

INSTITUTO NACIONAL DE SALUD PÚBLICA
ESCUELA DE SALUD PÚBLICA DE MÉXICO

“Medicamentos comúnmente utilizados en Hipertensión y Diabetes asociados
con parámetros del perfil lipídico en población adulta mexicana.”

Proyecto de titulación para obtener el grado de
Maestra en Ciencias en Epidemiología

JANINNE ORTEGA MONTIEL
Generación 2016-2018

Director: Dr. Eduardo Salazar Martínez
Asesor: Dr. Nacú Aureo Caracas Portilla

Cuernavaca Mor.
1 de Agosto del 2018.

RESUMEN

Introducción. La dislipidemia es un factor de riesgo mayor para el desarrollo de enfermedad cardiovascular. Una de las causas es el efecto pleiotrófico del consumo crónico de medicamentos anti-hipertensivos y/o antidiabéticos en poblaciones con alta incidencia de estas enfermedades. **Objetivo.** Evaluar el perfil de lípidos en pacientes adultos consumidores de medicamentos comúnmente utilizados para el tratamiento de la Hipertensión arterial sistémica (HAS) y la Diabetes tipo 2 (DT2). **Material y Métodos.** Obtuvimos información de la medición basal del Estudio de Cohorte de Trabajadores de Salud (HWSC) y recolectamos datos sobre el consumo de 5 tipos de fármacos antihipertensivos y 2 antidiabéticos, así como diagnósticos previos, a través de un cuestionario de autoreporte estandarizado. Para el análisis estadístico se realizaron regresiones logísticas múltiples ajustadas por edad, sexo, tabaquismo, actividad física y años de diagnóstico. **Resultados.** La muestra incluyó un total de 2,168 participantes, de los cuales 69.3% eran portadores de HAS y 15% de DT2, mientras que el 15.7% tenían ambas enfermedades. Los diuréticos tiazídicos se asociaron con hipoalfalipoproteinemia (OR 1.87, 95% IC 1.13-3.12) y los betabloqueadores con hipertrigliceridemia (OR 1.53, 95% IC 1.10-2.14). El consumo de 3 o más fármacos se asociaron con hipertrigliceridemia con OR 3.51 (95% IC, 1.87-6.59). El tratamiento con glibenclamida aumenta la prevalencia de hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia y Resistencia a la Insulina, observándose que dicha asociación se pierde cuando se agrega metformina al tratamiento. **Conclusiones.** Encontramos una asociación independiente entre toma de diuréticos tiazídicos, betabloqueadores y glibenclamida con alteraciones del perfil lipídico, principalmente hipoalfalipoproteinemia e hipertrigliceridemia, en población adulta mexicana.

Palabras clave: *Dislipidemia, antihipertensivos, diabetes tipo 2, cohorte.*

INDICE

1. Introducción
2. Antecedentes
3. Justificación
4. Planteamiento del Problema
 - 4.1. Pregunta de Investigación
 - 4.2. Hipótesis conceptual
5. Objetivos
 - 5.1. Objetivo general
 - 5.2. Objetivos específicos
6. Marco Teórico
 - 6.1. Hipertensión arterial y Dislipidemia
 - 6.2. Fármacos para el tratamiento de hipertensión arterial sistémica
 - 6.2.1. Diuréticos tiazídicos
 - 6.2.2. Beta – bloqueadores
 - 6.2.3. Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA)
 - 6.2.4. Antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARA II)
 - 6.2.5. Bloqueadores de canales de calcio
 - 6.3. Diabetes tipo 2 y Dislipidemia
 - 6.4. Fármacos para el tratamiento de diabetes tipo 2
 - 6.4.1. Biguanidas
 - 6.4.2. Sulfonilureas
7. Metodología
 - 7.1. Población de la cohorte
 - 7.2. Criterios de inclusión y exclusión
 - 7.3. Mediciones de la cohorte
 - 7.4. Medición de dieta y actividad física
 - 7.5. Medición clínica y antropométrica
 - 7.6. Mediciones biológicas
 - 7.7. Tamaño de la muestra
 - 7.8. Análisis estadístico
 - 7.9. Tabla de Variables
8. Resultados
9. Conclusiones
10. Bibliografía
11. Anexo 1: Artículo

1. Introducción

Algunas enfermedades crónicas como hipertensión arterial sistémica, diabetes tipo 2, obesidad y dislipidemia, suelen presentarse de manera frecuente y conjuntas en un mismo paciente, dado que comparten vías fisiopatológicas y metabólicas en su desarrollo, todas ellas se caracterizan por ser factores determinantes en el desarrollo de Enfermedad Aterosclerosa Coronaria (EAC), principal causa de mortalidad y morbilidad mundial en población adulta (Romdhane et al., 2007). La aterosclerosis es un desorden inflamatorio en la pared de las arterias causado por depósitos de colesterol en la intima media de los vasos coronarios y cerebrales.

La prevalencia de dislipidemia en México según resultados de ENSANUT 2012, se encuentra entre el 17.3% al 24.7% en grupos de edad de 40 a 70 años con etiología multifactorial; y se caracteriza por tener un perfil lipídico aterogénico el cual presenta niveles elevados de colesterol LDL por arriba de 100 mg/dl, y partículas mas pequeñas y densas como las lipoproteínas de muy baja densidad por sus siglas en inglés very low density lipoprotein (VLDL) y los quilomicrones, favorables para el desarrollo de aterosclerosis.

En este trastorno, se presenta niveles bajos de colesterol HDL menores a 40 y 50 mg/dl en mujer y hombre respectivamente, además de concentraciones elevadas de triglicéridos mayores a 150 mg/dl; esta combinación es conocida como la triada dislipidémica. Este tipo de dislipidemia es uno de los componentes de alto riesgo para el síndrome de resistencia a la insulina, y muy común en las personas con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 (Catapano et al., 2016).

Los principales factores de riesgo para enfermedad cardiovascular además de los ya antes mencionados son, la edad avanzada, sedentarismo, tabaquismo, dieta rica en grasa y azúcares e historia familiar de enfermedad isquémica central o periférica, los cuales también deben tomarse en cuenta en la evaluación inicial de los pacientes antes de recomendar algún tratamiento, (Garber et al., 2016), ya que catalogan a los pacientes como de

alto riesgo para el desarrollo de enfermedades cardiovasculares como infarto agudo al miocardio (IAM) y evento vascular cerebral (EVC).

Las Guías de Práctica Clínica tanto de la Secretaría de Salud como de Instituto Mexicano de Seguro Social (Consejo De Salubridad General, 2008; Guía de Práctica Clínica, 2010) emiten recomendaciones basadas muchas veces en la evidencia científica actualizada de las guías internacionales, así tenemos las guías para el manejo de la hipertensión arterial sistémica como la JNC-8 de la AAFP (American Academy of Family Physicians, por sus siglas en inglés), utilizada mundialmente, la guía de la AHA (American Heart Association, por sus siglas en inglés) o la guía de la ASH (American Society of Hypertension, por sus siglas en inglés) (Weber et al., 2014); que recomiendan la modificación del estilo de vida como base de tratamiento, y posteriormente iniciar con tratamiento farmacológico en monoterapia o politerapia con diuréticos tiazídicos, beta-bloqueadores, o inhibidores de la enzima de angiotensina, antagonistas de renina angiotensina II o bloqueadores de canales de calcio, según lo requiera el paciente.

De la misma manera, las guías internacionales de manejo de diabetes tipo 2 como la guía de la ESC (European Society of Cardiology, por sus siglas en inglés) o la guía de la AACE (American Association of Clinical Endocrinologist, por sus siglas en inglés) (Garber et al., 2016) recomiendan, la modificación del estilo de vida es el primer paso, posteriormente la metformina sigue siendo la base del tratamiento farmacológico, al cual solo se le añade o modifica por algún otro tipo de hipoglucémico vía oral según sea requerido, el tratamiento con insulina igualmente depende del perfil de cada paciente.

2. Antecedentes

Tomando en cuenta, todo el conocimiento previo descrito, a continuación se describen diversos estudios en los que se explora la asociación entre diversos antihipertensivos y tipos de antidiabéticos con cambios en el perfil lipídico y otras variables metabólicas, en orden de importancia para causalidad epidemiológica. Dado que el tema que estamos evaluando son efectos de fármacos sobre el metabolismo, existen en la literatura desde estudios experimentales preclínicos hasta ensayos clínicos post-mercado de fase 4.

Cabe resaltar a la revisión sistemática llevada a cabo por Tziomalos, Athyros, Karagiannis, & Mikhailidis, 2011), sobre antihipertensivos y antidiabéticos actualmente utilizados, que concuerda con muchos de los estudios mencionados. Diversos ensayos clínicos aleatorizados como, Arslan et al., 2013; Black et al., 2008; He et al., 2012; Koren et al., 2012; Price et al., 2013, han evaluado el efecto de beta-bloqueadores, diuréticos tiazídicos, bloqueadores de calcio, IECA's, ARA II, metformina, glibenclamida y sitagliptina sobre los componentes del perfil lipídico como colesterol total, triglicéridos, HDL-C, LDL-C, glucosa, insulina, HOMA-IR, coincidiendo en resultados donde Beta-bloqueadores y diuréticos tiazidicos aumentan las concentraciones de LDL-C y colesterol total, y en cambio la metformina, glibenclamida, ARA II e IECA's disminuyen las concentraciones de LDL-C, HDL-C, glucosa, insulina y triglicéridos, en diversas modalidades de intervenciones y dosis expuestas en pacientes tanto diabéticos, hipertensos y sanos. Ver tabla 1.

Tabla 1. Antecedentes por diseño de estudio

Estudios experimentales (Preclínicos)					
No .	Año / Autor	Tipo de estudio	Número de participantes	Variables /Metodología	Estimador/Resultado
1.	2014 / Geerling et al.	Estudio experimental	Ratones transgénicos homocigotos a CETP humano. Metformina: Reduce TG y TC por disminución de VLDL-TG y por lo tanto aumenta HDL.	Ratones CETP fueron primero alimentados con dieta tipo occidental rica en colesterol (0.1%) por 4 semanas y después tratadas con o sin metformina (200 mg/kg peso/día) adicionado a su dieta por otras 4 semanas.	La metformina redujo rápidamente CT plasmático (227 y 236% a la semana 2 y 4, respectivamente; p= 0.05) y TG (226 y 238% a las 2 semanas y 4, respectivamente; p=0.05) dependiente del tiempo. Además, la expresión de ABCA1, LCAT y PLTP se encontró significativamente disminuida por la metformina.
2.	2011 / Feroz et al.	Ensayo experimental	El estudio fue realizado en 90 conejos blancos de ambos sexos, con pesos entre 1500-1800 gr. Efecto de fármacos en perfil lipídico y glucosa.	Amiodarona: 4.285 mg/kg Glibenclamida: 0.125 mg/kg Losartán: 0.892 mg/ kg Oxcarbazepina: 18.5 mg/kg Verapamil: 1.714 mg/kg Captopril: 0.512 mg/Kg	Tx con glibenclamida mostró disminución de glucosa 75.2 + 5.79 vs 122.2 + 7.6 del control. Tx con captopril incremento glucosa 146 + 4.7 vs 122.2 + 7.6 del control. Tx con losartán y captopril individual mostraron disminución significativa en niveles de TG. 91.94 ± 2.86 mg/dl y 93.40 ± 4.47 con respecto al control i.e. 102.65±2.45 mg/dl.
Revisiones sistemáticas					
3.	2011 / Tzimalos et al.	Revisión sistemática	19 artículos hasta el 15 junio 2009 usando la base de datos Pubmed.	Beta- bloqueador no selectivos Beta1 bloqueador selectivo Nebivolol Hidroclorotiazida (> 25 mg/día) Clortalidona Indapamide Pioglitazona Rosiglitazona Orlistat Secuestrador de ac. biliar Fibratos Omega-3 ácidos grasos	> TG niveles < HDL-C nivel > TG niveles < HDL-C niveles > TG niveles > TC niveles > LDL-C niveles > LDL-C niveles > LDL-C niveles > LDL-C y TG niveles < HDL-C niveles > TG niveles > LDL-C niveles > LDL-C niveles
4.	2011 / Gustafsson	Revisión sistemática	103 ensayos clínicos relevantes de Pubmed, Scopus y listas de referencia.	Efectos en presión arterial sistólica y diastólica, HOMA, glucosa plasmática, test tolerancia a la glucosa.	HOMA-IR fue disminuido con ACEI (-14.9%; -3.6 a -26.2%), ARB (-7.4%; 0.5 a -15.4%) bloqueadores de calcio (-16.0%; -4.2 a -27.8%), y alfa bloqueador (-8.2%; -1.0 a -15.5%). HOMA-IR no fue afectado

					<p>por beta bloqueadores (0.2%; -9.2 a 9.5%).</p> <p>Los diuréticos tiazídicos incrementaron HOMA-IR (13.4%; 4.1 a 22.6%).</p>
5.	2004 / Wulffelé et al	Revisión sistemática	<p>41 estudios con 3074 pacientes.</p> <p>Usando Medline y Embase.</p>	<p>Incluyo ensayos clínicos aleatorizados con pacientes con DT2 tx con metformina al menos 6 semanas.</p>	<p>Comparado con tratamiento control, la metformina disminuye</p> <p>TG: 0.13 (0.21–0.04) mmol L, p= 0.003 CT: 0.26 (0.34–0.18) mmol L, p< 0.0001 LDL-C: 0.22 (0.31–0.13) mmol L, p< 0.00001</p>
6.	2004 / Buse et al.	Revisión sistemática	<p>177 artículos de 2000 a 2002</p> <p>Efecto de antidiabéticos sobre perfil lipídico. Usando Medline 1966 a 2002.</p>	<p>Ensayos clínicos con pacientes diabéticos con tx de monoterapia o poli terapia, que incluyeran datos de perfil lipídico.</p>	<p>La metformina a dosis altas reduce el CT. Rosiglitazona incrementa LDL-C, HDL-C y CT y reduce FFAs pero no hay efecto sobre TG. Pioglitazona incrementa HDL-C y reduce TG y FFAs. Glibenclamida no dio resultados significativos en lípidos.</p>

Ensayos clínicos aleatorizados

7.	2016 / Kashi et al.	Ensayo clínico aleatorizado	<p>150 pacientes con diabetes tipo 2, tratados con 1000mg metformina seguidos por 3 meses.</p>	<p>Tres grupos: Metformina 1000mg c12 hrs + Atorvastatina 20 mg o Gemfibrozilo 300mg o Ator/Gemfi 20/300 mg/día</p> <p>Respondedores: Pacientes que mostraron reducción >1% de HbA1c basal)</p>	<p>Respondedores con atorvastatina >HDL-C significativamente vs no respondedores.</p> <p>Hubo asociación significativa entre los respondedores a metformina (como variable independiente) y TG, TC, HDL-C and LDL-C (variables dependientes Wilk's λ = 0.927, p = 0.036). La respuesta a metformina afecta el nivel de acción de la atorvastatina sobre el perfil lipídico.</p>
8.	2014 / Altmaier et al.	Datos de la Fase 4 del Estudio KORA, 2006-2008.	<p>1, 762 participantes y 295 metabolitos. Objetivo: encontrar variaciones en metabolitos relacionados con la ingesta de fármacos.</p>	<p>Se obtuvo información de los medicamentos beta-bloqueador, IECA, diuréticos, estatinas y/o fibratos.</p>	<p>BB: 11 asociaciones, IECA: 4 asociaciones, Diuréticos: 7 asociaciones. BB: > serotonina y < niveles de ácidos grasos libres. Diuréticos: > pseudouritina, glutaroylcarnitina y urato. ACE: < aspartylphenylalanine y > CCK-8 que resulta en efecto antidiabético.</p>
9.	2014 / Derosa et al.	Ensayo clínico aleatorizado multicéntrico, doble ciego	<p>276 pacientes hipertensos</p> <p>Evaluar el efecto de ARA y BC en hipertensión, lípidos, insulina e</p>	<p>Tres grupos: olmesartán 20 mg, amlodipino 10 mg, o combinación de olmesartán/amlo dipino 20/5 mg, por 12 meses. Medición basal, a</p>	<p>Combinación Olme/Amlo redujo la presión arterial, glucosa plasmática, HOMA e Insulina plasmática, incrementa la sensibilidad a insulina, y no hubo afectación en perfil lipídico.</p>

