

Bagó

en Cardiología y Metabolismo

Es una producción de la Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC).
Vol. 6 N° 4, Abril 2017

Resúmenes Destacados

Carvedilol y Cardiotoxicidad Inducida por Doxorrubicina

Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Irán. Pág. 6

Amlodipina en la Hipertensión Arterial y Riesgo de Demencia

Assaf Harofeh Medical Center, Zerifin; Tel Aviv University, Tel-Aviv, Israel, y otros centros participantes. Pág. 9

Reducción de la Inflamación de las Placas de Aterosclerosis con Clopidogrel y Ticagrelor

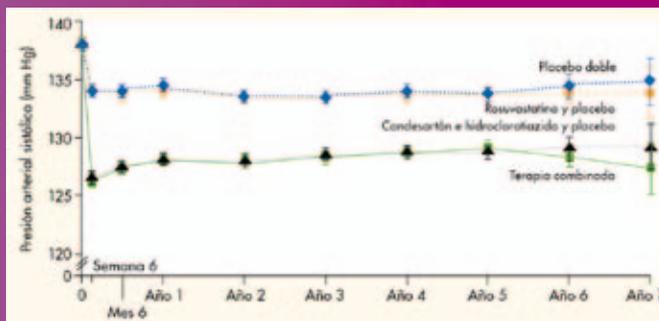
Department of Nuclear Medicine and Department of Medicine, Asan Medical Center, University of Ulsan, Seúl, Corea. Pág. 12

Pitavastatina y Rosuvastatina en Pacientes con Dislipidemia y Enfermedad Renal Crónica

Nihon University School of Medicine, Tokio, Japón. Pág. 16

Resumen Especial

Eficacia de la Rosuvastatina y de Dos Agentes Hipotensores en Personas sin Enfermedad Cardiovascular



El tratamiento con dosis fijas de rosuvastatina y dos agentes hipotensores se asoció con un riesgo significativamente inferior de eventos cardiovasculares, en comparación con placebo, en las personas con riesgo intermedio, sin antecedentes de enfermedad cardiovascular.

Population Health Research Institute, Hamilton, Canadá. Pág. 3

Resumen Especial

Resumen objetivo elaborado por el Comité de Redacción Científica de SIIC sobre la base del artículo **Blood-Pressure and Cholesterol Lowering in Persons without Cardiovascular Disease**

de
Yusuf S, Lonn E, Dagenais G y colaboradores

integrantes de
Population Health Research Institute, Hamilton, Canadá

El artículo original, compuesto por 12 páginas, fue editado por **New England Journal of Medicine, 374(21):2032-2043, May 2016**

Eficacia de la Rosuvastatina y de Dos Agentes Hipotensores en Personas sin Enfermedad Cardiovascular

El tratamiento con dosis fijas de rosuvastatina y dos agentes hipotensores se asoció con un riesgo significativamente inferior de eventos cardiovasculares, en comparación con placebo, en las personas con riesgo intermedio, sin antecedentes de enfermedad cardiovascular.

Introducción

La enfermedad cardiovascular (ECV) constituye la mayor causa de mortalidad y morbilidad en todo el mundo y los dos factores principales asociados con ella son la hipertensión arterial sistólica y el aumento de la concentración de colesterol asociado con lipoproteínas de baja densidad (LDLc). Estos factores en conjunto representan los dos tercios del riesgo de ECV y su abordaje para el logro de una disminución de ambos podría tener un mayor efecto en la reducción de los eventos cardiovasculares que las intervenciones por separado.

Los autores evaluaron la eficacia y seguridad del tratamiento combinado con una dosis moderada de una estatina potente y una combinación fija de dosis moderadas de un bloqueante del receptor de angiotensina más un diurético, en comparación con placebo, en la prevención de los eventos cardiovasculares.

Métodos

Los investigadores llevaron a cabo un estudio multicéntrico (228 centros), a largo plazo, internacional (21 países), a doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo y con un diseño factorial, denominado HOPE-3 (*Heart Outcomes Prevention Evaluation*). Se

evaluaron los efectos hipolipemiantes de la rosuvastatina, en comparación con placebo, los hipotensores de la combinación de candesartán y de hidroclorotiazida frente a placebo y el tratamiento combinado contra placebo en la prevención de los eventos cardiovasculares en personas sin ECV o con riesgo intermedio (riesgo anual de eventos cardiovasculares graves de aproximadamente 1%).

Este informe se centró en la eficacia y seguridad del tratamiento combinado frente a placebo.

Participaron hombres de 55 años o más y mujeres de 65 años o más sin ECV y con por lo menos un factor de riesgo adicional además de la edad; también, mujeres de 60 años o más con por lo menos dos factores de riesgo. No se requirió específicamente la determinación de los niveles lipídicos o de la presión arterial para el ingreso al estudio. Las personas elegibles ingresaron en una fase de preinclusión de cuatro semanas de duración a simple ciego, en la cual recibieron ambos tratamientos activos y, si no presentaron efectos adversos y el cumplimiento terapéutico fue adecuado, se dividieron al azar para recibir una combinación fija de 16 mg/día de candesartán más 12.5 mg/día de hidroclorotiazida o placebo y 10 mg por día de rosuvastatina o placebo. Las visitas de se-

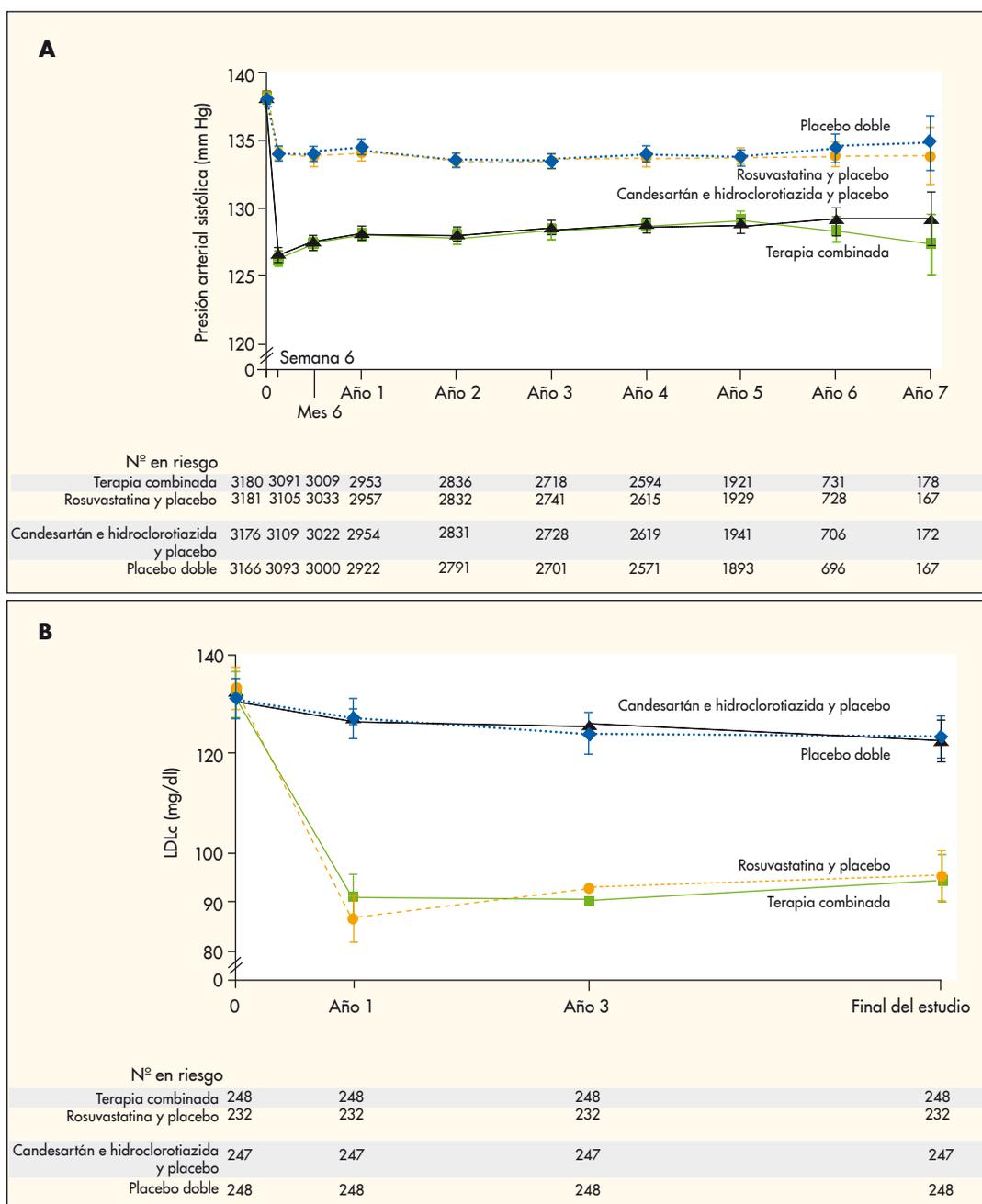


Figura 1. Niveles de presión arterial sistólica y colesterol asociado con lipoproteínas de baja densidad (LDLc) según grupo del estudio. La terapia combinada fue candesartán e hidroclorotiazida además de rosuvastatina. Las barras representan los IC 95%.

