

Colección

Actualizaciones Científicas

Montpellier

Cardiometabolismo

Vol 5, Nº 5,
Septiembre 2014

Vol 5, Nº 1,
Enero 2014

Vol 5, Nº 2,
Marzo 2014

Vol 5, Nº 4,
Julio 2014

Vol 5, Nº 3,
Mayo 2014



Fuente: International Heart Journal 55(2):146-152, Mar 2014

Autores: Yokoi H, Nohara R, Yoshida M y colaboradores

Institución: Kokura Memorial Hospital, Kitakyushu, Japón

Traducción textual: Cambios en el Espesor Mioíntimal Carotídeo en un Grupo de Pacientes de Alto Riesgo por Medio de la Terapia Hipolipemiente Intensificada con Rosuvastatina: Subanálisis del Estudio JART

Título: Change in Carotid Intima-Media Thickness in a High-Risk Group of Patients by Intensive Lipid-Lowering Therapy with Rosuvastatin: Subanalysis of the JART Study

La Terapia Intensificada con Rosuvastatina Reduce el Espesor Mioíntimal en Pacientes Dislipidémicos de Alto Riesgo

En pacientes con alto riesgo cardiovascular y aterosclerosis, el tratamiento intensificado con rosuvastatina disminuye de forma acentuada la progresión del espesor mioíntimal carotídeo a los 12 meses, en comparación con la terapia convencional con pravastatina.

Introducción

La enfermedad cardiovascular y las afecciones cerebrovasculares de origen aterosclerótico constituyen una causa relevante de mortalidad. El control estricto de las dislipidemias permite reducir la proporción de eventos cardiovasculares en pacientes occidentales de alto riesgo, pero se dispone de escasa información para la población de origen japonés.

El espesor mioíntimal de las carótidas (EMIC) se define como marcador de la presencia de aterosclerosis, por lo que representa un factor predictivo del accidente cerebrovascular y el infarto agudo de miocardio. El EMIC se cuantifica mediante el estudio ecográfico de las carótidas y sus variaciones en el tiempo permiten estimar la progresión de la aterosclerosis.

De acuerdo con los resultados de un ensayo previo, el tratamiento intensificado (TI) con hipolipemiantes redujo de modo significativo la progresión del EMIC, en comparación con el tratamiento convencional (TC) con estos agentes, cuando se evaluó a individuos de origen japonés con niveles de colesterol asociado con lipoproteínas de baja densidad (LDLc) no menores de 140 mg/dl y un EMIC igual o mayor de 1.1 mm. Sin embargo, se advierte que no se ha establecido el subgrupo de pacientes con hipercolesterolemia que podrían beneficiarse en mayor medida con un TI. En este análisis *post hoc* de la información del estudio *Justification for*

Atherosclerosis Regression Treatment (JART), se realizó una comparación de los efectos sobre el EMIC entre el TI y el TC en sujetos con factores de riesgo para aterosclerosis.

Pacientes y métodos

El protocolo JART fue un estudio aleatorizado, de diseño abierto y prospectivo, en el cual participaron 348 pacientes hipercolesterolémicos de origen japonés. Los individuos se caracterizaban por una concentración de LDLc ≥ 140 mg/dl y un EMIC no menor de 1.1 mm; esta cohorte de individuos se dividió de modo aleatorio para recibir TI con 5 mg de rosuvastatina o bien TC con 10 mg de pravastatina. La meta principal del estudio JART fue la comparación entre ambas estrategias terapéuticas en relación con el EMIC en períodos predefinidos (12 y 24 meses); en esos controles se obtuvieron, además, muestras para la estimación del perfil de lípidos. El protocolo debió interrumpirse de forma anticipada, debido a que se demostró la superioridad del TI para evitar la progresión de la enfermedad vascular. Como consecuencia, los datos definitivos corresponden a los 12 meses de iniciada la administración de los hipolipemiantes.

A fines de la realización del presente análisis *post hoc*, se evaluaron dos subgrupos de participantes, definidos ya sea a partir de la presencia o la ausencia de cada factor de riesgo vascular, por un lado, o bien en función del ries-

go vascular general elevado, por el otro. Con ese objetivo, se consideraron enfermos de riesgo elevado a aquellos con indicación de prevención secundaria de acuerdo con las normativas locales vigentes (n = 298, con 152 sujetos bajo TI y otros 146 que recibían TC), así como a los pacientes que efectuaban prevención primaria por la concurrencia de al menos tres factores de riesgo de enfermedad coronaria o de un diagnóstico de diabetes, accidente cerebrovascular o aterosclerosis obstructiva (n = 200, incluidos 105 participantes sometidos a TI).

En el ensayo, el objetivo del TI consistía en lograr una reducción de los valores de LDLc por debajo de 80 o 70 mg/dl con fines de prevención primaria o secundaria, en orden respectivo. Cuando estas metas no eran alcanzadas, se postuló la duplicación de la dosis de rosuvastatina o, en caso de necesidad, la incorporación de otros hipolipemiantes. Además, el objetivo de la TC era la obtención de un nivel de LDLc inferior a 160, 140, 120 o 100 mg/dl para los participantes de bajo riesgo, riesgo intermedio, alto riesgo o con necesidad de prevención secundaria, en ese orden. Se propuso la duplicación de la dosis de pravastatina en los enfermos que no alcanzaban las metas de tratamiento, con la ocasional incorporación de otros hipolipemiantes en caso necesario. En este modelo de análisis *post hoc*, la variación del EMIC a los 12 meses se consideró como criterio principal de valoración. Todos los datos reunidos se procesaron con pruebas estadísticas específicas.

Resultados

Las características iniciales fueron semejantes entre los pacientes de ambos grupos. El 25% de los enfermos integraba la población de prevención secundaria, mientras que cerca del 75% eran pacientes de alto riesgo, según los criterios definidos. Los niveles basales de LDLc fueron similares en los participantes asignados a recibir TI y TC (163.7 y 165.6 mg/dl, en ese orden). La media de las dosis de rosuvastatina y pravastatina a los 12 meses de tratamiento se calcularon respectivamente en 7.78 ± 2.9 mg y 15.4 ± 5 mg.

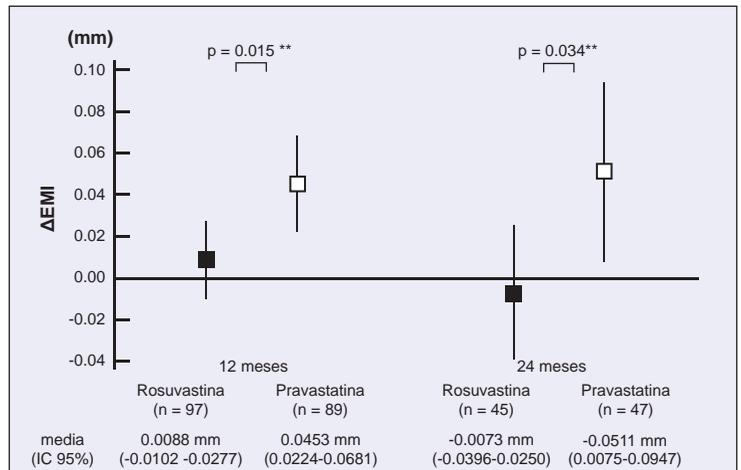


Figura 1. Cambios en el promedio del EMIC en los pacientes de alto riesgo (categoría III o con criterios de prevención secundaria de acuerdo con las recomendaciones de la *Japanese Atherosclerosis Society* de 2007).

EMI, espesor mioíntimal; IC 95%, intervalo de confianza del 95%.

(**): prueba de la *t* no pareada

En el primer modelo de análisis *post hoc*, para cada uno de los factores de riesgo analizados se verificó que la progresión del EMIC fue más lenta entre los pacientes tratados con rosuvastatina, en comparación con los participantes que recibieron pravastatina. Esta diferencia alcanzó niveles de significación estadística entre los individuos de no menos de 65 años ($p = 0.0035$), en los pacientes hipertensos ($p = 0.0168$) y en las mujeres ($p = 0.0076$), mientras que se observó una tendencia similar en los participantes con diabetes ($p = 0.074$).

En el segundo modelo de análisis, la media del cambio en el EMIC después de 12 meses de tratamiento se estimó en $1.40\% \pm 10.03\%$ para los pacientes que recibieron rosuvastatina, contra $6.43\% \pm 13.77\%$ entre los enfermos tratados con pravastatina ($p = 0.005$ a favor del TI). En el cálculo a los 24 meses, el retardo en el porcentaje de variación del EMIC alcanzó $0.09\% \pm 11.27\%$ contra $7.52\% \pm 16.09\%$, en orden respectivo ($p = 0.012$ a favor de la terapia con rosuvastatina).

Los resultados fueron similares en relación con el valor absoluto del EMIC, ya que la variación de este parámetro alcanzó un promedio de 0.0088 ± 0.0940 mm y -0.0073 ± 0.1075 mm a los 12 y 24 meses de tratamiento con rosuvastatina, en ese orden; las diferencias correspondientes para la administración de pravastatina fueron de 0.0453 ± 0.1085 mm y 0.0511 ± 0.1485 mm. De este modo, la rosuvastatina retrasó significativamente la progresión del EMIC ($p = 0.015$). Se agrega que, a los 24 meses de tratamiento, la administración de rosuvastatina se asoció con regresión de las lesiones, mientras que el EMIC

se mantuvo estable entre los participantes que recibieron pravastatina.

En cuanto a los lípidos plasmáticos, el TI con rosuvastatina se correlacionó con una disminución más acentuada de las concentraciones de LDLc y triglicéridos, así como el cociente entre el LDLc y el colesterol asociado con lipoproteínas de alta densidad y el colesterol no asociado con lipoproteínas de alta densidad. Después de 12 meses de tratamiento, el 87.6% de los enfermos que recibieron rosuvastatina alcanzaron las metas deseadas para el LDLc, contra el 48.4% de los pacientes medicados con pravastatina ($p < 0.001$ para la diferencia).

Las mialgias (4.42%), el incremento de la creatina fosfoquinasa (3.54%), las artralgias (3.54%), la aparición de exantema (2.65%) y el prurito (2.65%) fueron los efectos adversos más frecuentes vinculados con la terapia con rosuvastatina. La incidencia de eventos adversos graves fue similar en ambos grupos (14.2% y 13.7% en los enfermos tratados con rosuvastatina y pravastatina, en orden respectivo). Asimismo, el 2.94% de los sujetos que recibieron pravastatina debió ser sometido a angioplastia; en ese grupo, se informó, además, un deceso.

Discusión

Los autores manifiestan que, en este análisis *post hoc* de los datos del estudio JART, el TI con rosuvastatina redujo de modo destacado la progresión del EMIC y los niveles de LDLc en individuos de alto riesgo, en comparación con el TC con pravastatina. Estas ventajas de la administración de rosuvastatina se demostraron en presencia de cada uno de los factores de riesgo vascular, por lo cual esta estrategia podría resultar útil para retrasar la progresión de la enfermedad aterosclerótica en los individuos de alto riesgo.

El EMIC es un marcador determinado por la intervención de múltiples variables, entre las cuales se citan la hipertensión arterial, la diabetes y el envejecimiento, además de la hipercolesterolemia. Los valores elevados del EMIC se correlacionan con un mayor riesgo de eventos vasculares cardíacos y cerebrales. De acuerdo con el presente análisis, la rosuvastatina fue más eficaz que la pravastatina en términos de la progresión del EMIC, de modo independiente de los distintos factores de riesgo. Se agrega que esta superioridad se describió también entre los enfermos de alto riesgo; además, la terapia con rosuvastatina se asoció con la regresión de las lesiones vasculares a los 24 meses de tratamiento.

En el estudio *Measuring Effects on Intima-Media Thickness: an Evaluation of Rosuvastatin* (METEOR), la administración de 40 mg/día de rosuvastatina se vinculó con la regresión del EMIC, mientras que en el grupo placebo se verificó una progresión de este marcador. En coincidencia, en el protocolo *Arterial Biology for the Investigation of the Treatment Effects of Reducing Cholesterol* (ARBITER), la media del EMIC disminuyó entre los participantes tratados con 80 mg/día de atorvastatina durante 12 meses, pero se mantuvo estable a pesar de la terapia con 40 mg/día de pravastatina. Se advierte que, en ambos estudios, se evaluaron individuos con bajo riesgo cardiovascular (no más de un factor de riesgo vascular, de acuerdo con los criterios del *National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel [ATP III]*), equivalentes a los sujetos de riesgo intermedio incluidos en el presente ensayo.

Aunque en este análisis no se estimaron los efectos del tratamiento sobre la evolución clínica, la asociación entre la reducción del EMIC y la menor incidencia de eventos cardiovasculares ha sido demostrada en estudios previos. En este sentido, se verifica una elevada proporción de enfermos que persiste con concentraciones altas de LDLc pese a la terapia con estatinas; por consiguiente, se destaca la relevancia de un enfoque terapéutico intensificado, con el fin de reducir el nivel de LDLc en función del riesgo cardiovascular.

Conclusiones

En pacientes con alto riesgo cardiovascular y aterosclerosis, el TI con rosuvastatina disminuye de forma acentuada la progresión del EMIC a los 12 meses, en comparación con el TC con pravastatina. Se señala la necesidad de estudios futuros para definir conclusiones firmes en relación con la interacción entre la progresión de la aterosclerosis, la disminución de los valores de LDLc y la incidencia de eventos clínicos.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2014
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?143839

Fuente: Lancet Diabetes and Endocrinology 2(2):95-97, Feb 2014

Autor: Garber AJ

Institución: Baylor College of Medicine, Houston, EE.UU.

Traducción textual:

Importancia de las Terapias con Incretinas para los Pacientes con Diabetes Tipo 2

Título: The Importance of Incretin Therapies for Managing Type 2 Diabetes

Beneficios Potenciales de las Formulaciones de Incretinas de Aplicación Semanal

El incumplimiento terapéutico es un obstáculo significativo para lograr valores apropiados de glucemia en pacientes con diabetes tipo 2. Entre los motivos de incumplimiento se destaca la administración de un esquema de tratamiento complejo. La creación de formulaciones de aplicación semanal resultaría beneficiosa en dichos pacientes.

Los pacientes con diabetes tipo 2 presentan una regulación deficiente de la secreción de insulina y glucagón. Esto se vincula con la acción inadecuada de las incretinas. En la actualidad se cuenta con tratamientos específicos destinados a aumentar el efecto de las incretinas con el objetivo de mejorar el control glucémico en presencia de diabetes tipo 2. El tratamiento con incretinas puede realizarse mediante la administración de inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 (DPP-4) y la consiguiente disminución de la depuración del polipéptido inhibidor gástrico (GIP) y el péptido 1 similar al glucagón (GLP-1). Asimismo, es posible administrar análogos del GLP-1. Dichas drogas generalmente no aumentan el riesgo de hipoglucemia, no generan aumento ponderal y complementan la acción de la metformina sobre el control glucémico.

El incumplimiento terapéutico es un obstáculo significativo para lograr valores apropiados de glucemia en pacientes con diabetes tipo 2.

Entre los motivos de incumplimiento se destaca la administración de un esquema de tratamiento complejo. Por ello, es aconsejable administrar combinaciones fijas de los fármacos en un solo comprimido. En este sentido, resulta útil el empleo de formulaciones de metformina de acción prolongada en combinación con inhibidores de la DPP-4, que pueden administrarse una vez por día. De hecho, la disminución de la cantidad de comprimidos diarios es

otra estrategia para mejorar el cumplimiento terapéutico.

Los avances en el campo de la investigación de los bisfosfonatos favorecieron la creación de comprimidos que se administran una vez por semana. Esto también puede lograrse mediante el empleo de análogos del GLP-1 inyectables como la exenatida. Si bien este fármaco debe inyectarse dos veces por día debido a su vida media breve, la creación de formulaciones de liberación prolongada permitiría superar dicho obstáculo.

