

# Bagó

## en Cardiología y Metabolismo

Es una producción de la Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC).  
Vol. 8 N° 3 | Edición 1 - Año 2020

### Resúmenes Destacados

#### Seguridad de las Estatinas en Poblaciones Especiales

Stein B, Ward T, Hale G, Lyver E  
James A. Haley Veterans Administration Hospital Tampa, Tampa; Nova Southeastern University College of Pharmacy, Palm Beach Gardens, EE.UU  
Pág. 6

#### Antiinflamación y Estatinas: Una Relación Beneficiosa en Pacientes Cardiológicos

Kumar B, Shah MA, Memon A y colaboradores  
Jinnah Postgraduate Medical Center, Karachi; Liaquat University of Medical and Health Sciences, Jamshoro, Pakistán  
Pág. 10

#### Eficacia y Seguridad del Nebivolol en Pacientes con Hipertensión Arterial

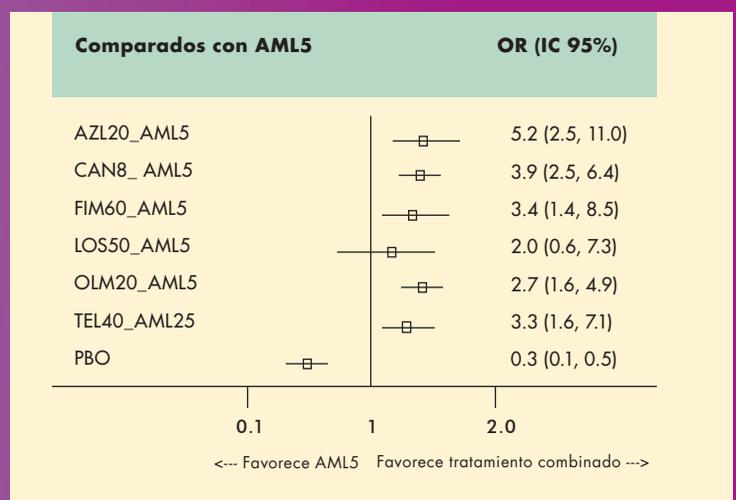
Shin J, Choi Y, Park S y colaboradores.  
HanYang University Medical Center, Seúl, Corea del Sur; y otros centros participantes  
Pág. 13

#### Seguridad y Eficacia del Tratamiento Combinado con Amlodipina y Losartán

Hong B, Park C, Cho S y colaboradores.  
Gangnam Severance Hospital, Seúl, Corea del Sur; y otros centros participantes  
Pág. 16

### Resumen Especial

#### Tratamiento Combinado para la Hipertensión Arterial



Efecto directo del tratamiento, en comparación con la monoterapia con amlodipina (los números indican la dosis administrada).  
OR, odds ratio; IC 95%, intervalo de confianza del 95%; AML, amlodipina; AZL, azilsartán; CAN, candesartán; FIM, fimasartán; OLM, olmesartán; TEL, telmisartán; LOS, losartán; PBO, placebo.

## Resumen Especial

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

**Systematic Review with Network Meta-Analysis: Comparative Efficacy and Safety of Combination Therapy with Angiotensin II Receptor Blockers and Amlodipine in Asian Hypertensive Patients**

de  
**Lee D, Jung M, Pinton P y colaboradores**

integrantes de  
**Takeda Pharmaceutical, Seúl, Corea del Sur; Health Economics and Outcomes Research, Singapur, Singapur**

El artículo original, compuesto por 8 páginas, fue editado por  
**International Journal of Hypertension (9516279), Nov 2019**

# Tratamiento Combinado para la Hipertensión Arterial

La combinación azilsartán/amlodipina es probablemente la opción terapéutica con más alta efectividad y con mejor perfil de seguridad, frente a la amlodipina sola, para el tratamiento de pacientes asiáticos con hipertensión arterial.

### Introducción y objetivos

La hipertensión arterial (HTA) es el principal factor de riesgo de muerte por causas cardiovasculares en todo el mundo. La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha estimado un incremento del 60% en el diagnóstico de HTA en Asia entre 2000 y 2025.

Con 200 000 000 de pacientes solamente en China, el Oriente contribuirá a un tercio del crecimiento global proyectado de la HTA, debido fundamentalmente a la creciente urbanización y a la gradual occidentalización de la dieta.

Corea es el país asiático con mayor prevalencia de HTA, con el 67% de la población anciana hipertensa. La HTA es el factor de riesgo más significativo para la enfermedad cardiovascular, cuya prevalencia, a su vez, aumenta con la edad. Los cambios en el estilo de vida y los antihipertensivos son los recursos terapéuticos más frecuentemente indicados.

La utilización de antihipertensivos ha crecido rápidamente en Asia, y se ha duplicado en China entre 2007 y 2012. Los antihipertensivos disponibles en Asia incluyen los inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona (ISRAA), los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), los bloqueantes

del receptor de angiotensina II (BRA), los betabloqueantes, los bloqueantes de los canales de calcio (BCC) y los diuréticos.

