante fue la disminución de los valores lipídicos en los grupos de estudio tratados con dicho medicamento.

DeCS: HIPERTENSION/ terapia/ METFORMINA /uso terapéutico.

ABSTRACT

With the aim of evaluating the effect that diminishing of insulinemia exerts on the evolution of the arterial hypertension, a prospective, applied and observational analytical study is carried out at "manuel Ascunce Domenech" Provincial Hospital in a group of patients, from september 1999 to september 2000. Cases were divided into a control group, of 32 patients, and a study group of 32 patients two that received treatment of chlorhydrate of metphormine during 6 months. At the same time, each group was divided into subgruops of 16 patients each: two formed by hipertensive patients with central obesity and the other two formed by hipertensive patients with central obesity and diabetes mellitus. Out of the study universe (n=64), 50% were womwn and the other 50% men from, 25 to 70 years old. The drug effect was evaluated on the values of blood pressure in a group of patients, analyzing the body mass index at the beginning and at the end of the research. It was found decreasing of values and falling away fo blood pressure values and insulinemia in diabeties. The declining of lipidic values in the study gruops treated with this drug is very important.

DeCS:HYPERTENSION/therapy/METFORMIN/therapeutic use.

INTRODUCCIÓN

La obesidad, por su alta incidencia constituye el problema nutricional más importante en los países desarrollados y aumenta cada vez más en los países en vías de desarrollo por estar adquiriendo estilos de vida semejantes al mundo industrial, afectando a sujetos de todas las edades y sexos (1-7).

La obesidad puede definirse como la manifestación fenotípica de una acumulación de grasa corporal debido a un grupo heterogéneo de causas que interactúan y que puede manifestarse de diferentes maneras (6,7).

La asociación frecuente a otros factores de riesgo o enfermedades como la hipertensión arterial (HTA), diabetes mellitus (DM) y dislipidemia (DL), induce y acelera el desarrollo de la enfermedad aterosclerótica y con ésta sus principales expresiones: La enfermedad cardiovascular y cerebrovascular (1-7).

Estas ocupan las principales causas de mortalidad y morbilidad con un impacto negativo sobre la longevidad y la calidad de vida, así como un efecto devastador sobre la función social (6).

En el origen de la obesidad se han reconocido algunos genes que intervienen en procesos comunes de otros factores de riesgo como es el caso de los genes Fat y Tobby que codifican sustancias que intervienen en la producción y utilización de insulina. Cuando se produce la mutación de dichos genes da lugar a la resistencia a la insulina (RI) o alteraciones en la síntesis de la misma. Mutación en el gen para el receptor β -3-adrenérgico, aumenta el riesgo de RI y obesidad (1-9).

Otros mecanismos planteados para explicar como la obesidad induce a la RI es el relacionado con el aumento del factor de necrosis tumoral (TNF α) y de los ácidos grasos libres; así mismo se observa una mayor resistencia a la insulina en los casos de obesidad central, la cual se asocia en muchas investigaciones a la HTA (6).

La relación entre HTA y obesidad está plenamente demostrada. Existe un mayor porcentaje de obesos entre los hipertensos (1-9).

La fisiopatología de la HTA en la obesidad se debe a la RI presente y al hiperinsulinismo resultante que condiciona la aparición de cifras de tensión arterial elevadas por la acción de la insulina como estimulante del transporte de sodio independiente de la glucosa y del sistema nervioso simpático, se plantea que existe un defecto común en el mecanismo de control del calcio del citosol a las células y el músculo liso el cual incrementa el hiperinsulinismo y la tensión arterial (6).

Normalmente la insulina aumenta la vasodilatación y el flujo sanguíneo mediado por óxido nítrico, pero este efecto está disminuido en los obesos hipertensos.

Entre los agentes hipoglicemiantes se ha encontrado que la metformina y las tiazolidindionas mejoran la tolerancia a la glucosa alterada y aumentan la actividad a la insulina mejorando el estado de insulino resistencia (6,10-15).

Basado en los argumentos antes expuestos y teniendo la posibilidad de contar con suficiente cantidad de metformina nos propusimos evaluar el efecto de esta droga sobre los valores de presión arterial en un grupo de pacientes obesos e hipertensos.