guimiento se realizaron a las seis semanas y seis meses después de la aleatorización y, posteriormente, cada seis meses. En cada consulta se midió la presión arterial y luego anualmente, mientras que los niveles lipídicos se determinaron al inicio, al año, a los tres años y al final del estudio en el 10% al 20% de los participantes.

Hubo dos criterios principales de valoración. El primero fue la combinación de mortalidad por causa cardiovascular, infarto de miocardio no mortal o accidente cerebrovascular no mortal mientras que el segundo criterio agregó la insuficiencia cardíaca, el paro cardíaco o la revascularización. Los análisis prin-

cipales se realizaron sobre la base de la intención de tratar. Se aplicó un modelo de riesgo proporcional de Cox para estimar los efectos del tratamiento y también en los subgrupos.

Resultados

De los 12 705 participantes sin efectos adversos indeseables y un buen cumplimiento terapéutico en el período de preinclusión, 3180 fueron asignados a la terapia combinada con rosuvastatina y los dos fármacos hipotensores; 3181 recibieron rosuvastatina más placebo, 3176 fueron tratados con candesartán/hidroclorotiazida más placebo y 3168 recibieron placebo. La

edad promedio de los participantes fue de 65.7 años, con un 46.2% de mujeres. La media de la presión sistólica fue de 138.1 mm Hg y el nivel promedio de la concentración de LDLc fue de 127.8 mg/dl. La mediana de seguimiento fue de 5.6 años. Las tasas de adhesión terapéutica a la rosuvastatina y a la combinación candesartán/hidroclorotiazida fueron elevadas.

Con la terapia combinada se registró un descenso de la presión arterial sistólica de 6.2 mm Hg en comparación con placebo; la diferencia entre la terapia combinada y los antihipertensivos solos fue similar. Los niveles promedio de LDLc fueron inferiores en 33.7 mg/dl en relación con placebo ($p < 0.001$ para todas las comparaciones) y similares respecto del grupo de rosuvastatina sola.

El primer criterio principal de valoración se produjo en 113 participantes (3.6%) en el grupo de terapia combinada y en 157 (5%) en el grupo placebo (*hazard ratio* [HR]: 0.71; intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 0.56 a 0.90; $p = 0.005$). El segundo criterio principal de valoración fue alcanzado por 136 personas (4.3%) del grupo de terapia combinada y por 187 (5.9%) del grupo placebo (HR: 0.72; IC 95%: 0.57 a 0.89; $p = 0.003$).

No se registraron interacciones significativas de los tratamientos con respecto a los subgrupos. No hubo heterogeneidad significativa en los efectos de la terapia combinada en los subgrupos definidos según el sexo, la edad o la raza.

El primer criterio de valoración fue menos frecuente en los sujetos tratados con rosuvastatina y placebo que en quienes recibieron candesartán e hidroclorotiazida con placebo, aunque sin alcanzar una significación estadística. Sí hubo diferencia estadística entre la aparición del segundo criterio entre quienes recibieron rosuvastatina y placebo, que lo presentaron con menor frecuencia que aquellos con candesartán e hidroclorotiazida y placebo.

Los efectos adversos más frecuentes con la terapia combinada fueron la debilidad muscular y los mareos con respecto al placebo. La incidencia de debilidad o dolor muscular fue similar con la terapia combinada y con la rosuvastatina sola, mientras que la incidencia de mareos e hipotensión fue similar con el tratamiento combinado y el grupo de candesartán/hidroclorotiazida solos. Las tasas de interrupción del tratamiento fueron similares con la terapia combinada y con el placebo (26.3% y 28.8%, respectivamente). No hubo

diferencias entre los grupos en la tasa de eventos adversos graves.

Discusión y conclusión

Comentan los autores que los resultados del estudio HOPE-3 indican que en las personas con riesgo cardiovascular intermedio y niveles promedio de presión arterial y perfil lipídico, la terapia combinada con rosuvastatina a 10 mg/día, candesartán a 16 mg/día e hidroclorotiazida a 12.5 mg/día se asoció con un riesgo significativamente inferior de eventos cardiovasculares que el placebo durante un período de seguimiento de 5.6 años. El número necesario para tratar durante 5.6 años para evitar un evento incluido en el primer criterio principal de valoración fue de 72, mientras que el correspondiente al segundo criterio principal de valoración fue de 63. La disminución en la concentración de LDLc fue de aproximadamente 33.7 mg/dl y la reducción de la presión arterial sistólica de 6.2 mm Hg. Las tasas de adhesión terapéutica fueron elevadas. Es posible el logro de mayores disminuciones, tanto en la presión arterial como en los niveles de LDLc con regímenes más intensivos, así como la reducción en los desenlaces cardiovasculares adversos; no obstante, es necesario establecer la seguridad de tales estrategias. El estudio involucró personas de diversas razas en 21 países, con beneficios y seguridad congruentes. En conclusión, el tratamiento con dosis fijas de rosuvastatina y dos agentes hipotensores se asoció con un riesgo significativamente inferior de eventos cardiovasculares, en comparación con placebo, en las personas con riesgo intermedio, sin antecedentes de ECV.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2017
www.siicalud.com

Acceda a este artículo en siicalud



Código Respuesta Rápida
(Quick Response Code, QR)

Datos adicionales de los autores, palabras clave, patrocinio, conflictos de interés, especialidades médicas, autoevaluación.
www.siicalud.com/dato/resic.php/153201

Resumen Destacado

Resumen objetivo elaborado por el Comité de Redacción Científica de SIIC sobre la base del artículo

Carvedilol Administration Can Prevent Doxorubicin-Induced Cardiotoxicity: A Double-Blind Randomized Trial

de
Beheshti BT, Toroghi HM, Fazlinezhad A
y colaboradores

integrantes de
Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Irán

El artículo original, compuesto por 7 páginas, fue editado por
Cardiology 134(1):47-53, Feb 2016

Carvedilol y Cardiotoxicidad Inducida por Doxorrubicina

La administración conjunta de carvedilol y doxorrubicina protegió a los pacientes de la toxicidad cardíaca inducida por el quimioterápico. Los cambios cardíacos pueden ser mínimos, sin variación en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo, pero sí en los parámetros de esfuerzo y de las tasas de esfuerzo, marcadores más sensibles de disfunción miocárdica.