Las recomendaciones internacionales y asiáticas para el tratamiento de la HTA indican el tratamiento combinado si la monoterapia es ineficaz. La asociación de BCC con ISRAA representa uno de los tratamientos combinados más utilizados, debido a su eficacia demostrada y a su perfil favorable de seguridad. Los ISRAA han demostrado también efectos protectores renales. Los BRA son mejor tolerados que los IECA, que se asocian típicamente con tos seca y angioedema. Los BRA y los BCC son los antihipertensivos más recetados en Japón y en China. En Japón, más del 60% de los pacientes hipertensos reciben un BCC, un BRA, o ambos. Esta combinación muestra efectos pleiotrópicos, incluidos el aumento en la biodisponibilidad del óxido nítrico, el incremento de la actividad antiinflamatoria y la inhibición del estrés oxidativo; la combinación de fármacos reduce la dosis terapéutica de cada uno y disminuye los efectos adversos.

La amlodipina es un BCC de acción prolongada, con un comienzo de acción lento y con una vida media larga, características ambas asociadas con reducción

del reflejo simpático. La efectividad y la seguridad de la amlodipina han sido bien establecidas, y es el BCC más utilizado en Asia. Se cree que la combinación de amlodipina con un BRA es superior a otras combinaciones de antihipertensivos, pero hay escasez de estudios comparativos controlados que incluyan los BCC de última generación, como el fimasartán, el azilsartán y el candesartán.

El objetivo de los autores de este metanálisis de comparación de múltiples tratamientos fue analizar la eficacia y la seguridad de la combinación amlodipina/BRA para el tratamiento de pacientes hipertensos en Asia, extrayendo datos de estudios controlados que utilizaron la monoterapia con amlodipina o un placebo como tratamiento de control.

## Pacientes y métodos

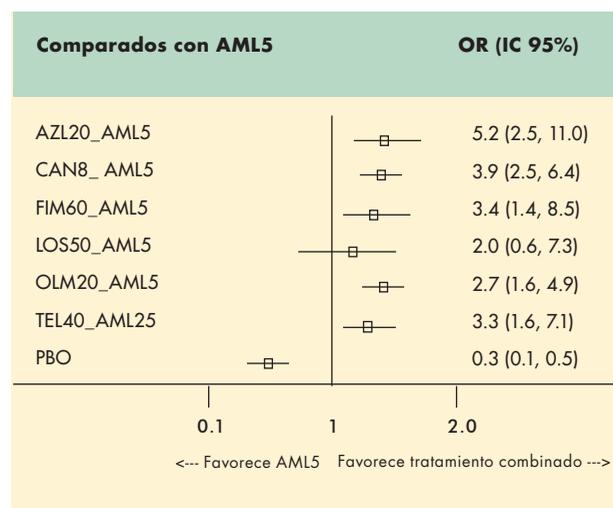
Los autores realizaron una búsqueda sistemática en la base de datos PubMed y en *Cochrane Library*, para identificar artículos publicados hasta mayo de 2018. Se incluyeron estudios controlados y aleatorizados realizados en el este y sudeste asiáticos. Los estudios debían tener un grupo de pacientes tratados con amlodipina asociada con cualquier BRA, y otro grupo tratado con amlodipina como monoterapia, o un grupo placebo. Los BRA utilizados incluyeron azilsartán, candesartán, fimasartán, irbesartán, losartán, olmesartán, telmisartán y valsartán, asociados con amlodipina. Los grupos control utilizaron amlodipina, S-amlodipina o placebo. El estudio siguió las recomendaciones *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*

(PRISMA) para metanálisis de comparación de múltiples tratamientos.

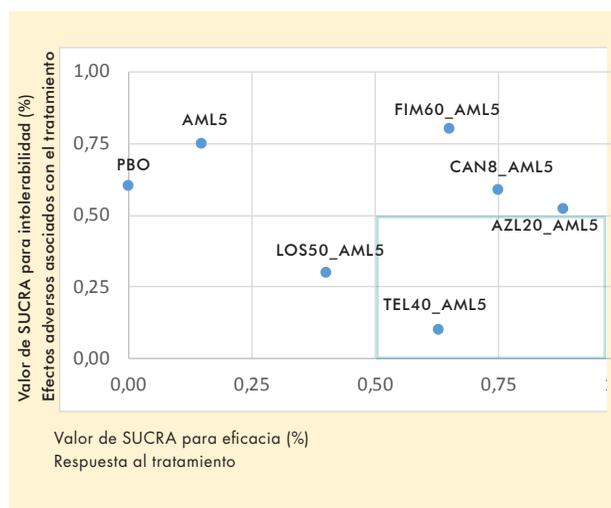
Los criterios de valoración principales fueron la respuesta al tratamiento a corto plazo (8 a 12 semanas) y la tasa de eventos adversos asociados con el tratamiento (EAAT), para evaluar la eficacia y la seguridad, respectivamente. Se consideró que un paciente respondía al tratamiento ante la presencia de: reducción de la presión arterial diastólica (PAD)  $\geq 10$  mmHg, reducción de la presión arterial sistólica (PAS)  $\geq 20$  mmHg, o ambas; o PAD  $< 90$  mmHg o PAS  $< 140$  mmHg entre las 8 y las 12 semanas de tratamiento. Se definió un EAAT como un efecto indeseable ocurrido durante el estudio, o un empeoramiento de un síntoma previo. Los criterios secundarios de valoración incluyeron los cambios en los valores absolutos de la PAS y de la PAD entre el ingreso al estudio y las 8 o las 12 semanas posintervención.