En la actualidad se evalúa el empleo de inhibidores de la DPP-4 de acción prolongada con el objetivo de administrar una dosis semanal y mejorar el cumplimiento del tratamiento, en comparación con lo verificado ante la administración de una toma diaria. Dado que los beneficios del tratamiento con inhibidores de la DPP-4 se asocian con el efecto residual observado al final del intervalo entre dosis, las formulaciones de aplicación semanal también deberían tener dicho efecto residual.

Es necesario contar con estudios que permitan valorar la eficacia de las formulaciones de inhibidores de la DPP-4 de aplicación semanal. Además, se desconoce la eficacia relativa del tratamiento con formulaciones de aplicación semanal en comparación con lo observado ante la administración de formulaciones diarias. Finalmente, debe evaluarse el cumplimiento del tratamiento con las formulaciones de apli-

cación semanal. Más allá de la falta de información sobre las cuestiones mencionadas, la creación de inhibidores de la DPP-4 de aplicación semanal continúa su curso.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2014
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/143864

Fuente: Journal of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System (JRAAS) 14(4): 315-321, Dic 2013

Autores: Spanos G, Kalaitzidis R, Siamopoulos KC y colaboradores

Institución: University Hospital of Ioannina, Ioannina, Grecia

Traducción textual: Eficacia de Aliskiren y Valsartán en Pacientes Hipertensos con Albuminuria: Un Estudio Aleatorizado de Grupos Paralelos

Título: Efficacy of Aliskiren and Valsartan in Hypertensive Patients with Albuminuria: A Randomized Parallel-Group Study

Comparación de los Efectos de Aliskiren y Valsartán sobre la Hipertensión Arterial y la Albuminuria

En el presente estudio aleatorizado de grupos paralelos, el valsartán demostró una eficacia similar a la del aliskiren en la reducción de la presión arterial en adultos con hipertensión arterial y albuminuria, además de efectos beneficiosos sobre la rigidez arterial.

Introducción

El bloqueo del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) es un aspecto clave del tratamiento de la hipertensión arterial (HTA), especialmente en pacientes con albuminuria, en quienes se recomiendan los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina o los bloqueantes de los receptores de angiotensina como fármacos de primera línea.

La HTA es un factor de riesgo prevalente de enfermedad cardiovascular (ECV), que afecta hasta al 30% de la población adulta occidental, en tanto que la microalbuminuria se considera, además, un marcador temprano de disfunción endotelial. En los últimos años, se ha puesto énfasis en el papel de la rigidez arterial en la aparición de la ECV por su mayor valor predictivo con respecto a los factores de riesgo cardiovascular clásicos.

El aliskiren es el primer y único compuesto perteneciente a la nueva clase de inhibidores directos de la renina que ha sido aprobado para el tratamiento de la HTA y que bloquea el SRAA en su punto de activación.

El objetivo de este estudio fue evaluar los efectos del aliskiren y el valsartán en la rigidez arterial y la albuminuria en pacientes con HTA.

Materiales y métodos

El estudio, de tipo prospectivo, aleatorizado, abierto y de grupos paralelos duró 24 semanas

y abarcó pacientes mayores de 18 años provenientes del centro nefrológico ambulatorio del *University Hospital* de Ioannina (Grecia), que presentaban HTA leve a moderada con un cociente albúmina-creatinina (ACR, por sus siglas en inglés), en una muestra de orina aislada, mayor de 17 mg/g en hombres y de 25 mg/g en mujeres, pero menor de 1 g/g en todos los casos. Los criterios de exclusión fueron hiperpotasemia, HTA secundaria, fibrilación auricular u otros trastornos del ritmo cardíaco y embarazo. En aquellos pacientes que estuviesen bajo tratamiento antihipertensivo, éste fue suspendido durante tres semanas y reemplazado por clonidina. Finalizado este período, los participantes del estudio fueron distribuidos aleatoriamente para recibir 150 mg/día de aliskiren o 160 mg/día de valsartán. A las dos semanas, en caso de HTA no controlada (presión arterial [PA] en posición sentada igual o mayor de 140/90 mm Hg), las dosis de aliskiren y valsartán se titularon a 300 y 320 mg/día, respectivamente. Si no se alcanzaba la meta luego de cuatro semanas, los investigadores podían optar por agregar 300 mg/día de diltiazem, 5 mg/día de nebivolol o 12.5 mg/día de hidroclorotiazida. Sin embargo, todos los individuos que tuviesen, en cualquier momento, una PA sistólica (PAS) igual o mayor de 180 mm Hg o menor de 100 mm Hg, o bien una PA diastólica (PAD) igual o mayor de 110 mm Hg o menor de

60 mm Hg, quedaban excluidos del estudio para su adecuado tratamiento. Las mediciones de PA en el consultorio se realizaron en la fase de tamizaje, en la tercera semana de la fase de tratamiento con clonidina y cada cuatro semanas a partir de entonces, mientras que la monitorización ambulatoria de la PA durante 24 horas (MAPA), las mediciones de rigidez arterial y las pruebas de laboratorio se llevaron a cabo al inicio y en la semana 24 del estudio.

Las muestras de sangre se obtuvieron luego de 12 horas de ayuno. La tasa de filtrado glomerular (TFG) se calculó con la fórmula de Cockcroft-Gault. Se efectuaron análisis de colesterol total (CT), colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (HDLc) y triglicéridos (TG). El valor de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (LDLc) se obtuvo con la fórmula de Friedewald (aplicable con valores de TG menores de 400 mg/dl). Las determinaciones de albuminuria y creatinuria se efectuaron dentro de las 8 horas posteriores a la recolección de las muestras de orina.

Las mediciones de PA se tomaron a nivel braquial después de un reposo de 5 minutos en posición sentada, en tres ocasiones a intervalos de 2 minutos, con un esfigmomanómetro automático. Se consideraron los valores medios de las dos últimas lecturas, tanto para la PAS como para la PAD. La presión de pulso (PP) de la arteria braquial se calculó como PAS - PAD. Después de la última medición de PA se obtuvieron tres registros sucesivos, cada uno mayor de 10 segundos, de las ondas de presión de la arteria radial por tonometría de aplanamiento. Los valores obtenidos se utilizaron para calcular la PAS, la PAD y la PP de la aorta.

Las ondas de presión aórticas fueron sometidas a un análisis más detallado para calcular el índice de aumento aórtico (IAo). Se determinó la velocidad de la onda de pulso (VOP) carotídeo-femoral a partir de sus respectivas ondas de presión obtenidas por tonometría de aplanamiento.

La MAPA se llevó a cabo de forma no invasiva, con registros a intervalos de 15 minutos, a partir de los cuales se calcularon los promedios de PAS y PAD durante los períodos diurno, nocturno y diurno-nocturno (24 horas), con sus correspondientes valores medios.

Los cambios en las variables relacionadas con el tratamiento fueron evaluados con la prueba de *t* y con la de Wilcoxon. La relación entre el cambio de la rigidez arterial y el de otros parámetros se analizó con la prueba de corre-

lación de Spearman. Los valores continuos se expresaron como media \pm desviación estándar (DE). Un valor de *p* menor de 0.05 fue considerado significativo desde el punto de vista estadístico.

Resultados

De los 34 pacientes aleatorizados, 29 completaron todas las instancias del estudio y 5 abandonaron por diversas razones (falta de adhesión al tratamiento, HTA no controlada, falta de seguimiento). Permanecieron 15 participantes en el grupo tratado con aliskiren y 14 en el grupo que recibió valsartán, entre los cuales no se detectaron diferencias relevantes en los parámetros demográficos y bioquímicos.

Siete pacientes requirieron el agregado de otros fármacos antihipertensivos para el control de la PA. La media del número de medicamentos administrados por paciente fue de 1.6 en el grupo de aliskiren y 1.56 en el grupo de valsartán.

Los valores medios de PAS y PAD en el consultorio al inicio del estudio fueron similares en ambos grupos. Luego de 24 semanas de tratamiento con aliskiren y valsartán se manifestó una reducción de la PA de 5.1/1.1 mm Hg y de 2.9/3.7 mm Hg, respectivamente, aunque la diferencia no fue significativa desde el punto de vista estadístico.

Después del tratamiento, se halló una disminución notable de la PAS central en el grupo tratado con valsartán. El IAo tuvo una reducción no significativa en ambos grupos. La VOP carotídeo-femoral se mantuvo sin cambios relevantes en los pacientes que recibieron aliskiren, pero descendió considerablemente en aquellos tratados con valsartán. No se encontraron diferencias de importancia en los índices de rigidez arterial luego de 24 semanas.

Además, la cantidad de pacientes con VOP carotídeo-femoral menor de 10 m/s se incrementó en una relación 4:1 a favor del valsartán.

Al finalizar el estudio, el ACR se redujo en un 56% (107 mg/g) con aliskiren y en un 38% (54 mg/g) con valsartán, sin diferencias significativa entre ambos grupos.

Discusión

Si bien el bloqueo del SRAA es crucial en el tratamiento de los pacientes con HTA y albuminuria, los autores presumen que la protección cardiorrenal que otorgan está mediada, al menos en parte, por los efectos específicos del fármaco sobre la rigidez arterial y la albuminuria.

Tabla 1. Efectos de los fármacos evaluados luego de 24 semanas de tratamiento.

	Grupo tratado con aliskiren			Grupo tratado con valsartán		
	Inicio	A las 24 semanas	Valor de p	Inicio	A las 24 semanas	Valor de p
PAS (mm Hg)	138 ± 12	133 ± 6	ns	143 ± 14	140 ± 6	ns
PAD (mm Hg)	83 ± 13	82 ± 6	ns	76 ± 10	72 ± 10	ns
PP (mm Hg)	57 ± 10	52 ± 6	ns	67 ± 16	68 ± 19	ns
FC (lpm)	70 ± 10	66 ± 9	ns	72 ± 10	64 ± 7	ns
dnPAS (mm Hg)	133 ± 10	128 ± 8	ns	130 ± 6	126 ± 10	ns
dnPAD (mm Hg)	81 ± 9	78 ± 8	ns	72 ± 8	71 ± 8	ns
dPAS (mm Hg)	136 ± 9	131 ± 7	ns	132 ± 6	128 ± 10	ns
dPAD (mm Hg)	84 ± 10	81 ± 9	ns	74 ± 8	73 ± 8	ns
nPAS (mm Hg)	126 ± 16	122 ± 10	ns	127 ± 6	123 ± 12	ns
nPAD (mm Hg)	73 ± 11	71 ± 8	ns	69 ± 10	66 ± 8	ns
cPAS (mm Hg)	131 ± 15	125 ± 10	ns	136 ± 18	128 ± 17	0.031
cPAD (mm Hg)	88 ± 7	82 ± 6	0.035	80 ± 11	74 ± 11	ns
cPP (mm Hg)	44 ± 12	43 ± 10	ns	56 ± 17	54 ± 18	ns
IAo (%)	30.3 ± 8.8	28.0 ± 11	ns	29.1 ± 13	29.3 ± 13	ns
c-rVOP (m/s)	8.6 ± 1.6	8.2 ± 1.7	ns	7.5 ± 1.3	7.1 ± 1.2	ns
c-fVOP (m/s)	9.4 ± 2.1	9.5 ± 2.2	ns	11.1 ± 1.7	10.0 ± 1.6	0.02
ACR (mg/g)	191 ± 239	84 ± 167	0.006	138 ± 183	84 ± 146	0.04

PAS, media de presión arterial sistólica en consultorio, en posición sentada; PAD, media de presión arterial diastólica en consultorio, en posición sentada; PP, media de presión de pulso en consultorio, en posición sentada; FC, media de frecuencia cardíaca en consultorio, en posición sentada; dnPAS, media de presión arterial sistólica ambulatoria en 24 horas; dnPAD, media de presión arterial diastólica ambulatoria en 24 horas; dnPP, media de presión de pulso ambulatoria en 24 horas; dPAS, media de presión arterial sistólica ambulatoria en el período diurno; dPAD, media de presión arterial diastólica ambulatoria en el período diurno; nPAS, media de presión arterial sistólica ambulatoria en el período nocturno; nPAD, media de presión arterial diastólica ambulatoria en el período nocturno; cPAS, presión arterial sistólica aórtica central; cPAD, presión arterial diastólica aórtica central; cPP, presión de pulso aórtica central; IAo, índice de aumento aórtico; c-rVOP, velocidad de la onda del pulso carotídeo-radial; c-fVOP, velocidad de onda de pulso carotídeo-femoral; ACR, cociente albúmina/creatinina en orina aislada; ns, no significativo.

En este estudio, el aliskiren y el valsartán tuvieron una acción antihipertensiva similar. No obstante, los investigadores aclaran que la PA inicial estuvo bien controlada, lo que generó que el descenso de la PA fuese de menor magnitud. Los datos concuerdan con dos trabajos recientes que mostraron reducciones similares en la PA al comparar aliskiren y valsartán utilizados como agentes únicos en el tratamiento de pacientes con HTA.

El aumento de la rigidez arterial es un poderoso factor de riesgo independiente de mortalidad temprana y aporta información pronóstica adicional a la de los factores de riesgo cardiovascular clásicos. La VOP carotídeo-femoral se considera el método de referencia para medir la rigidez arterial y existen indicios de que la VOP es un criterio de valoración intermedio de eventos cardiovasculares, tanto fatales como no fatales, y que puede predecir el resultado en individuos con diabetes mellitus. Las normativas de tratamiento de la HTA no sólo recomiendan medir la rigidez arterial en pacientes hipertensos, sino que han sugerido como indicador de daño orgánico subclínico un umbral de VOP carotídeo-femoral mayor de 12 m/s.

Los resultados de esta investigación revelaron que la VOP carotídeo-femoral disminuyó de forma notable solamente en el grupo tratado con valsartán, y que el aliskiren no tiene ningún efecto sobre la VOP cuando la PA en el consultorio se mantiene estable. Sin embargo, los autores explican que la media de VOP carotídeo-femoral basal fue significativamente menor en los pacientes que recibieron aliskiren, lo cual pudo afectar la reducción de la VOP en este grupo.

Se ha postulado que las modificaciones en la VOP están influenciadas por cambios estructurales a largo plazo que dependen de la presión, que pueden ser retardados pero no revertidos por el tratamiento farmacológico. Los investigadores advierten que los participantes de este estudio tuvieron la PA bien controlada desde el principio, fueron tratados por un período breve y, aun así, la VOP descendió considerablemente en aquellos que recibieron valsartán.

Esto sugiere que este fármaco reduce la rigidez arterial más allá de lo esperado por su acción antihipertensiva y apoya el concepto de que mejora las propiedades de la pared arterial en mayor medida que el aliskiren.

Se encontró una disminución notable en la PAS central en el grupo tratado con valsartán, mientras que el IAo tuvo una reducción no significativa en ambos grupos; no obstante, los autores sostienen que las mediciones de las presiones aórticas centrales y del IAo no reflejan necesariamente las mismas propiedades de la pared arterial que la VOP.

El ACR se redujo considerablemente en ambos grupos terapéuticos, hallazgo que demuestra que los bloqueantes del SRAA confieren una protección renal significativa cuando se administran a pacientes con albuminuria.

A diferencia del valsartán, cuyo uso ha sido exitoso por más de una década, el aliskiren surgió como una alternativa de tratamiento para la HTA por su mayor potencial de bloqueo del SRAA. Ambos fármacos tienen efectos divergentes sobre las concentraciones de angiotensina II y sobre la ocupación del receptor.