MÉTODOS

Se realizó un estudio prospectivo, aplicado y observacional analítico en 64 pacientes, los casos se dividieron en un grupo control de 32 pacientes, y un grupo de estudio, también de 32 pacientes, que recibió tratamiento con clorhidrato de metformina durante seis meses.

A su vez cada grupo se dividió en dos subgrupos de 16 pacientes cada uno: dos formados por pacientes hipertensos y con obesidad central y los otros dos formados por pacientes hipertensos con obesidad central y diabetes mellitus. Del total del

universo (n = 64) el 50 % fueron mujeres y el otro 50 % hombres con una edad comprendida entre los 25 y 70 años.

Los subgrupos de 16 pacientes cada uno (8 hombres y 8 mujeres) quedaron constituidos de la siguiente forma:

- Subgrupo I: Obesidad central e hipertensión arterial sin tratamiento con metformina.
- Subgrupo II: Obesidad central, HTA y DM sin tratamiento con metformina.
- Subgrupo III: Obesidad central e hipertensión arterial y tratamiento con metformina. Subgrupo IV: Obesidad central, HTA y DM con tratamiento y metformina.

Se utilizó la clasificación del Joint National Committee (6to reporte) para la hipertensión y sus criterios según el grado de control en el paciente (8).

Los pacientes se evaluaron clínica y humoralmente con una periodicidad quincenal los primeros dos meses y posteriormente mensual.

A todos los pacientes se les realizó perfil lipídico al inicio y al final del tratamiento, a los diabéticos se les determinó insulina basal al inicio y al final del estudio y a los pacientes no diabéticos se les realizó PTG oral y determinación de insulina basal al inicio y a los 120 minutos al principio y final del tratamiento con metformina.

A todos los pacientes se les retiró el tratamiento antihipertensivo antes de comenzar el estudio y se les orientó dieta hipocalórica atendiendo al sexo, edad y actividad física.

Las lipoproteínas de baja densidad (LDL) se calcularon según la fórmula e Friedewald. Las glicemias y los estudios de lípidos se hicieron por métodos enzimáticos en un equipo automatizado marca Shimatsu del laboratorio del Hospital Provincial Ginecobstétrico "Ana Betancourt de Mora" de la ciudad de Camagüey.

Elementos para analizar en toda visita:

- Interrogatorio sobre el estado de salud.
- Examen físico general y por aparatos.
- Medidas antropométricas: Índice de masa corporal (IMC) e Índice cintura / cadera (IC/C).
- Talla en centímetros (cm)(Se tomó una sola vez al inicio de la investigación).

Criterios de inclusión:

- Pacientes con obesidad central en ambos sexos con edades comprendidas entre los 25 y 70 años.
- Índice de masa corporal > 30 y < 40 .
- Obesos diabéticos tipo 2.
- Obesos hipertensos.

- Tener nivel y preparación cultural suficiente que garantice el cumplimiento de los requisitos imprescindibles para la realización del tratamiento.

Criterios de exclusión:

Todos los pacientes que no reunían los criterios de inclusión:

- Embarazadas.
- Diabéticos tipo 1 o que necesiten tratamiento con insulina.
- Obesidad periférica (Ginoide).
- Presencia de enfermedades o complicaciones que se consideren invalidantes para realizar el tratamiento con metformina.

Se solicitó el consentimiento informado a cada paciente, previa explicación amplia y comprensible del fundamento de la investigación y posibles efectos adversos del mismo, así como la posibilidad de poder salir de la investigación si lo deseaban.

El análisis estadístico consistió en la comparación de los valores medios de los grupos mediante el test de Student.

Para el análisis intergrupar de las diferentes variables se utilizó el coeficiente de correlación de Pearson.

RESULTADOS

En la evaluación antropométrica al inicio y al final de la investigación (tabla 1) en los subgrupos estudiados se encontró que la pérdida de peso en los pacientes tratados con metformina fue significativamente mayor que en los que solo realizaron tratamiento nutricional, aunque se debe destacar que en el caso de los pacientes diabéticos tratados con metformina no presentaron disminución estadísticamente significativa del índice cintura / cadera.