Los datos fueron extraídos de los estudios por 2 revisores independientes, mediante un método estandarizado. Los efectos comparativos se calcularon como *odds ratio* (OR) con sus intervalos de confianza del 95% (IC 95%), a partir de los datos de los estudios individuales incorporados al metanálisis. Las estimaciones de efectos fueron agrupadas en un modelo de efectos fijos. La heterogeneidad estadística se evaluó con el estadístico *I*<sup>2</sup>.

Se efectuó un metanálisis para tratamientos múltiples con un modelo bayesiano de efectos fijos, con presunción de consistencia. Se utilizaron probabilidades anteriores y parámetros de heterogeneidad en todos los análisis.



**Figura 1.** Efecto directo del tratamiento, en comparación con la monoterapia con amlodipina (los números indican la dosis administrada). OR, odds ratio; IC 95%, intervalo de confianza del 95%; AML, amlodipina; AZL, azilsartán; CAN, candesartán; FIM, fimasartán; OLM, olmesartán; TEL, telmisartán; LOS, losartán; PBO, placebo.



**Figura 2.** Diagrama jerárquico agrupado de las curvas SUCRA (superficie bajo la curva del orden jerárquico acumulado) para eficacia frente a tolerabilidad (los números indican la dosis administrada). AML, amlodipina; AZL, azilsartán; CAN, candesartán; FIM, fimasartán; TEL, telmisartán; LOS, losartán; PBO, placebo.

Se realizó también un análisis ordinal de los datos, para jerarquizar su efectividad y su tolerabilidad, mediante curvas *Surface Under the Cumulative Ranking* (SUCRA). Estos datos fueron combinados en un diagrama jerárquico agrupado. Un valor de  $p < 0.05$  en pruebas bilaterales fue considerado estadísticamente significativo.

## Resultados

Se identificaron inicialmente 257 estudios; luego de aplicar los criterios de inclusión y de exclusión se realizó el análisis sobre 7 de estos. Se juzgó que la mayoría de los trabajos tenía un riesgo bajo de sesgos. Cinco de los artículos fueron publicados entre 2014 y 2018. Los estudios procedían de Japón, Corea, China y Taiwán, e incluyeron 1198 participantes. La edad promedio de los participantes fue de 55.8 años (rango: 52.4 a 58.9). Se halló mayor proporción de hombres (66.8%; intervalo: 49.7% a 86.0%).

Todas las combinaciones de amlodipina con un BRA mostraron mayor respuesta terapéutica que la monoterapia con amlodipina (Figura 1), excepto la asociación losartán/amlodipina. La asociación azilsartán/amlodipina tuvo el mayor OR de respuesta terapéutica, en comparación con la amlodipina sola (OR = 5.2, IC 95%: 2.6 a 11.0), seguida por candesartán/amlodipina (OR = 3.9, IC 95%: 2.5 a 6.4), fimasartán/amlodipina (OR = 3.4, IC 95%: 1.4 a 8.4), telmisartán/amlodipina (OR = 3.3, IC 95%: 1.6 a 7.0), olmesartán/amlodipina (OR = 2.8, IC 95%: 1.6 a 4.9) y losartán/amlodipina (OR = 2.0, IC 95%: 0.6 a 7.3).

Seis estudios (678 participantes) aportaron datos para la evaluación de los EAAT. Todas las combinaciones, excepto telmisartán/amlodipina, mostraron tasas de EAAT comparables con la de amlodipina sola; la combinación telmisartán/amlodipina mostró riesgo de EAAT significativamente menor respecto de amlodipina sola (OR = 0.26, IC 95%: 0.09 a 0.70).

En el diagrama jerárquico agrupado de curvas SUCRA (Figura 2), que considera conjuntamente la efectividad y la tolerabilidad, la combinación azilsartán/amlodipina mostró la mejor relación entre efectividad (valor SUCRA: 87.5%) y perfil de tolerabilidad (valor SUCRA: 51.8%). El análisis de las variables secundarias (cambios en los valores absolutos de PAS y de PAD) mostró un patrón similar al descripto para las variables primarias.

## Discusión y conclusión

Este metanálisis de tratamientos múltiples cotejó los hallazgos de 7 estudios controlados y aleatorizados que

analizaron los resultados comparativos del uso, entre 8 y 12 semanas, de una asociación amlodipina/BRA frente a amlodipina sola, en 1198 pacientes asiáticos hipertensos.

La asociación azilsartán/amlodipina mostró la mayor potencia terapéutica, junto con tolerabilidad aceptable, con significación estadística en los criterios de valoración primarios y secundarios, en comparación con amlodipina sola y con un placebo. La combinación telmisartán/amlodipina mostró la menor incidencia de EAAT, pero sin alcanzar la máxima efectividad terapéutica.

Estudios recientes de BRA como monoterapia han mostrado también la superioridad del azilsartán sobre otros agentes del mismo grupo farmacológico. La molécula de azilsartán posee una estructura singular, con presencia de un anillo oxo-oxa-diazol que le confiere un efecto inhibitorio prolongado en el receptor AT1 de la angiotensina II. Además muestra efectos protectores pleiotrópicos.

Los autores señalan algunas fortalezas y debilidades de este metanálisis. El estudio viene a llenar un déficit en la bibliografía asiática sobre efectividad comparativa de los antihipertensivos, ya sea solos o asociados.