			inflamación.	los 6 meses y a los 12 meses.	
10.	2013 / Arslan et al.	Ensayo clínico aleatorizado	43 pacientes con diagnóstico reciente de hipertensión esencial. (1)Valsartán 22 pacientes. (2)Amlodipino 21 pacientes. Efecto sobre perfil lipídico.	(1) Valsartán, 80–320 mg/ d (2) Amlodipino, 5–10 mg/d), por 12 semanas inmediatamente después de su entrada al estudio.	Valsartán vs Amlodipino= Colesterol total (mg/dL) 223.2 ± 38.1 vs 207.4 ± 33.1 p=0.005, LDL-C (mg/dL) 141.7 ± 35.1 vs 127.3 ± 29.2 p=0.020 No cambios sobre HDL y TG
11.	2013 / Price et al.	Ensayo clínico aleatorizado doble ciego.	26 participantes Demostrar el efecto de el ARA II Valsartán y el diurético Hidroclorotiazida en TG hepático, y sensibilidad a insulina	(1)Hidroclorotiazida 25mg 12 pacientes. (2)Valsartán 160 mg 14 pacientes. Seguimiento de 8 meses	Hidroclorotiazida empeoró la esteatosis hepática medida como contenido hepático de TG en 57% y redujo la sensibilidad a insulina. El tratamiento con Valsartán no afecto los niveles de TG hepáticos pero mejoró la sensibilidad a insulina
12.	2012 / Goossens et al.	Ensayo clínico aleatorizado doble ciego, paralelo y con grupo control	38 pacientes Demostrar el efecto de ARAII (Valsartán) sobre el metabolismo de glucosa alterado	Dos grupos: Valsartán 320 mg/día Placebo por 26 semanas.	Valsartán reduce marcadamente el tamaño del adipocito, aumenta la fase rápida y postprandial de ATBF, aumenta la sensibilidad a insulina, reduce adipogénesis, infiltración de macrófagos y angiogénesis.
13.	2012 / He et al.	Ensayo clínico aleatorizado doble ciego, controlado con placebo.	360 pacientes obesos hipertensos sin diabetes.	Dos grupos: Metformina 500mg por día o placebo + antihipertensivo de base, seguimiento por 24 semanas.	Metformina redujo CT (0.27 mmol/L, P=0.038), peso (-0.7kg, p=0.006), circunferencia de cintura (-0.9cm, p=0.008) No tuvo efecto sobre presión arterial, glucosa, HDL o LDL.
14.	2012 / Koren et al.	Ensayo clínico aleatorizado, diseño cruzado.	40 pacientes diabéticos tx metformina descontrolados Evaluar el efecto de sitagliptina y glibenclamida en rigidez arterial, presión arterial, metabolismo lipídico.	Dos grupos: Sitagliptina (100mg/d) o glibenclamida (5mg/d) Seguimiento por 3 meses.	Glibenclamida de asoció a eventos de hipoglucemia. Sitagliptina redujo TG -18.4 + 45 mg/dl y se mantuvo en el 2do periodo de tx. No cambios en LDL, HDL, Rigidez arterial y presión arterial.
15.	2008 / Black et al. The antihypertensive and	Ensayo clínico aleatorizado multicéntrico	33,357 pacientes > 55 años 1)Diurético:15,	Dos grupos con Síndrome metabólico y sin SM.	Sin SM, niveles de TC fueron menores en el grupo de amlodipino (194.7 mg/dl) y lisinopril (195.8) vs clortalidona (199.2 mg/dl).

	lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial ALLHAT.	Subanálisis.	255 Clortalidona 2) B-C: 9,048 Amlodipino 3)IECA: 9,054 Lisinopril	Mediciones basales, 2 años y 4 años de CT, potasio, glucosa sérica y filtrado glomerular.	Con SM, lisinopril niveles menores de glucosa vs clortalidona con impacto en la incidencia de DT2 del 17% al 4to año. Sin SM incidencia de diabetes con amlodipino 4.2%, lisinopril 4.7% vs clortalidona 7.7% p< 0.05.
16.	2001 / Quiñones-Galván	Ensayo clínico aleatorizado doble ciego	29 hipertensión esencial no diabéticos ni dislipidémicos 11 normotensivos controles pareados	Tratamiento antihipertensivo por 3 meses con calcio antagonista en combinación aleatorizada con IECA o BB	El retraso en la fase in vitro de oxidación LDL fue mas corta en pacientes hipertensos vs control. Se encontró una correlación alta con contenido vitamina E (r=0.61, p=0.0001)
17.	2000 / Márquez-Vidal et al. The PRIME study	Medición basal del estudio PRIME (Prospective Epidemiological Study of Myocardial Infarction)	9, 424 participantes Francia y N. Ireland Asociación entre antihipertensivo y perfil lipídico en hombres.	Se midió hipertensión arterial, tratamientos, CT, HDL, LDL, TG, Apoproteínas A-1 y B, Lp(a), fibrinógeno y PAI-1	Efecto en diferencia de medias. BB = TC -0.15 (-0.28, -0.03) y disminuye HDL. ACEI = TG -0.25 (0.49, -0.02) y ApoB -0.07 (-0.12, -0.01) En el análisis univariado los pacientes sin tratamiento mostraron niveles mayores de colesterol total (5.86 ± 1.00 vs 5.65 ± 0.98 mmol/L, P< 0.001), triglicéridos (1.95 ± 1.43 vs 1.61 ± 1.05 mmol/L, P< 0.001).
Estudios Transversales.					
18.	2016 / Nádházi et al. Estudio ACES (Antihypertensive combinations' long term efficacy comparing study)	Estudio observacional multicéntrico prospectivo, no intervencional, abierto.	9,124 pacientes externos con hipertensión en diferentes estadios.	Tres grupos: Carvedilol/indapamida combinación libre. Perindopril/amlodipino combinación ajustada. Perindopril/indapamida combinación ajustada. Medición basal, 3 meses y 6 meses	Disminución en glucosa plasmática 5.5% en los tres grupos. Disminución de CT 9%-10.2%-9.9% respectivamente. Disminución de TG 12.7%-15.4%-13.8% respectivamente. Indapamida metabólicamente neutral, amlodipino (BC) y Carvedilol (BB) tiene efectos benéficos en metabolismo.
19.	2011 / Nishida et al.	Estudio transversal retrospectivo observacional	434 pacientes 168 tratados con olmesartán 266 tratados con candesartán Efecto sobre perfil lipídico y función renal.	La media de exposición a olmesartán y candesartán fue de 126.1 and 122.8 días respectivamente.	En pacientes con olmesartán, la reducción de TG séricos fue significativa en comparación con los pacientes tratados con candesartán. Candesartán cambio en diferencia de media TG 0.132 (0.025, 0.239) p=0.0087 ; en pacientes diabéticos 0.108 (-0.022,0.237) p=0.0228
20.	2008 /	Estudio	169 pacientes	El grupo con	La toma de IECA como

	Martins et al.	transversal	Alteraciones en metabolismo de lípidos dado por antihipertensivos o diuréticos, BB e IECA.	monoterapia que incluyó pacientes con un antihipertensivo y el grupo de terapia combinada por pacientes con 2 o más antihipertensivos por los últimos 3 meses.	monoterapia fue utilizada como grupo control. Pacientes tratados con diuréticos en monoterapia presentaron alteraciones significativas en TC, TG y LDL. Pacientes tratados con BB no mostrados efectos.
21.	2001 / Maitland-van der Zee et al.	Estudio transversal de 1987 a 1991 The Monitor Project on Cardiovascular Risk Factors	2997 participantes hipertensos sin tratamiento para hipercolesterolemia Evaluar la asociación de antihipertensivos con perfil lipídico.	Dos grupos: tratados y no tratados Asociación entre tratados con cada tipo de antihipertensivo y lípidos Análisis como monoterapia y politerapia.	Los pacientes con BB tenían menores niveles de HDL vs no tratados. Los pacientes con DT tenían mayores niveles de TC vs no tratados. Los peores niveles de HDL se vieron con pacientes con BB y DT combinados. Pacientes con IECA y DT mostraron HDL bajo.

3. Justificación

La dislipidemia es un factor determinante en el desarrollo de Enfermedad Aterosclerosa Coronaria, principal causa de mortalidad y morbilidad en México y el mundo. Aunado a la presencia de obesidad, diabetes mellitus tipo 2 e hipertensión arterial, colocan a los pacientes en alto riesgo para el desarrollo de IAM y EVC.

Guías actuales de tratamiento continúan recomendando fármacos antihipertensivos y antidiabéticos que tienen efectos no intencionados o pleiotróficos sobre el perfil lipídico, siendo importante establecer esta asociación, con el fin de promover la evaluación integral del paciente antes de establecer tratamientos crónicos y mantener el seguimiento adecuado de todos los parámetros, para minimizar el descontrol metabólico dado por fármacos.

4. Planteamiento del Problema

En México, la prevalencia de enfermedades crónicas en población adulta ha aumentado exponencialmente durante la última década, condiciones como hipertensión arterial sistémica, diabetes tipo 2, obesidad y dislipidemia frecuentemente coexisten en un mismo paciente, aumentando su riesgo cardiovascular. Cada uno de estos padecimientos, son tratados usualmente bajo las recomendaciones de guías internacionales o de práctica clínica pero de manera separada, lo que fomenta la polifarmacia y la combinación de efectos pleiotróficos de los mismos. Esto muchas veces dificulta o retrasa la evolución hacia la estabilidad de los padecimientos crónicos.

Es indispensable caracterizar el perfil metabólico de las poblaciones, y evaluar el efecto de los medicamentos que usualmente se indican en los padecimientos crónicos, con el fin de optimizar recursos y tratamientos médicos, para obtener mejores resultados a corto plazo.

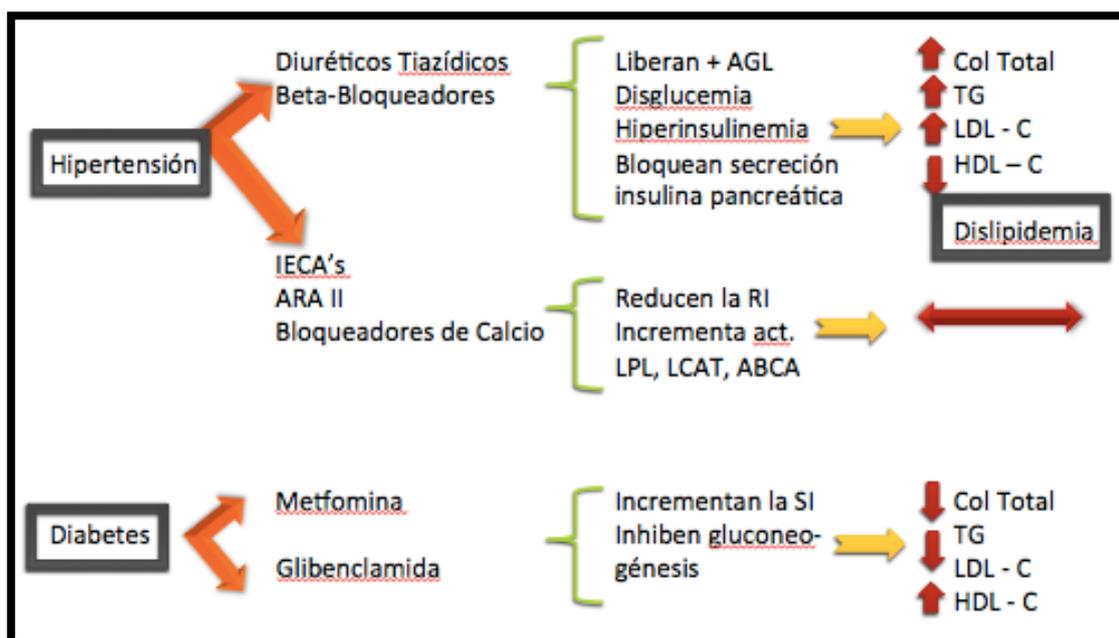
4.1. Pregunta de Investigación

¿En la población adulta mexicana los medicamentos comúnmente utilizados para hipertensión arterial sistémica y diabetes tipo 2 están asociados con parámetros del perfil lipídico?

4.2. Hipótesis conceptual

Por lo anterior sabemos que, los fármacos antihipertensivos del tipo diuréticos tiazídicos y β -bloqueadores, pueden deteriorar el perfil lipídico al aumentar la resistencia a la insulina, liberación aumentada de ácidos grasos libres, hiperinsulinemia y disminución en la actividad de LPL, LCAT y ABCA1, incrementando así el riesgo cardiovascular de estos pacientes; en cambio, los antidiabéticos (metformina y glibenclamida) y otros antihipertensivos (IECA's, ARA II y bloqueadores de canales de calcio) disminuyen la gluconeogénesis, reducen la formación de triglicéridos, y aumentan en actividad de LPL y LCAT, favoreciendo a mantener concentraciones adecuadas de lípidos en el cuerpo, figura 1.

Figura 1. Hipótesis conceptual



5. Objetivos

5.1 Objetivo general

Evaluar la asociación de los medicamentos utilizados para Hipertensión arterial sistémica y Diabetes tipo 2 con los parámetros del perfil lipídico en población adulta mexicana.

5.2 Objetivos específicos

- Describir la frecuencia y porcentaje de uso de medicamentos antihipertensivos y antidiabéticos en la medición basal de la cohorte, como monoterapia y politerapia.
- Determinar las concentraciones séricas de los parámetros del perfil lipídico, y metabólicos.
- Evaluar la asociación por tipo específico de antihipertensivo (5 clases por mecanismo de acción) con los parámetros del perfil lipídico.
- Evaluar la asociación por tipo específico de antidiabético (2 clases por mecanismo de acción) con los parámetros del perfil lipídico.
- Evaluar la asociación entre monoterapia y politerapia con los parámetros de perfil lipídico.

6. Marco Teórico

6.1 Hipertensión arterial y Dislipidemia

Alrededor del 32% de personas adultas en México presentan el diagnóstico de hipertensión arterial sistémica (HAS), de las cuales, 80% reciben diversos tratamientos para su control. La principal meta del tratamiento antihipertensivo es mantener las cifras de presión arterial por debajo de las recomendaciones internacionales. Diversos estudios han demostrado que la reducción del 5-10 mmHg de la presión sistólica reduce el riesgo de enfermedad cerebrovascular hasta en un 35%, así como de EAC en un 15 a 20% (National Heart Foundation of Australia, 2016). A pesar de tener un adecuado control de la presión arterial, se siguen presentando casos de enfermedad cardiovascular.

La hipertensión arterial y la dislipidemia están interrelacionadas, ya que comparten diversos mecanismos fisiopatológicos como resistencia a la insulina y disfunción endotelial. Dependiendo de la población estudiada y de los criterios diagnósticos, alrededor del 25 al 40% de pacientes no obesos, no diabéticos pero con hipertensión arterial presentan resistencia a la insulina (Maitland-van der Zee et al., 2001).

La guía de tratamiento JNC 8 en su última actualización, recomienda el uso de la terapia farmacológica en pacientes menores de 60 años, con o sin diagnóstico de diabetes mellitus o enfermedad renal crónica si presentan cifras de presión arterial de 140/90 mmHg. Como medicamentos de primera línea para el tratamiento, se encuentran los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), beta bloqueadores (β B), los antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA-II), bloqueadores de canales de calcio (BCC), y los diuréticos tiazídicos (DT), especificando que estos últimos ya no se recomiendan como monoterapia por tiempo prolongado y de preferencia como segunda línea (Armstrong & Senior Associate Editor, 2014).

De los numerosos fármacos o combinaciones de ellos para el tratamiento de hipertensión arterial, algunos de ellos tienen efectos no intencionados o pleiotróficos que deben ser tomados en cuenta para su indicación. Cambios en el perfil lipídico de los pacientes hipertensos inducidos por medicamentos, muchas veces son el reflejo de la dislipidemia no diagnosticada que suelen presentar estos pacientes antes del diagnóstico de hipertensión (Martins et al., 2008).

6.2 Fármacos para el tratamiento de hipertensión arterial sistémica

6.2.1 Diuréticos tiazídicos

Los diuréticos tiazídicos (por ej. hidroclorotiazida o clortalidona), se han visto asociados principalmente con incrementos en las concentraciones de colesterol LDL y de triglicéridos. Estos efectos se relacionan con el uso de dosis altas y como monoterapia principalmente (Marques-Vidal et al., 2000). Los efectos metabólicos por los cuales se ve esta interacción es la disminución de la secreción pancreática de insulina mediada por hipokalemia, incremento en la resistencia a la insulina y el riesgo de desarrollo de diabetes, y alteración del balance de sodio con estimulación refleja del sistema renina-angiotensina-aldosterona (Deshmukh, Lee, McFarlane, & Whaley-Connell, 2008). A pesar de estos efectos, el uso de diuréticos tiazídicos se han visto asociado con la reducción de eventos cardiovasculares mayores como evento vascular cerebral (EVC) e infarto al miocardio (IAM).

6.2.2 Beta – bloqueadores

Los β -bloqueadores comunes como el metoprolol o atenolol, se han visto asociados con disminución de los niveles de colesterol HDL y aumento de TG (McDonough et al., 2013). Diversas acciones metabólicas hacen esto posible, entre ellas, disminución de la primera fase de secreción de insulina en el páncreas, e incremento en la segunda fase de secreción de insulina, prolongando la fase de hiperinsulinemia, regulando negativamente los receptores periféricos de insulina y la sensibilidad de los tejidos periféricos a insulina. Lo anterior favorece el incremento en la resistencia a la insulina, aumento de peso, mayor síntesis hepática de colesterol VLDL, disminución

de la actividad de la lipoprotein lipasa (LPL) en tejido muscular periférico y disminución de la actividad de la enzima lecitin-colesterol-acil transferasa (LCAT), fundamental en el metabolismo y transporte del colesterol HDL (Altmaier et al., 2014; Black et al., 2008).