Recientemente, un comité de expertos desaconsejó continuar un ensayo con aliskiren en sujetos con diabetes tipo 2 porque el grupo bajo tratamiento presentó un aumento de la incidencia de accidente cerebrovascular no fatal, complicaciones renales, hiperpotasemia e hipotensión en un período de 18 a 24 meses de seguimiento. El comité concluyó que era improbable que los pacientes se beneficiaran con el aliskiren como

primera elección de tratamiento y que no están recomendadas las combinaciones con este agente en sujetos hipertensos con riesgo elevado de diabetes tipo 2 o con TFG < 60 ml/min/1.72 m². Como conclusión de los autores, el aliskiren y el valsartán tienen efectos antihipertensivos y antiproteinúricos similares. Ambos agentes redujeron los valores de PA en una cohorte de pacientes con HTA y albuminuria, sin diferencias significativas entre ambos. En cuanto a los parámetros de rigidez arterial, sólo en el grupo tratado con valsartán se observó una disminución notable en la PAS central y en la VOP carotídeo-femoral. Los investigadores aclaran que se trató de un estudio abierto, con una muestra relativamente pequeña, lo cual limita la generalización de los resultados.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2014
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/143315

Fuente: Diabetes Care 37(2):428-435, Feb 2014
Autores: Zhao W, Katzmarzyk P, Hu G y colaboradores
Institución: Pennington Biomedical Research Center, Baton Rouge y otros centros participantes; EE.UU.
Traducción textual: Hemoglobina Glucosilada y Riesgo de Enfermedad Coronaria en los Pacientes con Diabetes
Título: HbA_{1c} and Coronary Heart Disease Risk among Diabetic Patients

Niveles de Hemoglobina Glucosilada y Riesgo de Enfermedad Coronaria en Pacientes Diabéticos Afroamericanos y Caucásicos

Se demostró una asociación entre los diferentes niveles de hemoglobina glucosilada, basales y durante el seguimiento, y el riesgo de enfermedad coronaria en los pacientes con diabetes afroamericanos y de raza blanca.

Introducción

La diabetes constituye un problema de salud pública en todo el mundo por su frecuencia y la morbilidad y mortalidad que genera. En efecto, se estima que la diabetes afecta a 24 millones de personas sólo en los EE.UU. y más del 70% de los pacientes con diabetes tipo 2 fallecen por causas cardiovasculares. Los estudios epidemiológicos encontraron una asociación sustancial entre el control glucémico y la disminución de la enfermedad cardiovascular, pero los beneficios no se confirmaron en ensayos clínicos aleatorizados. Estas controversias llevaron a que la *American Heart Association*, el *American College of Cardiology* y la *American Diabetes Association* (ADA) formularan una recomendación de clase IIb, con un nivel de evidencia A, sobre los beneficios del control glucémico sobre la enfermedad cardiovascular, a diferencia de una recomendación de clase I para los beneficios sobre las complicaciones microvasculares. El objetivo de esta investigación fue evaluar la asociación, específica por raza, entre los niveles de hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}) al inicio y durante el seguimiento y el riesgo de enfermedad coronaria (EC) en pacientes con diabetes afroamericanos y de raza blanca, en el *Louisiana State University Hospital-Based Longitudinal Study* (LSUHLS).

Métodos

La información médica se obtuvo de la *LSU Health Care Services Division* (LSUHCS), que

opera 7 hospitales públicos y clínicas afiliadas en Louisiana. Se recolectaron los datos administrativos, antropométricos, de laboratorio, los diagnósticos clínicos y los medicamentos disponibles en forma electrónica, tanto de los pacientes internados como ambulatorios, que están disponibles desde 1997. Con esta información se estableció la cohorte de pacientes, tanto internados como ambulatorios, que presentaban diabetes entre el 1 de enero de 1999 y el 31 de diciembre de 2009. La diabetes se estableció según los criterios de la ADA (niveles de glucosa plasmática en ayunas de 126 mg/dl o más, concentraciones de glucosa dos horas después de una carga de 75 mg de glucosa administrada en una prueba de tolerancia por vía oral de 200 mg/dl o más, uno o más síntomas clásicos y un valor de glucosa plasmática al azar de 200 mg/dl o más). Los diagnósticos de la enfermedad realizados en los hospitales de la LSUHCS fueron validados por los autores, con una concordancia del 97%. La cohorte de estudio consistió en 30 102 personas con diabetes (12 592 de raza blanca y 17 510 afroamericanos), con una edad al comienzo de la investigación de entre 30 y 94 años y sin antecedentes de EC o accidente cerebrovascular, que contaban con información completa sobre los factores de riesgo. La información de seguimiento se obtuvo también de la base de datos de la LSUHCS. El número promedio de mediciones de la HbA_{1c} durante el seguimiento fue de 7.7. El seguimiento de cada miembro de la cohorte continuó

hasta la fecha de diagnóstico de la EC, la fecha de la última consulta en caso de interrupción de la atención en los hospitales de la LSUHSCD, el fallecimiento o el 31 de mayo de 2012.

La asociación entre los niveles de HbA_{1c} y el riesgo de EC se analizó mediante modelos de riesgo proporcional de Cox. Se calcularon los *hazard ratios* (HR), con los intervalos de confianza del 95% (IC 95%). La significación estadística se estableció en un valor de $p < 0.05$.

Resultados

Durante un seguimiento promedio de 6 años, 7 258 personas (3 580 de raza blanca y 3 678 afroamericanos) presentaron EC. Se encontró un riesgo significativamente incrementado de EC en los pacientes diabéticos afroamericanos y en los de raza blanca, con valores crecientes de HbA_{1c} basales después del ajuste por edad y sexo. Esta asociación permaneció significativa después del ajuste por otros factores de confusión, tanto en los sujetos afroamericanos ($p = 0.002$) como en los caucásicos ($p < 0.001$). En la Tabla 1 se presentan los HR ajustados multivariados

de la asociación positiva entre los diferentes valores basales de HbA_{1c} y el riesgo de EC, tanto en los pacientes afroamericanos ($p = 0.002$) como en los de raza blanca ($p < 0.001$). Se encontró una relación lineal entre los valores de HbA_{1c} y el riesgo de EC. Cada porcentaje de incremento en los niveles de HbA_{1c} basales se correlacionó con un aumento en el riesgo de EC del 2% (IC 95%: 1.01 a 1.04) en los afroamericanos y del 6% (IC 95%: 1.05 a 1.08) en los de raza blanca; esta asociación fue significativamente más sólida en los segundos con respecto a los primeros ($p = 0.001$). La correlación positiva de los niveles de HbA_{1c} con el riesgo de EC también se confirmó en las personas con diabetes tratadas con hipoglucemiantes como en las que no los utilizaban (p para la tendencia < 0.001), aun cuando se realizó el ajuste por la edad, el sexo, el hábito de fumar y el nivel de ingresos (p para la tendencia < 0.05 en la mayoría) (Tabla 2). Luego de la exclusión de los pacientes con diagnóstico de EC durante los primeros dos años de seguimiento ($n = 588$), los HR ajustados por variables múltiples de la asociación de EC

Tabla 1. *Hazard ratios* (IC 95%) de enfermedad coronaria según los diferentes niveles de HbA_{1c} al inicio y durante el seguimiento en los pacientes afroamericanos y caucásicos.

	HbA _{1c} (%) (mmol/mol)							p para la tendencia
	< 6.0 (42)	6.0-6.9 (42-52)	7.0-7.9 (53-63)	8.0-8.9 (64-74)	9.0-9.9 (75-85)	10.0-10.9 (86-96)	≥ 11.0 (97)	
Basal								
Afroamericanos	4 219	4 308	2 337	1 588	1 221	1 033	2 804	
Número de casos	736	92	571	370	287	235	556	
Personas/año	24 780	27 178	15 526	11 207	8 368	7 052	18 181	
Ajuste por edad	1.00	1.13 (1.02-1.24)	1.26 (1.13-1.41)	1.22 (1.07-1.38)	1.31 (1.14-1.50)	1.31 (1.13-1.52)	1.24 (1.11-1.39)	< 0.001
Ajuste multivariado ^a	1.00	1.10 (1.00-1.21)	1.21 (1.08-1.35)	1.20 (1.06-1.37)	1.29 (1.13-1.48)	1.30 (1.11-1.51)	1.25 (1.12-1.40)	< 0.001
Ajuste multivariado ^b	1.00	1.07 (0.97-1.18)	1.16 (1.04-1.31)	1.15 (1.01-1.32)	1.26 (1.09-1.45)	1.27 (1.09-1.48)	1.24 (1.10-1.40)	0.002
Blancos	4 196	3 025	1 712	1 121	852	652	1 034	
Número de casos	1 027	871	548	361	270	196	307	
Personas/año	21 334	16 633	9 910	6 401	4 723	3 747	5 381	
Ajuste por edad	1.00	1.09 (1.00-1.20)	1.23 (1.11-1.36)	1.37 (1.21-1.54)	1.48 (1.30-1.70)	1.36 (1.17-1.59)	1.47 (1.29-1.69)	< 0.001
Ajuste multivariado ^a	1.00	1.07 (0.98-1.17)	1.20 (1.08-1.33)	1.34 (1.18-1.51)	1.47 (1.28-1.69)	1.37 (1.17-1.60)	1.49 (1.30-1.70)	< 0.001
Ajuste multivariado ^b	1.00	1.04 (0.94-1.14)	1.15 (1.03-1.28)	1.29 (1.13-1.46)	1.41 (1.22-1.62)	1.34 (1.14-1.57)	1.44 (1.26-1.65)	< 0.001
Seguimiento								
Afroamericanos	3 414	4 386	3 241	2 222	1 631	1 136	1 480	
Número de casos	547	902	766	562	393	256	254	
Personas/año	18 905	26 717	21 746	15 460	11 598	8 089	9 781	
Ajuste por edad	1.00	1.15 (1.03-1.27)	1.26 (1.13-1.41)	1.42 (1.26-1.60)	1.42 (1.25-1.62)	1.40 (1.20-1.63)	1.21 (1.04-1.41)	< 0.001
Ajuste multivariado ^a	1.00	1.09 (0.97-1.21)	1.21 (1.08-1.35)	1.37 (1.21-1.54)	1.42 (1.24-1.62)	1.44 (1.23-1.68)	1.31 (1.12-1.54)	< 0.001
Ajuste multivariado ^b	1.00	1.05 (0.94-1.18)	1.16 (1.03-1.31)	1.32 (1.15-1.50)	1.37 (1.19-1.58)	1.42 (1.21-1.67)	1.33 (1.13-1.57)	< 0.001
Blancos	3 324	3 451	2 397	1 467	965	562	426	
Número de casos	756	975	774	474	302	179	120	
Personas/año	15 696	18 762	13 937	8 548	5 760	3 239	2 185	
Ajuste por edad	1.00	1.09 (0.99-1.19)	1.30 (1.17-1.44)	1.44 (1.28-1.62)	1.45 (1.26-1.66)	1.65 (1.40-1.95)	1.66 (1.37-2.02)	< 0.001
Ajuste multivariado ^a	1.00	1.03 (0.94-1.14)	1.25 (1.13-1.38)	1.45 (1.28-1.63)	1.47 (1.28-1.69)	1.72 (1.45-2.04)	1.75 (1.43-2.14)	< 0.001
Ajuste multivariado ^b	1.00	0.98 (0.88-1.09)	1.17 (1.05-1.31)	1.37 (1.20-1.55)	1.40 (1.21-1.62)	1.64 (1.37-1.96)	1.76 (1.43-2.16)	< 0.001

^a Ajustado por edad, sexo, tipo de seguro, ingresos, hábito de fumar, índice de masa corporal (IMC), niveles de colesterol asociado con lipoproteínas de baja densidad (LDLc), de colesterol asociado con lipoproteínas de alta densidad (HDLc) y de triglicéridos, presión arterial sistólica, tasa de filtración glomerular al inicio (en el análisis basal) y durante el seguimiento (en el análisis de seguimiento).

^b Ajustado por edad, sexo, tipo de seguro, ingresos, hábito de fumar, IMC, LDLc, HDLc, triglicéridos, presión arterial sistólica, tasa de filtración glomerular al inicio (en el análisis basal) y durante el seguimiento (en el análisis de seguimiento) y el uso de agentes antihipertensivos, hipoglucemiantes e hipolipemiantes.

HR, *hazard ratios*; IC, intervalo de confianza del 95%.

Tabla 2. Hazard ratios, con sus respectivos intervalos de confianza del 95%, de enfermedad coronaria según los diferentes niveles de HbA_{1c} al inicio, en diversas subpoblaciones.

	HbA _{1c} (%) (mmol/mol)							p para la tendencia	p para la interacción
	< 6.0 (42)	6.0-6.9 (42-52)	7.0-7.9 (53-63)	8.0-8.9 (64-74)	9.0-9.9 (75-85)	10.0-10.9 (86-96)	≥ 11.0 (97)		
Sexo	< 0.05								
Masculino	1.00	1.07 (0.96-1.19)	1.13 (0.99-1.28)	1.25 (1.08-1.44)	1.40 (1.20-1.63)	1.22 (1.03-1.44)	1.33 (1.16-1.52)	< 0.001	
Femenino	1.00	1.05 (0.96-1.14)	1.17 (1.06-1.30)	1.19 (1.06-1.34)	1.27 (1.12-1.45)	1.38 (1.19-1.60)	1.30 (1.16-1.46)	< 0.001	
Grupos etarios, años	< 0.001								
< 50	1.00	1.00 (0.88-1.13)	1.05 (0.91-1.21)	1.02 (0.88-1.19)	1.14 (0.98-1.34)	1.08 (0.92-1.28)	1.11 (0.97-1.28)	0.46	
50-59	1.00	1.06 (0.95-1.19)	1.21 (1.07-1.38)	1.30 (1.12-1.50)	1.27 (1.07-1.50)	1.47 (1.23-1.75)	1.36 (1.18-1.57)	< 0.001	
60-94	1.00	1.09 (0.97-1.23)	1.14 (0.98-1.32)	1.25 (1.04-1.51)	1.67 (1.34-2.08)	1.14 (0.84-1.54)	1.19 (0.94-1.52)	0.001	
Hábito de fumar	< 0.025								
Nunca	1.00	1.11 (1.02-1.21)	1.21 (1.11-1.33)	1.25 (1.12-1.39)	1.41 (1.25-1.59)	1.39 (1.22-1.59)	1.41 (1.27-1.57)	< 0.001	
Alguna vez o actual	1.00	0.92 (0.80-1.04)	1.02 (0.88-1.19)	1.14 (0.97-1.35)	1.16 (0.97-1.38)	1.10 (0.91-1.34)	1.10 (0.94-1.29)	0.053	
Uso de hipoglucemiantes orales	< 0.001								
No	1.00	1.09 (0.98-1.23)	1.21 (1.05-1.41)	1.39 (1.17-1.64)	1.40 (1.14-1.72)	1.29 (1.03-1.60)	1.45 (1.22-1.72)	< 0.001	
Sí	1.00	1.03 (0.94-1.12)	1.13 (1.02-1.24)	1.15 (1.03-1.28)	1.29 (1.15-1.45)	1.29 (1.14-1.47)	1.26 (1.13-1.39)	< 0.001	
Ingresos	< 0.001								
Menores que la mediana de ingresos	1.00	1.00 (0.91-1.10)	1.15 (1.02-1.28)	1.20 (1.06-1.36)	1.19 (1.03-1.37)	1.28 (1.09-1.49)	1.26 (1.12-1.43)	< 0.001	
Igual o mayores que la mediana de ingresos	1.00	1.11 (1.01-1.22)	1.17 (1.04-1.30)	1.22 (1.07-1.39)	1.48 (1.29-1.69)	1.32 (1.13-1.54)	1.34 (1.18-1.52)	< 0.001	

Ajustado por edad, sexo, tipo de seguro, ingresos, hábito de fumar, índice de masa corporal (IMC), niveles de colesterol asociado con lipoproteínas de baja densidad (LDLc) y asociado con lipoproteínas de alta densidad (HDLc), triglicéridos, presión arterial sistólica, tasa de filtración glomerular al inicio y uso de agentes antihipertensivos, hipoglucemiantes e hipolipemiantes al inicio, otros diferentes a la variable de estratificación.

con los diferentes niveles de HbA_{1c} no se modificaron. Durante el seguimiento, también se observó la relación entre los niveles crecientes de HbA_{1c} y el mayor riesgo de EC en los pacientes diabéticos de raza blanca y afroamericanos ($p < 0.001$). Por cada unidad porcentual de incremento en los valores de HbA_{1c} durante el seguimiento hubo un mayor riesgo de EC, que fue superior en las personas con diabetes de raza blanca (HR: 1.11, IC 95%: 1.09 a 1.14) en comparación con los afroamericanos (HR: 1.05, IC 95%: 1.03 a 1.08) ($p < 0.001$). Esta asociación persistió luego del ajuste por el sexo, la edad, el hábito de fumar, el uso de hipoglucemiantes y el nivel de ingresos.