Introducción

El cáncer de mama es uno de los tumores malignos más frecuentes en las mujeres y conlleva una alta mortalidad; la quimioterapia con doxorrubicina (una antraciclina) es una estrategia de tratamiento eficaz contra esta enfermedad, además de contra otros tipos de cáncer. Uno de sus principales efectos adversos es la cardiotoxicidad, que incluye la miocardiopatía y la insuficiencia cardíaca congestiva, y que puede limitar su uso. El mecanismo por el cual la doxorrubicina induce cardiotoxicidad depende del estrés oxidativo provocado por la producción de especies radicales de oxígeno libres, secundaria a la interacción entre este quimioterápico y la deshidrogenasa de dinucleótido de nicotinamida y adenina (DDNA). Se cree que otro mecanismo relacionado con este fenómeno es el daño sobre las membranas mitocondrial y celular, lo que reduce el número de células del miocardio. Si bien la cardiotoxicidad inducida por las antraciclinas depende de manera exponencial de la dosis usada, se ha informado de este efecto adverso en sujetos trata-

dos con la dosis estándar. Es importante detectar las alteraciones miocárdicas subclínicas, dado que es un efecto irreversible y el tratamiento tardío no modifica los resultados, por lo que sólo mediante la detección temprana podría haber una recuperación completa. El seguimiento por ecocardiograma convencional, con medición de parámetros como la fracción de eyección del ventrículo izquierdo y la fracción de reposo, suele ser la estrategia de elección para detectar las miocardiopatías inducidas por la quimioterapia, pero estos signos no identifican alteraciones subclínicas, dado que sólo hay signos objetivos en un corazón con disfunción ya irreversible. Se ha sugerido que los parámetros de esfuerzo son más sensibles que la fracción de eyección para detectar los cambios sistólicos del miocardio, puesto que las alteraciones son indicativas de una disfunción sutil del ventrículo izquierdo; el valor clínico de predicción de estos nuevos parámetros es aún controvertido.

El carvedilol es un bloqueante beta de tercera generación con efectos de antagonista beta no selectivo y con acciones sobre los receptores alfa-1. Además de

Tabla 1. Comparación de parámetros ecocardiográficos, antes de la intervención y después de ésta, en los grupos expuestos al carvedilol y los controles.

	Controles			Casos		
	Pre	Pos	Valor de p	Pre	Pos	Valor de p
Fracción de eyección (%)	59.41 (4.20)	59.30 (4.29)	0.152	61.31 (3.21)	61.06 (3.39)	0.452
Presión en la arteria pulmonar (mm Hg)	29.67 (4.76)	29.80 (4.70)	0.323	29.90 (1.42)	30.00 (1.31)	0.326
Esfuerzo septal basal (%)	21.7 (5.00)	18.40 (4.91)	0.000	19.07 (4.86)	18.67 (5.01)	0.637
Esfuerzo lateral basal (%)	21.58 (4.89)	18.46 (4.77)	0.000	19.59 (4.51)	19.49 (5.38)	0.896
Esfuerzo inferior basal (%)	21.47 (5.71)	17.47 (5.38)	0.000	21.00 (5.30)	20.98 (5.49)	0.978
Esfuerzo anterior basal (%)	19.76 (4.24)	17.22 (4.41)	0.000	20.46 (5.20)	20.56 (5.08)	0.837
Tasa de esfuerzo septal basal (1/s)	1.26 (0.32)	1.10 (0.37)	0.000	1.22 (0.34)	1.18 (0.36)	0.567
Tasa de esfuerzo lateral basal (1/s)	1.28 (0.36)	1.06 (0.36)	0.000	1.24 (0.36)	1.19 (0.42)	0.492
Tasa de esfuerzo inferior basal (1/s)	1.31 (0.38)	1.09 (0.29)	0.000	1.23 (0.33)	1.22 (0.35)	0.872
Tasa de esfuerzo anterior basal (1/s)	1.18 (0.39)	1.00 (0.35)	0.000	1.19 (0.29)	1.20 (0.36)	0.780

Se presentan los valores como media (desviación estándar). Se usaron pruebas de la *t* para muestras pareadas y se consideraron significativos valores de $p < 0.05$.

utilizarse para tratar la hipertensión arterial esencial y la insuficiencia cardíaca congestiva, es un inhibidor de la DDNA exógena y tiene efectos antioxidantes, por lo que podría ser un compuesto cardioprotector en los individuos con alto riesgo de insuficiencia cardíaca congestiva. En un estudio previo se sugirió que su uso como profilaxis en los pacientes que reciben doxorubicina se asociaría con menor tasa de cardiotoxicidad, por lo que se podrían administrar dosis mayores del quimioterápico. El objetivo del presente estudio fue evaluar los efectos de cardioprotección del carvedilol en pacientes con cáncer de mama no metastásico que reciben doxorubicina, con comparación de parámetros de esfuerzo antes de la quimioterapia y después de ésta.

Métodos

Se realizó un ensayo clínico aleatorizado y con doble enmascaramiento en el que se incluyeron 70 mujeres no menopáusicas con cáncer de mama no metastásico, sin antecedentes de otros tumores, enfermedad cardíaca (incluidas cardiopatía isquémica, hipertensión arterial prolongada o enfermedades congénitas o adquiridas importantes de las válvulas o el miocardio) o diabetes mellitus, que no se hubieran sometido previamente a radioterapia o quimioterapia, y que no recibieran fármacos con efectos sobre el corazón. Se excluyeron aquellas con síntomas cardíacos nuevos o fibrilación auricular, o sin ecocardiogramas adecuados. Las mujeres recibieron 6.25 mg de carvedilol 2 veces por día desde 10 días antes de la quimioterapia y hasta 10 días después de su finalización, o placebo. Se registraron los datos antropométricos y

se consideró que había obesidad en aquellas con un índice de masa corporal $> 30 \text{ kg/m}^2$, y sobrepeso en las pacientes con valores de entre 25 y 30 kg/m^2 . Las participantes fueron tratadas con 60 mg/m^2 de doxorubicina y 600 mg/m^2 de ciclofosfamida, seguidos de 175 mg/m^2 de paclitaxel en 4 ciclos consecutivos de 21 días cada uno. Fueron controladas por cardiólogos con una consulta por mes y se excluyeron aquellas con baja adhesión terapéutica; ninguna abandonó el estudio debido a efectos adversos graves. Se realizaron ecocardiogramas una semana antes del inicio de la quimioterapia y una semana después del cuarto ciclo de doxorubicina. Para el análisis estadístico se usó la prueba de la *t* de Student. Se consideraron significativos los valores de $p < 0.05$.

Resultados

De 90 pacientes incluidas inicialmente en el estudio, la mitad recibió carvedilol y 70 completaron el estudio (20 fueron excluidas por poca adhesión), de las cuales 30 fueron tratadas con el fármaco. En 49 mujeres se constató sobrepeso y los valores basales en los ecocardiogramas fueron normales. En 5 pacientes se comprobaron anomalías mínimas en la función diastólica antes del inicio de la intervención; en 6 había regurgitación tricuspídea moderada; en 60, regurgitación leve en esa válvula; en una, regurgitación mitral moderada; en 26, regurgitación mitral leve, y en 4, regurgitación aórtica leve. En el grupo de control se observó una reducción significativa de los parámetros de esfuerzo y de las tasas de esfuerzo ($p < 0.001$), sin cambios considerables en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo o la presión de la arteria

Tabla 2. Comparación de la media de las diferencias en los parámetros ecocardiográficos, antes de la intervención y después de ésta, en los grupos expuestos al carvedilol y los controles.

	Casos	Controles	Valor de p
Fracción de eyección (%)	0.25 (1.79)	0.22 (0.91)	0.945
Esfuerzo septal basal (%)	0.39 (4.5)	2.77 (2.09)	0.005
Esfuerzo lateral basal (%)	0.10 (4.41)	3.11 (1.78)	0.001
Esfuerzo inferior basal (%)	0.01 (3.28)	3.99 (3.95)	0.000
Esfuerzo anterior basal (%)	-0.10 (2.71)	2.54 (2.21)	0.000
Tasa de esfuerzo septal basal (1/s)	0.03 (0.31)	0.15 (0.17)	0.037
Tasa de esfuerzo lateral basal (1/s)	0.05 (0.40)	0.22 (0.18)	0.037
Tasa de esfuerzo inferior basal (1/s)	0.009 (0.30)	0.22 (0.19)	0.002
Tasa de esfuerzo anterior basal (1/s)	-0.01 (0.24)	0.18 (0.13)	0.000

Se presentan los valores como media (desviación estándar). Se usaron pruebas de la *t* para muestras independientes y se consideraron significativos valores de *p* < 0.05.

pulmonar. No se detectaron cambios importantes significativos en estos parámetros entre la evaluación previa y posterior al tratamiento en las pacientes que recibieron carvedilol. En la comparación de ambos grupos se constató una diferencia significativa en los parámetros de esfuerzo y las tasas de esfuerzo, con una reducción importante en los valores en el grupo control y sólo cambios mínimos en las mujeres expuestas al antihipertensivo. No se detectaron diferencias significativas entre los grupos en cuanto a cambios en la fracción de eyección.