6.2.3 Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA)

Estos fármacos inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (por ej. captopril, enalapril, lisinopril) altamente utilizados en el manejo primario de HAS, se han asociado sobre todo en población diabética a la disminución del colesterol total. Como parte de su metabolismo aumentan la sensibilidad a la insulina y se han asociado con disminución del colesterol LDL; sin embargo la mayoría de autores mencionan que son metabólicamente neutros para los lípidos (Sarafidis & Bakris, 2006).

6.2.4 Antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARA II)

Algunos fármacos antagonistas de la renina angiotensina II como el losartán y telmisartán, se han asociado con disminución en la concentración de colesterol LDL y aumento de colesterol HDL, sobre todo cuando se compara contra placebo (Wang et al., 2013).

6.2.5 Bloqueadores de canales de calcio

Los bloqueadores de canales de calcio son la primer línea de tratamiento antihipertensivo en adultos mayores y aquellos con riesgo incrementado de EVC. El efecto de fármacos como amlodipino, nifedipino o felodipino sobre el perfil lipídico se ha descrito mayormente como metabólicamente neutrales y presentan el menor efecto sobre los lípidos séricos comparados con otros antihipertensivos (Rosenblit, 2016).

6.3 Diabetes tipo 2 y Dislipidemia

La prevalencia de diabetes tipo 2 en México va del 19.2 al 25.3% de la población adulta de ambos sexos. Los pacientes bajo tratamiento para diabetes mellitus, aún con concentraciones de hemoglobina glucosilada,

HbAc1 <6.5mg/dl, presentan riesgo elevado para el desarrollo EAC, así como mayor riesgo de desarrollar hipertrigliceridemia (Alegre-Díaz et al., 2016).

La dislipidemia que se presenta en los pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 se caracteriza por concentraciones bajas de colesterol HDL y altas de TG (Hwang, Ahn, Yu, Park, & Park, 2014). Metabólicamente esto se ve fomentado por deficiencia o resistencia a la insulina, lo que conduce a activación de la lipasa intracelular hormono-sensible lo cual incrementa la liberación de ácidos grasos no esterificados de las reservas de triglicéridos que se encuentran en el tejido adiposo; los niveles altos de ácidos grasos libres fomentan la producción hepática de TG y apolipoproteína B (Schofield, Liu, Rao-Balakrishna, Malik, & Soran, 2016).

Los pacientes con diabetes mellitus deben realizarse pruebas de manera anual para diagnóstico de dislipidemia, el cual debe incluir por lo menos colesterol total, colesterol LDL, colesterol HDL, apolipoproteínas A y B y triglicéridos. Además se debe tomar en cuenta que en estos pacientes las metas de tratamiento son aún más estrictas, así mientras, la meta general para colesterol LDL es <100mg/dl, en pacientes diabéticos la concentración deseada es <70 mg/dl (Garber et al., 2016; Shah et al., 2011).

Las guías actuales de manejo para diabetes mellitus tipo 2 continúan recomendando como primera línea de tratamiento farmacológico a las biguanidas, de las cuales la metformina es la más utilizada en México y diversos países, con excepción de alguna contraindicación o si no es bien tolerada, posteriormente se da terapia combinada con sulfonilureas o algún otro agente hipoglucémico.

6.4 Fármacos para el tratamiento de diabetes tipo 2

6.4.1 Biguanidas

La metformina además de ser un agente hipoglucémico muy efectivo, podría considerarse como agente hipolipemiante, ya que mejora la resistencia a la insulina y disminuye las concentraciones de TG. Diversas acciones metabólicas como la efectiva inhibición de la gluconeogénesis y liberación de

glucosa hepática han tenido gran impacto en el control de la hipertrigliceridemia y disminución de concentraciones de colesterol LDL (Geerling et al., 2014; Kashi, Mahrooz, Kianmehr, & Alizadeh, 2016; Wulffele, Kooy, Zeeuw, Stehouwer, & Gansevoort, 2004).

6.4.2 Sulfonilureas

Las sulfonilureas como glibenclamida, glimepirida o tolbutamida, son agentes hipoglucémicos comúnmente utilizados para el manejo de diabetes mellitus tipo 2. Su efecto sobre el perfil lipídico se ha asociado con ligera disminución en las concentraciones de TG, de colesterol total y de colesterol HDL. Sin embargo, su efecto hipoglucémico dosis-dependiente lo hace no recomendable en pacientes con alteraciones hepáticas y con enfermedad renal crónica moderada o severa (Buse, Tan, Prince, & Erickson, 2004).

Descritos los efectos metabólicos positivos y negativos de estos medicamentos comúnmente utilizados, y establecidos como causa secundaria de dislipidemia en pacientes con alto riesgo cardiovascular (Herink & Ito, 2015), se crea la necesidad que continuar con el análisis de esta asociación con diferentes tipos de pacientes y diferentes usos como monoterapia o terapia combinada, con el fin de establecer la importancia de realizar una evaluación integral de cada paciente antes de iniciar cualquier tratamiento de primera línea o reemplazarlo con alguno fármaco alternativo y de mantener una vigilancia estrecha de parámetros metabólicos en aquellos pacientes que se encuentra bajo esta terapia cuando no existe la opción de reemplazo, con el fin de reducir al mínimo el riesgo cardiovascular.

7. Metodología

7.1 Población de estudio

Los participantes de este protocolo provienen del Estudio de Cohorte de Trabajadores de la Salud “HWSC” por sus siglas en inglés (Health workers cohort study), en el cual participaron empleados del área médica, administrativa y académica, (y sus familias) de tres diferentes instituciones: Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), Instituto Nacional de Salud Pública (INSP) localizada en Cuernavaca, Morelos, y trabajadores de la Universidad Autónoma del Estado de México (UAEM) localizada en Toluca, México. Durante la medición basal de la cohorte llevada a cabo de Marzo 2004 a Abril 2006, se recolectaron 10,792 participantes, enrolados voluntariamente como participantes del estudio, previa firma de consentimiento informado, toda la metodología ha sido previamente descrita. Para la muestra de este estudio, 9,504 personas cumplían el rango de edad, de ellas 1,842 personas autoreportaron HAS o antihipertensivos, 666 personas autoreportaron DT2 o antidiabéticos y fueron 2 personas excluidas porque autoreportaron toma de hipocolesterolemicos, así que la muestra total de estudio fueron 2,508 personas. (Denova-Gutiérrez, Flores, Gallegos-Carrillo, Ramírez-Palacios, Rivera-Paredes, Muñoz-Aguirre, Velázquez-Cruz, et al., 2016)

7.2 Criterios de inclusión y exclusión

Una vez descrita la constitución de la población que conforma la medición basal de la cohorte, para fines de este estudio, fueron incluidos participantes adultos cuya edad era entre 18 a 85 años, así mismo, que en el cuestionario auto-aplicable hayan referido tomar algún fármaco perteneciente a cualquiera de los 5 tipos de antihipertensivos o de los 2 tipos de hipoglucemiantes antes mencionados, y/o autoreporte de diagnóstico de Hipertensión arterial o Diabetes tipo 2 previo. Serán excluidos aquellos participantes que hayan reportado tomar algún tipo de fármaco hipocolesteromiante.

7.3 Mediciones de la cohorte

Durante la medición basal, los participantes completaron cuestionario de autoaplicación y proporcionaron información detallada de sus características demográficas (ej. Fecha de nacimiento, educación, estatus marital, empleo); historia médica familiar, historia médica personal, uso actual de medicamentos, información sobre estilo de vida (ej. Dieta, actividad física, tabaquismo, consumo de alcohol, etc.); tipo de cuerpo (ej. Cambios de peso, autoreporte de medidas antropométricas, autopercepción de peso corporal); factores psicosociales (ej. Estrésores de vida, redes sociales, estrés autopercebido); soporte de vida y calidad de vida (ej. Síntomas de depresión, calidad de sueño); historia reproductiva extensa (para mujeres); violencia de pareja, y examen cognitivo. (Denova-Gutiérrez et al., 2016).

7.4 Medición de dieta y actividad física

Para la medición de la dieta, se utilizó un Cuestionario de frecuencia de consumo de alimentos semi-cuantitativo (FFQ por sus siglas en inglés Food frequency questionnaire) que previamente fue validado para población mexicana; brevemente este cuestionario obtiene datos de recuerdo de la frecuencia de consumo a través de 116 preguntas de alimentos consumidos durante el año previo. (Hernández-Avila et al., 1998) La actividad física se evaluó usando un cuestionario previamente validado en español y fue adaptado para la población de la Cohorte de Trabajadores en México, a los participantes se les pidió que reportaran la cantidad de tiempo de ellos pasan en específicas actividades durante su tiempo de descanso y contexto de lugares de trabajo, este cuestionario provee información de frecuencia en días/semanas. (Martínez-González, López-Fontana, Varo, Sánchez-Villegas, & Martínez, 2005).

7.5 Medición clínica y antropométrica

El peso corporal fue medido con una báscula electrónica calibrada (modelo BC-533; Tanita) con participantes usando la menor cantidad de ropa y sin zapatos. La estatura fue medida usando un estadímetro convencional (Seca), con los participantes descalzos de pie con los hombros en una posición normal. Las mediciones se realizaron con la cinta en un plano horizontal

perpendicular a la escala vertical, tocando la parte superior de la cabeza en el momento de la inspiración. La circunferencia de cintura fue medida en el nivel más alto de la cresta iliaca lo más cercano a 0.1 cm. Se calculó el índice de masa corporal por la fórmula $IMC = \text{peso} / \text{estatura}^2$, donde el peso se expresa en kg y el cuadrado de la estatura en metros al cuadrado. (Lohman, Roche, & Martorell, 1988)

La presión arterial de los participantes fue medida dos veces durante cada visita por una enfermera entrenada con un monitor automático. La primera medición fue tomada después de 5 minutos de descanso, mientras los participantes se encontraban sentados y con el brazo dominante al nivel del corazón. La segunda medición fue tomada de la misma manera, 5 minutos después de la primera.

Las enfermeras entrenadas quienes usaron procedimientos estandarizados realizaron todas las mediciones. La reproducibilidad fue evaluado, resultando en concordancia con coeficientes entre 0.83 a 0.90 para medidas antropométricas y clínicas. Técnicos bien entrenados obtuvieron todas las mediciones a través de procesos estandarizados. Escaneos diarios de garantía de calidad fueron realizados usando la plataforma del fabricante, y los técnicos se aseguraron la el coeficiente de variación diaria fuera sin estándares operacionales normales e in vivo fue menor que 1.0-1.5%.

7.6 Mediciones biológicas

En la medición basal, se recolectó de cada participante una muestra de sangre venosa en ayuno (tiempo de ayuno >8 horas). Aproximadamente 20 ml fueron recolectados para mediciones clínicas de laboratorio. Se realizaron pruebas hematológicas de rutina (ej. Hemoglobina, hematocrito, etc.) y pruebas químicas (ej. Triglicéridos, glucosa, colesterol total, lipoproteínas de alta densidad, lipoproteínas de baja densidad, ácido úrico, creatinina, etc.). Todos los ensayos biomédicos fueron procesados usando un instrumento Selectra XL (Randox), acorde a las guías de la Federación Internacional de Química Clínica y Medicina por Laboratorio. (Tate et al., 1999)

7.7 Tamaño de la muestra

El tamaño de la muestra para este trabajo se realizó a través de muestreo por propósito, una técnica no probabilística, por conveniencia donde nuestra muestra corresponde al número de participantes que reportaron la ingesta de fármacos, es decir, nuestro nivel de exposición, así como de las características principales de la población (edad, sexo, características socio-demográficas). Mantiene, por tanto, semejanzas con el muestreo aleatorio estratificado, pero no tiene el carácter de aleatoriedad de aquél.

7.8 Análisis estadístico

El análisis estadístico propuesto se realizara de la siguiente manera. Las variables continuas se expresan como medias \pm desviación estándar y las variables categóricas se expresan en números absolutos y porcentajes y se comparan usando prueba de U-Mann Whitney y la prueba exacta de Fisher. Se realizaron comparaciones descriptivas entre diferentes grupos de tratamiento y número de fármacos utilizados utilizando prueba de Kruskal Wallis. El análisis de asociación se realizó, a través de, regresiones logísticas múltiples para los 4 tipos de dislipidemia: Colesterol total elevado (CT \geq 200 mg/dl), LDL elevado (LDL \geq 130 mg/dl), Hipoalfalipoproteinemia (HDL \leq 40 mg/dl), Hipertrigliceridemia (TG \geq 150 mg/dl) y Resistencia a la insulina (HOMA-IR \geq 2.5) contra los 7 tipos de fármacos evaluados. Además se realizó el análisis de asociación con regresiones logísticas múltiples entre monoterapia vs politerapia, teniendo como categoría de referencia a las personas con HAS y DT2 sin terapia farmacológica. Las covariables utilizadas para el ajuste de los modelos fueron IMC, sexo, tabaquismo, alcoholismo, actividad física, años de diagnóstico de hipertensión y diabetes y edad, la cual fue introducida con un término cuadrático a los modelos dada la relación no lineal con los eventos. Las diferencias entre los resultados se considerarán estadísticamente significativos con valor $p < 0.05$. Dicho análisis se realizó utilizando el programa estadístico STATA versión 14.2.

7.9 Tabla de Variables

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Rango/ categoría	Tipo / unidad de medida	Instrumento
EVENTO					
Hipercolesterolemia (Colesterol elevado)	Trastorno metabólico caracterizado por la presencia de niveles considerados como normales de colesterol en sangre.	Colesterol total \geq a 200 mg/dl	Cualitativa Dicotómica	1 Sí 0 No	Medido a través de una prueba química con el instrumento Selectra XL(Randox) en el laboratorio.
LDL alto (Lipoproteínas de baja densidad elevado)	Trastorno metabólico caracterizado por la presencia de niveles considerados como normales de colesterol en sangre.	LDL \geq a 130 mg/dl	Cualitativa Dicotómica	1 Sí 0 No	Medido a través de una prueba química con el instrumento Selectra XL(Randox) en el laboratorio.
Hipoalfalipoproteínemia (Lipoproteínas de alta densidad elevado)	Trastorno metabólico caracterizado por la presencia de niveles considerados como normales de colesterol en sangre.	HDL \leq a 50 mg/dl	Cualitativa Dicotómica	1 Sí 0 No	Medido a través de una prueba química con el instrumento Selectra XL(Randox) en el laboratorio.
Hipertrigliceridemia (Triglicéridos elevados)	Trastorno metabólico caracterizado por la presencia de niveles considerados como normales de triglicéridos en sangre.	TG \geq a 150 mg/dl	Cualitativa Dicotómica	1 Sí 0 No	Medido a través de una prueba química con el instrumento Selectra XL(Randox) en el laboratorio
Resistencia a la Insulina	Complejo proceso caracterizado por una respuesta disminuida en los tejidos periféricos (adiposo, muscular y hepático) a las acciones biológicas de la insulina, que provoca un aumento compensatorio de la insulina por las células beta del páncreas para mantener en la normalidad los niveles de glucemia.	HOMA IR \geq 2.5	Cualitativa Dicotómica	1 Sí 0 No	Medido a través de una prueba química con el instrumento Selectra XL(Randox) en el laboratorio
EXPOSICION					
Toma tratamiento actualmente para HAS	Tratamiento médico de manera habitual para hipertensión arterial sistólica.	Refiere consumo actual de algún medicamento indicado para HAS	Cualitativa Dicotómica	1 Sí 2 No	Cuestionario de autoaplicación de historial médico
Diuréticos tiazídicos (dt)	Un diurético tiazídico es un	Ingesta actual de Clorotiazida	Cualitativa Dicotómica	1 Sí 2 No	Cuestionario de autoaplicación de