Discusión y conclusión

Comentan los autores que en su estudio encontraron una correlación positiva entre los diferentes niveles de HbA_{1c} basales y durante el seguimiento con el riesgo de EC, tanto en los pacientes afroamericanos como en los de raza blanca con diabetes. Esta asociación fue más significativa en las personas caucásicas que en los afroamericanos.

Los estudios de observación confirmaron la vinculación continua y positiva entre el control glucémico y el riesgo de enfermedad cardiovascular en los pacientes diabéticos, no así los ensayos controlados y aleatorizados que tuvieron resultados controvertidos. Al respecto, tres estudios grandes, aleatorizados y controlados, diseñados para determinar si los diferentes nive-

les de glucemia deseados reducen el riesgo de eventos cardiovasculares en las personas con diabetes tipo 2, no pudieron confirmar los beneficios antes mencionados. Las discrepancias en dichas investigaciones pudieron deberse al tamaño de la muestra, el corto período de seguimiento y los pocos casos de EC que pudieron limitar el poder estadístico, así como al hecho de que los ensayos epidemiológicos sólo valoraron una única determinación basal de HbA_{1c} con el riesgo de EC, con el consiguiente sesgo potencial. En la investigación actual, que incluyó 30 102 participantes con diabetes y 7 258 casos de EC durante un seguimiento promedio de 6 años, se encontró una correlación positiva entre los diferentes niveles de HbA_{1c} basales y durante el seguimiento y el riesgo de EC, tanto en sujetos afroamericanos como de raza blanca. Por cada unidad porcentual de incremento en los niveles de HbA_{1c} basales y durante el seguimiento hubo un aumento en el riesgo de EC del 2% y el 5%, respectivamente, en los afroamericanos, y del 6% y el 11%, en orden respectivo, en los caucásicos. La magnitud del incremento en el riesgo de EC fue superior en las personas de raza blanca que en las afroamericanas para casi todos los niveles considerados de HbA_{1c}. El riesgo de EC encontrado en los afroamericanos en este estudio es inferior al informado previamente. Los valores promedio superiores de HbA_{1c} en los sujetos afroamericanos, en comparación con los de raza blanca, tanto basales como durante el seguimiento, puede dar como

resultado tasas de riesgo absolutas inferiores de EC asociadas con cada unidad porcentual de incremento en las concentraciones de HbA_{1c} en los primeros. Además, las discrepancias pueden deberse a las diferencias en los niveles de HbA_{1c} entre los pacientes afroamericanos y los caucásicos, a iguales niveles de glucemia, por causas que se desconocen.

Se propusieron diversos mecanismos biológicos para explicar la relación directa posible entre los valores crónicamente aumentados de glucemia y la EC. La glucosa puede reaccionar con diferentes proteínas, con la generación de productos finales de la glucosilación avanzada que contribuyen con las complicaciones a largo plazo de la diabetes, como la disfunción endotelial, los cambios en la distensibilidad arterial, la formación de placas y la aterosclerosis. Sin embargo, la fisiopatología no sólo se relaciona directamente con la hiperglucemia, sino también con la dislipidemia diabética, la hipertensión arterial y la inflamación, que pueden acelerar la lesión vascular y el riesgo cardiovascular. Entre las fortalezas de la investigación se señalan el gran tamaño de la muestra, el alto porcentaje de afroamericanos, el período de seguimiento prolongado y el uso de bases ad-

ministrativas para evitar el sesgo de registro. Una limitación es que el análisis no se realizó en una muestra representativa de la población, lo que restringe la generalización de los resultados.

En conclusión, se demostró una asociación entre los diferentes niveles de HbA_{1c}, basales y durante el seguimiento, y el riesgo de EC en los pacientes con diabetes afroamericanos y de raza blanca. Esta investigación aporta aval epidemiológico para el uso de los hipoglucemiantes como estrategia para reducir la EC en una gran muestra de personas con diabetes, tanto caucásicas como afroamericanas, de estratos socioeconómicos bajos.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2014
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/143867

Fuente: African Journal of Pharmacy and Pharmacology 7(10):540-544, Mar 2013

Autores: Bunc M, Mohorko Pleskovič P, Pleskovič A

Institución: University of Ljubljana, Ljubljana, Eslovenia

Traducción textual: Seguridad y Eficacia del Valsartán y la Combinación de Valsartán e Hidroclorotiazida en la Hipertensión Arterial

Título: Safety and Efficiency of Valsartan and Combination of Valsartan Plus Hydrochlorothiazide for High Blood Pressure

Valsartán y su Combinación con Hidroclorotiazida en la Hipertensión Arterial

El tratamiento con valsartán o la combinación de este fármaco con hidroclorotiazida, en una población de mediana edad con factores de riesgo cardiovascular, es seguro, muy eficaz y se asocia con alta adhesión terapéutica; la presión arterial sistólica y la diastólica se redujeron en un promedio de 25 mm Hg y 11 mm Hg, respectivamente.

Introducción

La hipertensión arterial (HTA), uno de los factores de riesgo cardiovascular más frecuentes en la población adulta, se define como los valores de presión arterial sistólica (PAS) > 140 mm Hg, de presión arterial diastólica (PAD) > 90 mm Hg, o ambos. La causa más común es la hipertensión esencial, sobre la que se desconoce la causa, mientras que la hipertensión secundaria suele deberse a alteraciones renales. Frecuentemente no aparecen síntomas, a menos que la HTA sea grave o haya comenzado mucho tiempo atrás. La duración de esta enfermedad y los valores de presión arterial influyen sobre el riesgo de accidente cerebrovascular, insuficiencia cardíaca, aterosclerosis e insuficiencia renal. El estudio Framingham reveló que, en sujetos con PAS de 130 a 139 mm Hg y PAD de 85 a 89 mm Hg, el riesgo de enfermedad cardiovascular se duplica con respecto a quienes presentan niveles < 120/80 mm Hg. En Estados Unidos, aproximadamente 65 millones de personas tienen HTA, de los cuales el 59% recibe tratamiento y sólo el 34% presenta niveles adecuadamente controlados de presión arterial. La falta de diagnóstico, el tratamiento inadecuado y la poca adhesión terapéutica (en parte por los efectos adversos desagradables asociados) son las principales razones por las que hay poco control de la presión arterial.

Varias normativas europeas de tratamiento de esta enfermedad, como la de la *European*

Society of Hypertension de 2007 o la de la *European Society of Cardiology* para el abordaje de la HTA de 2007, recomiendan el tratamiento de los pacientes con HTA para reducir el riesgo cardiovascular. Los diuréticos, los bloqueantes beta adrenérgicos, los bloqueantes cálcicos, los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y los sartanes son alternativas habituales para el tratamiento de la HTA. El objetivo del presente estudio fue demostrar la eficacia y la seguridad del tratamiento precoz con valsartán o la combinación de valsartán e hidroclorotiazida en una población de mediana edad con factores de riesgo cardiovascular frecuentes.

Materiales y métodos

Se realizó un estudio abierto, de vigilancia posterior a la comercialización del producto, multicéntrico, prospectivo, observacional, sin intervención, en el que se evaluó la seguridad y la eficacia del tratamiento con 320 mg de valsartán y la combinación fija de 320 mg de valsartán y 12.5 o 25 mg de hidroclorotiazida durante 4 meses para reducir los niveles de presión arterial. Se realizaron pruebas de *t* de Student pareadas para calcular la significación estadística de las diferencias entre la PAS y la PAD, antes del tratamiento y después de éste, y entre los sujetos que recibieron valsartán y aquellos tratados con ambos fármacos. Se consideraron significativos valores de $p < 0.05$.

Durante la investigación, 220 médicos reclutaron hasta 5 pacientes cada uno, por lo que se incluyeron un total de 1 059 individuos, de los cuales 527 eran hombres; la media de edad fue de 63.5 años (entre 28 y 94 años), con una desviación estándar de 11 años. Un 92% de los participantes tenía HTA; otros factores de riesgo cardiovascular frecuentes fueron la dislipidemia (62%), la diabetes mellitus (34%), la obesidad (40%) y el tabaquismo (20%). Aproximadamente el 60% de los pacientes presentaba más de 4 factores de riesgo para aterosclerosis. Para los individuos evaluados en prevención primaria (73%), se estimó que el riesgo absoluto total de sufrir enfermedad coronaria en los próximos años era mayor del 20%, mientras que en quienes se realizó prevención secundaria (27%), la prevalencia de enfermedad coronaria, enfermedad arterial periférica y enfermedad cerebrovascular fue del 57%, 16% y 24%, respectivamente. Los pacientes fueron incluidos en el estudio principalmente por intolerancia a IECA o control inadecuado de la presión arterial con el tratamiento actual. Se utilizaron varias combinaciones diferentes de antihipertensivos, especialmente IECA, bloqueantes de los receptores de angiotensina tipo II, bloqueantes de los canales de calcio, diuréticos y beta bloqueantes. Un 17.8% de los pacientes realizó monoterapia con IECA. La mayoría de los individuos presentaba comorbilidades y recibía, por lo tanto, medicación concomitante, especialmente aspirina y estatinas.

Al inicio del estudio, en 40% de los pacientes que recibía valsartán e hidroclorotiazida, las dosis utilizadas eran de 160 y 12.5 mg, respectivamente, y en el 30% de quienes eran tratados sólo con valsartán, la dosis fue de 320 mg. Al finalizar el tratamiento, las dosis más frecuentes de la combinación eran de 160 y 12.5 mg, respectivamente (24.7% de los casos), y 320 y 12.5 mg, en igual orden (34.5% de los casos). La adhesión terapéutica a la combinación fue del 93%.

Resultados

Se observó una diferencia estadísticamente significativa en la PAS y la PAD al comenzar el estudio y al finalizar éste, entre los pacientes tratados con valsartán únicamente y en quienes recibieron la combinación de valsartán e hidroclorotiazida. La media de la PAS al inicio del protocolo fue de 161.2 ± 16.5 mm Hg, mientras que al finalizar éste fue de 136.1 ± 12.5 mm Hg ($p < 0.05$). A su vez, la media de la PAD fue de 92.9 ± 9.5 mm Hg y 81.6 ± 7.8 mm Hg, respectivamente ($p < 0.05$). Sólo el 3.5% de los pacientes presentaba presión arterial menor de 140/90 mm Hg al inicio del estudio; en el 65% de los pacientes, la PAS era mayor de 160 mm Hg o la diastólica era mayor de 100 mm Hg, mientras que al finalizar el tratamiento esto se observó en el 35% y el 5% de los participantes, en el mismo orden, con un 27% de los pacientes que presentaban valores de presión arterial menores de 120/80 mm Hg.

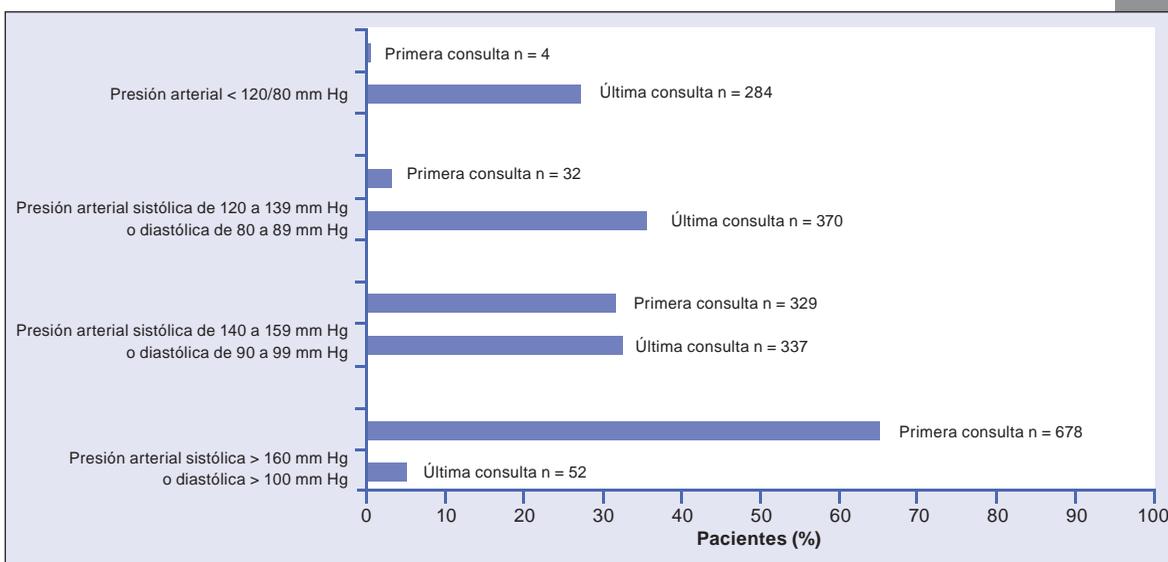


Figura 1. Comparación de los valores de presión arterial.

El efecto adverso no grave más frecuentemente informado fue la elevación de la creatinina plasmática (4.6%), el incremento de los valores de HbA_{1c} (1%) y el aumento del nivel plasmático de potasio (0.3%). En total se registraron efectos adversos no graves en el 7.5% de los casos.

Discusión y conclusiones

Los resultados del presente estudio demuestran que el tratamiento con valsartán o la combinación de este fármaco con hidroclorotiazida en una población de mediana edad con factores de riesgo cardiovascular, es seguro, muy eficaz y se asocia con alta adhesión terapéutica. No se detectaron cambios importantes en los valores de HbA_{1c} y de creatinina o de potasio plasmáticos; se observaron efectos adversos sólo en el 7.5% de los pacientes. La reducción de la PAS y la PAD fue excelente, dado que disminuyeron un promedio de 25 y 11 mm Hg, respectivamente.

La HTA es una enfermedad multifactorial y la combinación de terapias puede reducir la presión arterial con un efecto aditivo. El valsartán bloquea la activación de los receptores de angiotensina II, lo que provoca vasodilatación y reduce la secreción de vasopresina y la producción y secreción de aldosterona, que culmina con la reducción de la presión arterial. La combinación de valsartán e hidroclorotiazida tiene un efecto adicional de disminución de la presión arterial, en comparación con la monoterapia con el primer fármaco, probablemente

por el hecho de que los diuréticos reducen el volumen intravascular y modulan el sistema renina-angiotensina-aldosterona. En el presente estudio, esta combinación se asoció con pocos efectos adversos, y en más de 92% de los casos la adhesión terapéutica fue buena. El uso de combinaciones con dosis fijas mejora entre 24% y 26% la adhesión a las terapias farmacológicas. Los autores concluyen que el valsartán y la combinación de valsartán e hidroclorotiazida son estrategias antihipertensivas potentes, que se indican en pacientes con diabetes o sin ella, puesto que son metabólicamente neutros. En la presente investigación, no fue posible analizar el efecto del tratamiento sobre la mortalidad, la isquemia de órganos blanco o la insuficiencia cardíaca a largo plazo, ni el perfil antihipertensivo de 24 horas, debido a que la duración del estudio fue de sólo cuatro meses.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2014
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/143837

Fuente: Diabetologia 57(11):2296-2303, Nov 2014
Autores: D'Emden M, Jenkins AJ, Keech AC y colaboradores
Institución: Royal Brisbane Hospital, Herston, Australia
Traducción textual: Efectos Favorables del Fenofibrato sobre los Lípidos y la Enfermedad Cardiovascular en Mujeres con Diabetes Tipo 2: Resultados del Estudio *Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes* (FIELD)
Título: Favourable Effects of Fenofibrate on Lipids and Cardiovascular Disease in Women with Type 2 Diabetes: Results from the Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) Study

El Fenofibrato Es Eficaz y Seguro en las Mujeres con Diabetes Tipo 2

En el estudio *Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes*, el fenofibrato mejoró más el perfil de lípidos y lipoproteínas en las mujeres que en los hombres. Los beneficios, en términos de la reducción de los índices de eventos cardiovasculares, fueron semejantes en ambos sexos.