Una limitación importante de este metanálisis es el escaso número de estudios disponibles, así como el tamaño muestral limitado de cada uno de ellos individualmente. Las buenas prácticas en este tipo de metanálisis de comparación indirecta de tratamientos múltiples indican que la presente investigación logró aproximadamente la mitad del número de estudios individuales recomendados, y alrededor de un cuarto del tamaño muestral requerido para aportar evidencia similar a los trabajos de análisis directos. Debido a esto, los autores señalan que los resultados deben ser tomados como datos exploratorios, que tienen que ser interpretados dentro de las limitaciones mencionadas.

Otra limitación fue la amplia variabilidad en la definición de "respuesta" que mostraron los estudios individuales. La escasez de datos sobre la evolución clínica alejada limita las repercusiones de los resultados para el tratamiento a largo plazo.

En conclusión, este metanálisis de comparación de múltiples tratamientos mostró que la combinación azilsartán/amlodipina es probablemente la opción terapéutica con más alta efectividad y con mejor perfil de seguridad, frente a otras combinaciones de BRA y amlodipina, y frente a la amlodipina sola, para el tratamiento de pacientes asiáticos con HTA. Estos resultados deberán ser corroborados en estudios más amplios y más extensos.

## Resumen Destacado

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

**Safety of High-Intensity Statins in the Veteran Population: Atorvastatin 40 to 80 mg Compared with Rosuvastatin 20 to 40 mg**

de  
**Stein B, Ward T, Hale G, Lyver E**

integrantes de  
**James A. Haley Veterans' Hospital, Tampa; Nova Southeastern University College of Pharmacy, Palm Beach Gardens, EE.UU.**

El artículo original fue editado por  
**Annals of Pharmacotherapy, Nov 2019**

## Seguridad de las Estatinas en Poblaciones Especiales

El estudio demostró que, en veteranos de guerra, el tratamiento de alta intensidad con atorvastatina se asoció con un incremento significativo en la incidencia de reacciones adversas, elevación de las transaminasas hepáticas y síntomas musculares, en comparación con la rosuvastatina.

### Introducción

Diversos estudios aleatorizados y controlados apoyan el tratamiento de alta intensidad (en dosis elevadas) con estatinas para la reducción de eventos cardiovasculares importantes relacionados con la aterosclerosis; no obstante, persisten dudas respecto del perfil de seguridad comparativo entre distintas estatinas, tanto en la población general como en veteranos de guerra. Los eventos adversos farmacológicos (EAF) más frecuentemente descritas en la literatura incluyen aumento en las transaminasas hepáticas (TH) y la creatina quinasa (CK, por su sigla en inglés) y síntomas musculares asociados con las estatinas (SMAE).

Informes previos han demostrado un incremento en los niveles de TH y una tendencia a la elevación de la CK en pacientes tratados con atorvastatina en dosis de 80 mg.

Los lineamientos del *American College of Cardiology* (ACC) y la *American Heart Association* (AHA) sugieren la suspensión temporal del tratamiento con estatinas en presencia de SMAE o elevación de las TH por encima de 3 veces el límite superior normal (3 x LSN); además, en pacientes con manifestaciones de hepatotoxicidad deben llevarse a cabo pruebas de función hepática (PFH); si desaparecen los SMAE o las TH regresan a sus valores normales luego de descartar posibles etiologías adicionales, se recomienda retomar

el tratamiento con la misma estatina a la dosis original o inferior, o considerar otras estatinas.

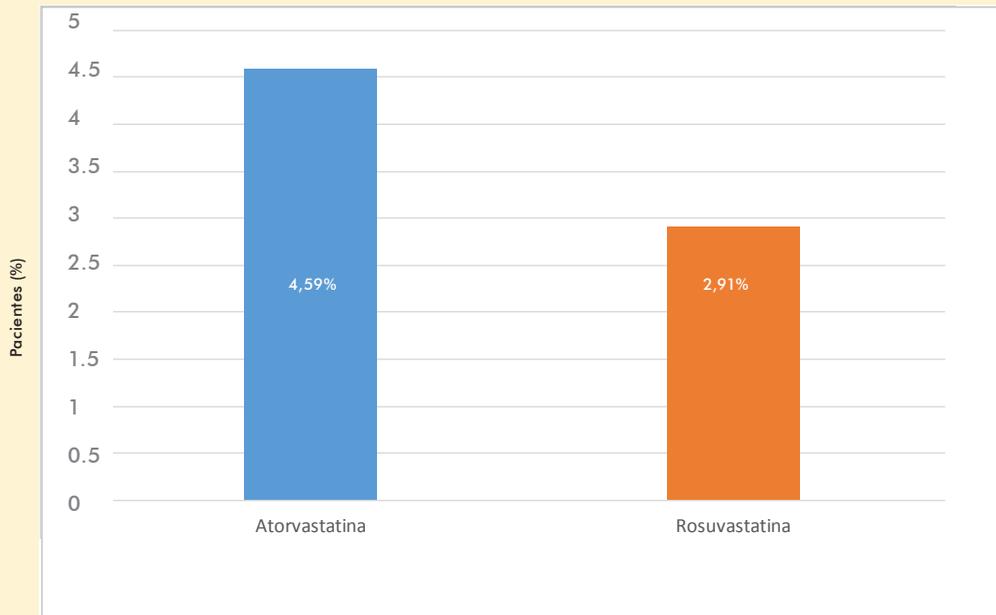
Puesto que, por motivos económicos, en 2011 la *Veterans Health Administration* de los EE.UU. cambió el uso de rosuvastatina a atorvastatina, y al tomar en cuenta que los lineamientos no establecen diferencias en los perfiles de seguridad entre distintas estatinas, los autores plantearon como objetivo determinar si el tratamiento de alta intensidad con atorvastatina se asociaba con incidencia aumentada de EAF, frente al tratamiento de alta intensidad con rosuvastatina, en veteranos de guerra.