Discusión y conclusiones

Los resultados del presente estudio, aleatorizado y controlado, indican que el carvedilol tiene efectos de protección contra la cardiotoxicidad inducida por la doxorubicina cuando se analizan los parámetros de esfuerzo y las tasas de esfuerzo determinados por ecocardiografía y técnicas de Doppler. Es probable que este fenómeno dependa de la inhibición de la DDNA exógena por parte de este antihipertensivo y no de su efecto como bloqueante beta, dado que el atenolol no parece ser cardioprotector. Otro autor había hallado que el carvedilol se asociaba con mayor sensibilidad celular a la toxicidad por doxorubicina *in vitro*, posiblemente debido a su efecto sobre la glucoproteína P. En el presente estudio no se detectaron diferencias significativas entre los grupos en cuanto a la variación en la fracción de eyección, sin deterioro o mejoría luego de la quimioterapia en ninguno de los grupos. Según los autores, este parámetro no parece sensible para evaluar la cardiotoxicidad de las antraciclinas; antes se había observado que el carvedilol no modificaba

significativamente la fracción de eyección, si bien otro autor había detectado mejoría cuando se usaba tras el hallazgo de miocardiopatía inducida por antraciclinas. Consideran razonable que el carvedilol pueda mejorar la fracción de eyección en los pacientes con insuficiencia cardíaca. Los valores de esfuerzo y de las tasas de esfuerzo no eran significativamente diferentes entre los grupos antes de la intervención, pero empeoraron en el grupo control tras la exposición a la quimioterapia, a diferencia de las pacientes que recibieron carvedilol. Los autores concluyen que la administración conjunta de carvedilol y doxorubicina protegió a las pacientes de la toxicidad cardíaca inducida por el quimioterápico, y se detectó que los cambios cardíacos pueden ser mínimos, sin variación en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo, pero sí en los parámetros de esfuerzo y de las tasas de esfuerzo, marcadores más sensibles de disfunción miocárdica.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2017
www.siicsalud.com

Acceda a este artículo en siicsalud	
	Código Respuesta Rápida <i>(Quick Response Code, QR)</i>
	Datos adicionales de los autores, palabras clave, patrocinio, conflictos de interés, especialidades médicas, autoevaluación. www.siicsalud.com/dato/resiic.php/154409

Resumen Destacado

Resumen objetivo elaborado por el Comité de Redacción Científica de SIIC sobre la base del artículo

Amlodipine Treatment of Hypertension Associates with a Decreased Dementia Risk

de
Feldman L, Vinker S, Shani M y colaboradores

integrantes de
Assaf Harofeh Medical Center, Zerifin; Tel Aviv University, Tel-Aviv, Israel, y otros centros participantes

El artículo original, compuesto por 5 páginas, fue editado por
Clinical and Experimental Hypertension
38(6):545-549, Jul 2016

Amlodipina en la Hipertensión Arterial y Riesgo de Demencia

El tratamiento de la hipertensión arterial con amlodipina, pero no con nifedipina o lercanidipina, se asoció con un riesgo de demencia 40% menor, en comparación con la terapia con compuestos distintos de los bloqueantes de los canales del calcio. Esta relación fue significativa en los individuos > 60 años, y podría implicar nuevos enfoques del tratamiento de la demencia y de los pacientes con riesgo de deterioro cognitivo.

Introducción y métodos

La hipertensión arterial (HTA) es un factor de riesgo conocido de mortalidad y de eventos cardiovasculares, y se asocia, además, con mayor riesgo de aparición de demencia, sobre todo en las personas de mediana edad. En la mayoría de los ensayos clínicos no se concluyó en forma contundente que el tratamiento médico de la HTA reduzca el riesgo de demencia, pero en una investigación europea se observó que en pacientes ≥ 60 años hipertensos ese riesgo era menor cuando se administraba nitrendipina, un bloqueante de los canales de calcio. Se cree que este tipo de fármacos podría tener efectos de neuroprotección, con diferencias entre los distintos compuestos. El objetivo del presente estudio fue estimar el riesgo de demencia en sujetos con HTA tratados con uno de los siguientes bloqueantes de los canales de calcio: nifedipina, amlodipina o lercanidipina.

Se realizó un estudio poblacional retrospectivo de cohortes mediante el análisis de una base de datos de historias clínicas electrónicas de Israel, en un distrito en el que se atienden unos 500 000 individuos por año. Se registraron datos demográficos, factores de riesgo, enfermedades, medicación utilizada y toda la informa-

ción clínica, de laboratorio y administrativa disponible para un período de 11 años de seguimiento. Se incluyeron en el análisis los pacientes de 40 a 75 años con HTA tratada con fármacos durante al menos 30 meses y que no presentaban demencia en el momento del diagnóstico de la HTA. Se tomaron como controles dentro de este grupo los sujetos no medicados con bloqueantes de los canales de calcio durante el período del estudio. Se registraron los diagnósticos nuevos de demencia, constatada por un especialista, como diagnóstico de egreso de una internación o bien si el individuo recibía medicación contra este cuadro. No se usaron sistemas de puntaje para demencia, como el *Mini-Mental State Evaluation*. Se excluyeron del análisis los diagnósticos de demencia de los primeros 2 años, para excluir aquellos casos que no se relacionaran con la HTA; tampoco se incluyeron los individuos con accidente cerebrovascular (otra causa posible de deterioro cognitivo). Se analizaron por separado los pacientes ≥ 60 años y aquellos de menor edad. Para el análisis estadístico se utilizó la prueba de regresión de Cox, con ajuste de los resultados por edad, presión arterial sistólica, enfermedades subyacentes y tiempo de tratamiento, y la prueba de la *t* de Student; se consideraron signifi-

Tabla 1. Hazard ratio (HR) para demencia en pacientes ≥ 60 años.

	HR no ajustado	Valor de p	Ajustado por edad	Valor de p	Ajustado por edad, presión arterial sistólica, accidente cerebrovascular, diabetes mellitus y duración del tratamiento	Valor de p
Amlodipina	0.70 (0.60-0.90)	0.003	0.70 (0.60-0.90)	0.002	0.61 (0.49-0.77)	< 0.001
Nifedipina	0.9 (0.70-1.10)	NS	0.80 (0.70-1.00)	NS	0.80 (0.60-1.06)	NS
Lercanidipina	1.1 (0.80-1.50)	NS	1.00 (0.70-1.40)	NS	0.84 (0.56-1.27)	NS

tivos valores de $p < 0.01$ y 0.05 para estas pruebas, respectivamente.

Resultados

Se incluyeron en el estudio 15 664 pacientes, de los cuales 3884 recibieron amlodipina; 2062, nifedipina, y 609, lercanidipina, mientras que los restantes no fueron tratados con compuestos de este grupo. La media de edad fue de 60.7 ± 8.9 años; el 54.8% de los individuos tenía ≥ 60 años al comienzo del estudio, 2099 sujetos murieron durante el período del estudio y en 765 se constató demencia durante el seguimiento. El hazard ratio ajustado para demencia fue de 0.60 ($p < 0.001$), 0.89 ($p = 0.38$) y 0.90 ($p = 0.60$) en los tratados con amlodipina, nifedipina y lercanidipina, respectivamente, en comparación con los pacientes hipertensos que no recibieron bloqueantes de los canales de calcio durante el período del estudio. En el subgrupo de sujetos ≥ 60 años al inicio de la investigación, el HR no ajustado fue de 0.7 (intervalo de confianza [IC] del 95%: 0.6 a 0.9; $p = 0.003$) cuando se administró amlodipina, sin diferencias cuando se ajustaron los resultados sólo por edad, y de 0.61 (IC 95%: 0.49 a 0.77; $p < 0.001$) en el análisis de regresión multivariada. El uso de nifedipina o lercanidipina no se asoció en forma significativa con el riesgo de demencia en este grupo. No se halló relación entre el riesgo de aparición de demencia y el uso de ninguno de los compuestos evaluados en el subgrupo de individuos < 60 años.