Introducción

El riesgo de mortalidad luego de un infarto agudo de miocardio (IAM) es más alto en las mujeres, respecto de los hombres, y la enfermedad cardiovascular representa la principal causa de mortalidad en las primeras. Las ventajas en el perfil de lípidos que presentan las mujeres suelen desaparecer luego de la menopausia. Aunque algunos estudios sugirieron que el tratamiento prolongado con fibratos se asocia con una reducción del riesgo de eventos cardiovasculares, por lo general, el porcentaje estudiado de pacientes de sexo femenino ha sido bajo.

En el *Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) Lipid Study* se evaluó el efecto del fenofibrato, agregado al tratamiento basal con simvastatina; en el estudio se refirieron índices de eventos cardiovasculares del 9.1% entre las 851 mujeres tratadas con fenofibrato y del 6.6% en las 843 pacientes del grupo placebo; además, se comprobó una interacción significativa entre el tratamiento y el sexo, a favor de los hombres ($p = 0.01$). Los hallazgos en conjunto motivaron dudas acerca de la eficacia del fenofibrato en las pacientes diabéticas.

El *Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes* (FIELD) fue el estudio más amplio realizado con fibratos en mujeres diabéticas, en el cual se evaluaron 9 795 enfermos, 3 657

de ellos de sexo femenino. En el FIELD, el tratamiento con fenofibrato no redujo en forma significativa el criterio principal de valoración que consistió en los eventos coronarios (IAM no fatal y mortalidad por causas cardiovasculares; *hazard ratio* [HR]: 0.89; $p = 0.16$). Aunque el efecto aumentó en los modelos con ajuste según la adhesión a la terapia y la ingesta simultánea de estatinas, no alcanzó significación estadística (HR: 0.84; $p = 0.06$). No se registraron interacciones importantes entre la terapia con fenofibrato y el sexo, en términos de la totalidad de eventos cardiovasculares (IAM no fatal, accidente cerebrovascular [ACV], mortalidad por causas cardiovasculares y procedimientos de revascularización coronaria y de carótidas). El FIELD ofrece una excelente oportunidad para conocer los efectos del fenofibrato, en relación con el sexo, objetivo del presente estudio.

Pacientes y métodos

En el FIELD se incluyeron 9 795 pacientes con diabetes tipo 2, de 50 a 75 años, asignados a placebo o al tratamiento con 200 mg diarios de fenofibrato micronizado. Los participantes tenían niveles basales de colesterol total de 3 a 6.5 mmol/l, cociente entre el colesterol total y el colesterol asociado con lipoproteínas de alta densidad (HDLc) ≥ 4 o valores de triglicéridos de

1 a 5 mmol/l. Los niveles de lípidos se valoraron al inicio, a los 4, 8, 12 y 24 meses y al final del estudio. Durante la investigación, los enfermos pudieron comenzar el tratamiento con estatinas u otros agentes hipolipemiantes, según la decisión del profesional.

El criterio principal de valoración fue la aparición de IAM no fatal o la mortalidad por enfermedad coronaria. Los eventos cardiovasculares mayores (la variable principal de análisis más el ACV y la mortalidad por otras causas cardiovasculares) fueron parámetros secundarios de evaluación. Estos, en combinación con los índices de revascularización coronaria y carotídea, representaron la variable de evolución específica en todos los análisis por subgrupos, incluidos aquellos que consideraron la influencia del sexo. En el presente análisis se determinaron los efectos del tratamiento con fenofibrato, en relación con el sexo, sobre la incidencia de eventos cardiovasculares globales y los niveles de las fracciones de lípidos. Se analizó la influencia del estado menopáusico, la utilización de estrógenos y el uso simultáneo de estatinas, metformina e insulina.

La dislipidemia se definió en los pacientes con niveles plasmáticos de triglicéridos en ayunas ≥ 1.7 mmol/l en ambos sexos y de HDLc < 1.03 mmol/l en los hombres y < 1.29 mmol/l en las mujeres (según las pautas del *Adult Treatment Panel [ATP] III*). La dislipidemia grave se estableció en presencia de una concentración de triglicéridos > 2.3 mmol/l. También se consideraron los umbrales aplicados en el ACCORD para los triglicéridos (> 2.3 mmol/l) y el HDLc (≤ 0.88 mmol/l tanto en hombres como en mujeres). Se tuvieron en cuenta los niveles de las apolipoproteínas (Apo) A-I y Apo B.

Las diferencias en las características basales se determinaron con pruebas de *chi* al cuadrado, de la *t* y de Wilcoxon, según el caso. Mediante curvas de Kaplan-Meier se estimaron los intervalos hasta los eventos, con comparaciones de orden logarítmico. Con modelos proporcionales de Cox, con ajuste según diversas variables de confusión, se calcularon los HR, con intervalos de confianza del 95% (IC 95%).

Resultados

El 37.3% de la cohorte del FIELD fue de sexo femenino. Respecto de los hombres, las mujeres fueron más jóvenes y, con mayor frecuencia, presentaron hipertensión arterial y obesidad. En cambio, el tabaquismo y los antecedentes cardiovasculares fueron menos comunes en las mujeres.

Las mujeres presentaron niveles plasmáticos más bajos de creatinina y homocisteína e índices más bajos de excreción urinaria de albúmina. Los niveles de colesterol total, HDLc, colesterol asociado con lipoproteínas de baja densidad (LDLc) y colesterol no asociado con lipoproteínas de alta densidad (no-HDLc) fueron más altos en las mujeres. La dislipidemia fue más frecuente en las mujeres, quienes presentaron también concentraciones más altas de Apo A-I y de Apo B. La terapia con antagonistas del calcio, diuréticos, bloqueantes de los receptores II de angiotensina y metformina (como monoterapia o en combinación con otros agentes hipoglucemiantes) fue más común en las mujeres; por el contrario, el uso de agentes antitrombóticos, incluida la aspirina, y de sulfonilureas fue menos habitual en las mujeres. Hacia el final del estudio, los índices de interrupción prematura del tratamiento con fenofibrato fueron similares en las mujeres (19.8%) y los hombres (19.3%); éstos fueron semejantes a los que se registraron en los grupos placebo. El comienzo de tratamiento con otros fármacos hipolipemiantes, especialmente estatinas, fue menos frecuente entre las mujeres tratadas con fenofibrato, respecto de los hombres (16.3% frente al 21%; $p < 0.001$). Por el contrario, los índices de inicio fueron semejantes en los pacientes de ambos sexos, asignados a placebo.

El tratamiento con fenofibrato se asoció con una reducción significativa de los valores de colesterol total, LDLc y triglicéridos en los pacientes de ambos sexos ($p < 0.001$). En comparación con el placebo, las disminuciones en la concentración de colesterol total y LDLc fueron más importantes en las mujeres ($p < 0.001$ en todos los casos). Al cuarto mes, el tratamiento con fenofibrato se asoció con incrementos de los niveles del HDLc, en comparación con el placebo, en hombres y mujeres (4.8% y 5.7%, respectivamente); las diferencias, en relación con el placebo, se atenuaron en el transcurso del tiempo.

Al cuarto mes de terapia también se comprobó una reducción 11% mayor de los niveles de triglicéridos en las mujeres (30.5%, en comparación con una disminución del 27.4% en los hombres; $p = 0.01$). Sin embargo, en el transcurso de los 5 años del estudio, los efectos del tratamiento sobre los triglicéridos fueron semejantes en hombres y mujeres. Hacia el final del protocolo, el fenofibrato redujo en casi un 50% el porcentaje de pacientes con dislipidemia: del

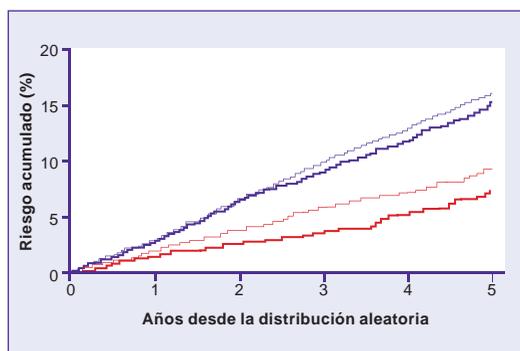


Figura 1. Índices acumulados de eventos cardiovasculares en pacientes asignados a fenofibrato y placebo. El tratamiento con fenofibrato, respecto de placebo, redujo la incidencia de eventos cardiovasculares totales (HR: 0.89; IC 95%: 0.80 a 0.99; $p = 0.035$). Para las mujeres, el HR fue de 0.80 (IC 95%: 0.64 a 0.99; $p = 0.04$); para los hombres, el HR fue de 0.92 (IC 95%: 0.81 a 1.05; $p = 0.2$; p para la interacción = 0.3); los valores de p fueron sin ajuste según múltiples comparaciones. Línea rojo más claro, mujeres, placebo; rojo más oscuro, mujeres, fenofibrato; azul más claro, hombres, placebo; azul más oscuro, hombres, fenofibrato.

42.7% al 23.9% entre las mujeres ($p < 0.001$) y del 34% al 20.2% en los hombres ($p < 0.001$); la disminución, sin embargo, fue sustancialmente más pronunciada en las mujeres ($p = 0.04$).

Las diferencias entre los grupos de tratamiento en los niveles de colesterol total y de LDLc, en ambos sexos, se atenuaron con el tiempo; no obstante, en los pacientes que no iniciaron la terapia con estatinas, el efecto del fenofibrato se mantuvo. Nuevamente, la reducción de los valores de LDLc, en relación con el tratamiento con fenofibrato, fue más importante entre las mujeres que en los hombres, en todos los momentos de valoración: 18.1% y 10.8%, respectivamente, a los 4 meses, y 20.1% y 11.2%, en el mismo orden, al final del estudio ($p < 0.001$ en todos los casos). El inicio de la terapia con estatinas y las diferencias en el peso corporal no explicaron las reducciones más importantes del LDLc en las mujeres. El comienzo del tratamiento con metformina o insulina no afectó los efectos del tratamiento con fenofibrato sobre los lípidos; a pesar del escaso número de mujeres tratadas con estrógenos, éstos no parecieron afectar la eficacia del fenofibrato.

El criterio principal del FIELD (IAM no fatal más mortalidad por enfermedad coronaria) no disminuyó en forma significativa con el tratamiento con fenofibrato (HR: 0.89; IC 95%: 0.75 a 1.05; $p = 0.16$). Sin embargo, el fenofibrato redujo considerablemente la incidencia de eventos cardiovasculares (parámetro especificado de antemano para los análisis por subgrupos) en un 11% (20% en las mujeres y 8% [efecto no significativo] en los hombres). No obstante, los efectos específicos por sexo no difirieron en

forma significativa (Figura 1).

Respecto del placebo, las mujeres asignadas a fenofibrato presentaron índices más bajos de IAM no fatal y de procedimientos de revascularización; sin embargo, ninguna de las diferencias fue significativa. En cambio, las reducciones respectivas del 22% y 18%, registradas en los varones, fueron significativas. Los beneficios relativos asociados con el fenofibrato, en las mujeres en comparación con los hombres, no difirieron significativamente para ninguna de las evoluciones cardiovasculares, por separado o en conjunto (valores de p para la heterogeneidad > 0.1).

En los participantes sin antecedentes de eventos cardiovasculares, el tratamiento con fenofibrato redujo los índices de eventos cardiovasculares totales en un 26% ($p = 0.04$) en las mujeres y en un 16% ($p = 0.04$) en los hombres (p para la interacción por sexo = 0.45). La incidencia de IAM no fatal se redujo en un 41% en las mujeres ($p = 0.05$) y en un 29% en los hombres ($p = 0.04$; p para la interacción = 0.54). El fenofibrato disminuyó el riesgo de eventos coronarios en un 41% ($p = 0.02$) en las mujeres y en un 17% ($p = 0.17$) en los hombres, como también la necesidad de revascularización en un 31% ($p = 0.06$) y 27% ($p = 0.002$), respectivamente. Las interacciones entre el sexo y la terapia no fueron significativas en ningún caso, tampoco al considerar la presencia de dislipidemia.

En los modelos con ajuste según el uso de estatinas y las variables basales, el tratamiento con fenofibrato redujo el riesgo de eventos cardiovasculares totales en un 17%, 30% en las mujeres y en forma no significativa en los hombres (13%), sin indicios de interacción según el sexo ($p = 0.17$). Se registró una reducción no significativa del riesgo de IAM no fatal entre las mujeres (35%); la disminución del 28% en los hombres fue significativa. Los índices de revascularización se redujeron en un 34% en las mujeres y en un 27% en los hombres.

En los pacientes de ambos sexos, el tratamiento con fenofibrato no aumentó el riesgo de neoplasias; tampoco se vinculó con mayor riesgo de rabdomiólisis, independientemente del inicio del tratamiento con estatinas. El leve exceso de riesgo de pancreatitis y embolismo pulmonar, en asociación con el uso de fenofibrato, no difirió en relación con el sexo.

Discusión

En función de los resultados del estudio ACCORD *Lipid*, la *Food and Drug Administration* de los Estados Unidos replanteó la seguridad del fenofi-

brato en las mujeres diabéticas. Sin embargo, los resultados del presente estudio indican que el fenofibrato es seguro en las pacientes con diabetes tipo 2. Si bien el criterio principal de valoración, de IAM no fatal más mortalidad por enfermedad coronaria, no disminuyó significativamente con el tratamiento con fenofibrato, la incidencia total de eventos cardiovasculares se redujo, en forma similar, en hombres y mujeres; para algunos de ellos, incluso, el beneficio fue mayor en las mujeres. Asimismo, en estas últimas se comprobaron mejoras más importantes de los lípidos y la Apo B. Las diferencias en los niveles de LDLc siempre fueron más pronunciadas en las mujeres, especialmente en las que no utilizaron estatinas; las diferencias no fueron atribuibles a las características basales. Los resultados fueron esencialmente los mismos en los modelos con ajuste según el uso de estatinas y metformina.

Los autores recuerdan que en el ACCORD *Lipid*, el 31% de la cohorte fue de sexo femenino (n = 1 694). En ese estudio, el criterio principal de valoración (mortalidad por causas cardiovasculares o IAM no fatal o ACV no fatal) fue menos frecuente en los hombres tratados con fenofibrato más simvastatina (11.2%), en comparación con los pacientes que sólo recibieron simvastatina (13.3%). En cambio, entre las mujeres tratadas con ambos fármacos se comprobó un aumento no significativo de este parámetro (9.1%, respecto de 6.6%); la diferencia entre los sexos fue significativa ($p = 0.01$ para la

interacción). No obstante, las discrepancias no fueron manifiestas en los participantes con dislipidemia, en quienes los beneficios cardiovasculares fueron más importantes. Asimismo, en el FIELD se comprobaron ventajas igualmente relevantes en hombres y mujeres con diabetes y dislipidemia.

Conclusiones

Según los hallazgos del FIELD, el fenofibrato se asocia con mejoras significativas de los niveles de lipoproteínas, tanto en los hombres como en las mujeres; sin embargo, los beneficios fueron más pronunciados en las mujeres. En los análisis por sexo, éstas no tuvieron una evolución más desfavorable respecto de los hombres, en términos de los parámetros evolutivos cardiovasculares. Por el contrario, para algunos eventos, las ventajas fueron mayores en las mujeres y, más aún, en aquellas con dislipidemia.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2014
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/143836

Fuente: Clinical

Pharmacokinetics 53(2):

155-164, Feb 2014

Autores: Karaźniewicz-Lada

M, Danielak D, Glówka F y colaboradores

Institución: Poznan

University of Medical

Sciences, Poznan, Polonia

Traducción textual:

Farmacocinética Clínica

del Clopidogrel y sus

Metabolitos en Pacientes

con Enfermedades

Cardiovasculares

Título: Clinical

Pharmacokinetics of

Clopidogrel and its

Metabolites in Patients with

Cardiovascular Diseases

Análisis Farmacocinético del Clopidogrel y sus Metabolitos en la Enfermedad Cardiovascular

En pacientes con enfermedades cardiovasculares que reciben dosis convencionales de clopidogrel, los niveles plasmáticos de los metabolitos activos y la agregación plaquetaria inducida por adenosín difosfato permiten predecir la respuesta al tratamiento antiagregante.