### Métodos

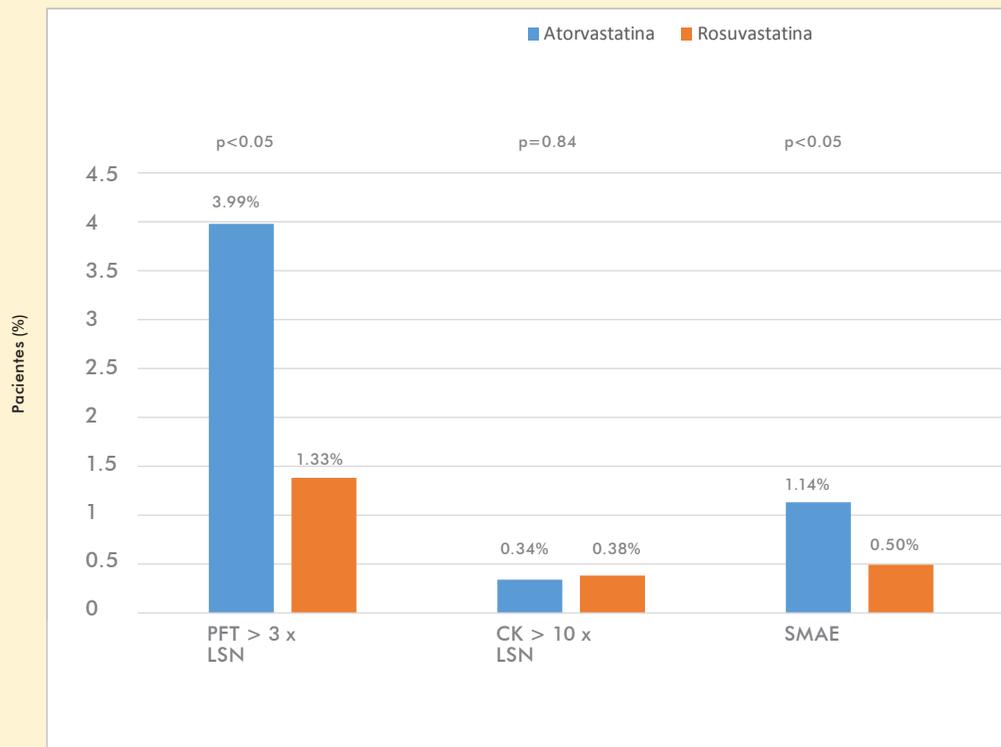
Se llevó a cabo una revisión retrospectiva en el *James A. Haley Veterans' Hospital* en Florida, EE.UU., entre enero de 2009 y junio de 2016, a partir de la historia clínica de veteranos de guerra, almacenada en el sistema *Veterans Information System Technology Architecture* (VistA).

Los pacientes recibieron tratamiento hipolipemiente con rosuvastatina con dosis de 20 a 40 mg, o atorvastatina con dosis de 40 a 80 mg; fueron excluidos los participantes sin adhesión al tratamiento o aquellos que mostraron algún EAF con atorvastatina antes del inicio. Se obtuvo información demográfica, comorbilidades, EAF, niveles de TH, CK y uso concomitante de otros fármacos durante el período del estudio; la codificación

A Eventos adversos farmacológicos ( $p < 0.05$ )



B Objetivos secundarios



**Figura 1.** Objetivos del estudio. A) Objetivos primarios. B) Objetivos secundarios. CK, creatina quinasa; PFH, prueba de función hepática; SMAE, síntomas musculares asociados con las estatinas; LSN, límite superior normal.

de la CIE-9 y la CIE-10 fue aplicada para la recopilación de los datos sobre EAF y comorbilidades.

El criterio de valoración primario fue determinar si el tratamiento de alta intensidad con atorvastatina se asociaba con un aumento en la incidencia de EAF en comparación con el tratamiento con rosuvastatina; se consideró solo el primer EAF documentado. Los objetivos secundarios fueron la determinación de alteraciones en las TH (mediante PFH), los valores de CK y el porcentaje de pacientes con SMAE. El aumento en las TH fue definido como el incremento de 3 veces el LSN (es decir, valores > 132 U/l); la alteración en los valores de CK fue definida como el aumento de 10 veces el LSN (es decir, valores > 2960 U/l).

Respecto a la estadística, los datos nominales fueron comparados con la prueba de *chi* al cuadrado o la prueba exacta de Fischer; las variables continuas fueron evaluadas mediante la prueba de la *t* de Student. Los valores de  $p < 0.05$  fueron considerados estadísticamente significativos.

## Resultados

El análisis incluyó 5852 pacientes en el grupo de atorvastatina y 4165 en el grupo de rosuvastatina; 1920 pacientes estuvieron en ambos grupos, por cambio de prescripción de rosuvastatina a atorvastatina durante el lapso del estudio. En el grupo de rosuvastatina se observó mayor frecuencia de uso concomitante de otros fármacos, y los pacientes de dicho grupo eran de mayor edad y con mayor proporción de caucásicos. En cuanto al objetivo primario, se encontró mayor tasa global de EAF con atorvastatina que con rosuvastatina (*odds ratio* [OR]: 1.61; intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 1.29 a 2.00,  $p < 0.05$ ).