Discusión y conclusiones

En el presente estudio, retrospectivo y comunitario, el tratamiento farmacológico de la HTA con amlodipina se asoció con menor riesgo de aparición de demencia en comparación con el tratamiento médico sin bloqueantes de los canales de calcio, incluso tras ajustar los resultados por variables de confusión clínicas y demográficas. Además, el uso de nifedipina o lercanidipina no se asoció con diferencias en el riesgo de aparición de la demencia. El efecto beneficioso de la amlodipina dependió considerablemente de la edad, con beneficio en los pacientes ≥ 60 años, pero no en los menores de esa edad.

La prevalencia de la HTA es muy alta, de hasta el 30% al 45% en la población general, y hay pruebas de que este cuadro se asocia con deterioro cognitivo y demencia, con un riesgo de hasta el 30% tras 12 años.

La edad representa el principal factor de riesgo para HTA y demencia, y debido a la mayor expectativa de vida y el envejecimiento poblacional a nivel mundial, se cree que la prevalencia de demencia será considerablemente mayor en los próximos años; de 24 millones de afectados en la actualidad, podría llegar a 80 millones en 2040. No hay tratamientos eficaces probados para tratar la demencia, por lo que se debe buscar evitar su aparición. En los ensayos clínicos controlados el tratamiento farmacológico de la HTA no se asoció significativamente con menor riesgo de deterioro cognitivo, excepto por una investigación en la que esta terapia se relacionó con una incidencia 50% menor de demencia, tanto de tipo Alzheimer como de la forma vascular, en pacientes ≥ 60 años que recibían nitrendipina, un bloqueante de los canales de calcio. Si bien se creía que esta clase de compuestos podría proteger la cognición, esta hipótesis no fue comprobada en investigaciones posteriores, incluido un metanálisis sobre este tema. Las dihidropiridinas son una subclase de estos bloqueantes que podría ser superior a las otras subclases para el mantenimiento de la función cognitiva y, por otro lado, se propuso que los compuestos solubles en lípidos, como la nitrendipina o la nilvadipina, podrían ser más eficaces porque atraviesan con mayor facilidad la barrera hematoencefálica y se asocian con menor acumulación cerebral de proteína amiloide beta, un factor de riesgo importante para la aparición de la demencia. Sin embargo, en el presente estudio no se observó que la lercanidipina, un compuesto de este tipo soluble en los lípidos, se asocie con menor riesgo de aparición de demencia, mientras que la amlodipina, que no es soluble (y, por lo tanto, no puede atravesar fácilmente la barrera y no mejora la eliminación de amiloide beta), sí se asoció con menor riesgo de este trastorno. Es posible que el efecto de la amlodipina dependa de su modulación del metabolismo del calcio: en el proceso de envejecimiento se altera el control de la concentración de calcio en las neuronas y esto se relaciona con la disfunción cognitiva. En los sujetos con enfermedad de Alzheimer el amiloide beta favorece el ingreso de calcio extracelular en las neuronas, lo que puede dañarlas y provocar su muerte. En ciertas terminaciones neuronales presinápticas hay canales de calcio regulados por voltaje que median la liberación de glutamato, y éste facilita el ingreso de calcio en

las neuronas postsinápticas. El bloqueo presináptico y postsináptico de los canales de calcio podría atenuar el exceso de ingreso de esta molécula, y la amlodipina parece actuar sobre los subtipos de canales del calcio específicamente relacionados con estos procesos (no sólo los postsinápticos, también afectados por la nifedipina y la lercanidipina, sino sobre los presinápticos). Algunas limitaciones potenciales del estudio fueron el riesgo de sesgo de clasificación relacionado con el uso de información de historias clínicas electrónicas, especialmente en cuanto a las variables de predicción, la exposición y los resultados. No fue posible usar los criterios recomendados para el diagnóstico de demencia, por lo que podría haber subdiagnósticos de esta afección y mayores efectos de protección que los reales.

Además, no se consideró la adhesión terapéutica de los pacientes, el promedio de la duración del tratamiento fue diferente en los distintos grupos estudiados (fue mayor en quienes recibieron nifedipina y menor en los tratados con amlodipina) y no se incluyó el control de la presión arterial durante el seguimiento. Los autores concluyen que el tratamiento de la HTA con amlodipina, pero no con nifedipina o lercanidipina,

se asocia con un 40% menos de riesgo de demencia, en comparación con la terapia con compuestos distintos de los bloqueantes de los canales de calcio. Esta relación fue significativa en individuos ≥ 60 años y podría implicar nuevos enfoques de tratamiento de la demencia y de los pacientes con riesgo de deterioro cognitivo.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2017
www.siicsalud.com

Acceda a este artículo en siicsalud



Código Respuesta Rápida
(Quick Response Code, QR)

Datos adicionales de los autores, palabras clave, patrocinio, conflictos de interés, especialidades médicas, autoevaluación.
www.siicsalud.com/dato/resic.php/154410

Resumen Destacado

Resumen objetivo elaborado por el Comité de Redacción Científica de SIIC sobre la base del artículo

Similar Impact of Clopidogrel or Ticagrelor on Carotid Atherosclerotic Plaque Inflammation

de
Minyoung O, Lee C, Park S y colaboradores

integrantes de
Department of Nuclear Medicine and Department of Medicine, Asan Medical Center, University of Ulsan, Seúl, Corea

El artículo original, compuesto por 7 páginas, fue editado por
Clinical Cardiology, 39(11):646-652, Jul 2016

Reducción de la Inflamación de las Placas de Aterosclerosis con Clopidogrel y Ticagrelor

En un estudio llevado a cabo con tomografía por emisión de positrones, se demostró que tanto el clopidogrel como el ticagrelor disminuyen los signos de inflamación de las placas de aterosclerosis.

Introducción

La activación plaquetaria y la trombosis cumplen un papel fundamental en la fisiopatología del síndrome coronario agudo (SCA). A su vez, el receptor plaquetario P2Y12 es esencial para la activación plaquetaria, por lo cual los fármacos que lo bloquean, como el clopidogrel, son superiores a la aspirina para la prevención de eventos vasculares. También se han creado nuevos inhibidores del receptor P2Y12 de mayor eficacia.

No obstante, el receptor P2Y12 se expresa no sólo en las plaquetas sino también en las células de los vasos sanguíneos. Por eso, los inhibidores de P2Y12 reducen los niveles de inflamación vascular y mejoran la función endotelial, lo que sugiere que estos fármacos tienen un efecto pleiotrópico más allá de la inhibición plaquetaria. Podría especularse que los antagonistas de P2Y12 presentan efectos directos sobre la inflamación de las placas de ateroma y que el ticagrelor sería más eficaz que el clopidogrel también en este sentido. En este estudio, se compararon los efectos del clopidogrel y el ticagrelor sobre la inflamación de las placas de ateroma utilizando la tomografía por emisión de positrones (PET) con ¹⁸F-fluorodesoxiglucosa (FDG) junto con la tomografía computarizada (TC). La captación de la FDG se evaluó mediante la relación

entre la captación por parte del objetivo con respecto al fondo; por un lado, como el valor de captación estandarizado (VCE) promedio de un vaso y, por otro, como el VCE del segmento más enfermo.

Métodos

El estudio, de diseño prospectivo, abierto y aleatorizado, se realizó entre septiembre de 2013 y agosto de 2015. Se seleccionaron los pacientes que presentaron un primer SCA con necesidad de doble antiagregación plaquetaria, y que tuvieran una estenosis carotídea asintomática del 20% al 50% en una ecografía Doppler, junto con una lesión que presentara una relación de captación de FDG en un estudio de PET/TC mayor o igual a 1.6. Los criterios de exclusión fueron la presencia de plaquetopenia, tratamiento previo con un inhibidor de P2Y12 en las últimas 4 semanas, shock cardiogénico, insuficiencia cardíaca, enfermedad hepática crónica, insuficiencia renal crónica, cuadros inflamatorios concomitantes, diabetes mellitus tipo 1, enfermedades neoplásicas o contraindicaciones para el clopidogrel o el ticagrelor.

Los pacientes recibieron antes de la aleatorización una dosis de carga de 600 mg de clopidogrel o de 180 mg de ticagrelor, seguida de 75 mg de clopidogrel diarios o de 90 mg de ticagrelor cada 12 horas. Se realizó un

Tabla 1. Hallazgos de laboratorio.