Introducción

El clopidogrel, un agente antiagregante plaquetario de segunda generación, ha demostrado resultados satisfactorios en términos de prevención de eventos isquémicos, por lo que su uso está ampliamente difundido. A pesar de ello, varias publicaciones han documentado que entre el 5% y el 40% de los pacientes que reciben dosis convencionales de clopidogrel presentan una respuesta inadecuada al tratamiento. Si bien las causas de este fenómeno no han sido aclaradas, se ha sugerido que puede ocurrir por alteraciones en la absorción o en el metabolismo del fármaco (por ejemplo, por polimorfismos genéticos de ciertos transportadores o enzimas).

Para ejercer su acción, el clopidogrel requiere un complejo proceso de activación en el hígado. Hasta el 85% de la droga absorbida se transforma enzimáticamente en un ácido carboxílico derivado del clopidogrel (CLPM), que es el principal metabolito circulante en sangre, pero que carece de actividad biológica. El 15% restante ingresa al sistema enzimático citocromo P450 (CYP), principalmente a las isoenzimas CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 y CYP3A4, y se convierte en un metabolito tiol (CTM), responsable del efecto antiagregante. El CTM inhibe la agregación plaquetaria inducida por adenosín difosfato (ADP) en forma selectiva e irreversible, por medio del bloqueo de la unión del

ADP al receptor P2Y12 localizado en la superficie plaquetaria. En algunos pacientes se han descrito las variantes polimórficas *2 y *3 del CYP2C19, responsables de la menor exposición al CTM, con la consecuente disminución del efecto antiagregante. El CTM es un compuesto quiral que puede existir como cuatro isómeros (H1 a H4), de los cuales únicamente los isómeros H3 (inactivo) y H4 (activo) alcanzan niveles detectables en sangre.

Una cantidad reducida de investigaciones previas han hecho referencia a la farmacocinética del clopidogrel, pero la mayoría de ellas abarcó sujetos sanos y se centró en el clopidogrel en forma aislada, o bien en alguno de sus dos metabolitos principales. Los parámetros específicos que caracterizan al CTM se calcularon sobre la mezcla de isómeros de este metabolito. Como el isómero H4 es el único que tiene relevancia clínica, este enfoque puede sobreestimar la exposición al metabolito activo del clopidogrel. Los autores plantearon la necesidad de contar con un análisis farmacocinético del clopidogrel y sus metabolitos en pacientes bajo tratamiento antiagregante, debido a que la respuesta a este último puede verse afectada por ciertas comorbilidades (por ejemplo, diabetes mellitus, enfermedad renal crónica u obesidad) y por determinados fármacos administrados en forma conjunta (por ejemplo, inhibidores de la bomba de protones).

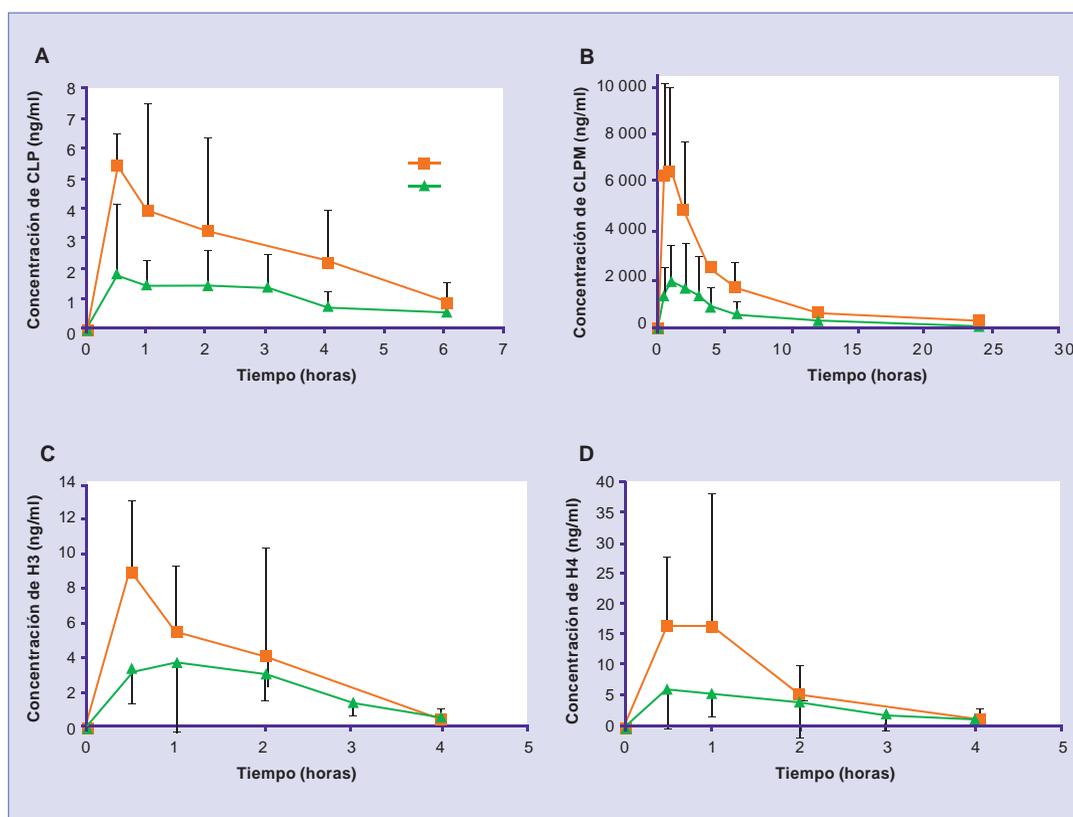


Figura 1. Media de las concentraciones plasmáticas (a) del clopidogrel (CLP), (b) del ácido carboxílico derivado del clopidogrel (CLPM), (c) del isómero H3 del metabolito tiol (CTM) y (d) del isómero H4 del CTM luego de la administración de 75 y 300 mg de clopidogrel.

El objetivo de este estudio fue investigar la farmacocinética del clopidogrel y sus metabolitos –el CLPM y los isómeros H3 y H4 del CTM– en pacientes tratados con diferentes dosis de clopidogrel, con el propósito de medir su efecto farmacodinámico y hacer una estimación de la correlación entre ambos aspectos farmacológicos.

Materiales y métodos

El estudio incluyó individuos caucásicos, provenientes del centro de Polonia, los cuales tenían planificado realizarse una angiografía coronaria electiva, intervención coronaria percutánea, colocación de prótesis endovascular en la arteria carótida o cirugía vascular periférica. Los participantes recibieron clopidogrel por vía oral en ayunas, en una dosis de carga de 300 mg por única vez ($n = 17$), o bien en dosis de mantenimiento de 75 mg durante los 7 días previos al procedimiento ($n = 45$). Los criterios de exclusión fueron: infarto agudo de miocardio, tumores malignos, tratamiento con anticoagulantes orales de tipo cumarínicos, inhibidores de la glicoproteína IIb/IIIa u otros antiagregantes

plaquetarios (con excepción de aspirina), recuento de plaquetas menor de $100\,000/\mu\text{l}$, disfunción hepática en curso o deterioro de la función renal (niveles de creatinina sérica mayores de 2 mg/dl).

Las muestras de sangre para las pruebas de laboratorio fueron extraídas antes de la administración de clopidogrel y después de ésta, a intervalos regulares. El CTM, un compuesto de alta labilidad, se estabilizó con el agregado de 2-bromo-3'-metoxiacetofenona (MPB).

En las muestras estabilizadas con MPB (obtenidas de 3 pacientes tratados con 300 mg de clopidogrel y de 41 sujetos tratados con 75 mg), se midieron las concentraciones del fármaco, de CLPM y de los isómeros H3 y H4 del CTM con cromatografía líquida de alta resolución con espectrometría de masas en tándem (HPLC-MS, por sus siglas en inglés). El método fue lineal en los intervalos de 0.25 a 5.00 ng/ml para el clopidogrel, de 0.25 a 50 ng/ml para los isómeros H3 y H4 y de 50 a 10 000 ng/ml para el CLPM. Los límites inferiores de cuantificación (LLOQ, por sus siglas en inglés) fueron de 0.25 ng/ml para el clopidogrel y los isómeros H3 y H4 y de

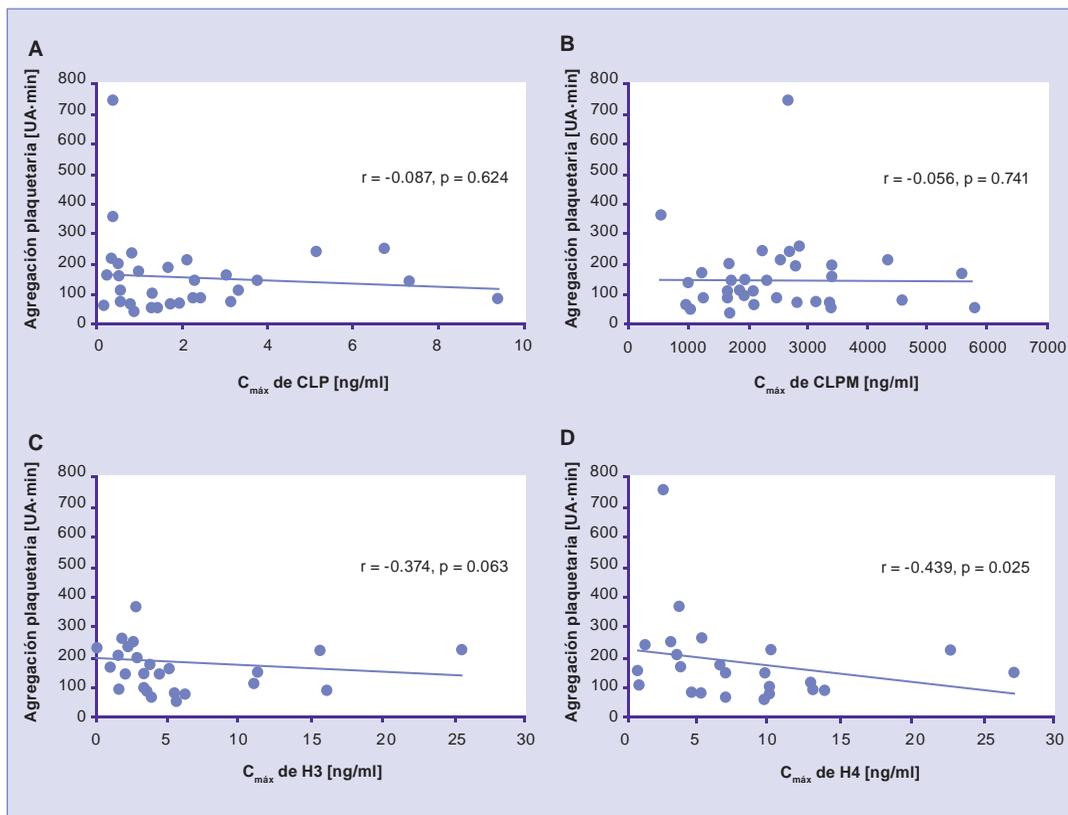


Figura 2. Correlación entre la agregación plaquetaria y la concentración plasmática máxima ($C_{máx}$) (a) del clopidogrel (CLP), (b) del ácido carboxílico derivado del clopidogrel (CLPM), (c) del isómero H3 del metabolito tiol (CTM) y (d) del isómero H4 del CTM en pacientes que recibieron 75 mg de clopidogrel. Las líneas continuas representan la regresión lineal ajustada para los datos. UA, unidades arbitrarias.

50 ng/ml para el CLPM. En las muestras no estabilizadas con MPB (obtenidas de 14 pacientes tratados con 300 mg de clopidogrel y de 4 sujetos tratados con 75 mg), se midieron solamente las concentraciones de CLPM con electroforesis capilar de alta resolución con detección de diodos. El método fue lineal en el intervalo de 0.5 a 10 ng/ml para el clopidogrel y de 0.25 a 20 ng/ml para el CLPM.

Con respecto al análisis farmacodinámico, la agregación plaquetaria inducida por ADP en sangre total se evaluó en 38 participantes que recibieron 75 mg de clopidogrel utilizando un agregómetro de impedancia. Este parámetro se cuantificó como unidades arbitrarias (UA) y como el área bajo la curva de las UA (UA · min). De acuerdo con un consenso reciente, un valor de corte de 468 UA · min debe ser considerado como umbral de mayor riesgo de eventos trombóticos durante el tratamiento con clopidogrel.

Los parámetros farmacocinéticos se calcularon a partir de las concentraciones plasmáticas de clopidogrel, de CLPM y de los isómeros H3

y H4 aplicando la técnica no compartimental. El área total bajo la curva de concentración-tiempo (ABC_t) se obtuvo por medio de la regla trapezoidal con extrapolación desde el tiempo cero hasta el infinito (ABC_∞) utilizando la fórmula C_{last}/k_{el} , donde C_{last} es la última concentración medible y k_{el} es la constante de la tasa de eliminación. La vida media de eliminación ($t_{1/2}$) se estimó a partir de la fórmula $\ln 2/k_{el}$. La concentración plasmática máxima ($C_{máx}$) y el tiempo hasta alcanzar la $C_{máx}$ ($t_{máx}$) se dedujeron de las concentraciones plasmáticas observadas. Se calculó la depuración del fármaco en plasma (CL/F) dividiendo la dosis (D) de cada enantiómero por el ABC_∞ y se hizo una estimación del volumen de distribución (V_d/F) a partir de la fórmula $D/k_{el} \times ABC_\infty$.

El coeficiente de variación (CV%) se calculó con la fórmula media/desviación estándar (DE) $\times 100$. La normalidad se estimó con la prueba de Shapiro-Wilk. Las diferencias entre las variables de distribución normal se determinaron con la prueba de la *t* de Student; en el resto de los casos se aplicó la prueba de

Mann-Whitney. Las correlaciones entre los parámetros se obtuvieron con el coeficiente de correlación de Spearman para todos los valores de distribución no normal. Un valor de p menor de 0.05 fue considerado significativo desde el punto de vista estadístico.

Resultados

No se observaron diferencias estadísticamente relevantes en la edad, el peso y el índice de masa corporal entre los grupos de pacientes.

El clopidogrel se absorbió rápidamente en el tracto gastrointestinal después de administrar dosis de 75 y 300 mg, con valores de $C_{máx}$ de 2 y 4.5 ng/ml y de $t_{máx}$ de 1.4 y 1.2 horas, respectivamente. Las bajas concentraciones plasmáticas del fármaco se debieron a su rápido metabolismo. El CLPM alcanzó una $C_{máx}$ mil veces mayor que la de la droga madre, en tanto que el CTM se cuantificó en plasma como isómeros H3 y H4, con perfiles farmacocinéticos similares. Las concentraciones plasmáticas del isómero H4 luego de la administración de 75 mg de clopidogrel superaron ligeramente a las del isómero H3, mientras que con una dosis de 300 mg fueron dos veces mayores. Sin embargo, los resultados estuvieron sesgados por el número reducido de pacientes tratados con 300 mg de clopidogrel. En la mayoría de los pacientes, los niveles de los isómeros H3 y H4 no fueron cuantificables a las 6 horas de la administración de clopidogrel. El CLPM presentó la tasa de eliminación más lenta, con una $t_{1/2}$ de aproximadamente 7 horas.

El análisis estadístico reveló que los niveles de clopidogrel a las una a 6 horas, del isómero H3 a las una a 3 horas, del isómero H4 a los 30 minutos a 2 horas y del CLPM a las una a 24 horas se correlacionaron de forma significativa con sus valores de $C_{máx}$, ABC_t y ABC_{∞} . Esta correlación también se observó entre el ABC_t del isómero H4 y la $C_{máx}$ ($r = 0.466$, $p = 0.019$) y el ABC_t ($r = 0.434$, $p = 0.049$) del fármaco original. Las diferencias que se hallaron entre los parámetros farmacocinéticos de los isómeros H3 y H4 calculados después de administrar 75 mg clopidogrel no fueron relevantes. Los investigadores no observaron una influencia significativa de factores como la edad, el antecedente de diabetes mellitus o el tratamiento concomitante con inhibidores del CYP2C19 (principalmente, omeprazol y pantoprazol) sobre la exposición a los isómeros H3 y H4.