En promedio, los pacientes del grupo de atorvastatina llevaban 274 días de tratamiento al momento del primer informe de EAF; en el grupo de rosuvastatina, el primer EAF fue comunicado, en promedio, luego de 669 días de tratamiento ( $p < 0.05$ ); se observó mayor elevación de las TH con atorvastatina que con rosuvastatina (OR: 2.95; IC 95%: 2.21 a 3.94;  $p < 0.05$ ). Igualmente, el porcentaje de SMAE fue superior con atorvastatina, en comparación con rosuvastatina (OR: 2.29; IC 95%: 1.39 a 3.74;  $p < 0.05$ ). Los valores de CK fueron mayores que el LSN en los dos grupos de tratamiento (0.38% con rosuvastatina y 0.34% con atorvastatina), pero sin diferencias estadísticamente significativas entre ambos.

Al analizar los subgrupos según la dosis, los investigadores encontraron mayor tasa de EAF con atorvastatina en dosis de 80 mg, en comparación con dosis de 40 mg ( $p < 0.05$ ). Los valores de TH fueron mayores en el grupo de atorvastatina de 40 mg que en el de 80 mg ( $p < 0.05$ ), y no se observaron diferencias entre ambas dosis en cuanto a los niveles de CK y la aparición de SMAE. La comparación de las dosis de rosuvastatina reveló mayor tasa de EAF globales, elevación

de TH y SMAE con la administración de 20 mg, en comparación con el grupo de 40 mg ( $p < 0.05$  en los tres casos), sin diferencias significativas en términos de niveles de CK. Con la dosis de atorvastatina de 40 mg se observó mayor tasa de mialgias y elevación de TH que en el grupo de rosuvastatina de 20 mg ( $p < 0.05$ ), mientras que los EAF globales y los valores de CK fueron iguales en ambos grupos. Finalmente, se informó mayor tasa de EAF globales, aumento de las TH y frecuencia de mialgias con la dosis de atorvastatina de 80 mg frente a rosuvastatina de 40 mg ( $p < 0.05$  en los tres casos), sin diferencias significativas en cuando a la CK.

## Discusión

Los autores resaltaron el aumento significativo en la incidencia global de EAF, la elevación de TH y SMAE con atorvastatina, en comparación con la rosuvastatina. No obstante, de forma global, el porcentaje total de EAF informado fue relativamente bajo, a juicio de los autores, con incidencia en la elevación de la CK en menos del 0.5% de los pacientes, de las mialgias en menos del 2% de los enfermos y de las EAF globales en menos del 5%, en concordancia con estudios previos; además, no se encontró asociación entre el uso de estatinas y el riesgo de diabetes, aunque tal relación ha sido descrita en otros estudios.

La mayor incidencia de EAF en pacientes tratados con atorvastatina en el análisis de subgrupos, estuvo en concordancia con lo esperado por los investigadores respecto al objetivo principal; así, propusieron que dicha diferencia podría explicarse, en parte, por discrepancias en la lipofiliidad de los fármacos. En efecto, otros hallazgos citados indican que la rosuvastatina, al ser menos liposoluble que la atorvastatina, presenta menor absorción tisular, lo que disminuye su impacto sobre el sistema enzimático citocromo P450. Por otro lado, en el grupo de rosuvastatina se observó mayor número de interacciones medicamentosas, de modo que cierto porcentaje de los EAF informadas pudo haberse debido a estas últimas; de no haberse encontrado dichas interacciones, es probable que la discrepancia entre los grupos en cuanto al número de EAF hubiese sido mayor.

Se resaltaron varias limitaciones del estudio: el uso de la codificación de la CIE pudo haber conducido a un registro impreciso de las comorbilidades y a la pérdida de información adicional relevante, así como a la exclusión de pacientes, por discrepancias en las características iniciales; no se verificó adecuadamente el tiempo entre recargas de los fármacos; los valores de TH y CK definidos como elevados en el estudio no son universales, puesto que informes previos han considerado aumentos por debajo de estos umbrales, junto a la presencia de SMAE, como igualmente significativos; de modo similar, y debido a lineamientos

del sistema de salud en veteranos de guerra estadounidenses, la mayor frecuencia en la realización de PFH frente a otros estudios pudo haber influido en los resultados. Finalmente, la falta de ajustes estadísticos para las comorbilidades adicionales y las interacciones entre distintos fármacos, así como la mayor propensión de la población veterana de guerra al consumo de alcohol, en comparación con la población general, junto a otros factores, pudieron haber influido en los resultados, de modo que los hallazgos descritos, en primera instancia, deben interpretarse en el contexto de los veteranos de guerra.

## Conclusión

Los investigadores resaltaron la asociación entre el uso de atorvastatina de alta intensidad y la tasa superior de EAF globales, la elevación de las TH y el porcentaje de SMAE, en comparación con la rosuvastatina de alta intensidad, en la población de veteranos de guerra. Además, destacaron la importancia de tomar en cuenta las diferencias en cuanto a seguridad al momento de establecer el tratamiento con estatinas de alta intensidad, puesto que los lineamientos del ACC y la AHA no se decantan por el uso de una estatina frente a otra.