	diurético que actúa sobre los receptores de tiazidas en la porción inicial del túbulo contorneado distal renal impidiendo la reabsorción de sodio y cloro.	o Hidroclorotiazida como tratamiento para hipertensión.			historial médico
Beta bloqueadores (bb)	Los betabloqueantes son antagonistas de las acciones endógenas de las catecolaminas a drenalina y noradrenalina, en particular sobre el receptor adrenérgico- β , parte del sistema nervioso simpático.	Ingesta actual de metoprolol, propanolol, atenolol, o bisoprolol como tratamiento para hipertensión.	Cualitativa Dicotómica	1 Si 2 No	Cuestionario de autoaplicación de historial médico
Bloqueadores de los canales de calcio (bc)	Estos bloqueantes actúan por inhibición de los canales de calcio dependientes de voltaje de tipo L del músculo liso y del corazón (receptores encargados de la dilatación).	Ingesta actual de Amlodipino, Felodipino, Nifedipino, o Verapamilo como tratamiento para hipertensión.	Cualitativa Dicotómica	1 Si 2 No	Cuestionario de autoaplicación de historial médico
Inhibidores de la enzima convertidora de Angiotensina (ieca)	Los IECAs inhiben la enzima que actúa en la conversión de la angiotensina I en angiotensina II, además cataliza la eliminación del mediador bradiquinina en productos inactivos, así atenúa la resistencia vascular sistémica.	Ingesta actual de Captopril, Enalapril, Lisinopril, o Ramipril como tratamiento para hipertensión.	Cualitativa Dicotómica	1 Si 2 No	Cuestionario de autoaplicación de historial médico
Antagonistas del receptor de Angiotensina II (ara II)	Los ARA II actúan como antagonistas o bloqueantes del receptor de la enzima angiotensina II, llamado receptor AT1, causando vasodilatación, y reduce la secreción y producción de aldosterona.	Ingesta actual de Losartán, Telmisartán, Valsartán, o Irbesartán como tratamiento para hipertensión.	Cualitativa Dicotómica	1 Si 2 No	Cuestionario de autoaplicación de historial médico
Toma tratamiento actualmente para DT2	Tratamiento médico de manera habitual para diabetes tipo 2	Refiere consumo actual de algún medicamento indicado para DT2	Cualitativa Dicotómica	1 Sí 2 No	Cuestionario de autoaplicación de historial médico
Metformina	Agente antihiper glucemiant e del grupo de las biguanidas que	Ingesta actual de metformina como tratamiento	Cualitativa Dicotómica	1 Si 2 No	Cuestionario de autoaplicación de historial médico

	actúa principalmente reduciendo la gluconeogénesis y la glucogenólisis hepática, reduce la absorción de glucosa por parte del tracto gastrointestinal e incrementa la sensibilidad a la insulina por medio del aumento de la utilización de la glucosa por parte de tejidos periféricos.	para diabetes.			
Glibenclamida	Agente hipoglucemiante que bloquea los canales de potasio dependientes de ATP que hay en las membranas de las células pancreáticas beta, provocando despolarización, entrada de calcio y liberación de insulina. Además, disminuye la glucogenólisis hepática y la gluconeogénesis.	Ingesta actual de glibenclamida o tolbutamida como tratamiento para diabetes.	Cualitativa Dicotómica	1 Si 2 No	Cuestionario de autoaplicación de historial médico
COVARIABLES					
Sexo	Género del participante	Género del participante	Cualitativa Dicotómica	1 Masculino 2 Femenino	Cuestionario de autoaplicación de historial médico
Edad	Edad del participante	Edad del paciente en la fecha de aplicación del cuestionario	Continua	Años	Cuestionario de autoaplicación de historial médico
Índice de masa corporal (bmi)	Medida o índice que asocia el peso de una persona con su talla o estatura.	Razón matemática entre la masa y la talla de cada participante.	Continua	Kg/m ²	Se calculó por la fórmula $IMC = \text{masa} / \text{estatura}^2$, donde la masa se expresa en kg y el cuadrado de la estatura en metros al cuadrado.
Peso	El peso corporal es la masa del cuerpo expresada en kilogramos.	Peso corporal de cada participante.	Continua	Kg	Medido con una balanza electrónica calibrada (modelo BC-533; Tanita) con participantes usando la menor cantidad de ropa y sin zapatos
Talla	Medida de la estatura del cuerpo humano desde los	Talla de cada participante.	Continua	cm	Medida usando un estadiómetro convencional

	pies hasta el techo de la bóveda del cráneo.				(Seca), con los participantes descalzos de pie con los hombros en una posición normal.
Fumador	Practica aguda o crónica de consumo abusivo de tabaco	Estado tabáquico del paciente en la fecha de aplicación del cuestionario	Cualitativa Ordinal	0 No fuma 1 Fumo pero ya no 2 Fumador activo	Cuestionario de autoaplicación de historial médico
Diabetes	Trastorno metabólico que se caracteriza por hiperglucemia, en el contexto de resistencia a la insulina y falta relativa de insulina.	Refiere diagnóstico previo de diabetes tipo 2 por un médico	Cualitativa Dicotómica	1 Si 0 No	Cuestionario de autoaplicación de historial médico
Hipertensión arterial sistémica	Enfermedad crónica caracterizada por un incremento continuo de las cifras de la presión sanguínea por encima de los límites sobre los cuales aumenta el riesgo cardiovascular.	Refiere diagnóstico previo de hipertensión arterial por un médico	Cualitativa Dicotómica	1 Si 0 No	Cuestionario de autoaplicación de historial médico
Hipercolesterolemia	Trastorno metabólico caracterizado por la presencia de niveles considerados como anormales de algún tipo de colesterol en sangre.	Refiere diagnóstico previo de hipercolesterolemia por un médico	Cualitativa Dicotómica	1 Si 0 No	Cuestionario de autoaplicación de historial médico
Hipertrigliceridemia	Trastorno metabólico caracterizado por la presencia de niveles considerados como anormales de triglicéridos en sangre.	Refiere diagnóstico previo de hipertrigliceridemia por un médico	Cualitativa Dicotómico	1 Si 0 No	Cuestionario de auto aplicación de historial médico
Actividad física	La intensidad refleja la velocidad a la que se realiza la actividad, o la magnitud del esfuerzo requerido para realizar un ejercicio o actividad.	El MET (metabolic equivalente of task) es la unidad de índice metabólico y corresponde a 3.5 ml O ₂ /hg x min, consumo mínimo de oxígeno para mantener constantes vitales	Continua	METs	Cuestionario de autoaplicación de historial médico
Años de diagnóstico	Diagnóstico es aquello que esta vinculado a la diagnosis, recabar	Año en el que algún médico le dijo que tenía el	Categórica	Años	Cuestionario de autoaplicación de historial médico

	datos para analizarlos e interpretarlos lo que permite evaluar una cierta condición.	diagnóstico de HTA o DM2 o Dislipidemia.			
Glucemia	Medida de la concentración de glucosa libre en la sangre, suero o plasma sanguíneo.	Concentración de glucosa en sangre, obtenido en una muestra de sangre venosa en ayuno > 8 hrs	Continua	mg/dL	Medido a través de una prueba química con el instrumento Selectra XL(Randox) en el laboratorio.
Creatinina	Compuesto orgánico generado a partir de la degradación de creatina que se encuentra en tejido muscular y en la sangre y que se excreta por la orina.	Concentración de creatinina en sangre, obtenido en una muestra de sangre venosa en ayuno > 8 hrs	Continua	mg/dL	Medido a través de una prueba química con el instrumento Selectra XL(Randox) en el laboratorio.
Acido Úrico	Compuesto orgánico de carbono, nitrógeno, oxígeno e hidrógeno que es residuo terminal del metabolismo del ácido nucleico (ADN).	Concentración de ácido úrico en sangre, obtenido en una muestra de sangre venosa en ayuno > 8 hrs	Continua	mg/dL	Medido a través de una prueba química con el instrumento Selectra XL(Randox) en el laboratorio.
Insulina	Hormona producida por el páncreas, que tiene como función controlar y regular la glucosa dentro del organismo.	Concentración de insulina en sangre, obtenido en una muestra de sangre venosa en ayuno > 8 hrs	Continua	mU/ml	Medido a través de una prueba química con el instrumento Selectra XL(Randox) en el laboratorio.
Presión arterial sistólica (ta_s)	Valor máximo de la presión arterial en sístole (cuando el corazón se contrae). Efecto de presión que ejerce la sangre eyectada del corazón sobre la pared de los vasos.	La presión arterial sistólica de los participantes	Continua	mmHg	Medida dos veces durante cada visita por una enfermera entrenada con un baumanómetro automático
Presión arterial diastólica (ta_d)	Valor mínimo de la presión arterial cuando el corazón esta en diástole o entre latidos cardiacos. Depende de la resistencia vascular periférica.	La presión arterial diastólica de los participantes	Continua	mmHg	Medida dos veces durante cada visita por una enfermera entrenada con un baumanómetro automático
Colesterol total en sangre (colest)	Es un esteroide (lípidos) que se encuentra en tejidos corporales y en plasma sanguíneo.	Concentración de colesterol en sangre, obtenido en una muestra de sangre venosa en ayuno > 8 hrs.	Continua	mg /dL	Medido a través de una prueba química con el instrumento Selectra XL(Randox) en el laboratorio.
Lipoproteína de alta	Aquellas lipoproteínas que	Concentración de colesterol	Continua	mg /dL	Medido a través de una prueba

densidad (hdl)	transportan el colesterol desde los tejidos del cuerpo hasta el hígado.	de alta densidad en sangre, obtenido en una muestra de sangre venosa en ayuno > 8 hrs.			química con el instrumento Selectra XL(Randox) en el laboratorio.
Lipoproteína de baja densidad (ldl)	Lipoproteínas que transportan la mayor parte del colesterol en la sangre pero unido a proteínas.	Concentración de colesterol de baja densidad en sangre, obtenido en una muestra de sangre venosa en ayuno > 8 hrs	Continua	mg /dL	Medido a través de una prueba química con el instrumento Selectra XL(Randox) en el laboratorio.
Triglicéridos (trigli)	Tipo de glicérido que se forma por esterificación de los tres grupos OH de los glicerolos por diferentes o igual tipo de ácidos grasos.	Concentración de triglicéridos en sangre, obtenido en una muestra de sangre venosa en ayuno > 8 hrs	Continua	mg /dL	Medido a través de una prueba química con el instrumento Selectra XL(Randox) en el laboratorio.

8. Resultados

En la medición basal de la cohorte de trabajadores, se encontró una prevalencia del 19.4% de Hipertensión arterial sistémica. La distribución de fármacos reportados para HTA fueron los IECAs en un 24.85% (458), DT en un 19.85% (366), los BB en un 14.97% (276), los BC en un 11.39% (210), los ARA II en un 5.20% (96), y el porcentaje de pacientes con HTA sin tratamiento fue de 45.27% (834). La prevalencia de Diabetes tipo 2 fue de 7.01%. La distribución de fármacos reportados para DT2 fue Glibenclamida en un 52.70% (351), metformina en un 5.10% (34) y el porcentaje de pacientes con DT2 sin tratamiento fue de 46.09% (307).

Las características generales de la población de estudio se describen por diagnóstico principal, personas con HAS, con DT2 y con ambos diagnósticos (Tabla 1); la media de edad en las personas con ambos diagnósticos fue de 59.3 ± 10 años, mayor que el grupo de solo HAS cuya media fue de 52.4 ± 13.9 años. Igualmente este grupo se caracterizó por tener el IMC más alto de 30 ± 4.9 ; la población es mayormente femenina alrededor de 70% en todos los grupos. El grupo que reportó mayor porcentaje de tabaquismo activo fue el de DT2 con un 19.8%. Es importante mencionar que estas personas también reportaron diagnóstico previo de Hipercolesterolemia e Hipertrigliceridemia, el porcentaje de personas con dislipidemia fue alrededor de 25% en personas con HAS, de 30% en personas con DT2 y del 41% en personas con ambos diagnósticos.

Tabla 1. Características generales de la población por diagnóstico de Hipertensión arterial sistémica y/o Diabetes tipo 2.

Variables	Con Hipertensión	Con Diabetes	Con HAS y DT2	Valor p
	N= 1,502	N= 325	N= 341	
	M+DE / N(%)	M+DE / N(%)	M+DE / N(%)	
Edad (años)	52.4 ± 13.9	54.2 ± 12	59.3 ± 10	<0.001
IMC (kg/m ²)	28.4 ± 4.7	27.9 ± 4.5	30 ± 4.9	<0.001
Sexo (%)				
- Femenino	1,086 (72.3)	224 (68.9)	256 (75)	0.209
- Masculino	416 (27.7)	101 (31)	85 (25)	
Escolaridad (%)				
- Preparatoria	199 (14.5)	41 (14.2)	33 (11.5)	<0.001
- Universidad	608 (44.5)	97 (33.7)	70 (24.5)	
Estado de fumador (%)				
- Nunca	770 (53.4)	155 (49.5)	191 (59.1)	0.003
- Activo	208 (14.4)	62 (19.8)	29 (8.98)	
Consumo de alcohol (%)				
- Alto consumo	221 (15.1)	51 (16.4)	44 (13.4)	0.571
Enfermedades				
Concomitantes (%)				
- Hipercolesterolemia	438 (29.1)	99 (30.4)	151 (44.3)	<0.001
- Hipertrigliceridemia	373 (24.8)	93 (28.6)	143 (41.9)	<0.001
Medicación actual (%)				
- IECA	349 (23.2)		109 (31.9)	<0.001
- ARA II	71 (5.13)		19 (5.57)	<0.001
- Bloq. De Calcio	166 (11)		44 (12.9)	<0.001
- Diu. Tiazídicos	278 (18.5)		88 (25.8)	<0.001
- Beta bloqueadores	210 (13.98)		66 (19.3)	<0.001
- Metformina		11 (3.4)	23 (6.7)	<0.001
- Glibenclamida		176 (54.1)	175 (51.3)	<0.001

Los resultados de características sociodemográficas están expresados como media ± desviación estándar y frecuencia (proporción). Rango de edad de la población 18 a 85 años. HAS= Hipertensión arterial sistémica, DT2= Diabetes tipo 2, IMC= Índice de masa corporal, IECA= Inhibidores de enzima convertidora de angiotensina, ARA II= Antagonistas de receptores de angiotensina II, Bloq= Bloqueador, Diu= Diurético. Se realizó Prueba Kruskal Wallis y Prueba exacta de Fisher respectivamente, con significancia estadística p < 0.05.

Las tablas 2 y 3 muestran los parámetros metabólicos por tipo de tratamiento para diabetes tipo 2, y por número de fármacos utilizados para el tratamiento de HAS comparado contra el grupo de personas que no reportaron tratamiento farmacológico.

En la muestra de personas con HAS, los sujetos fueron agrupadas en tratamiento a base de un fármaco, dos fármacos y 3 o más fármacos. La edad mostró una tendencia ascendente hacia el mayor número de fármacos, es decir, los sujetos que tomaban 3 o más fármacos la edad fue de 61.4 ± 11.6 años versus los de sin tratamiento con media de 48.6 ± 13.5 años, estadísticamente significativo. Los parámetros lipídicos con diferencias entre estos grupos fue el Colesterol de alta densidad (HDL) y los triglicéridos,

siendo el grupo de mayor alteración el que reportó 2 fármacos con HDL de 36.7 mg/dl y TG de 198.9 mg/dl. Por último el comportamiento ascendente de las cifras metabólicas igualmente fue estadísticamente significativo para la creatinina y el ácido úrico (Tabla 2).

Tabla 2. Parámetros metabólicos por número de fármacos antihipertensivos.

Variable	HAS sin tratamiento (n=834) M ± DE	Un fármaco (n=685) M ± DE	Dos fármacos (n=258) M ± DE	3 o más fármacos (n=65) M ± DE	Valor p
Edad (años)	48.6 ± 13.5	57.2 ± 12.5	58.9 ± 11	61.4 ± 11.6	0.0001
IMC (kg/m ²)	28.3 ± 4.5	28.9 ± 5	29.5 ± 4.6	29.9 ± 5.6	0.0012
Col. Total (mg/dL)	201.8 ± 40.6	203.6 ± 40.8	204 ± 43.9	192 ± 34.9	0.2170
LDL (mg/dL)	124 ± 40.8	126.5 ± 37.8	125.8 ± 40	114 ± 30.6	0.0696
HDL (mg/dL)	38.6 ± 9.8	38.9 ± 10	36.7 ± 8.6	37.9 ± 10.2	0.0468
TG (mg/dL)	181.5 ± 142	186.5 ± 119	198.9 ± 151	186.9 ± 109	0.0171
Glucosa (mg/dL)	104.8 ± 43	108.5 ± 42	112 ± 50	107.4 ± 36.8	0.0001
Ac. Úrico (mg/dL)	5.0 ± 1.4	5.4 ± 1.5	5.6 ± 1.7	6.1 ± 1.6	0.0001
Insulina (mUI/ml)	10.9 ± 9.6	11.5 ± 9.6	9.9 ± 7.6	12.3 ± 10.1	0.8288
HOMA-IR	3.0 ± 3.44	3.28 ± 3.3	2.74 ± 2.4	3.1 ± 2.45	0.8344
Creatinina (mg/dL)	0.97 ± 0.2	1.00 ± 0.5	1.02 ± 0.6	1.09 ± 0.3	0.0015
PAS (mmHg)	123.7 ± 15.2	125.9 ± 15.5	127.3 ± 15.8	127.9 ± 17.3	0.0009
PAD (mmHg)	75.5 ± 10.7	75.8 ± 11.6	75.4 ± 11.7	75.5 ± 10.8	0.9229

Los resultados de los parámetros metabólicos por número de fármaco antihipertensivo que toma, están expresados como media ± desviación estándar. Términos: IMC= índice de masa corporal, Col Tol= Colesterol total, LDL= Lipoproteínas de baja densidad, HDL= Lipoproteínas de alta densidad, TG= Triglicéridos, PAS= Presión arterial sistólica, PAD= Presión arterial diastólica. Se realizó Prueba de Kruskal-Wallis, con significancia estadística $p < 0.05$.