La agregación plaquetaria en pacientes tratados con 75 mg de clopidogrel varió entre 37 y

747 UA · min (media \pm DE: 166 ± 146 UA · min, mediana 141 UA · min). Sólo 2 participantes presentaron valores mayores de 468 UA · min, lo cual se catalogó como falta de respuesta al tratamiento, en tanto que otros 14 tuvieron una agregación plaquetaria disminuida, con valores menores de 100 UA · min. Inicialmente, no se manifestó una correlación entre la agregación plaquetaria y los parámetros farmacocinéticos, tales como la $C_{máx}$ y el ABC_t del clopidogrel y sus metabolitos, pero un paciente con agregación plaquetaria elevada (637 UA · min) tuvo concentraciones del isómero H4 altas ($C_{máx}$ 23.3 ng/ml). Después de excluir a ese paciente del estudio, el análisis estadístico mostró que la agregación plaquetaria inducida por ADP se asoció fuertemente con la $C_{máx}$ del isómero H4 ($r = -0.439$, $p = 0.025$). Asimismo, se observó una tendencia hacia la correlación entre la agregación plaquetaria y la $C_{máx}$ del isómero H3 ($r = -0.374$, $p = 0.063$).

Discusión y conclusiones

Los autores afirman que la aplicación de un método preciso, validado y selectivo como el HPLC-MS en este estudio permitió evaluar la farmacocinética del clopidogrel y sus principales metabolitos, el CPLM y los isómeros H3 y H4 del CTM. Este método tuvo un LLOQ para los dos isómeros del CTM más aceptable que el de otros estudios (0.25 ng/ml frente a 0.5 ng/ml). Por otra parte, la mayoría de los ensayos que utilizaron el HPLC-MS no distinguieron entre ambos isómeros, por lo que pudo haberse sobrestimado la exposición al metabolito activo. Según su opinión, la información disponible al respecto es escasa y proviene principalmente de investigaciones en voluntarios sanos. Varios informes en la bibliografía han demostrado que el origen étnico de los sujetos influye sobre la farmacocinética de la droga original, con valores de $C_{máx}$ entre 0.9 y 4.4 ng/ml después de administrar 75 mg de clopidogrel, pero la $C_{máx}$ de 2 ng/ml obtenida en este estudio con la misma dosis es similar a los valores publicados por otros investigadores. Este hallazgo puede explicarse por la variabilidad en las frecuencias de las variantes alélicas de CYP2C19 que se encontraron en diferentes grupos étnicos, lo cual puede afectar el metabolismo del clopidogrel. En pacientes con enfermedad cardiovascular, la farmacocinética del clopidogrel puede ser diferente a la de los sujetos sanos, según concluye este estudio, en el que los valores de $C_{máx}$ de los isómeros H3 y H4

fueron de 5.29 y 7.13 ng/ml, respectivamente, inferiores a los valores informados en voluntarios sanos. Los investigadores atribuyen esta diferencia a la alteración del flujo de sangre hacia los tejidos que caracteriza a los trastornos cardiovasculares, que interfiere en la absorción y el metabolismo de la droga a nivel hepático. A diferencia de ciertas publicaciones que señalan que la edad avanzada o la diabetes mellitus pueden predecir una menor respuesta al tratamiento con clopidogrel e influir sobre la exposición sistémica a los isómeros del CTM, en este estudio ninguno de estos factores se asoció significativamente con la $C_{m\acute{a}x}$ o el ABC_t de los isómeros H3 y H4.

A partir de lo expuesto, se deduce que la farmacocinética del clopidogrel y del CTM es altamente variable, con un CV entre 50% y 80% de acuerdo con algunos informes. La variabilidad interindividual fue más pronunciada en los pacientes estudiados (CV mayor del 100%) y requiere, a criterio de los autores, investigar polimorfismos genéticos de las isoenzimas CYP, entre otros factores. La identificación de los factores que influyen en las respuestas farmacocinéticas y farmacodinámicas puede ser difícil porque no se ha aclarado si estos factores explican totalmente la variabilidad de la respuesta al tratamiento con clopidogrel.

En este estudio, se observó una variabilidad en la farmacodinamia del clopidogrel, medida por la agregación plaquetaria inducida por ADP, que se asoció con las concentraciones plasmáticas de los isómeros del CTM. La notable correlación entre la $C_{m\acute{a}x}$ del isómero H4 y la agregación plaquetaria indica la utilidad de ambos factores para predecir la respuesta al tratamiento con clopidogrel, de tal manera que una alta agregación plaquetaria junto con bajas concentraciones plasmáticas del isómero H4 sugiere una respuesta terapéutica desfavorable que puede tener consecuencias graves. Algunos estudios han demostrado que el con-

trol de la función plaquetaria puede aplicarse en pacientes con disminución en el metabolismo del clopidogrel. Estos pacientes pueden ser pesquisados por estudios genéticos como portadores de alelos CYP2C19*2.

Los investigadores consideran que el análisis farmacocinético del clopidogrel y sus metabolitos, especialmente el isómero H4, puede ser una herramienta útil para identificar individuos en riesgo de hiperreactividad plaquetaria durante el tratamiento. El control rutinario de la agregación plaquetaria y de los niveles plasmáticos del isómero H4 puede mejorar los resultados clínicos en sujetos que padecen trastornos cardiovasculares.

Concluyen que éste es el primer estudio que trató la farmacocinética del clopidogrel y sus principales metabolitos en pacientes con enfermedades cardiovasculares. Los hallazgos confirmaron que los datos farmacocinéticos obtenidos en voluntarios sanos no son suficientes para predecir el efecto terapéutico del clopidogrel en condiciones clínicas. La $C_{m\acute{a}x}$ del isómero H4 y la agregación plaquetaria pueden servir como indicadores de la respuesta al tratamiento antiagregante. Las diferencias que se encontraron en los parámetros farmacocinéticos del clopidogrel y sus metabolitos en los grupos estudiados sugieren que se necesitan otros estudios de variabilidad interindividual.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2014
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/143313

Fuente: Obstetrical & Gynecological Survey 69(8):477-489, Ago 2014
Autores: Stine JE, Bae-Jump V
Institución: University of North Carolina at Chapel Hill, Chapel Hill, EE.UU.
Traducción textual: Metformina y Cáncer Ginecológico
Título: Metformin and Gynecologic Cancers

Efectos Favorables de la Metformina en Pacientes Oncológicos

La metformina es una droga empleada para el tratamiento de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y poliquistosis ovárica, entre otras indicaciones. Su administración parece mejorar el pronóstico de las pacientes con cáncer ginecológico.

Introducción y objetivos

La obesidad y el sobrepeso son cuadros epidémicos que afectan la regulación de la glucosa y generan resistencia a la insulina, con el consiguiente aumento del riesgo de diabetes tipo 2. A su vez, parece existir una asociación entre la obesidad y diferentes tipos de cáncer. Los mecanismos implicados en dicha correlación propuestos hasta el momento son variados. Por ejemplo, la hiperglucemia y la hiperinsulinemia generadas por el consumo excesivo de alimentos generan un entorno nutritivo y abundante en factores de crecimiento para las células cancerosas. Esto favorece la iniciación y el crecimiento del tumor. Además, la obesidad se asoció con inflamación crónica e inmunosupresión, cuadros que favorecen la aparición de cáncer. Otro mecanismo posible es el aumento de la disponibilidad de estrógenos en mujeres obesas, con la consiguiente estimulación del crecimiento tumoral.

La metformina es un antihiperglucemiante empleado para el tratamiento de primera línea de los pacientes con diabetes tipo 2. Este fármaco también se utiliza en mujeres con poliquistosis ovárica que presentan trastornos menstruales e infertilidad y es de utilidad para la prevención de la diabetes en presencia de obesidad y síndrome metabólico. Según lo informado en estudios epidemiológicos, este fármaco disminuye el riesgo de cáncer y mejora los resultados del tratamiento oncológico en pacientes diabéticos.

La presente investigación se llevó a cabo con el objetivo de evaluar los mecanismos biológicos implicados en los efectos antitumorígenicos de la metformina.

Efectos antitumorígenicos de la metformina

Los efectos anticancerosos de la metformina sobre el crecimiento tumoral serían directos e indirectos. Hasta el momento no queda claro cuál es la importancia relativa de dichas consecuencias. Los efectos indirectos de la metformina parecen vincularse con la inhibición de la gluconeogénesis hepática y la consiguiente reducción de la estimulación de la proliferación tumoral generada por los factores de crecimiento. Los efectos directos o celulares de la metformina estarían mediados por la disminución de la producción de adenosín trifosfato (ATP) a nivel mitocondrial y el aumento consecuente del estrés energético. Esto parece generar la muerte de las células tumorales. La metformina también inhibe la vía de la diana de rapamicina en células de mamíferos (mTOR) mediante mecanismos independientes de la proteína quinaasa activada por adenosín monofosfato (AMPK). No obstante, luego de la exposición a la metformina también se observa la activación de la AMPK. Dicho efecto resulta en la regulación de múltiples vías de señalización que controlan la proliferación celular, incluida la inhibición de la vía mTOR.

Tanto la hiperinsulinemia como los niveles del factor de crecimiento 1 similar a la insulina (IGF-1) y de su receptor (IGF-1R) son importantes para la generación y la progresión de los tumores endometriales y ováricos. Además, la señalización generada por el IGF-1R resulta en la activación de la vía PI3K/Akt/mTOR. La alteración de la vía mTOR se relaciona con la carcinogénesis endometrial. También son comunes las mutaciones y amplificaciones de la subunidad

catalítica de la PI3K, la PIK3CA, lo cual resulta en la hiperactivación de la vía mTOR. Asimismo, el cáncer de ovario se asoció con la mutación, la amplificación o la expresión aberrante de componentes de la vía mTOR, como Akt, PI3K y PTEN. Puede concluirse que la hiperactivación de la vía mTOR es frecuente en presencia de cáncer de ovario o endometrio. Esto puede favorecer los efectos antitumorígenicos de la metformina.

Estudios clínicos sobre la metformina, el cáncer de endometrio y el cáncer de ovario

De acuerdo con la información disponible, la metformina disminuye el crecimiento celular y tumoral en presencia de diferentes tipos de cáncer, incluidos el de endometrio y ovario. También se halló que la acción de la droga, mediada por la activación de la AMPK, disminuye el crecimiento de las células cancerosas endometriales al inhibir la vía mTOR. Asimismo, la combinación de metformina con paclitaxel o cisplatino resultó en un efecto sinérgico antiproliferativo sobre las células cancerosas endometriales. En mujeres con poliquistosis ovárica, el tratamiento con metformina durante 6 meses se asoció con una disminución de la invasión del endometrio por parte de las células cancerosas.

Los estudios disponibles sobre el efecto de la metformina en presencia de cáncer de ovario indicaron una inhibición de la proliferación, la migración, la angiogénesis, la invasión y la adhesión celular. Los efectos del fármaco tuvieron lugar tanto en presencia como en ausencia de resistencia al cisplatino. Además, la administración de metformina combinada con carboplatino y cisplatino ejerció un efecto sinérgico sobre las células cancerosas de origen ovárico. La metformina también inhibió las células madre vinculadas con el cáncer de ovario. Se sugiere que la eficacia antitumorígenica de la metformina depende de la composición metabólica del hospedero. En este sentido, la droga parece más eficaz en presencia de obesidad y resistencia a la insulina.

Cuestiones epidemiológicas Cáncer de endometrio

El cáncer de endometrio es el tipo de cáncer más común del tracto genital femenino. Su frecuencia es creciente debido al envejecimiento de la población y a cuestiones vinculadas con la dieta y con aspectos endocrinos como la obesidad. De hecho, la obesidad, la diabetes y

la resistencia a la insulina son factores de riesgo para la aparición de cáncer de endometrio. Además, la obesidad aumenta el riesgo de mortalidad en presencia de cáncer de endometrio. La mayoría de las pacientes presentan carcinoma endometrial tipo I. Este tipo de carcinoma es endometriode, se asocia con obesidad e hiperestrogenemia, se observa principalmente en mujeres caucásicas y jóvenes y tiene un pronóstico favorable. En cambio, el carcinoma endometrial tipo II es más grave, se manifiesta en mujeres posmenopáusicas y en un porcentaje mayor de afroamericanas y tiene un pronóstico desfavorable. Tanto la obesidad como la diabetes son factores de riesgo de cáncer de endometrio tipo I y tipo II.

Según la información disponible, las mujeres diabéticas con carcinoma de endometrio que reciben tratamiento con metformina tienen un riesgo considerablemente menor de fallecer en comparación con las mujeres que no reciben dicho fármaco. Este hallazgo coincide con lo informado en otros estudios. Es posible que la metformina sea de utilidad para disminuir la mortalidad en general, en tanto que su efecto específico sobre la mortalidad vinculada con el cáncer aún no queda claro. La información sobre la asociación entre el tratamiento con metformina y el riesgo de cáncer de endometrio no arrojó resultados promisorios. Puede concluirse que la metformina sería una droga promisoriosa para la prevención del carcinoma de endometrio, dado que la enfermedad se vincula con índices elevados de obesidad y diabetes. Es necesario contar con estudios adicionales que permitan definir el papel de este fármaco con mayor precisión.

Cáncer de ovario

El carcinoma epitelial de ovario es uno de los tipos de cáncer más agresivos y se asocia con una supervivencia del 30% al 40% luego de 5 años de seguimiento. De acuerdo con los datos disponibles, la obesidad es un factor de riesgo significativo para la aparición de cáncer de ovario. Además, afecta el pronóstico en forma negativa y aumenta el riesgo de muerte. En estudios recientes se informó que la metformina disminuye el riesgo de cáncer de ovario y mejora el pronóstico de la enfermedad en pacientes diabéticas. Los beneficios de la droga tuvieron lugar aun al considerar el estadio, el grado y la histología tumorales, así como la quimioterapia administrada, el índice de masa corporal y la citorreducción quirúrgica.

Tabla 1. Empleo de metformina y evolución de las pacientes con carcinoma de endometrio y ovario

Autor - Año	Tipo de estudio	Tipo de tumor	Cantidad de pacientes - Base de datos	Resultados
Bodmer y col., 2011	Casos y controles	Ovárico	1 611 (85 pacientes diabéticas y 480 controles): GPRD, 1995-2009	El tratamiento con metformina disminuyó el riesgo de cáncer (OR: 0.61; IC 95%: 0.30 a 1.25). La insulina aumentó el riesgo a largo plazo.
Romero y col., 2012	Retrospectivo de cohortes	Ovárico	341 (44 pacientes diabéticas): base de datos de una institución, 1992-2010	La SLP mejoró en mayor medida en pacientes con diabetes tipo 2 tratados con metformina (51%) en comparación con lo observado en ausencia de diabetes (23%) y en pacientes diabéticas no tratadas con metformina (8%); p = 0.03. La SG mejoró un 63%, 37% y 23%, respectivamente, p = 0.03.
Kumar y col., 2013	Retrospectivo de cohortes	Ovárico	239 (61 pacientes diabéticas): base de datos de una institución, 1995-2010	El uso de metformina se asoció con un nivel mayor de supervivencia (67% vs. 47%), p = 0.007.
Currie y col., 2012	Retrospectivo de cohortes	Ovárico y endometrial	112 408 (8 392 pacientes diabéticas): > 350 centros de atención primaria del Reino Unido, 1990-2009	Las pacientes diabéticas tratadas con metformina en el momento del diagnóstico presentaron un riesgo 50% menor de fallecer en comparación con las pacientes no tratadas con metformina (HR: 0.48; IC 95%: 0.28 a 0.81).
Becker y col., 2013	Casos y controles	Endometrial	2 554 (291 pacientes diabéticas): GPRD, 1995-2012	La metformina no se asoció con una modificación del riesgo de aparición de cáncer endometrial, tanto en el análisis principal (OR: 0.86; IC 95%: 0.63 a 1.18) como en el análisis exclusivo de las mujeres diabéticas (OR: 0.87; IC 95%: 0.63 a 1.21).
Nevadunsky y col., 2014	Retrospectivo de cohortes	Endometrial (no endometrioide)	985 (250 pacientes diabéticas): base de datos de una institución	Mejoría de la SG en pacientes diabéticas tratadas con metformina en comparación con aquellas no tratadas con metformina o no diabéticas (HR: 0.54; IC 95%: 0.30 a 0.97, p < 0.04)
Ko y col., 2014	Retrospectivo de cohortes	Endometrial	1 561 (377 pacientes diabéticas): base de datos multi-institucional, 2005-2010	La metformina mejoró la SLR y la SG en comparación con la ausencia de tratamiento. La ausencia de tratamiento se asoció con una SLR 1.8 veces inferior (IC 95%, 1.1 a 2.9; p = 0.02) y con un SG 2.3 veces inferior (IC 95%, 1.3 a 4.2; p = 0.005). La metformina no modificó el tiempo transcurrido hasta la aparición de recurrencias.