## Resumen Destacado

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

### **Comparison of Atorvastatin and Rosuvastatin in Reduction of Inflammatory Biomarkers in Patients with Acute Coronary Syndrome**

de  
**Kumar B, Shah MA, Memon A y colaboradores**

integrantes de  
**Jinnah Postgraduate Medical Center, Karachi; Liaquat University of Medical and Health Sciences, Jamshoro, Pakistán**

El artículo original, compuesto por 6 páginas, fue editado por  
**Cureus 11(6):e4898, Jun 2019**

## Antiinflamación y Estatinas: Una Relación Beneficiosa en Pacientes Cardiológicos

La proteína C-reactiva ultrasensible es un marcador clínico confiable de mortalidad y morbilidad cardiovascular secundaria y primaria.

### Introducción

En la actualidad, la proteína C-reactiva ultrasensible (PCRus) se ha instalado como un marcador de riesgo cardiovascular (CV) sensible y útil en la clínica. Esta proteína es un reactante de fase aguda y puede predecir riesgos CV primarios y secundarios. Este biomarcador, junto con otros como la velocidad de eritrosedimentación, da idea de la presencia de aterosclerosis subclínica mucho antes de que aparezca un evento coronario agudo grave.

En la bibliografía reciente se ha señalado que los pacientes con un nivel de PCRus moderadamente elevado (3.1 a 10 mg/dl) y aquellos con niveles muy elevados (> 10 mg/dl) tienen un aumento en el riesgo de eventos CV recurrentes a largo plazo 1.4 y 2.18 veces superior, respectivamente, que el de los individuos con niveles normales. Esta proteína no solo sería un marcador, sino también un mediador de procesos ateroscleróticos e inflamatorios.

El estudio JUPITER ha evaluado el efecto de las estatinas sobre la PCRus. Una dosis diaria de 20 mg de rosuvastatina redujo los niveles de este marcador en un 37%, y también redujo el riesgo para todos los eventos CV primarios como infarto agudo de miocardio (IAM), accidente cerebrovascular, internación por

angina inestable, revascularización arterial y muerte por causas CV, entre otros.

Las estatinas poseen numerosos efectos pleiotrópicos, además del beneficio de disminuir los valores de colesterol. Por ejemplo, inhiben la inflamación endotelial, mejoran la respuesta vasodilatadora y modulan la inflamación. El objetivo de este ensayo fue comparar los efectos de la administración de rosuvastatina y de atorvastatina sobre la PCRus en pacientes con síndrome coronario agudo que no hubiesen recibido previamente estos fármacos.

### Metodología

Se diseñó y se llevó a cabo un estudio prospectivo, abierto y aleatorizado en una unidad CV de un hospital pakistaní. Se incorporaron pacientes adultos de ambos sexos, con IAM con elevación del segmento ST o sin esta, o angina inestable. Se excluyeron los sujetos que estaban recibiendo algún tipo de medicación hipolipemiente, con antecedentes de hipersensibilidad o contraindicaciones para estatinas, y aquellos que requiriesen tratamiento quirúrgico, entre otros.

Los pacientes fueron aleatorizados en dos grupos: el primero recibió 40 mg diarios de rosuvastatina, y el segundo grupo recibió 20 mg diarios de atorvastatina

**Tabla 1.** Cambio promedio en los niveles de proteína C-reactiva ultrasensible (mg/l) durante el período de estudio.

Grupo	Nivel inicial	Nivel a los 30 días	Cambio promedio(%)	Valor de p entre nivel inicial y nivel final	Valor de p entre grupos
Rosuvastatina 40 mg diarios	38.34 ± 10.23	18.46 ± 6.35	51.85 ± 3.79	< 0.0001	< 0.0001
Atorvastatina 20 mg diarios	38.19 ± 12.38	24.67 ± 8.45	35.40 ± 3.17	< 0.0001	

**Tabla 2.** Cambio promedio en la tasa de eritrosedimentación (mm/h) durante el estudio.

Grupo	Nivel inicial	Nivel a los 30 días	Cambio promedio(%)	Valor de p entre nivel inicial y nivel final	Valor de p entre grupos
Rosuvastatina 40 mg diarios	23.47 ± 13.53	19.59 ± 11.83	16.53 ± 1.25	16.53 ± 1.25	< 0.0001
Atorvastatina 20 mg diarios	23.88 ± 11.09	20.52 ± 12.13	14.07 ± 0.93	14.07 ± 0.93	

junto con su medicación habitual (clopidogrel, aspirina, betabloqueantes, nitratos e inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina) por 30 días. Se realizaron análisis bioquímicos para conocer el perfil lipídico, y los niveles de PCRus y la tasa de eritrosedimentación (ESR, por su sigla en inglés). Se calcularon los promedios y las desviaciones estándar para cada variable continua, y se correlacionaron los promedios de cada grupo (nivel inicial y nivel a las 4 semanas) y entre los dos grupos mediante la prueba de Student.

## Resultados

Al momento de iniciar el estudio se incorporaron 104 y 103 pacientes en los grupos tratados con rosuvastatina y atorvastatina, respectivamente. Noventa y nueve individuos del grupo con rosuvastatina y 94 del grupo con atorvastatina llegaron al final del estudio.