**Monoterapia= Inhibidor de enzima convertidora de angiotensina (IECA=38.7%) y Diurético tiazídico (DT=25.8%).

**Terapia combinada= DT + IECA (27.1%), Betabloqueador + IECA (19.8%), Betabloqueador + DT (14.3%).

En la muestra de personas con DT2, los sujetos fueron agrupados en base al tipo de tratamiento que tomaban glibenclamida, metformina versus sin tratamiento. No hubo diferencias estadísticamente significativas respecto a edad e IMC; los parámetros lipídicos con diferencias entre grupos fue el colesterol total y los triglicéridos, siendo el grupo de mayor alteración los de tratamiento con glibenclamida con CT de 204 mg/dl y TG de 230 mg/dl. Los pacientes del grupo de glibenclamida presentaron valores de HOMA IR muy elevados respecto a los de metformina (8.8 ± 13.8 vs 2.74 ± 3.4). Por último

se encontró valores más elevados de creatinina en el grupo de DT2 sin tratamiento (0.99 ± 0.4 mg/dl) (Tabla 3).

Tabla 3. Parámetros metabólicos por tipo de fármacos antidiabéticos.

Variable	DM sin tratamiento (n=307) <i>M ± DE</i>	Glibenclamida (n=351) <i>M ± DE</i>	Metformina (n=34) <i>M ± DE</i>	Valor p
Edad (años)	55.5 ± 12.2	57.9 ± 10.4	58.5 ± 8.1	0.0655
IMC (kg/m ²)	29.3 ± 5.3	28.4 ± 4.2	29.8 ± 5.1	0.1982
Col. Total (mg/dL)	196.2 ± 44.8	204.5 ± 44.6	186.2 ± 36.7	0.0022
LDL (mg/dL)	117.7 ± 38.5	122.1 ± 36.8	112.3 ± 36.7	0.1513
HDL (mg/dL)	37.8 ± 9.5	37.3 ± 9.4	38.7 ± 6.9	0.2780
TG (mg/dL)	196 ± 129	230.5 ± 183	167.3 ± 56.3	0.0041
Glucosa (mg/dL)	142.5 ± 65.6	178.1 ± 74	183.9 ± 61.5	0.0001
Ac. Úrico (mg/dL)	5.2 ± 1.5	5 ± 1.5	4.8 ± 1.3	0.3048
Insulina (mUI/ml)	12.4 ± 9.4	19.3 ± 24	5.8 ± 6.7	0.2126
HOMA-IR	4.4 ± 4.6	8.8 ± 13.8	2.74 ± 3.4	0.0439
Creatinina (mg/dL)	0.99 ± 0.4	0.95 ± 0.3	0.81 ± 0.17	0.0015
PAS (mmHg)	124.6 ± 17	123.2 ± 14.4	130 ± 17.2	0.0555
PAD (mmHg)	74 ± 11	72.3 ± 10.5	75.4 ± 10.4	0.0365

Los resultados de los parámetros metabólicos por número de fármaco antidiabético que toma, están expresados como media ± desviación estándar. Términos: IMC= índice de masa corporal, Col Tol= Colesterol total, LDL= Lipoproteínas de baja densidad, HDL= Lipoproteínas de alta densidad, TG= Triglicéridos, PAS= Presión arterial sistólica, PAD= Presión arterial diastólica. Se realizó Prueba de Kruskal-Wallis, con significancia estadística $p < 0.05$.

Respecto al análisis de asociación fueron calculados Odds ratios con intervalos al 95% para los 5 desenlaces dicotómicos del perfil lipídico ajustados por las variables descritas previamente. Los resultados más importantes fueron los siguientes. En la tabla 4 se muestran los 7 tipos fármacos en estudio, los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina II (IECAs) no se asociaron con ningún evento de interés ni de manera protectora ni de riesgo. Los antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARAI) y los bloqueadores de canales de calcio mostraron asociación positiva para presentar Hipertrigliceridemia con un OR de 1.76

(IC95% 1.07-2.90) y de OR 1.58 (IC95% 1.09-2.29) respectivamente. Los diuréticos tiazídicos se encontraron asociados con riesgo para desarrollar tanto hipoalfalipoproteinemia (OR 1.87, IC95% 1.13-3.12) como de hipertrigliceridemia (OR 1.45, IC95% 1.07-1,97). Los betabloqueadores de igual manera mostraron asociación con el aumento en la posibilidad de presentar hipertrigliceridemia en un 53%.

En cambio, la ingesta de metformina se encontró de manera protectora hacia el desarrollo de hipercolesterolemia, LDL alto e hipertrigliceridemia con OR 0.32, 0.36 y 0.40 respectivamente. Por último la glibenclamida reportada como tratamiento predominante para diabetes aumentó las posibilidades de presentar hipercolesterolemia con un OR de 1.54 con IC95% (1.07-2.22), con hipertrigliceridemia mas del doble de riesgo (OR 2.23, IC95% 1.52-3.26) y con la presencia de Resistencia a la Insulina con un OR de 6.25 (IC95% 1.53-25.4).

Tabla 4. Odds ratios ajustados por multivariantes con IC al 95%, para alteraciones lipídicas y metabólicas por cada tipo de fármaco.

TIPO DE FÁRMACO	Hipercolesterolemia (CT ≥ 200mg/dl)		LDL alto (LDL ≥ 130mg/dl)		Hipoalfalipoproteinemia (HDL ≤ 50mg/dl)		Hipertrigliceridemia (TG ≥ 150mg/dl)		Resistencia a la insulina (HOMA-RI)	
	OR	IC 95%	OR	IC 95%	OR	IC 95%	OR	IC 95%	OR	IC 95%
IECA	0.92	(0.72 – 1.19)	0.88	(0.68 – 1.14)	0.98	(0.67 – 1.42)	1.13	(0.86 – 1.49)	2.18	(0.99 – 4.80)
ARA II	1.13	(0.69 – 1.82)	0.86	(0.53 – 1.39)	1.30	(0.60 – 2.81)	1.76 (1.07 – 2.90)		1.08	(0.16 – 6.93)
BLOCAL	0.93	(0.65 – 1.33)	0.98	(0.68 – 1.40)	1.07	(0.61 – 1.88)	1.58 (1.09 – 2.29)		0.92	(0.27 – 3.11)
DIURETICO	0.94	(0.70 – 1.25)	0.85	(0.63 – 1.13)	1.87 (1.13 – 3.12)		1.45 (1.07 – 1.97)		0.49	(0.17 – 1.39)
BETABLOQ	0.99	(0.71 – 1.36)	0.93	(0.67 – 1.28)	1.08	(0.66 – 1.76)	1.53 (1.10 – 2.14)		1.66	(0.70 – 3.94)
METFORMINA	0.32 (0.14 – 0.72)		0.36 (0.16 – 0.83)		4.66	(0.60 – 35.8)	0.40 (0.17 – 0.93)		2.56	(0.01 – 592.8)
GLIBENCLAMIDA	1.54 (1.07 – 2.22)		1.22	(0.85 – 1.75)	1.42	(0.80 – 2.50)	2.23 (1.52 – 3.26)		6.25 (1.53 – 25.4)	

Se realizó análisis de regresiones logísticas múltiples para las alteraciones lipídicas y metabólicas como dicotómicas con los puntos de corte mostrados en la tabla. Se muestra OR e IC al 95%, con valores p: 0.05 como estadísticamente significativos.

**Modelo: Edad, IMC, sexo, tabaquismo, alcoholismo, actividad física y años desde el diagnóstico.

Términos: IECA= Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina II, ARA II= Antagonistas de los receptores de angiotensina II, BLOCAL= Bloqueadores de canales de calcio, DIURETICO= Diuréticos Tiazídico, BETABLOQ= Beta bloqueadores.

Por otra parte, para la asociación entre números de fármacos reportados en el tratamiento de HAS, el tratamiento con un fármaco aumentaron las

posibilidades de presentar resistencia a la insulina 2.59 veces las personas que no reportaron ningún fármaco estadísticamente significativo. La toma de cualquier combinación de 2 fármacos aumento casi al doble las posibilidades de presentar hipoalfalipoproteinemia (OR 1.90, IC95% 1.07-3.37). Para la hipertriglicemidemia, se mostró un aumento tendencial conforme al aumento de fármacos agregados al tratamiento, con un OR de 1,66 para un fármaco, OR de 1,80 para dos fármacos y OR de 3.51 para 3 o más fármacos, todos estadísticamente significativos.

Finalmente, en la asociación de tipos de fármacos utilizados para DT2, el tratamiento de monoterapia a base de glibenclamida incremento las posibilidades de presentar hipercolesterolemia con OR 1.60 (IC95% 1.10-2.33), de hipertrigliceridemia con OR 2.13 (IC95% 1.45-3.12) y de resistencia la insulina 5 veces mayor respecto al grupo de referencia (OR 6.11, IC95% 1.47- 25.4); sin embargo, la significancia estadística se perdió y la dirección de algunas asociaciones se volvieron protectoras al añadir Metformina al tratamiento en personas con diabetes; todo lo anterior mostrado en la Tabla 5.

Tabla 5. Odds ratios ajustados por multivariantes con IC al 95 %, para alteraciones lipídicas y metabólicas por número de fármacos.

TIPO DE FÁRMACO	Hipercolesterolemia (CT >200mg/dl)		LDL alto (LDL ≥ 130mg/dl)		Hipoalfalipoproteinemia (HDL <50mg/dl)		Hipertrigliceridemia (TG ≥ 150mg/dl)		Resistencia a la insulina (HOMA-IR)	
	OR	IC 95%	OR	IC 95%	OR	IC 95%	OR	IC 95%	OR	IC 95%
<i>HAS sin tx</i>	Referencia		Referencia		Referencia		Referencia		Referencia	
<i>Un fármaco</i>	0.89	(0.69 – 1.14)	0.86	(0.67 – 1.11)	1.09	(0.76 – 1.57)	1.66	(1.25 – 2.20)	2.59	(1.16 – 5.75)
<i>Dos fármaco</i>	1.11	(0.79 – 1.56)	0.97	(0.69 – 1.37)	1.90	(1.07 – 3.37)	1.80	(1.25 – 2.59)	1.02	(0.35 – 2.98)
<i>3 o+ fármacos</i>	0.66	(0.36 – 1.22)	0.50	(0.27 – 0.94)	1.36	(0.51 – 3.62)	3.51	(1.87 – 6.59)	4.75	(0.57 – 38.9)
<i>DT2 sin tx</i>	Referencia		Referencia		Referencia		Referencia		Referencia	
<i>Glibenclamida</i>	1.60	(1.10 – 2.33)	1.22	(0.84 – 1.76)	1.46	(0.82 – 2.58)	2.13	(1.45 – 3.12)	6.11	(1.47 – 25.4)
<i>Gliben + Metformina</i>	0.51	(0.22 – 1.17)	0.44	(0.19 – 1.02)	6.08	(0.78 – 47.2)	0.81	(0.34 – 1.93)	6.18	(0.08 – 475)

Se realizó análisis de regresiones logísticas múltiples para las alteraciones lipídicas y metabólicas como dicotómicas con los puntos de corte mostrados en la tabla.

Se muestra OR e IC al 95%, con valores p: 0.05 como estadísticamente significativos.

**Modelo: Edad, IMC, sexo, tabaquismo, alcoholismo, actividad física y años desde el diagnóstico.

Términos: HAS= Hipertensión arterial sistólica, tx= tratamiento, DT2= Diabetes tipo 2.

9. Conclusiones

Nuestros resultados muestran una asociación independiente entre toma de diuréticos tiazídicos, betabloqueadores y glibenclamida (medida por cuestionario de autoreporte) con alteraciones del perfil lipídico, principalmente hipoalfalipoproteinemia e hipertrigliceridemia, lo cual concuerda con lo descrito por Tzimalos et al. 2011 en su revisión sistemática, Price et al. en 2013, donde los pacientes que tomaron diuréticos tiazídicos, y Sarafidis et al en 2006, en su revisión sistemática sobre los betabloqueadores, ambos tipos de fármacos disminuían la sensibilidad a insulina y aumentaban la concentración de triglicéridos hepáticos, sin embargo, los BB más recientes dada su efecto vasodilatador tienen efecto neutro sobre glucemia y lípidos.

Considerando el año en que fueron recopilados los datos (2004-2006), los pacientes con HAS recibían mayormente tratamiento a base de solo un fármaco (37.16%); en esta muestra, mostraron mayor prevalencia los IECAs (38.7%) seguidos de los DT (25.8%) y sucesivamente; así mismo, los pacientes con DT2 recibían mayormente tratamiento monoterápico con glibenclamida, los cuales mostraron mayor probabilidad de presentar dislipidemia, (CT alto OR 1.60 y TG altos OR 2.13), sin embargo, al agregar metformina al tratamiento antidiabético, las asociaciones cambian de dirección y/o pierden su significancia estadística, mostrando un efecto protector de la misma, como He et al. en 2012 que mostró en un ensayo clínico que la terapia con metformina disminuía los niveles de CT, y Wullfelé et al. en 2004, comparando 41 estudios determinó que la metformina reducía niveles de TG, CT y LDL.

Los pacientes que reportaron toma de ARAII y BCC reportaron aumento en las posibilidades de presentar hipertrigliceridemia (76% y 58%, respectivamente) contrario a lo descrito por Derosa et al. en 2014, donde en un ensayo clínico describió que los ARAII y los BCC no mostraron efecto sobre el perfil lipídico; sin embargo, más de la mitad de las personas que indicaron toma de estos fármacos, eran parte de terapia combinada (2

fármacos) junto con betabloqueadores o diuréticos tiazídicos, pudiendo explicar este aumento del riesgo.

Como previamente se mencionó, el grupo de las personas que refirieron toma de terapia combinada (2 fármacos) para HAS, independientemente del tipo de combinación (DT + IECA (27.1%), BB + IECA (19.8%), BB + DT (14.3%)), mostraron mayor porcentaje de parámetros metabólicos alterados, así como, incremento en las posibilidades de presentar HDL bajo y TG altos, que igualmente se describió en 2001 por Maitland-van der Zee et al., donde analizó a 2997 pacientes con diferentes combinaciones terapéuticas y concluyó que los peores niveles de HDL y TG se mostraban en paciente con terapia a base de BB y DT.

Con nuestros resultados damos un referente histórico de la base de tratamiento utilizada en HAS y DT2 en México, con lo cual próximamente analizaremos de manera prospectiva la evolución de enfermedad y el cambio en el tratamiento farmacológico con el ingreso de nuevas fórmulas al cuadro básico en las instituciones de salud en México.

9.1. Limitaciones y Fortalezas

Las limitaciones de este estudio son, primero, a pesar de, el múltiple ajuste realizado para obtener los estimadores por múltiples factores de estilo de vida y un proxy de duración de la enfermedad, este es un análisis transversal de los datos basales por lo que pudiera existir confusión residual de algunos otros factores desconocidos no medidos que pudieran impactar en la medida de asociación utilizada; segundo, la información tanto de la exposición (toma de fármacos), como de los eventos de interés, fueron recabados con un cuestionario de auto-reporte lo cual pudiera conducir a sesgo de mala clasificación.

Las fortalezas con las que cuenta este proyecto es que incluye participantes de ambos sexos y de un amplio rango de edad (18 a 85 años). Como en otros estudio llevados a cabo en México, nosotros no contrastamos el auto-

reporte de ingesta de medicamentos con los expedientes médicos, sin embargo, nuestros resultados son comparables tomando en cuenta el cuadro básico de medicamentos disponibles en esta institución y el resto de variables bioquímicas como glucosa, presión sistólica y diastólica, HOMA IR, entre otras.

9.2. Consideraciones éticas

El protocolo de estudio, los cuestionarios, procedimientos y el consentimiento informado fueron aprobados por los comités de ética de todas las instituciones participantes: El Instituto Mexicano del Seguro Social (12CEI 09 006 14), El Instituto Nacional de Salud Pública (13CEI 17 007 36), y la Universidad Autónoma del Estado de México (1233008X0236). Consentimiento informado firmado fue recabado de todos los anticipantes previo al enrolamiento.