GPRD, *General Practice Research Database*; OR, *odds ratio*; IC, intervalo de confianza; HR, *hazard ratio*; SG, supervivencia general; SLP, supervivencia libre de progresión; SLR, supervivencia libre de recurrencias.

Estudios sobre el uso prequirúrgico de la metformina

El antígeno Ki-67 es una proteína nuclear implicada en el proceso de proliferación celular considerada un marcador para demostrar los efectos de las drogas en pacientes con cáncer que serán intervenidos quirúrgicamente. Los estudios sobre este tema, realizados en mujeres con cáncer de mama tratadas con metformina, arrojaron resultados heterogéneos. Mientras que en algunos trabajos se observó una disminución significativa del índice Ki-67, en otra investigación la droga no disminuyó dicho índice. Es posible que los efectos antitumorígenicos de la metformina tengan lugar a nivel sistémico y se vinculen con la mejoría del estado metabólico de las pacientes.

Hasta el momento se cuenta con diferentes estudios sobre el empleo prequirúrgico de metformina en pacientes con carcinoma de endometrio. En uno de los protocolos se incluyeron mujeres obesas con carcinoma de endometrio que serían sometidas a un procedimiento de es-

tadificación quirúrgica. El tratamiento con metformina disminuyó significativamente el nivel de Ki-67. Dicha reducción fue del 21.9% entre las mujeres que respondieron al tratamiento, es decir, que presentaron una disminución considerable del nivel del antígeno. La reducción de los valores de glucemia sólo fue significativa entre las pacientes que respondieron al tratamiento. Además, la respuesta se asoció con índices Ki-67 significativamente superiores antes de iniciar el tratamiento. En consecuencia, es posible que los tumores más sensibles a la metformina sean aquellos con un nivel de proliferación celular más elevado. A diferencia de lo antedicho, en otro ensayo de diseño similar al mencionado no se verificó una disminución del índice Ki-67 ante la administración de metformina.

Estudios clínicos sobre el tratamiento con metformina y en pacientes con cáncer

En la actualidad se realizan diferentes investigaciones sobre el empleo de metformina para el

tratamiento de pacientes oncológicos. Entre las ventajas del fármaco se destaca el bajo costo, la administración por vía oral y la escasa toxicidad. En un estudio a corto plazo se demostró que el tratamiento con metformina durante un período de un mes disminuyó la proliferación, el tamaño y la cantidad de focos de criptas aberrantes colorrectales, un marcador endoscópico de carcinoma colorrectal. También se observaron beneficios ante el tratamiento combinado con metformina y temsirolimus en presencia de tumores sólidos. En otro trabajo, la combinación de exemestano con metformina y rosiglitazona, en mujeres obesas posmenopáusicas con cáncer de mama metastásico positivo para receptores hormonales, resultó bien tolerada. Se aguarda la obtención de los resultados adicionales sobre el empleo de metformina en pacientes con carcinomas ginecológicos.

Conclusión

La información disponible sobre la utilidad de la metformina para la prevención y el tratamiento del cáncer es creciente e incluye al cáncer de ovario y de endometrio. Dada la asociación entre la obesidad, la resistencia a la insulina y el

riesgo de carcinoma de ovario y de endometrio, la metformina es un fármaco potencialmente útil, tanto en términos preventivos como terapéuticos. No obstante, es necesario contar con estudios adicionales que permitan evaluar si la utilidad de la metformina sólo tiene lugar en la población con obesidad o resistencia a la insulina. Asimismo, hasta el momento se desconoce si el efecto de la droga se asocia en mayor medida con sus acciones directas, indirectas o ambas. Finalmente, se desconoce la dosis más apropiada de metformina para el tratamiento de los pacientes con cáncer.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2014
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/143838

Fuente: BMC Cardiovascular

Disorders 14(83), Jul 2014

Autores: Du R, Cai J, Ye P y colaboradores

Institución: Chinese PLA General Hospital, Beijing, China

Traducción textual: Reducción Precoz del Contenido Lipídico de las Placas Carotídeas en la Evaluación de las Imágenes por Resonancia Magnética durante el Tratamiento con Rosuvastatina

Título: Early Decrease in Carotid Plaque Lipid Content as Assessed By Magnetic Resonance Imaging during Treatment of Rosuvastatin

La Rosuvastatina Reduce en Forma Rápida el Contenido de Lípidos de las Placas de Ateroma

La administración de dosis intermedias de rosuvastatina se vincula con una depleción rápida del contenido de lípidos de las placas de ateroma en sujetos con aterosclerosis carotídea asintomática. La estabilidad de estas lesiones se alcanza a los tres meses del inicio de la terapia.

Introducción

Aunque la aterosclerosis constituye en sí misma una afección relativamente benigna que progresa con el envejecimiento, suele complicarse con trombosis aguda, desencadenada por la ruptura o la erosión de las placas de ateroma. Esta complicación depende de la morfología y composición de las placas, así como de la inflamación. Los beneficios cardiovasculares vinculados con la administración de estatinas se atribuyen al incremento de la estabilidad de las placas, determinada por el tamaño del centro lipídico, el grosor de la cubierta fibrosa y la actividad inflamatoria.

Las imágenes por resonancia magnética (RM) de alta resolución han permitido definir con precisión la composición de las placas de ateroma; este método ha sido validado por medio del análisis histológico de las lesiones, por lo cual se postula que la RM de las carótidas representa una técnica precisa para evaluar el contenido de estas lesiones.

La administración de estatinas induce la disminución de la concentración del colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (LDLc) y del contenido de lípidos de las placas de ateroma. No obstante, no se ha definido el momento en el cual se producen estos cambios favorables en el marco de la reducción intensificada de los valores de LDLc en los seres humanos.

En el estudio prospectivo *Rosuvastatin Evaluation of Atherosclerotic Chinese Patients* (REACH) se propuso comprobar la hipótesis de que las

estatinas inducen un descenso rápido del contenido de lípidos de las placas de ateroma, cuantificado por medio de la RM.

Pacientes y métodos

El estudio REACH se llevó a cabo a lo largo de tres años en un hospital de Pekín. Participaron individuos de entre 18 y 75 años, con estenosis de la carótida del 16% al 69%, de acuerdo con los resultados de una ecografía, un espesor máximo de la pared no menor de 3 mm y con cubierta fibrosa intacta. Los pacientes debían tener niveles de LDLc comprendidos entre 100 y 250 mg/dl, con trigliceridemia inferior a 353 mg/dl. Se excluyeron los sujetos con hipertensión arterial no controlada, cardiopatía grave, enfermedad arterial periférica, disfunción renal o hepática, hiperglucemia no controlada, antecedentes de hipercolesterolemia familiar o uso de hipolipemiantes.

Se indicó a los participantes un tratamiento inicial con 10 mg/día de rosuvastatina, con ajustes mensuales potenciales de la dosis de acuerdo con las normativas locales para la prevención y la terapia de las dislipidemias. En función de esas recomendaciones, en presencia de niveles de LDLc \geq 80 mg/dl o de concentraciones de colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (HDLc) $<$ 40 mg/dl, la dosis de rosuvastatina se duplicó. En cambio, se redujo a 5 mg diarios cuando los niveles de LDLc disminuyeron por debajo de 50 mg/dl. La dosis administrada en la cuarta semana se mantuvo durante los 24 meses de seguimiento.

Se efectuaron controles en períodos predeterminados, que incluyeron la realización de RM de las carótidas al comienzo del protocolo y a los 3, 12 y 24 meses. Por medio de protocolos estandarizados se cuantificaron el área parietal, el porcentaje de volumen de la pared (PVP) y el núcleo necrótico rico en lípidos (NNRL). Esta última variable se estimó de modo automático mediante la aplicación de criterios validados por histología y en estudios previos de evaluación por RM.

Se definió como criterio principal de valoración al contenido de lípidos de las placas, estimado como el volumen absoluto del NNRL y su proporción porcentual en relación con el volumen parietal. Se consideró al PVP como un criterio secundario de valoración. Los datos obtenidos se procesaron con métodos estadísticos específicos.

Resultados

La media de edad de los 32 pacientes que completaron el protocolo fue de 61 años, con un promedio de índice de masa corporal de 24.5 kg/m². El 78% de los enfermos era de sexo masculino. La prevalencia respectiva de hipertensión arterial, diabetes, enfermedad coronaria, enfermedad cerebrovascular y tabaquismo en el grupo de estudio era de 78%, 31%, 9%, 31% y 9.4%.

La dosis promedio de rosuvastatina a partir de la cuarta semana de seguimiento era de 11 mg/día. Después de tres meses de tratamiento, los valores de LDLc se redujeron de modo significativo (47%; $p < 0.001$), con una tendencia al aumento de los de HDLc (4%; $p = 0.084$). La trigliceridemia disminuyó alrededor del 27% ($p < 0.001$). Se destaca que, en ese período, el volumen del NNRL disminuyó en niveles estadísticamente significativos; para un valor inicial de $111.5 \pm 104.2 \text{ mm}^3$, esta variable se cuantificó en $103.6 \pm 95.8 \text{ mm}^3$ a los tres meses (descenso de 7.9 mm^3 , equivalentes al 7.3%). La proporción porcentual del NNRL también disminuyó de forma significativa ($p = 0.02$).

Se agrega que el volumen del NNRL continuó descendiendo en forma moderada después de los tres meses, hasta los 12 y 24 meses. No obstante, los valores registrados al año no difirieron significativamente de los informados a los tres meses; de igual modo, no se reconocieron diferencias relevantes entre los niveles cuantificados al año y a los 24 meses. La reducción de la proporción porcentual del NNRL siguió un patrón similar.

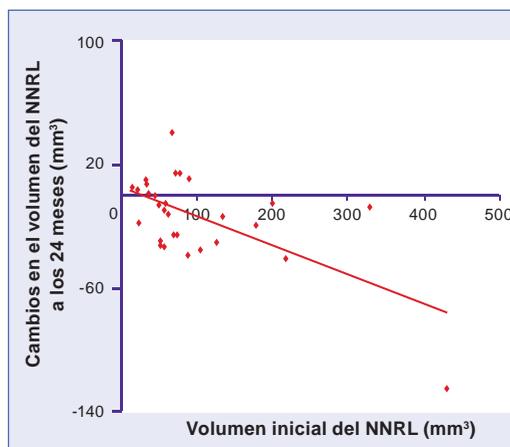


Figura 1. Asociación entre los cambios del volumen del NNRL después de 24 meses de tratamiento y su valor inicial. Mediante la prueba de correlación de Spearman, se demostró que la magnitud del descenso del NNRL se correlacionó de forma significativa con su volumen inicial ($r = -0.53$; $p = 0.002$). NNRL, núcleo necrótico rico en lípidos.

Aunque se comprobó una disminución del valor absoluto y de la proporción porcentual del NNRL en el 68.8% y el 62.5% de los participantes, en ese orden, en ninguno de los enfermos se demostró depleción completa del contenido de lípidos de la placa a lo largo de los 24 meses de seguimiento. La magnitud del descenso del volumen del NNRL se correlacionó con el volumen basal de estas lesiones ($r = -0.53$; $p = 0.002$). Durante los 24 meses de terapia con rosuvastatina, el PVP y el volumen total de la pared disminuyeron levemente, en tanto que el volumen de la luz de los vasos se incrementó de modo no significativo. No obstante, la reducción del volumen total de la pared se correlacionó de forma estadísticamente significativa con la disminución del volumen del NNRL a los tres ($r = 0.42$; $p = 0.039$), 12 ($r = 0.44$; $p = 0.027$) y 24 meses ($r = 0.45$; $p = 0.024$). La reducción del PVP a los 24 meses se correlacionó además con la atenuación del volumen del NNRL ($r = 0.40$; $p = 0.005$).

Discusión

Se reconoce que los determinantes principales de la ruptura de las placas son su composición celular y de lípidos, así como la inflamación asociada; asimismo, ciertos parámetros específicos de las placas se correlacionan con su tendencia a la desorganización, como el alto contenido en lípidos y macrófagos. Estas variables de alto riesgo constituyen potenciales objetivos terapéuticos y marcadores de la estabilidad de estas lesiones. En función de los datos disponibles, se postula que la terapia intensificada con estatinas puede asociarse con la estabilización

precoz de las placas por medio de la reducción de la inflamación arterial y la disminución de su contenido de lípidos. En el presente ensayo, las cantidades absoluta y relativa de lípidos, estimadas por medio del NNRL cuantificado por RM, disminuyó de forma acentuada después de tres meses de tratamiento con dosis moderadas de rosuvastatina, en el contexto de una reducción de los valores de LDLc del 47%. En consecuencia, los resultados del presente estudio *in vivo* parecen confirmar las conclusiones de los ensayos experimentales previos. En conjunto, la información disponible sugiere que las estatinas inducen una estabilización rápida de las placas de ateroma.

A diferencia del protocolo *Carotid Plaque Composition*, en la investigación actual no se comprobó depleción absoluta de los lípidos en las placas de ateroma en ningún enfermo. Se postula que esta diferencia es atribuible a las características basales de los participantes (pacientes de origen chino o de raza blanca) y a las discrepancias en el área de NNRL entre los sujetos de ambas poblaciones con enfermedad carotídea sintomática. La posibilidad de identificar la evolución de las placas de ateroma con un método de diagnóstico no invasivo y sin exposición a radiación

ionizante constituye una ventaja destacada de la RM, la cual, a su vez, se caracteriza por ofrecer resultados reproducibles. Se acota que, en el presente ensayo, las placas con mayor NNRL fueron las que se modificaron de forma más favorable con la terapia con rosuvastatina.

Conclusiones

La administración de dosis intermedias de rosuvastatina se vincula con una depleción rápida del contenido de lípidos de las placas de ateroma en sujetos con aterosclerosis carotídea asintomática. La estabilidad de estas lesiones se alcanza a los tres meses del inicio de la terapia.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2014
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/143840

Investigación+Documentación S.A.
Edificio Calmer, Avda. Belgrano 430
(C1092AAR).
Buenos Aires, Argentina
Tel.: +54 11 4342 4901
i+d@siicsalud.com
www.siic.info

Los textos de este fascículo han sido seleccionados de la base de datos SIIC *Data Bases* por el laboratorio Química Montpellier. Los resúmenes fueron elaborados objetivamente por el Comité de Redacción Científica de la Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC).

Los médicos redactores no emiten opiniones o comentarios sobre los artículos que escriben. Actualizaciones Científicas Montpellier Cardiometabolismo es una publicación de la editorial Investigación+Documentación S.A., registrada a su nombre.

Los conceptos expresados en los resúmenes son de exclusiva responsabilidad de los autores de los artículos fuente, no implicando en modo alguno que coincidan con las opiniones del laboratorio Química Montpellier ni de SIIC, quienes declinan toda responsabilidad por las interpretaciones que pudieran derivarse de su lectura.

Colección Actualizaciones Científicas Montpellier, Registro Nacional de la Propiedad Intelectual en trámite. Hecho el depósito que establece la Ley N° 11.723.