Características	Clopidogrel (n = 23)	Ticagrelor (p = 23)	Valor de p
Colesterol total (mg/dl)			
Basal	183.4 ± 42.8	180.5 ± 31.7	0.839
6 meses	135.3 ± 32.2	136.8 ± 21.7	0.860
LDLc (mg/dl)			
Basal	114.7 ± 26.4	116.8 ± 30.3	0.902
6 meses	83.9 ± 24.8	86.2 ± 19.4	0.723
HDLc (mg/dl)			
Basal	40.8 ± 10.5	40.4 ± 10.0	0.909
6 meses	43.9 ± 8.1	45.6 ± 10.9	0.563
PCRus (mg/l)			
Basal	3.2 ± 1.9	3.2 ± 2.8	0.995
6 meses	1.4 ± 1.9	1.5 ± 2.5	0.801

LDLc, colesterol asociado con lipoproteínas de baja densidad; HDLc, colesterol asociado con lipoproteínas de alta densidad; PCRus, proteína C-reactiva ultrasensible.

Se presenta la información como media ± desviación estándar.

primer estudio de PET/TC dentro de los 2 días posteriores a la intervención coronaria percutánea (ICP). Luego se aleatorizaron los pacientes a recibir clopidogrel o ticagrelor durante 12 meses. A los 6 meses, se efectuó una PET/TC de seguimiento en todos los casos. También se realizaron análisis de sangre al inicio y a los 6 meses.

Las imágenes de PET/TC se obtuvieron de manera estandarizada, y se evaluó la captación de FDG por parte de las arterias carótidas comunes y del arco aórtico. Se calculó el VCE promedio para cada vaso, así como el del segmento más afectado. Ya que el cateterismo podría influir sobre la inflamación de la aorta, se tuvo en cuenta la carótida con mayor grado de inflamación como vaso índice.

El criterio principal de valoración fue el porcentaje de variación de la captación del segmento más enfermo del vaso índice. Los criterios secundarios fueron los cambios con respecto al promedio de captación de todo el vaso índice, el del segmento más enfermo y el de la aorta.

Para el análisis estadístico, se calculó que sería necesario contar con una muestra de 50 pacientes para lograr un poder adecuado. Las variables continuas se compararon con la prueba de la *t* para establecer las diferencias dentro de los grupos, y con la prueba de la *t* para datos independientes o con la prueba de la *U* de Mann-Whitney para las diferencias entre los grupos. Se estipuló como nivel de significación estadística un valor de *p* menor de 0.05.

Resultados

Se seleccionaron inicialmente 137 pacientes, de los cuales 87 no cumplieron los criterios para ser aleato-

rizados, por lo que ingresaron al estudio 50 sujetos; de ellos, 46 completaron el seguimiento.

Las características basales fueron similares en los 2 grupos de tratamiento. La mediana de edad fue de 61 años y el 82.4% fueron hombres. El 39.2% presentó SCA con elevación del segmento ST, y el 60.8% restante, SCA sin elevación del segmento ST. El 91.8% se sometió a una ICP primaria y el resto sólo recibió tratamiento médico.

En cuanto a los análisis de laboratorio, a los 6 meses se observó en ambos grupos un descenso significativo de los niveles de colesterol total, colesterol asociado con lipoproteínas de baja densidad (LDLc) y proteína C-reactiva ultrasensible (PCRus), así como un aumento significativo de los valores de colesterol asociado con lipoproteínas de alta densidad (HDLc).

Las mediciones basales de captación de FDG con PET/TC fueron similares entre los grupos. Después de 6 meses, se hallaron reducciones significativas de la captación del segmento más enfermo y del vaso índice en los 2 grupos. El criterio principal de valoración no presentó diferencias significativas entre los grupos (reducción del 9.5% ± 14.6% en el grupo de clopidogrel y del 13.5% ± 19.3% en el grupo de ticagrelor, *p* = 0.427). Tampoco se encontraron diferencias significativas en el porcentaje de variación para todo el vaso. Sin embargo, la captación máxima en el vaso índice a los 6 meses se redujo significativamente en el grupo de ticagrelor (VCE 2.21 ± 0.53 a 1.89 ± 0.36; *p* = 0.004), no así en el grupo de clopidogrel (VCE 2 ± 0.23 a 1.89 ± 0.29; *p* = 0.055). No hubo correlación entre los valores de lípidos plasmáticos y el grado de reducción de la captación, y tampoco con los valores de PCRus.

Tabla 2. Cambios en la actividad de la inflamación arterial.

Características	Clopidogrel (n = 23)	Ticagrelor (p = 23)	Valor de p entre los grupos
Segmento con mayor enfermedad en la razón entre el objetivo y el fondo en la arteria carótida índice			
Basal	2.24 ± 0.29	2.37 ± 0.65	0.379
Seguimiento	1.99 ± 0.28	2.0 ± 0.29	0.90
Cambio nominal	-0.23 ± 0.32	-0.43 ± 0.68	0.206
Valor de p en comparación con niveles basales	0.002	< 0.001	
% de cambio ¹	-9.5 ± 14.6	-13.5 ± 19.3	0.427
Razón entre el objetivo y el fondo en todo el vaso en la arteria carótida índice			
Basal	1.98 ± 0.32	2.11 ± 0.50	0.292
Seguimiento	1.79 ± 0.23	1.75 ± 1.88	0.462
Cambio nominal	-0.19 ± 0.31	-0.40 ± 0.55	0.109
Valor de p en comparación con niveles basales	0.009	0.002	
% de cambio ¹	-7.9 ± 16.2	-15.1 ± 18.4	0.166
Segmento con mayor enfermedad en la razón entre el objetivo y el fondo en la aorta			
Basal	2.65 ± 0.56	2.76 ± 0.58	0.491
Seguimiento	2.27 ± 0.34	2.32 ± 0.26	0.603
Cambio nominal	-0.34 ± 0.45	-0.50 ± 0.59	0.30
Valor de p en comparación con niveles basales	0.001	0.006	
% de cambio ¹	-11.2 ± 17.3	-15.3 ± 16.5	0.412
Razón entre el objetivo y el fondo en todo el vaso en la aorta			
Basal	2.56 ± 0.52	2.67 ± 0.56	0.499
Seguimiento	2.24 ± 0.34	2.27 ± 0.24	0.737
Cambio nominal	-0.28 ± 0.42	-0.45 ± 0.58	0.243
Valor de p en comparación con niveles basales	0.004	0.001	
% de cambio ¹	-9.5 ± 17.2	-14.1 ± 16.7	0.363

Se presenta la información como media ± desviación estándar

¹Criterio principal de valoración

Discusión

En este estudio se demostró que el nivel de captación de FDG se redujo después de 6 meses, tanto en el segmento más enfermo como en el vaso completo y en el vaso índice, de manera similar en los grupos tratados con clopidogrel o con ticagrelor. Estos hallazgos sugieren que los inhibidores de P2Y12 podrían ejercer un efecto antiinflamatorio sobre las placas de aterosclerosis, más allá del tratamiento médico estándar. Solo se encontró una reducción moderada de los valores de LDLc a los 6 meses (aunque estadísticamente significativa) y esta disminución no se correlacionó con los cambios en la captación de FDG. Esto podría deberse a que la inhibición del receptor P2Y12 reduce no sólo la actividad trombótica de las plaquetas, sino

también la respuesta inflamatoria local. Además, podría haber una acción directa mediante la inhibición de los receptores P2Y12 vasculares. Asimismo, los valores de PCRus tampoco se correlacionaron con la captación de FDG, lo cual muestra que los efectos pueden ser independientes de la inflamación sistémica.

En el estudio *Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO)*, los efectos beneficiosos del ticagrelor superaron a los del clopidogrel, a pesar de una mayor tasa de sangrado. Podría ser que estos beneficios no sean explicados únicamente por la inhibición plaquetaria. El receptor P2Y12 se encuentra en las placas de aterosclerosis y su presencia es mayor durante un SCA. La vida media corta del clopidogrel y de su metabolito

podría ser la causa de que no penetre en la pared vascular, mientras que la presencia en la sangre más prolongada del ticagrelor podría permitir que interactúe con los receptores P2Y12 vasculares. En este estudio no se observaron diferencias significativas entre los 2 fármacos con respecto a la captación de FDG por parte del segmento más enfermo del vaso índice, a pesar de encontrarse una tendencia no significativa favorable al ticagrelor. Además, el VCE máximo del vaso índice se redujo significativamente con el ticagrelor, pero no con el clopidogrel. No hay acuerdo sobre la mejor manera de evaluar la inflamación vascular con PET/TC, ya que algunos favorecen el estudio de los vasos completos, mientras que otros el del segmento más afectado.