Tabla 1. Evaluación antropométrica al inicio y al final de la investigación

Subgrupo	Inicio			Final		
	Peso	IMC	IC/C	Peso	IMC	IC/C
I	92	36	0.96	82.6	32	0.89
II	93	35	1.0	86	31	0.92
III	94	36	1.0	81	30	0.90
IV	96	36	1.1	80	30	1.0

Fuente: Historia Clínica.

La tabla 2 muestra como en los subgrupos tratados con el clorhidrato de metformina la caída de las cifras tensionales sistólicas y diastólicas fue alta contrastando con la ligera disminución observada en los subgrupos que no recibieron este medicamento.

Tabla 2. Evolución de la presión arterial al inicio y al final del estudio según subgrupos

Subgrupo	Inicio		Final	
	Sistólica	Diastólica	Sistólica	Diastólica
I	142.8	98.6	140	96
II	146	100.8	140	88.5
III	146.3	100.6	123	83.7
IV	145	100	126.7	82.0

Fuente: Historia Clínica.

Presión Arterial (mm de Hg).

En ambos grupos se produjo disminución significativa de la insulinemia basal, pero se destacó el grupo de pacientes diabéticos que utilizaron la metformina a pesar de haber comenzado con cifras mucho mayores (tabla 3).

Tabla 3. Variación de la insulinemia basal al inicio y al final del estudio en los pacientes diabéticos

	Insulina Basal	
	Inicio	Final
II	81	48
IV	96	40

Fuente: Historia Clínica. $p < 0.01$ $n = 16$

Puede observarse a la tabla 4, como los valores de insulina en sangre basal y a los 120 minutos de ambos grupos estudiados disminuyeron, pero dicha disminución fue mayor en el subgrupo III.

Tabla 4. Comparación entre la insulinemia basal y a los 120 minutos urante la PTG oral realizada al inicio y al final del estudio en los pacientes no diabéticos

Insulinemia	Inicio		Final	
	Subgrupos		Subgrupos	
	I	III	I	III
Basal	61	69	37	28
120 minutos	66	78	42	31

Fuente: Historia Clínica.

El resultado del estudio del perfil lipídico reflejado en la tabla 5 muestra como los valores de colesterol total, triglicéridos y LDL- colesterol descendieron en todos los grupos, pero al igual que en las tablas anteriores apreciamos caídas mayores en los grupos que utilizaron la metformina; así mismo al analizar el comportamiento de la lipoproteína de alta densidad pudimos ver como ésta aumentó en todos los subgrupos significativamente, pero aún más en los subgrupos III y IV.

Tabla 5. Perfil lipídico al inicio y al final del estudio según subgrupos

Perfil	Subgrupos							
	I		II		III		IV	
	Inicio	Final	Inicio	Final	Inicio	Final	Inicio	Final
Col-T	6.7	5.1	6.9	5.3	6.6	5	7.7	4.9
TG	2.6	0.8	3.1	1.2	2.5	0.6	3.3	0.5
HDL	1.1	1.4	1.0	1.3	1.1	1.6	0.9	1.5
LDL	4.3	2.7	4.9	2.6	4.4	2.4	5.7	2.3

Fuente: Historia Clínica.

DISCUSIÓN

Se considera la obesidad un problema importante de salud por el gran porcentaje de población afectada, así como por condicionar a estos enfermos a un aumento de la morbilidad y la mortalidad (6).

Es aceptado que la fisiopatología de la hipertensión arterial y la dislipidemia se deben a la resistencia a la insulina, y el hiperinsulinismo resultante a la acción que

posee la insulina de aumentar la reabsorción tubular renal de sodio, así como de estimular el tono simpático y vascular que provoca el aumento de la tensión arterial, así como el estímulo a nivel hepático de la síntesis y liberación de lipoproteínas de muy baja y baja densidad (VLDL y LDL) con el consiguiente aumento de triglicéridos y LDL-colesterol; con cifras disminuidas de las lipoproteínas de alta densidad (HDL) perdiéndose su efecto protector que representa el transporte inverso de colesterol (1,6,7,9).