10. Bibliografía

1. Alegre-Díaz, J., Herrington, W., López-Cervantes, M., Gnatiuc, L., Ramirez, R., Hill, M., ... Emberson, J. R. Diabetes and Cause-Specific Mortality in Mexico City. *New England Journal of Medicine*. 2016; 375(20), 1961–1971. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1605368>
2. Altmaier, E., Fobo, G., Heier, M., Thorand, B., Meisinger, C., Römisch-Margl, W., ... Kastenmüller, G. Metabolomics approach reveals effects of antihypertensives and lipid-lowering drugs on the human metabolism. *European Journal of Epidemiology*. 2014; 29(5), 325–336. <https://doi.org/10.1007/s10654-014-9910-7>
3. American Diabetes Association. 6. Glycemic targets: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. *Diabetes Care*. 2018; 41 (Suppl. 1): 555-564.
4. Armstrong, C., & Senior Associate Editor, A. JNC 8 Guidelines for the Management of Hypertension in Adults. *Journal of the American Medical Association*. 2014: 1–2. Retrieved from <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=1791497>
5. Arslan, Z., Ay, S. A., Karaman, M., Cakar, M., Celik, T., Balta, S., ... Saglam, K. An Additional LDL-Lowering Effect of Amlodipine; Not Only an Antihypertensive? *Clinical and Experimental Hypertension*. 2013; 35(6), 449–453. <https://doi.org/10.3109/10641963.2012.746355>
6. Bardini, G., Rotella, C.M., & Giannini, S. Dislipidemia and Diabetes: Reciprocal impact of impaired lipid metabolism and beta cell dysfunction on micro-macrovascular complications. *Rev Diabet Stud*. 2012; 9: 82-93.
7. Black, H. R., Davis, B., Barzilay, J., Nwachuku, C., Baimbridge, C., Marginean, H., ... Thadani, U. Metabolic and Clinical Outcomes in Nondiabetic Individuals With the Metabolic Syndrome Assigned to Chlorthalidone, Amlodipine, or Lisinopril as Initial Treatment for Hypertension: A report from the Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to Prevent. *Diabetes Care*. 2008; 31(2), 353–360. <https://doi.org/10.2337/dc07-1452>

8. Bulcao, C., Ribeiro-Filho F.F., Sañudo, A., & Ferreira S.G.R. Effects of Simvastatin and Metformin on inflammation and Insulin Resistance in individuals with Mild Metabolic Syndrome. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2007; 7 (3): 219-224.
9. Buse, J. B., Tan, M. H., Prince, M. J., & Erickson, P. P. The effects of oral anti-hyperglycaemic medications on serum lipid profiles in patients with type 2 diabetes. *Diabetes, Obesity & Metabolism*. 2004; 6(2), 133–156. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14746579>
10. Catapano, A. L., Graham, I., De Backer, G., Wiklund, O., Chapman, M. J., Drexel, H., ... Additional Contributor. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *European Heart Journal*. 2016; 37(39), 2999–3058. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw272>
11. Consejo De Salubridad General. Diagnóstico, metas de control ambulatorio y referencia oportuna de la Diabetes Mellitus tipo 2 en el primer nivel de atención. *Guía de Práctica Clínica*. 2008.
12. Denova-Gutiérrez, E., Flores, Y. N., Gallegos-Carrillo, K., Ramírez-Palacios, P., Rivera-Paredes, B., Muñoz-Aguirre, P., ... Salmerón, J. Health workers cohort study: methods and study design. *Salud Pública de México*. 2016; 58 (6), 708. <https://doi.org/10.21149/spm.v58i6.8299>
13. Denova-Gutiérrez, E., Flores, Y. N., Gallegos-Carrillo, K., Ramírez-Palacios, P., Rivera-Paredes, B., Muñoz-Aguirre, P., & Velázquez-Cruz, R. Self-administered questionnaires for the Health Workers Cohort Study. 2016.
14. Derosa, G., Cicero, A.F.G., Carbone, A., Querci, F., Fogari, E., D'Angelo, A., & Maffioli, P. Different aspects of Sartan + Calcium Antagonist Association compared to the single therapy on inflammation and metabolic parameters in Hypertensive Patients. *Inflammation*. 2014; 37 (1): 154-162.
15. Deshmukh, M., Lee, H. W., McFarlane, S. I., & Whaley-Connell, A. Antihypertensive medications and their effects on lipid metabolism. *Current Diabetes Reports*. 2008; 8 (3), 214–220. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18625119>
16. Garber, A. J., Abrahamson, M. J., Barzilay, J. I., Blonde, L., Bloomgarden, Z. T., Bush, M. A., ... American College of

- Endocrinology (ACE). Consensus statement by the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology on the comprehensive type 2 diabetes management algorithm – 2016 EXECUTIVE SUMMARY. *Endocrine Practice*. 2016; 22(1), 84–113. <https://doi.org/10.4158/EP151126.CS>
17. Geerling, J. J., Boon, M. R., van der Zon, G. C., van den Berg, S. A. A., van den Hoek, A. M., Lombès, M., ... Guigas, B. Metformin Lowers Plasma Triglycerides by Promoting VLDL-Triglyceride Clearance by Brown Adipose Tissue in Mice. *Diabetes*. 2014; 63 (3), 880–891. <https://doi.org/10.2337/db13-0194>
 18. Guía de Práctica Clínica. Diagnóstico y Tratamiento de la Hipertensión Arterial en el Primer Nivel de Atención. *Instituto Mexicano Del Seguro Social*. 2010.
 19. He, H., Zhao, Z., Chen, J., Ni, Y., Zhong, J., Yan, Z., ... Zhu, Z. Metformin-based treatment for obesity-related hypertension: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Journal of Hypertension*. 2012; 30 (7), 1430–1439. <https://doi.org/10.1097/HJH.0b013e328353e249>
 20. Herink, M., & Ito, M. K. *Medication Induced Changes in Lipid and Lipoproteins*. *NCBI Bookshelf*. MDText.com, Inc. 2015. Retrieved from <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/2.0/>.
 21. Hernández-Avila, M., Romieu, I., Parra, S., Hernández-Avila, J., Madrigal, H., & Willett, W. Validity and reproducibility of a food frequency questionnaire to assess dietary intake of women living in Mexico City. *Salud Pública de México*. 1998; 40 (2), 133–140. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9617194>
 22. Hwang, Y.-C., Ahn, H.-Y., Yu, S.-H., Park, S.-W., & Park, C.-Y. Atherogenic dyslipidaemic profiles associated with the development of Type 2 diabetes: a 3.1-year longitudinal study. *Diabetic Medicine*. 2014; 31 (1), 24–30. <https://doi.org/10.1111/dme.12278>
 23. James, P.A., Oparil S., Carter B.L., et al. 2014 Evidence-Based Guideline for the Management of High Blood Pressure in Adults. *JAMA*. 2014; 311 (5): 507-520. Doi:10.1001/jama.2013.284427.
 24. Kashi, Z., Mahrooz, A., Kianmehr, A., & Alizadeh, A. The Role of

- Metformin Response in Lipid Metabolism in Patients with Recent-Onset Type 2 Diabetes: HbA1c Level as a Criterion for Designating Patients as Responders or Nonresponders to Metformin. *PLOS ONE*. 2016; 11 (3), e0151543. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0151543>
25. Koren, S., Shemesh-Bar, L., Tirosh, A., Peleg, R. K., Berman, S., Hamad, R. A., ... Efrati, S. The Effect of Sitagliptin Versus Glibenclamide on Arterial Stiffness, Blood Pressure, Lipids, and Inflammation in Type 2 Diabetes Mellitus Patients. *Diabetes Technology & Therapeutics*. 2012; 14 (7), 561–567. <https://doi.org/10.1089/dia.2011.0296>
26. Lohman, T., Roche, A., & Martorell, R. Anthropometric Standardization Reference Manual. In *Champaign: Human Kinetics Press*. 1988.
27. Maitland-van der Zee, A. H., Klungel, O. H., Kloosterman, J. M. E., Seidell, J. C., Leufkens, H. G. M., & de Boer, A. The association between antihypertensive drug therapies and plasma lipid levels in the general population. *Journal of Human Hypertension*. 2001; 15 (10), 701–705. <https://doi.org/10.1038/sj.jhh.1001197>
28. Marques-Vidal, P., Montaye, M., Haas, B., Bingham, A., Evans, A., Juhan-Vague, I., ... Ducimetière, P. Association of hypertensive status and its drug treatment with lipid and haemostatic factors in middle-aged men: the PRIME study. *Journal of Human Hypertension*. 2000; 14 (8), 511–518. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10962519>
29. Martínez-González, M. A., López-Fontana, C., Varo, J. J., Sánchez-Villegas, A., & Martínez, J. A. Validation of the Spanish version of the physical activity questionnaire used in the Nurses' Health Study and the Health Professionals' Follow-up Study. *Public Health Nutrition*. 2005; 8 (7), 920–927. <https://doi.org/10.1079/PHN2005745>
30. Martins, R. D., Alves, R. de S., Silva, G. G., Martins, N., Vasconcelos, S., Assreuy, A., ... Goretti Queiroz, M. Antihypertensive treatment and its implications on lipoprotein metabolism of patients in care by a hypertension and diabetes program in Brazil. *Acta Medica Portuguesa*. 2008; 21 (6), 567–574. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19331790>

31. McDonough, C. W., Gillis, N. K., Alsultan, A., Chang, S.-W., Kawaguchi-Suzuki, M., Lang, J. E., ... Johnson, J. A. Atenolol Induced HDL-C Change in the Pharmacogenomic Evaluation of Antihypertensive Responses (PEAR) Study. *PLoS ONE*. 2013; 8 (10), e76984. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0076984>
32. Medici, V., McClave, S.A., & Miller K.R. Common medications which lead to unintended alterations in weight gain or organ lipotoxicity. *Curr Gastroenterol Rep*. 2016; 18:2. Doi:10.1007/s11894-015-0479-4.
33. National Heart Foundation of Australia. Guideline for the diagnosis and management of hypertension in adults - 2016. *Melbourne: National Heart Foundation of Australia*.
34. Price, A. L., Lingvay, I., Szczepaniak, E. W., Wiebel, J., Victor, R. G., & Szczepaniak, L. S. The metabolic cost of lowering blood pressure with hydrochlorothiazide. *Diabetology & Metabolic Syndrome*. 2013; 5 (1), 35. <https://doi.org/10.1186/1758-5996-5-35>
35. Romdhane, H. B., Damasceno, A., Ebrahim, S., Escobar, C., Gueyffier, F., Jackson, R., ... Zhao, D. Prevention of Cardiovascular Disease Guidelines for assessment and management of cardiovascular risk. *WHO Library Cataloguing-in-Publication Data*. 2007; 1–86.
36. Rosenblit, P. D. Common medications used by patients with type 2 diabetes mellitus: what are their effects on the lipid profile? *Cardiovascular Diabetology*. 2016; 15 (1), 95. <https://doi.org/10.1186/s12933-016-0412-7>
37. Sarafidis, P. A., & Bakris, G. L. Do the Metabolic Effects of B Blockers Make Them Leading or Supporting Antihypertensive Agents in the Treatment of Hypertension? *The Journal of Clinical Hypertension*. 2006; 8 (5), 351–356. <https://doi.org/10.1111/j.1524-6175.2005.04679.x>
38. Schofield, J. D., Liu, Y., Rao-Balakrishna, P., Malik, R. A., & Soran, H. Diabetes Dyslipidemia. *Diabetes Therapy*. 2016; 7 (2), 203–219. <https://doi.org/10.1007/s13300-016-0167-x>
39. Shah, N. D., Mason, J., Kurt, M., Denton, B. T., Schaefer, A. J., Montori, V. M., & Smith, S. A. Comparative Effectiveness of Guidelines for the Management of Hyperlipidemia and Hypertension for Type 2

- Diabetes Patients. *PLoS ONE*. 2011; 6 (1), e16170. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0016170>
40. Tate, J. R., Berg, K., Couderc, R., Dati, F., Kostner, G. M., Marcovina, S. M., ... Steinmetz, A. International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (IFCC) Standardization Project for the Measurement of Lipoprotein(a). Phase 2: selection and properties of a proposed secondary reference material for lipoprotein(a). *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*. 1999; 37 (10), 949–958. <https://doi.org/10.1515/CCLM.1999.140>
41. Tziomalos, K., Athyros, V. G., Karagiannis, A., & Mikhailidis, D. P. Dyslipidemia induced by drugs used for the prevention and treatment of vascular diseases. *The Open Cardiovascular Medicine Journal*. 2011; 5, 85–89. <https://doi.org/10.2174/1874192401105010085>
42. Xu, T., Brandmaier, S., Messias, S.A., Herder, C., Draisma, H.H.M., Demirgan, A., ... Wang-Sattler R. Effects of Metformin on Metabolite Profiles and LDL Cholesterol in Patients with Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2015; 38 (10): 1858 – 1867. DOI: 10.2337/dc15-0658.
43. Wang, N., Chai, W., Zhao, L., Tao, L., Cao, W., & Liu, Z. Losartan increases muscle insulin delivery and rescues insulin's metabolic action during lipid infusion via microvascular recruitment. *American Journal Physiology Endocrinol Metabolism*. 2013; 304 (5), E538–E545. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00537.2012>
44. Weber, M. A., Schiffrin, E. L., White, W. B., Mann, S., Lindholm, L. H., Kenerson, J. G., ... Harrap, S. B. Clinical Practice Guidelines for the Management of Hypertension in the Community. *The Journal of Clinical Hypertension*. 2014; 16 (1), 14–26. <https://doi.org/10.1111/jch.12237>
45. Wulffele, M. G., Kooy, A., Zeeuw, D., Stehouwer, C. D. A., & Gansevoort, R. T. The effect of metformin on blood pressure, plasma cholesterol and triglycerides in type 2 diabetes mellitus: a systematic review. *Journal of Internal Medicine*. 2004; 256 (1), 1–14. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.2004.01328.x>

11. Anexo 1: Artículo

Medicamentos comúnmente utilizados en pacientes con hipertensión arterial sistémica y diabetes tipo 2 y su perfil lipídico. Resultados basales del Estudio de Cohorte de Trabajadores de la Salud.

Título en inglés: Common Medications Used by Patients with Hypertension and Diabetes and their Lipids Profile. Baseline Results from Health Workers Cohort Study.

Título corto: Lipids profile among consumers of medications.

Janinne Ortega-Montiel¹,

Eduardo Salazar-Martínez¹,

Nacú Aureo Caracas-Portillo².

¹National Institute of Public Health, Center of Research in Population Health. Cuernavaca Mexico.

²National Institute of Cardiology “Ignacio Chavez”, Endocrinology Department, Mexico.

*Address for correspondence. Eduardo Salazar-Martinez. Instituto Nacional de Salud Pública. Av. Universidad No. 655, 3er. Piso, Col. Santa Ma. Ahuacatitlán, CP 62100, Cuernavaca, Morelos, México. Email: esalazar@insp.mx

RESUMEN

Introducción. La dislipidemia es un factor de riesgo mayor para el desarrollo de enfermedad cardiovascular. Una de las causas es el efecto pleiotrófico del consumo crónico de medicamentos anti-hipertensivos y/o antidiabéticos en poblaciones con alta incidencia de estas enfermedades. **Objetivo.** Evaluar el perfil de lípidos en pacientes adultos consumidores de medicamentos comúnmente utilizados para el tratamiento de la Hipertensión arterial sistémica (HAS) y la Diabetes tipo 2 (DT2).

Material y Métodos. Obtuvimos información de la medición basal del Estudio de Cohorte de Trabajadores de Salud (HWSC) y recolectamos datos sobre el consumo de 5 tipos de fármacos antihipertensivos y 2 antidiabéticos, así como diagnósticos previos, a través de un cuestionario de autoreporte estandarizado. Para el análisis estadístico se realizaron regresiones logísticas múltiples ajustadas por edad, sexo, tabaquismo, actividad física y años de diagnóstico.

Resultados. La muestra incluyó un total de 2,168 participantes, de los cuales 69.3% eran portadores de HAS y 15% de DT2, mientras que el 15.7% tenían ambas enfermedades. Los diuréticos tiazídicos se asociaron con hipoalfalipoproteinemia (OR 1.87, 95% IC 1.13-3.12) y los betabloqueadores con hipertrigliceridemia (OR 1.53, 95% IC 1.10-2.14). El consumo de 3 o más fármacos se asociaron con hipertrigliceridemia con OR 3.51 (95% IC, 1.87-6.59). El tratamiento con glibenclamida aumenta la prevalencia de hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia y Resistencia a la Insulina, observándose que dicha asociación se pierde cuando se agrega metformina al tratamiento.

Conclusiones. Encontramos una asociación independiente entre toma de diuréticos tiazídicos, betabloqueadores y glibenclamida con alteraciones del perfil lipídico, principalmente hipoalfalipoproteinemia e hipertrigliceridemia, en población adulta mexicana.

Palabras clave: *Dislipidemia, antihipertensivos, diabetes tipo 2, cohorte.*

INTRODUCCIÓN

La hipertensión arterial sistémica (HAS), diabetes tipo 2 (DT2) y dislipidemia son factores de riesgo cardiovascular mayores, para el desarrollo de enfermedad aterosclerosa y evento vascular cerebral (EVC)¹, además suelen coexistir en un mismo paciente, dado que comparten vías fisiopatológicas y metabólicas en su desarrollo^{2,3}. Existen otros factores de riesgo individuales asociados como edad, sexo, sedentarismo, tabaquismo, dieta rica en grasa y carbohidratos e historia familiar de enfermedad isquémica cardíaca, los cuales también deben tomarse en cuenta en la evaluación inicial de los pacientes antes de establecer un tratamiento farmacológico⁴.