Teniendo en cuenta que el VCE máximo en los pacientes con un accidente cerebrovascular es un factor predictivo de recurrencia temprana, el presente estudio podría ayudar a entender la causa de los mejores resultados del ticagrelor en comparación con los del clopidogrel en el estudio PLATO.

Las limitaciones de trabajo están dadas por su pequeño tamaño, que podría haber evitado la detección de

diferencias menores entre los grupos, y por su diseño abierto. Tampoco incluyó una rama placebo por consideraciones éticas.

Conclusiones

Los autores concluyen que los hallazgos informados sugieren que los inhibidores del receptor P2Y12 podrían reducir la inflamación en la placa aterosclerótica, sumados al tratamiento médico convencional.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2017
www.siicsalud.com

Acceda a este artículo en **siicsalud**



Código Respuesta Rápida
(Quick Response Code, QR)

Datos adicionales de los autores, palabras clave, patrocinio, conflictos de interés, especialidades médicas, autoevaluación.
www.siicsalud.com/dato/resiic.php/153658

Resumen Destacado

Resumen objetivo elaborado por el Comité de Redacción Científica de SIIC sobre la base del artículo **A Trial of Pitavastatin Versus Rosuvastatin for Dyslipidemia in Chronic Kidney Disease**

de
Abe M, Maruyama N, Soma M y colaboradores

integrantes de
Nihon University School of Medicine, Tokio, Japón

El artículo original, compuesto por 13 páginas, fue editado por **Journal of Atherosclerosis and Thrombosis (JAT), 22(12):1235-1247, Jul 2015**

Pitavastatina y Rosuvastatina en Pacientes con Dislipidemia y Enfermedad Renal Crónica

Respecto del tratamiento con 1 mg o 2 mg de pitavastatina por día, la terapia con 2.5 mg diarios de rosuvastatina es más eficaz para reducir los niveles del colesterol asociado con lipoproteínas de baja densidad en los pacientes con enfermedad renal crónica. El tratamiento con rosuvastatina también es más rentable.

Introducción

La disfunción renal leve y la microalbuminuria representan factores de riesgo de enfermedad cardiovascular (ECV) aterosclerótica, como infarto agudo de miocardio (IAM) y accidente cerebrovascular (ACV). En este contexto, la detección y el abordaje apropiados de los pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) son fundamentales para evitar su aparición y la progresión a enfermedad renal en estadio terminal (ERET); de hecho, la progresión de la ERC a menudo se asocia con un mayor riesgo de ECV. La proteinuria y la albuminuria son factores de riesgo de ECV; cuanto mayor es la gravedad de estos trastornos, más elevado es el riesgo de ECV. La introducción de nuevas estatinas, de potencia elevada, permite el control adecuado de la dislipidemia, incluso, en los pacientes con ERC; sin embargo, los efectos de estos fármacos sobre la función renal se conocen poco.

El objetivo del presente trabajo fue determinar la eficacia hipolipemiente y los efectos renales de la rosuvastatina, en comparación con la pitavastatina, en pacientes con dislipidemia y ERC.

Pacientes y métodos

El estudio, de diseño prospectivo, abierto y aleatorizado, se llevó a cabo en una única institución en el transcurso

de 12 meses. Los 134 participantes con dislipidemia fueron asignados al tratamiento con rosuvastatina en dosis de 2.5 mg por día, o con pitavastatina en dosis de 1 o 2 mg. Los enfermos presentaban niveles de colesterol asociado con lipoproteínas de baja densidad (LDLc) > 100 mg/dl y ERC, es decir, índice de filtrado glomerular (IFG) estimado < 60 ml/min/1.73 m², cociente urinario de albúmina y creatinina (UACR, por su sigla en inglés) de 30 o superior o ambos. Se excluyeron los pacientes de menos de 20 años o de más de 80 años, los sujetos con IFG < 30 ml/min/1.73 m² o niveles séricos de triglicéridos en ayunas ≥ 400 mg/dl, los enfermos con antecedentes de hipersensibilidad a las estatinas o que recibieron tratamiento con estos fármacos en los 3 meses previos al estudio, los sujetos con hipertensión arterial no controlada y los pacientes con diabetes tipo 1 o diabetes tipo 2 no controlada. Tampoco se incluyeron enfermos que habían presentado IAM o ACV en los 3 meses anteriores, los pacientes con insuficiencia cardíaca grave (clase funcional III o IV de la *New York Heart Association*) o con enfermedad hepática activa, entre otros criterios de exclusión.

El tratamiento hipolipemiente se indicó con el objetivo de lograr niveles de LDLc < 100 mg/dl; en los enfermos con respuesta inadecuada a la dosis inicial, las dosis de

rosuvastatina y de pitavastatina pudieron aumentarse a 5 mg y 2 mg, respectivamente. En el proceso de aleatorización se cuidó de que la distribución de los enfermos entre los grupos fuera homogénea en cuanto a la edad, el sexo, los niveles séricos de creatinina, y la presencia o la ausencia de diabetes.

A los 6 y 12 meses de tratamiento se determinaron los cambios en los niveles séricos de los lípidos (colesterol total, colesterol asociado con lipoproteínas de alta densidad [HDLc], triglicéridos, lipoproteínas de baja densidad modificadas por malondialdehído [MDA-LDL] y colesterol no unido a lipoproteínas de alta densidad [colesterol no HDL]); de los parámetros de función renal (creatinina sérica, IFG, UACR, cistatina C), y de la concentración de proteína C-reactiva ultrasensible (PCRus) y de hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}). Se analizó el porcentaje de pacientes que lograron los objetivos de LDLc (< 100 mg/dl) a los 6 y 12 meses, la seguridad de los fármacos y el costo de la medicación necesaria para disminuir los niveles de LDLc en 10 mg/dl.

Las determinaciones bioquímicas se realizaron con los procedimientos convencionales; los niveles de LDLc se estimaron con la fórmula de Friedewald en los enfermos con valores de triglicéridos < 400 mg/dl. Los niveles séricos de MDA-LDL se conocieron por medio de enzimoanálisis (ELISA), en tanto que la concentración de cistatina C y PCRus se determinó con inmunoanálisis y aglutinación de partículas de látex, respectivamente. Para cada grupo de tratamiento se valoró el porcentaje de enfermos que lograron niveles de LDLc < 100 mg/dl; el costo de la medicación requerida para descender la concentración de LDLc en 10 mg/dl se calculó a partir del número de días de tratamiento y el precio del fármaco (en abril de 2012), en dólares. Para el IFG se consideraron los niveles de cistatina C y de creatinina en el suero. Las comparaciones entre los grupos se realizaron con pruebas de la *t*, de *chi* al cuadrado, de Fisher o de Wilcoxon, según el caso. Los valores del IFG se expresaron en mediana, con rango intercuartílico (RIC), y se compararon con pruebas de la *U* de Mann-Whitney o de Wilcoxon. Mediante modelos de regresión múltiple se identificaron los factores que afectan el IFG.

Resultados

Al comienzo, 68 pacientes fueron asignados a 2.5 mg de rosuvastatina, y 66 a 1 mg de pitavastatina. La dosis de ambos agentes pudo duplicarse en los sujetos que no lograron niveles de LDLc < 100 mg/dl. Las características de los enfermos, en cuanto a la edad, el sexo, el tabaquismo, el índice de masa corporal, la presencia de diabetes, la medicación concomitante y los parámetros bioquímicos, fueron semejantes en los 2 grupos. Los niveles séricos basales de LDLc fueron de 140.6 mg/dl en el grupo de rosuvastatina y de 138.5 mg/dl en el grupo de pitavastatina; en el mismo orden, el IFG fue de 66 y 68.2 ml/min/1.73 m², en tanto que el UACR fue de 612.98 y 518.36, respectivamente.