En nuestro estudio pudimos observar todos los criterios antes descritos, así como la respuesta favorable de todos los grupos con la única disminución de un por ciento del peso, lo que coincide con lo planteado por muchos autores de que no es necesario alcanzar el peso ideal y que con una pérdida igual o mayor del 10 % se consigue marcada mejoría e incluso desaparición de los factores de riesgo metabólicos (6).

Con el uso del clorhidrato de metformina conseguimos una disminución más rápida y mayor de las cifras de presión arterial que lo obtenido solamente con la reducción del peso corporal, lo cual nos lleva a plantear que la mejoría mayor del estado de insulino resistencia conseguida con la administración del medicamento fue un factor determinante en estos resultados. En el análisis evolutivo de la dislipidemia de forma coincidente con otros autores (11,12) se observó que la normalización de los valores lipídicos se alcanzó en un tiempo mucho menor en el grupo que utilizó metformina que en aquellos que solo realizaron el tratamiento nutricional basado en la restricción calórica.

CONCLUSIONES

1. El uso de clorhidrato de metformina influyó de forma positiva sobre los valores de tensión arterial en pacientes hipertensos con diabetes mellitus o sin ésta.
2. La utilización del clorhidrato de metformina mejoró el estado de insulino resistencia.
3. El uso de metformina influyó positivamente en el perfil lipídico.

RECOMENDACIONES

1. Utilizar clorhidrato de metformina en pacientes hipertensos con obesidad central.

2. Valorar uso como monoterapia o terapia combinada del clorhidrato de metformina en pacientes con diabetes mellitus tipo 2.
3. Usar la metformina en pacientes diabéticos con dislipidemia importante asociada.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kaplan NM. Primary Hypertension: Pathogenesis in clinical hipertension. 7th ed.. Baltimore: Williams & Wilkins; 1998.
2. DeFronzo RA. Ferrannini E. Insulin resistance. A multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. Diabetes Care 1991; 14: 173.
3. Marceau P, Bron S, Hould FS. Liver pathology and the metabolic syndrome X in severe obesity. J Clin Endocrinol Metab 1999; 84: 1513.
4. Heise T, Magnusson K, Heinemann L, Sawicki PT. Insulin resistance and the effect of insulin on blood pressure in essential hypertension. Hypertension 1998; 32:243.
5. Abate N, Garg A,. Peshock RM. Relationship of generalized and regional adiposity to insulin sensitivity in man. J Clin Invest 1995; 96:88.
6. Medicina Interna [Texto CD-ROM] Farreras Rozman. Ediciones Harcourt; 14 ed. Madrid: Farreras Rozman; 2000.
7. Bosh C. Adiposidad: Factor de riesgo ateroscлерótico. Su estudio en el crecimiento y desarrollo del niño obeso. Rev Cuban.Invest Biomed 1998; 17(2): 165-72
8. Joint National Committee. The six report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. Arch Intern Med 1997; 157: 2413.
9. Carballo R. La hipertensión y la obesidad en el niño como factores de riesgo ateroscлерótico en el adulto joven. Rev Cubana Invest Biomed 1998; 17(2): 173-78.
10. Brater DC. Manual of Drug Use in Clinical Medicine. 7th ed. Improved Therapeutics, Indianapolis, 1996.
11. Giugliano D. Metformin improves glucose, lipid metabolism, and reduces blood pressure in hypertensive, obese women. Diabetes Care 1993; 16: 1387
12. Buchanan TA, Blood pressure lowering by pioglitazone. Evidence for a direct vascular effect. J Clin Invest. 1995; 96:354.

13. Gaudet D., Vohl M-C., Perron P. Relationship of abdominal obesity and hyperinsulinemia to angiographically assessed coronary artery disease in men with known mutation in the LDL-receptor gene circulation 1998; 97:871.
14. Colditz CA. Willett W C Rotnitzky A. Manson, JE. Weight gain as a risk factor for clinical diabetes mellitus in women. Ann Intern Med 1995; 122:481.
15. Huang Z., Willett WC. Manson JE. Body weight, weight change, and risk for hypertension in women. Ann Intern Med 1998; 128:81.

Recibido:12 de abril de 2000

Aprobado:21 de marzo de 2001