Los fármacos de primera línea para tratamiento de hipertensión recomendados por guías actuales de práctica clínica son los inhibidores de enzima convertidora de angiotensina II (IECA), antagonistas de receptores de angiotensina II (ARA II), diuréticos tiazídicos (DT), betabloqueadores (BB) y bloqueadores de canales de calcio (BCC)⁵. Igualmente, dentro de los fármacos de primera línea para tratamiento de diabetes tipo 2 recomendados por guías internacionales, son las biguanidas en especial la metformina como primer paso farmacológico, y posteriormente la adición de sulfonilureas, tiazolidinedionas, inhibidores de SGLT2, antagonistas de GLP1, entre otros⁶. La elección de un tratamiento farmacológico óptimo para pacientes con HAS y/o DT2 y sus comorbilidades, requiere el entendimiento de los riesgos y beneficios individuales de los fármacos antihipertensivos y antidiabéticos, dado que algunos tienen efectos pleiotróficos sobre el perfil lipídico^{7,8,9}.

Previamente se ha descrito que los DT y los BB se han asociado con el aumento de triglicéridos (TG) y disminución de lipoproteínas de alta densidad (HDL), por mecanismos caracterizados por disminución de la sensibilidad a la insulina, hiperinsulinemia, disminución de secreción pancreática de insulina, entre otros; mientras que los IECAs, ARAII y BCC se han descrito como metabólicamente neutros principalmente^{10,11,12}. Por otra parte, la metformina se ha asociado con la disminución de TG y de lipoproteínas de baja densidad (LDL), dado que mejora la sensibilidad a la insulina e inhibe la gluconeogénesis^{13,14,15}. La glibenclamida, un hipoglucémico del grupo de las sulfonilureas muy utilizado en México como

monoterapia desde hace décadas, se ha asociado con disminución o efecto nulo sobre los parámetros lipídicos e inflamatorios en previos estudios.^{16,17,18}

Nuestro principal objetivo fue evaluar la asociación basal del consumo de medicamentos utilizados para Hipertensión arterial sistémica y Diabetes tipo 2 con los parámetros del perfil lipídico en la cohorte de estudio.

MATERIAL Y MÉTODOS

Población de estudio

Los participantes de este estudio provienen del Estudio de Cohorte de Trabajadores de la Salud “HWSC” por sus siglas en inglés (Health Workers Cohort Study), en el cual participaron empleados del área médica, administrativa y académica (y sus familias). Durante la medición basal de la cohorte llevada a cabo de Marzo 2004 a Abril 2006, se recolectaron 10,792 participantes, enrolados voluntariamente como participantes del estudio, previa firma de consentimiento informado. Toda la metodología ha sido previamente descrita¹⁹. Para la muestra de este estudio, 9,504 personas cumplían el rango de edad de 18 a 85 años, de estas 1,842 personas autoreportaron HAS o toma de antihipertensivos, 666 personas autoreportaron DT2 o toma de antidiabéticos y 2 personas fueron excluidas porque autoreportaron toma de hipocolesterolemicos, así que la submuestra total de estudio fueron 2,508 personas.

Mediciones de la cohorte

Durante la medición basal, los participantes completaron un cuestionario de autoaplicación y proporcionaron información detallada de sus características demográficas (ej. Fecha de nacimiento, educación, estatus marital, empleo); historia médica familiar e información sobre estilos de vida (dieta, actividad física, tabaquismo, consumo de alcohol, entre otros) historia médica personal (enfermedades crónicas, cirugías, co-morbilidad y fecha de inicio de sus padecimientos). La medición de la exposición se realizó a través de, preguntas específicas y detalladas sobre consumo de medicamentos, tipos y tiempo de uso^{20,21}.

Medición clínica y antropométrica

El peso corporal fue medido con una báscula electrónica calibrada (modelo BC-533; Tanita) con participantes usando la menor cantidad de ropa y sin zapatos. La estatura fue medida usando un estadímetro convencional (Seca), con los participantes descalzos de pie con los hombros en una posición normal. Las mediciones se realizaron con la cinta en un plano horizontal perpendicular a la escala vertical, tocando la parte superior de la cabeza en el momento de la inspiración. Se calculó el índice de masa corporal por la fórmula $IMC = \text{peso} / \text{estatura}^2$, donde el peso se expresa en kg y el cuadrado de la estatura en metros al cuadrado²². La presión arterial de los participantes fue medida dos veces durante cada visita por una enfermera entrenada con un monitor automático. La primera medición fue tomada después de 5 minutos de descanso, mientras los participantes se encontraban sentados y con el brazo dominante al nivel del corazón. La segunda medición fue tomada de la misma manera, 5 minutos después de la primera.

Mediciones biológicas

Se recolectó de cada participante una muestra de sangre venosa en ayuno para determinar hemoglobina, hematocrito y pruebas químicas que incluyeron triglicéridos, glucosa, colesterol total, lipoproteínas de alta densidad, lipoproteínas de baja densidad, ácido úrico, creatinina y otros. Todos los ensayos biomédicos fueron procesados usando un instrumento Selectra XL (Randox), acorde a las guías de la Federación Internacional de Química Clínica y Medicina por Laboratorio²³.

Análisis estadístico

Las variables continuas se expresan como medias \pm desviación estándar y las variables categóricas se expresan en números absolutos y porcentajes y se comparan usando prueba de U-Mann Whitney y la prueba exacta de Fisher. Se realizaron comparaciones entre grupos de tratamiento y número de fármacos utilizando prueba de Kruskal Wallis. Se realizó regresión logística múltiple para los 4 tipos de dislipidemia: Colesterol total elevado (CT ≥ 200 mg/dl), LDL elevado (LDL ≥ 130 mg/dl), Hipoalfalipoproteinemia (HDL ≤ 40 mg/dl), Hipertrigliceridemia (TG ≥ 150 mg/dl) y Resistencia a la insulina (HOMA-IR ≥ 2.5) contra los 7 tipos de fármacos

evaluados. Adicionalmente, se realizó análisis de regresión logística múltiple entre monoterapia *versus* politerapia, teniendo como categoría de referencia a las personas con HAS y DT2 sin terapia farmacológica. Las covariables para el modelo ajustado fueron obtenidas por metodología DAG (Directed Acyclic Graphs)²⁴: edad, IMC, sexo, tabaquismo, alcoholismo, actividad física, años de diagnóstico de hipertensión y diabetes. Utilizamos un término cuadrático debido a la relación no lineal con los eventos. Las diferencias entre los resultados se consideraron estadísticamente significativos con valor $p < 0.05$. Dicho análisis se realizó utilizando el programa estadístico STATA versión 14.2.

RESULTADOS

De la cohorte original, el 19.4% fueron participantes con HAS y 7.01% con DT2. La submuestra estuvo conformada por 2,508 sujetos de los cuales el 69.5% son mujeres (datos no mostrados en tablas). Los pacientes con HAS y DT2 mostraron en promedio menor edad con respecto a quienes tenían ambas enfermedades (59.3 años de edad) y tuvieron mayor IMC (30 kg/peso²). Sujetos con HAS fueron más educados formalmente (44.5%) y los pacientes con DT2 mostraron la mayor prevalencia de tabaquismo activo (19.8%), mientras que el consumo de alcohol no mostró diferencias entre grupos de enfermos. La categoría de HAS + DT2 mostró la mayor prevalencia de colesterol (44.3%) y triglicéridos (41.9%) elevados. La prevalencia de consumo de medicamentos anti-hipertensivos mostró un patrón descendente entre los sujetos con HAS + DT2 de la siguiente manera: IECA's, diuréticos tiazídicos, beta bloqueadores, bloqueadores de canales de calcio y bloqueadores de angiotensina II. Solamente el 4.3% en este grupo no tenía tratamiento farmacológico. El mismo patrón de consumo mostró el grupo con HAS, pero la prevalencia de tratamiento farmacológico aumentó a 28.7%. La categoría de sujetos con DT2 mostró una prevalencia de consumo de glibenclamida de 54.1%, mientras que solamente el 5.1% tomaba metformina (42% sin tratamiento farmacológico) (Tabla 1).

Cuando estudiamos los parámetros metabólicos de acuerdo al número de medicamentos anti-hipertensivos, encontramos que aquellos pacientes hipertensos que no toman fármacos eran más jóvenes, con menor IMC y conservan valores

metabólicos, mientras que los pacientes que toman 2 medicamentos tienen mayores valores promedio de colesterol (204 mg/dL), triglicéridos (198.9 mg/dL), glucosa (112 mg/dL) y menor HDL (36.7 mg/dL). Asimismo, sujetos que consumen 3 ó más medicamentos son los de mayor de edad, tienen el mayor IMC, mayores niveles de ácido úrico (6.1 mg/dL), insulina (12.3 mUI/ml) y mayor SBP (127.9 mmHg) (Tabla 2). En el mismo sentido, los pacientes diabéticos que consumen glibenclamida tuvieron los valores promedio más altos de colesterol total (204.5 mg/dl), triglicéridos (230.5 mg/dl) y HOMA IR (8.8), la cual fue más de tres veces el punto de corte establecido para su diagnóstico, comparado contra las personas de la categoría de metformina, cuyos valores fueron los más bajos con CT (m= 186.2 mg/dl), TG (m= 167.3 mg/dl), HOMA IR (m= 2.75) y creatinina (m= 0.81 mg/dl), sin embargo mostraron mayores valores promedio de glucosa (183.9 mg/dL), SBP (130 mmHg) y DBP (75.4 mmHg) (Tabla 3).

Los Modelos de regresión logística múltiple mostraron una importante asociación entre el consumo de fármacos y los triglicéridos elevados: ARA II (OR, 1.76; 95%CI, 1.07-2.90), BCC (OR, 1.58; 95%CI, 1.09-2.29), DT (OR, 1.45; 95%CI, 1.07-1.97) BB (OR, 1.53; 95%CI, 1.10-2.14) y glibenclamida (OR, 2.23; 95%CI, 1.52-3.26), mientras que el consumo de metformina mostró una asociación inversa (OR, 0.40; 95%CI, 0.17-0.93). El consumo de DT también se encontraron asociados directamente con HDL disminuido (OR, 1.87; 95%CI, 1.13-3.12), mientras que el uso de metformina mostró asociación inversa con colesterol elevado (OR, 0.32; 95%CI, 0.14-0.72) y con LDL elevado (OR, 0.36; 95%CI, 0.16-0.83). Por último, el consumo de glibenclamida se relacionó directamente con colesterol elevado (OR, 1.54; 95%CI 1.07-2.22) y con HOMA elevado (OR, 6.25; 95%CI, 1.53-25.4) (Tabla 4).

Regresiones logísticas múltiples fueron utilizadas para analizar asociaciones entre tipo de fármaco antihipertensivo y alteraciones específicas del perfil lipídico (Tabla 2); de estos, los IECAs no se asociaron con ningún evento de interés ni de manera protectora ni de riesgo, sin embargo, los diuréticos tiazídicos se encontraron asociados de manera positiva para presentar tanto hipoalfalipoproteinemia (OR 1.87, IC95% 1.13-3.12) como hipertrigliceridemia (OR 1.45, IC95% 1.07-1,97). De la misma manera, los betabloqueadores mostraron asociación con el aumento en la posibilidad de presentar hipertrigliceridemia en un 53% (OR 1.53, IC95% 1.10-2.14).

Cuando realizamos el análisis por número de medicamentos consumidos, encontramos que los sujetos hipertensos con monoterapia, la asociación con hipertrigliceridemia fue de 1.66 (95% CI, 1.25-2.2), mientras que para el índice HOMA-IR es de 2.59 (95% IC, 1.16-5.75) comparados con aquellos que no consumen medicamentos. Los participantes con un consumo de 2 medicamentos muestran una asociación directa con hipoalfaproteinemia de 1.90 (95%CI, 1.07-3.37) y de 1.80 (95%CI, 1.25-2.59) para hipertrigliceridemia. Aquellos sujetos con un consumo de 3 ó más medicamentos mostraron asociación inversa con LDL elevado (OR, 0.50; 95%CI, 0.27-0.94) mientras que la asociación fue directa con hipertrigliceridemia (OR, 3.51; 95%CI, 1.87-6.59). Los sujetos diabéticos con tratamiento a base de glibenclamida mostraron una asociación directa con colesterol elevado (OR, 1.60; 95%CI, 1.10-2.33), triglicéridos elevados (OR, 2.13; 95%CI, 1.45-3.12) y HOMA-IR elevado (OR, 6.11; 95%CI, 1.47-25.4). Cuando les fue agregado metformina a su tratamiento con glibenclamida, los sujetos diabéticos no mostraron asociación con ningún parámetro metabólico, aún cuando algunas de éstas se invirtieron pero no fueron significativas, probablemente por el tamaño de muestra en esta categoría de consumo.

DISCUSIÓN

Nuestros resultados muestran una asociación independiente entre la toma de diuréticos tiazídicos, betabloqueadores y glibenclamida (medidos por cuestionario de autoreporte) con alteraciones del perfil lipídico, principalmente hipoalfalipoproteinemia e hipertrigliceridemia. Dicha asociación concuerda con lo descrito por Tzimalos et al. en 2011 en su revisión sistemática²⁵, por Price et al. en 2013 en su ensayo clínico con diuréticos tiazídicos, y por Sarafidis et al. en 2006, en su revisión sistemática sobre betabloqueadores; en estos estudios ambos tipos de fármacos antihipertensivos disminuían la sensibilidad a la insulina y aumentaban la concentración de triglicéridos hepáticos²⁶, sin embargo, los BB de última generación, dado su efecto vasodilatador, muestran un efecto neutro sobre glucemia y lípidos²⁷. Considerando el año en que fueron recopilados los datos (2004 al 2006), los pacientes con HAS recibían mayormente tratamiento a base de solo un fármaco (37.16%); en esta submuestra, mostraron mayor prevalencia los IECAs (38.7%) seguidos de los DT (25.8%) y así sucesivamente. Por otra parte, los pacientes con

DT2 recibían mayormente tratamiento monoterápico con glibenclamida, los cuales mostraron mayor probabilidad de presentar dislipidemia, (CT alto OR 1.60 y TG altos OR 2.13), sin embargo, al agregar metformina al tratamiento antidiabético, las asociaciones cambian de dirección y/o pierden su significancia estadística, mostrando un efecto protector de la metformina, como He et al. en 2012, que mostró en un ensayo clínico que la terapia con metformina disminuía los niveles de CT²⁸, y Wullfelé et al. en 2004, comparando 41 estudios determinó que la metformina reducía niveles de TG, CT y LDL²⁹.

Los pacientes que reportaron toma de ARAII y BCC, presentaron aumento en las posibilidades de presentar hipertrigliceridemia (76% y 58%, respectivamente), contrario a lo descrito por Derosa et al. en 2014, donde en un ensayo clínico describió que los ARAII y los BCC no mostraban efecto sobre el perfil lipídico²³; sin embargo, más de la mitad de las personas que indicaron toma de estos fármacos, eran parte de terapia combinada (2 fármacos) junto con betabloqueadores o diuréticos tiazídicos, pudiendo explicar este aumento del riesgo.

Como previamente se mencionó, el grupo de 2 fármacos para HAS, independientemente del tipo de combinación (DT + IECA (27.1%), BB + IECA (19.8%), BB + DT (14.3%)), mostraron mayor porcentaje de parámetros metabólicos alterados, así como, incremento en las prevalencias de HDL bajo y TG altos, que igualmente se describió en 2001 por Maitland-van der Zee et al., donde analizó a 2997 pacientes con diferentes combinaciones terapéuticas y concluyó que los peores niveles de HDL y TG se mostraban en paciente con terapia a base de BB y DT³⁰.

Las limitaciones de este estudio son, primero, a pesar de el ajuste realizado para obtener los estimadores por múltiples factores de estilo de vida y un proxy de duración de la enfermedad, este es un análisis transversal de las mediciones basales de la cohorte, por lo que pudiera existir confusión residual de algunos otros factores desconocidos no medidos que pudieran impactar en la medida de asociación utilizada; segundo, la información tanto de la exposición (toma de fármacos), como de los eventos de interés fueron recabados con un cuestionario de auto-reporte lo cual pudiera conducir a sesgo de mala clasificación, por último no se cuenta con datos referentes a la duración de ingesta de cada fármaco, ni las dosis específicas utilizadas en los mismos.

Las fortalezas con las que cuenta este proyecto, es que incluye participantes de ambos sexos y de un amplio rango de edad (18 a 85 años). Como en otros estudio llevados a cabo en México, nosotros no contrastamos el auto-reporte de ingesta de medicamentos con los expedientes médicos, sin embargo, nuestros resultados son comparables tomando en cuenta el cuadro básico de medicamentos disponibles en esta institución y el resto de variables bioquímicas como glucosa, presión sistólica y diastólica, HOMA IR, entre otras³¹.