En comparación con la pitavastatina, la rosuvastatina se asoció con mejoras significativas en los niveles de LDLc, MDA-LDL y colesterol no HDL al sexto mes; todas las variables lipídicas mejoraron sustancialmente a los 12 meses de comenzado el tratamiento con rosuvastatina. Esta última fue superior en eficacia a la pitavastatina para mejorar el perfil de lípidos en los enfermos con dislipidemia y ERC.

Al año de terapia, el UACR mejoró considerablemente más en los enfermos asignados a rosuvastatina, en comparación con los tratados con pitavastatina (-50.4%, respecto de -31.6%; $p = 0.0277$). Ninguna de las estatinas utilizadas ejerció efectos adversos sobre la función renal en los sujetos con dislipidemia y ERC.

El IFG promedio, el IFG estimado a partir de la cistatina y el IFG estimado a partir de la creatinina mejoraron considerablemente desde el inicio hasta el año de tratamiento en el grupo de rosuvastatina, no así en los enfermos asignados a pitavastatina; sin embargo, no se deterioró en ningún paciente. Aunque los porcentajes de cambio en el IFG fueron más importantes en el grupo de rosuvastatina, las diferencias no fueron significativas.

Los modelos de regresión de variables múltiples revelaron que el porcentaje de cambio en el colesterol total ($\beta = 0.2296$; $p = 0.0112$), el tabaquismo ($\beta = 0.1927$; $p = 0.0224$) y los niveles de HbA_{1c} ($\beta = -0.1606$; $p = 0.0585$) fueron factores que influyeron significativamente sobre el IFG. La edad ejerció efectos significativos en los 2 grupos, pero en dirección opuesta (rosuvastatina; $\beta = 0.3162$; $p = 0.0069$; pitavastatina, $\beta = -0.2809$; $p = 0.0235$). El porcentaje de cambio en el colesterol total y el tabaquismo fueron significativos en la totalidad de la cohorte, pero no en cada uno de los grupos.

A los 12 meses de terapia, la rosuvastatina indujo modificaciones sustancialmente más favorables de la PCRus, en comparación con la pitavastatina (-45.3% y -15.9%; $p = 0.0030$); ambas estatinas se asociaron con efectos antiinflamatorios. No se observaron correlaciones importantes entre los cambios en la PCRus, el IFG y la proteinuria.

A los 12 meses de tratamiento, los niveles de HbA_{1c} solo mejoraron, de manera considerable, en los enfermos asignados a rosuvastatina; no obstante, ningún fármaco ejerció efectos adversos sobre el metabolismo de la glucosa (cambio de 5.87 a 5.74 en el grupo de rosuvastatina; $p = 0.0043$; cambio de 5.89 a 5.82 en el grupo de pitavastatina; $p = 0.5202$).

Con la finalidad de conocer la posible influencia de la medicación antidiabética, los enfermos se clasificaron según presentaran o no diabetes y, en un paso posterior, el porcentaje de cambio en los niveles de HbA_{1c} se determinó en los pacientes no diabéticos ($n = 41$ y 34 en los grupos de rosuvastatina y de pitavastatina, respectivamente). Las mejoras fueron mucho más importantes en el grupo de rosuvastatina a los 6 meses, pero dejaron de serlo a los 12 meses (-0.7%, respecto de -1.5%; $p = 0.0016$; -0.7%, en comparación con 0.6%; $p = 0.1029$, respectivamente).

te). Ningún enfermo presentó diabetes de diagnóstico reciente durante la investigación, de modo que ninguna de las estatinas analizadas afectaría desfavorablemente el metabolismo de la glucosa en los enfermos con ERC y dislipidemia.

El porcentaje de enfermos que alcanzaron los niveles buscados de LDLc (< 100 mg/dl) fue significativamente más alto en el grupo de rosuvastatina al sexto mes (88.2%, respecto de 71.2%; $p = 0.0177$), pero no al año de tratamiento (88.2% y 77.3% en el mismo orden; $p = 0.1114$).

El costo de la medicación necesaria para disminuir los niveles de LDLc en 10 mg/dl fue considerablemente inferior en el grupo de rosuvastatina (2.5 mg), en comparación con el tratamiento con una dosis promedio de pitavastatina de 1.4 mg; $p = 0.0116$). Por lo tanto, la rosuvastatina sería una opción farmacológica más rentable para el control de los lípidos en los pacientes con dislipidemia y ERC. No se registraron efectos adversos en ningún enfermo; los 2 fármacos se toleraron bien.

Discusión

En el presente trabajo se compararon los efectos de dos estatinas potentes en pacientes con ERC y dislipidemia. Tanto la pitavastatina como la rosuvastatina ejercieron efectos favorables sobre todos los parámetros lipídicos. En este sentido, cabe destacar las diferencias en la disminución de la fracción MDA-LDL, un marcador indirecto de las partículas de baja densidad oxidadas y del LDLc, un fenómeno que sería particularmente importante en la reducción del riesgo de eventos cardiovasculares. Aunque la incidencia de estos eventos no fue un criterio de valoración en el presente estudio, en tres trabajos previos aleatorizados, el tratamiento con 40 mg diarios de pravastatina se asoció con una reducción de los eventos cardiovasculares en 23% a 28%, respecto del placebo. En otros estudios que compararon los efectos de la terapia con simvastatina (40 mg) o atorvastatina (10 mg) respecto del placebo en sujetos con ERC leve, se observaron reducciones de la incidencia de eventos cardiovasculares del 28% y el 39%, respectivamente. La información en conjunto sugiere que el descenso del LDLc en los enfermos con ERC sería importante para la prevención de ese tipo de eventos. El análisis económico mostró ventajas a favor del tratamiento con rosuvastatina; este aspecto es

de mayor importancia si se tiene en cuenta que la terapia con estatinas a menudo debe mantenerse por períodos prolongados.

El tratamiento con estatinas no se asoció con agravamiento de la función renal; en un estudio previo se sugirió que podrían incrementar el IFG mediante los efectos favorables del descenso de los valores de LDLc sobre las variables renales hemodinámicas, la función del endotelio, el reclutamiento de los monocitos, la proliferación de las células mesangiales, la acumulación de la matriz mesangial, el sistema inmunitario y la inflamación. A diferencia de otros estudios, en la presente investigación, el tratamiento con pitavastatina no se asoció con efectos protectores renales. Una ventaja del presente estudio fue la estimación del IFG sobre la base de los niveles de cistatina C y creatinina, ya que la utilización simultánea de ambas mediciones podría ser de mayor utilidad para conocer la relación entre la función renal y el riesgo de mortalidad y de ERET.

Conclusión

Los resultados del presente estudio indican que el tratamiento con 2.5 mg diarios de rosuvastatina supera en eficacia a la administración de 1 mg y 2 mg de pitavastatina, en cuanto a los efectos hipolipemiantes, sin afectar la función renal. Asimismo, de acuerdo con el análisis de rentabilidad, la rosuvastatina sería una opción más favorable para el control de la dislipidemia y la protección de la función renal.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2017
www.siic.salud.com

Acceda a este artículo en siic.salud



Código Respuesta Rápida
(Quick Response Code, QR)

Datos adicionales de los autores, palabras clave, patrocinio, conflictos de interés, especialidades médicas, autoevaluación.
www.siic.salud.com/dato/resic.php/154303



SIIC, Consejo de Dirección:
Edificio Calmer, Avda. Belgrano
430 (C1092AAR),
Buenos Aires, Argentina
Tel.: +54 11 4342 4901
comunicaciones@siic.salud.com
www.siic.info

Los textos de este fascículo fueron seleccionados de la base de datos SIIC *Data Bases* por Laboratorios Bagó.

Los Resúmenes SIIC fueron resumidos objetivamente por el Comité de Redacción Científica de SIIC. Los médicos redactores no emiten opiniones o comentarios sobre los artículos que escriben.

"Bagó en Cardiología y Metabolismo" es una publicación de Laboratorios Bagó S.A. para distribución gratuita entre los profesionales médicos. Los conceptos expresados en los artículos aquí publicados corresponden y son exclusiva responsabilidad de sus autores, no implicando en modo alguno que coincidan con la opinión del Laboratorio, el cual declina toda responsabilidad por las conclusiones que se pudieran derivar de su lectura.

Colección Bagó en Cardiología y Metabolismo, Registro Nacional de la Propiedad Intelectual en trámite. Hecho el depósito que establece la Ley N° 11723.