Con nuestros resultados damos un referente histórico de la base de tratamiento utilizada en HAS y DT2 en México, con lo cual próximamente analizaremos de manera prospectiva la evolución de enfermedad y el cambio en el tratamiento farmacológico con el ingreso de nuevas fórmulas al cuadro básico en las instituciones de salud en México.

Agradecimientos

Este estudio agradece la facilitación de datos y el apoyo de la Unidad de Investigación Epidemiológica y en Servicios de Salud del IMSS, y en especial, a la Mtra. Paula Ramírez Palacios. El estudio de Cohorte de Trabajadores de la Salud se encuentra apoyado por el Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología.

Bibliografía

1. Romdhane, H.B., Damasceno, A., Ebrahim, S., Gueyffler, F., Jackson, R., ... Zhao, D. Prevention of Cardiovascular Disease Guidelines for assessment and management of cardiovascular risk. WHO Library Cataloguing-in-Publication Data. 2007; 1-86.
2. Schofield, J.D., Lui Y., Rao-Balakrishna P., Malik, R.A., & Soran, H. Diabetes Dyslipidemia. *Diabetes Therapy*. 2016; 7 (2): 203-219. <http://doi.org/10.1007/s13300-016-0167-x>.
3. Bardini, G., Rotella, C.M., & Giannini, S. Dislipidemia and Diabetes: Reciprocal impact of impaired lipid metabolism and beta cell dysfunction on micro-macrovascular complications. *Rev Diabet Stud*. 2012; 9: 82-93.
4. National Heart Foundation of Australia. Guideline for the diagnosis and management of hypertension in adults – 2016. Melbourne: National Heart Foundation of Australia. 2016.

5. James, P.A., Oparil S., Carter B.L., et al. 2014 Evidence-Based Guideline for the Management of High Blood Pressure in Adults. *JAMA*. 2014; 311 (5): 507-520. Doi:10.1001/jama.2013.284427.
6. American Diabetes Association. 6. Glycemic targets: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. *Diabetes Care*. 2018; 41 (Suppl. 1): 555-564.
7. Rosenblit, P.D. Common medications used by patients with type 2 diabetes mellitus: what are their effects on the lipid profile?. *Cardiovascular Diabetology*. 2016; 15 (1): 95. <http://doi.org/10.1186/s12933-016-0412-7>.
8. Medici, V., McClave, S.A., & Miller K.R. Common medications which lead to unintended alterations in weight gain or organ lipotoxicity. *Curr Gastroenterol Rep*. 2016; 18:2. Doi: 10.1007/s11894-015-0479-4.
9. Deshmukh, M., Lee, H.W., McFarlane, S.I., & Whaley-Connell, A. Antihypertensive medications and their effects on lipid metabolism. *Current Diabetes Reports*. 2008; 8 (3): 214-220. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18625119>.
10. Martins, R.D., Alves, R. de S., Silva, G.G., Martins, N., Vasconcelos, S., Assreuy, A., ... Goretto Queiroz, M. Antihypertensive treatment and its implications on lipoprotein metabolism of patients in care by a hypertension and diabetes program in Brazil. *Acta Medica Portuguesa*. 2008; 21 (6): 567-574. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19331790>.
11. Marques-Vidal, P., Montaye, M., Haas, N., Bingham, A., Evans, A., Juhan-Vague, I., ... Ducimetière, P. Association of hypertensive status and its drug treatment with lipid and haemostatic factors in middle-aged men: the PRIME study. *Journal of Human Hypertension*. 2000; 14 (8): 511-518.
12. Black, H.R., Davis, B., Barzilay, J., Nwachuku, C., Baimbrigde, C., ... Thadani, U. Metabolic and Clinical Outcomes in Nondiabetic individuals with Metabolic Syndrome assigned to Chlorthalidone, Amlodipine, or Lisinopril as Initial Treatment of Hypertension. A report from the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *Diabetes Care*. 2008; 31: 353-360.
13. Xu, T., Brandmaier, S., Messias, S.A., Herder, C., Draisma, H.H.M., Demirgan, A., ... Wang-Sattler R. Effects of Metformin on Metabolite Profiles and LDL Cholesterol in Patients with Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2015; 38 (10): 1858 – 1867. DOI: 10.2337/dc15-0658.

14. Bulcao, C., Ribeiro-Filho F.F., Sañudo, A., & Ferreira S.G.R. Effects of Simvastatin and Metformin on inflammation and Insulin Resistance in individuals with Mild Metabolic Syndrome. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2007; 7 (3): 219-224.
15. Buse, J.B., Tan, M.H., Prince, M.J., & Erickson, P.P. The effects of oral anti-hyperglycemic medications on serum lipid profiles in patients with type 2 diabetes. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2004; 6: 133-156.
16. Garber, A.J., Abrahamson, M.J., Barzilay, J.I., Blonde, L., Bloomgarden, Z.T., Bush, M.A., ... American College of Endocrinology (ACE). Consensus statement by the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology on the comprehensive type 2 diabetes management algorithms – 2016 EXECUTIVE SUMMARY. *Endocrine Practice*. 2016; 22 (1): 84-113.
17. Alegre-Díaz, J., Herrington, W., López-Cervantes, M., Gnatiuc, L., Ramírez, R., Hill, M., ... Emberson, J.R. Diabetes and Cause-Specific Mortality in Mexico City. *New England Journal of Medicine*. 2016; 375 (20): 1961-1971.
18. Koren, S., Shemesh-Bar, L., Tirosh, A., Koren-Peleg, R., Berman, S., Abu Hamad, R., Vinker, S., Golik, A., & Efrati, S. The effect of Sitagliptin versus Glibenclamide on Arterial Stiffness, Blood Pressure, Lipids, and Inflammation in type 2 Diabetes Mellitus patients. *Diabetes Technology & Therapeutics*. 2012; 14 (7): 561-567.
19. Denova-Gutiérrez, E., Flores, Y.N., Gallegos-Carrillo, K., Ramírez-Palacios, P., Rivera-Paredes, B., Muñoz-Aguirre, P., ... Salmerón, J. Health workers cohort study: methods and study design. 2016; 58 (6): 708-716.
20. Denova-Gutiérrez, E., Flores, Y.N., Gallegos-Carrillo, K., Ramírez-Palacios, P., Rivera-Paredes, B., Muñoz-Aguirre, P., & Velázquez-Cruz, R. Self-administered questionnaire for the Health Workers Cohort Study. 2016.
21. Hernández-Ávila, M., Romieu I., Parra, S., Hernández-Ávila, J., Madrigal, H., & Willett, W. Validity and reproducibility of a food frequency questionnaire to assess dietary intake of woman living in Mexico City. *Salud Publica Mex*. 1998; 40: 133-140.
22. Lohman, T., Roche, A., & Martorell, R. Anthropometric Standardization Reference Manual. In Champaign: Human Kinetics Press. 1988.
23. Tate, J.R., Berg, K., Couderc, R., Dati, F., Kostner, G.M., Marcovina, S.M., ... Steinmetz, A. International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (IFCC) Standardization Project for the Measurement of Lipoprotein(a). Phase 2: selection and properties of a proposed secondary reference material for lipoprotein(a). *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*. 1999; 37 (10): 949-958.

24. Greenland, S., Pearl, J., Robins, J.M. Causal diagrams for epidemiologic research. *Epidemiology*. 1999; 10: 37-48.
25. Tziomalos, K., Athyros, V.G., Karagiannis, A., & Mikhailidis, D.P. Dyslipidemia induced by drugs used for the prevention and treatment of vascular diseases. *The Open Cardiovascular Medicine Journal*. 2011; 5: 85-89.
26. Price, A.L., Lingvay, I., Szczepaniak, E.W., Wiebel, J., Victor, R.G., & Szczepaniak, L.S. The metabolic cost of lowering blood pressure with hydrochlorothiazide. *Diabetology & Metabolic Syndrome*. 2013; 5 (1): 35.
27. Sarafidis, P.A., & Bakris, G.L. Do the Metabolic Effects of Beta Blockers make them leading or supporting antihypertensive agents in the treatment of Hypertension?. *Hypertens*. 2006; 8: 351-356.
28. He, H., Zhao, Z., Chen, J., Ni, Y., Zhong, J., Yan, Z., ... Zhu, Z. Metformin-based treatment for obesity-related hypertension: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Journal of Hypertension*. 2012; 30 (7): 1430-1439.
29. Wulffélé, M.G., Kooy, A., Zeeuw, D., Stehouwer, C.D.A., & Gansevoort, R.T. The effect of metformin on blood pressure, plasma cholesterol and triglycerides in type 2 diabetes mellitus: a systematic review. *Journal of Internal Medicine*. 2004; 256 (1): 1-14.
30. Derosa, G., Cicero, A.F.G., Carbone, A., Querci, F., Fogari, E., D'Angelo, A., & Maffioli, P. Different aspects of Sartan + Calcium Antagonist Association compared to the single therapy on inflammation and metabolic parameters in Hypertensive Patients. *Inflammation*. 2014; 37 (1): 154-162.
31. Maitland-van der Zee, A.H., Klungel, O.H., Kloosterman, J.M.E., Seidell, J.C., Leufkens, H.G.M., & De Boer, A. The association between antihypertensive drug therapies and plasma lipid levels in the general population. *Journal of Human Hypertension*. 2001; 15 (10): 701-705.

Tabla 1. Características generales de la población por diagnóstico de Hipertensión arterial sistémica y/o Diabetes tipo 2.

Variables	Con Hipertensión	Con Diabetes	Con HAS y DT2	Valor p
	N= 1,502 M+DE / N(%)	N= 325 M+DE / N(%)	N= 341 M+DE / N(%)	
Edad (años)	52.4 ± 13.9	54.2 ± 12	59.3 ± 10	<0.001
IMC (kg/m ²)	28.4 ± 4.7	27.9 ± 4.5	30 ± 4.9	<0.001
Sexo (%)				
- Femenino	1,086 (72.3)	224 (68.9)	256 (75)	0.209
- Masculino	416 (27.7)	101 (31)	85 (25)	
Escolaridad (%)				
- Preparatoria	199 (14.5)	41 (14.2)	33 (11.5)	<0.001
- Universidad	608 (44.5)	97 (33.7)	70 (24.5)	
Estado de fumador (%)				
- Nunca	770 (53.4)	155 (49.5)	191 (59.1)	0.003
- Activo	208 (14.4)	62 (19.8)	29 (8.98)	
Consumo de alcohol (%)				
- Alto consumo	221 (15.1)	51 (16.4)	44 (13.4)	0.571
Enfermedades				
Concomitantes (%)				
- Hipercolesterolemia	438 (29.1)	99 (30.4)	151 (44.3)	<0.001
- Hipertrigliceridemia	373 (24.8)	93 (28.6)	143 (41.9)	<0.001
Medicación actual (%)				
- IECAs	349 (23.2)		109 (31.9)	<0.001
- ARA II	71 (5.13)		19 (5.57)	<0.001
- Bloq. De Calcio	166 (11)		44 (12.9)	<0.001
- Diu. Tiazídicos	278 (18.5)		88 (25.8)	<0.001
- Beta bloqueadores	210 (13.98)		66 (19.3)	<0.001
- Metformina		11 (3.4)	23 (6.7)	<0.001
- Glibenclamida		176 (54.1)	175 (51.3)	<0.001

Los resultados de características sociodemográficas están expresados como media ± desviación estándar y frecuencia (proporción). Rango de edad de la población 18 a 85 años. Se realizó Prueba Kruskal Wallis y Prueba exacta de Fisher respectivamente, con significancia estadística $p < 0.05$.

HAS= Hipertensión arterial sistémica, DT2= Diabetes tipo 2, IMC= Índice de masa corporal, IECA= Inhibidores de enzima convertidora de angiotensina, ARA II= Antagonistas de receptores de angiotensina II, Bloq= Bloqueador, Diu= Diurético.

Tabla 4. Odds ratios ajustados por multivariantes con IC al 95%, para alteraciones lipídicas y metabólicas por cada tipo de fármaco.

TIPO DE FÁRMACO	Hipercolesterolemia (CT > 200mg/dl)		LDL alto (LDL > 130mg/dl)		Hipoalfalipoproteinemia (HDL < 50mg/dl)		Hipertrigliceridemia (TG > 150mg/dl)		Resistencia a la insulina (HOMA-IR)	
	OR	IC 95%	OR	IC 95%	OR	IC 95%	OR	IC 95%	OR	IC 95%
<i>IECA</i>	0.92	(0.72 – 1.19)	0.88	(0.68 – 1.14)	0.98	(0.67 – 1.42)	1.13	(0.86 – 1.49)	2.18	(0.99 – 4.80)
<i>ARA II</i>	1.13	(0.69 – 1.82)	0.86	(0.53 – 1.39)	1.30	(0.60 – 2.81)	1.76 (1.07 – 2.90)		1.08	(0.16 – 6.93)
<i>BLOCAL</i>	0.93	(0.65 – 1.33)	0.98	(0.68 – 1.40)	1.07	(0.61 – 1.88)	1.58 (1.09 – 2.29)		0.92	(0.27 – 3.11)
<i>DIURETICO</i>	0.94	(0.70 – 1.25)	0.85	(0.63 – 1.13)	1.87 (1.13 – 3.12)		1.45 (1.07 – 1.97)		0.49	(0.17 – 1.39)
<i>BETABLOQ</i>	0.99	(0.71 – 1.36)	0.93	(0.67 – 1.28)	1.08	(0.66 – 1.76)	1.53 (1.10 – 2.14)		1.66	(0.70 – 3.94)
<i>METFORMINA</i>	0.32 (0.14 – 0.72)		0.36 (0.16 – 0.83)		4.66	(0.60 – 35.8)	0.40 (0.17 – 0.93)		2.56	(0.01 – 592.8)
<i>GLIBENCLAMIDA</i>	1.54 (1.07 – 2.22)		1.22	(0.85 – 1.75)	1.42	(0.80 – 2.50)	2.23 (1.52 – 3.26)		6.25 (1.53 – 25.4)	

Se realizó análisis de regresiones logísticas múltiples para las alteraciones lipídicas y metabólicas como dicotómicas con los puntos de corte mostrados en la tabla. Se muestra OR e IC al 95%, con valores p: 0.05 como estadísticamente significativos.

**Modelo: Edad, IMC, sexo, tabaquismo, alcoholismo, actividad física y años desde el diagnóstico.

Términos: IECA= Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina II, ARA II= Antagonistas de los receptores de angiotensina II, BLOCAL= Bloqueadores de canales de calcio, DIURETICO= Diuréticos Tiazídico, BETABLOQ= Beta bloqueadores.

Tabla 5. Odds ratios ajustados por multivariantes con IC al 95 %, para alteraciones lipídicas y metabólicas por número de fármacos.

TIPO DE FÁRMACO	Hipercolesterolemia (CT > 200mg/dl)		LDL alto (LDL > 130mg/dl)		Hipoalfalipoproteinemia (HDL < 50mg/dl)		Hipertrigliceridemia (TG > 150mg/dl)		Resistencia a la insulina (HOMA-IR)	
	OR	IC 95%	OR	IC 95%	OR	IC 95%	OR	IC 95%	OR	IC 95%
<i>HAS sin tx</i>	Referencia		Referencia		Referencia		Referencia		Referencia	
<i>Un fármaco</i>	0.89	(0.69 – 1.14)	0.86	(0.67 – 1.11)	1.09	(0.76 – 1.57)	1.66 (1.25 – 2.20)		2.59 (1.16 – 5.75)	
<i>Dos fármaco</i>	1.11	(0.79 – 1.56)	0.97	(0.69 – 1.37)	1.90 (1.07 – 3.37)		1.80 (1.25 – 2.59)		1.02	(0.35 – 2.98)
<i>3 o+ fármacos</i>	0.66	(0.36 – 1.22)	0.50 (0.27 – 0.94)		1.36	(0.51 – 3.62)	3.51 (1.87 – 6.59)		4.75	(0.57 – 38.9)
<i>DT2 sin tx</i>	Referencia		Referencia		Referencia		Referencia		Referencia	
<i>Glibenclamida</i>	1.60 (1.10 – 2.33)		1.22	(0.84 – 1.76)	1.46	(0.82 – 2.58)	2.13 (1.45 – 3.12)		6.11 (1.47 – 25.4)	
<i>Gliben + Metformina</i>	0.51	(0.22 – 1.17)	0.44	(0.19 – 1.02)	6.08	(0.78 – 47.2)	0.81	(0.34 – 1.93)	6.18	(0.08 – 475)

Se realizó análisis de regresiones logísticas múltiples para las alteraciones lipídicas y metabólicas como dicotómicas con los puntos de corte mostrados en la tabla. Se muestra OR e IC al 95%, con valores p: 0.05 como estadísticamente significativos.

**Modelo: Edad, IMC, sexo, tabaquismo, alcoholismo, actividad física y años desde el diagnóstico.

Términos: HAS= Hipertensión arterial sistólica, tx= tratamiento, DT2= Diabetes tipo 2.