Con respecto a los cambios en la PCRus, se observó que ambos grupos hubo una reducción estadísticamente significativa de este marcador ( $p < 0.0001$ ) (Tabla 1). En el grupo con rosuvastatina hubo una disminución del 51% respecto de los niveles basales, mientras que en el grupo con atorvastatina la reducción fue del 35%. Al comparar ambos grupos, la disminución fue superior en el grupo con rosuvastatina ( $18.46 \pm 6.35$  mg/l frente a  $24.67 \pm 8.45$  mg/l;  $p < 0.0001$ ).

En cuanto a los cambios en la ESR (Tabla 2), al mes de tratamiento los dos grupos de participantes tuvieron una disminución estadísticamente significativa, en comparación con los niveles basales, de forma similar a lo encontrado para la PCRus ( $p < 0.05$ ). En el grupo trata-

do con rosuvastatina, la disminución en la ESR respecto del nivel inicial fue del 16%, mientras que en el grupo tratado con atorvastatina fue del 14%. Al comparar ambos grupos, la disminución fue superior en el grupo con rosuvastatina ( $19.59 \pm 11.83$  mg/l frente a  $20.52 \pm 12.13$  mg/l;  $p < 0.0001$ ).

Respecto del perfil lipídico, se observaron cambios favorables en los niveles de colesterol total, triglicéridos y lipoproteínas de alta densidad (HDL) y de baja densidad (LDL), los cuales fueron estadísticamente significativos para ambos grupos, entre los niveles basales y los niveles al final del estudio. Al comparar ambos grupos entre sí, las diferencias alcanzaron significación estadística solo en el caso de las lipoproteínas de muy baja densidad y los triglicéridos.

## Discusión y conclusión

Este trabajo ha evaluado el impacto de la rosuvastatina y la atorvastatina en la reducción de marcadores proinflamatorios, entre los cuales se encuentra la PCRus. Esta proteína es un marcador de morbilidad y mortalidad CV; la rosuvastatina es más eficaz que la atorvastatina para reducir sus niveles al cabo de un mes.

Este es el primer trabajo que comparó los efectos antiinflamatorios entre estatinas realizado con pacientes pakistaníes. El diseño abierto y unicéntrico hace que los resultados no sean firmes y, aunque se observaron reducciones significativas, los niveles siguieron por encima del límite superior normal. Esto podría sugerir la necesidad de tratamientos de mayor duración para mejorar los resultados de la PCRus y la ESR.

La evidencia clínica respecto de los efectos antiinflamatorios de las estatinas es controvertida. Por ejemplo, se ha informado la eficacia de la atorvastatina por encima de la rosuvastatina para disminuir los niveles de PCRus, al contrario de lo hallado en este estudio. Otra investigación informó reducciones significativas para ambos fármacos respecto de los niveles basales de PCRus, sin diferencias significativas entre sí.

Algunos autores han señalado resultados para la rosuvastatina similares a los encontrados en el presente trabajo sobre los niveles de PCRus, con disminuciones del 44% para este fármaco y del 35% para la atorvastatina durante un mes de tratamiento.

La rosuvastatina también fue evaluada como pretratamiento antes de una intervención coronaria percutánea luego de un IAM, y demostró disminuir a la mitad la posibilidad de presentar un evento CV grave en pacientes con síndrome coronario agudo durante un año. En este estudio se observó, además, una disminución de los

niveles de PCRus en los pacientes que recibieron rosuvastatina, en comparación con el grupo control.

El control de la PCRus requiere intervenciones médicas para mejorar el desenlace de la enfermedad y reducir la mortalidad. Las estatinas generan resultados en este sentido que avalan su empleo; asimismo, la rosuvastatina sería la más eficaz. Son necesarias más investigaciones para seguir a pacientes con síndrome coronario agudo hasta que sus niveles de esta proteína vuelvan a la normalidad y para evaluar el impacto de la elección de la estatina a utilizar en la mortalidad por todas las causas, la mortalidad CV y los nuevos eventos CV graves.

En conclusión, en pacientes que no se encontraban recibiendo estatinas, la administración de atorvastatina y rosuvastatina produjo una mejora significativa en el perfil lipídico y en la disminución de los niveles de ESR y PCRus. La rosuvastatina fue más eficaz para disminuir los niveles de estos marcadores proinflamatorios, lo que generaría una mejora en los desenlaces de la enfermedad.

## Resumen Destacado

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

### Real-world Efficacy and Safety of Nebivolol in Korean Patients with Hypertension From the BENEFIT KOREA Study

de

**Shin J, Choi Y, Park S y colaboradores**

integrantes de

**HanYang University Medical Center, Seúl, Corea del Sur; y otros centros participantes**

El artículo original, compuesto por 9 páginas, fue editado por **Journal of Hypertension 38(3):527-535, Mar 2020**

## Eficacia y Seguridad del Nebivolol en Pacientes con Hipertensión Arterial

El nebivolol, administrado una vez por día como monoterapia o como terapia aditiva, fue eficaz y seguro en los pacientes asiáticos con hipertensión esencial, con comorbilidades o sin ellas, tratados en la práctica clínica.

### Introducción

Se estima que aproximadamente 1 de 4 adultos presenta hipertensión arterial (HTA) y, entre los países asiáticos, también se observa un incremento de esta afección, especialmente entre los países de ingresos bajos a medianos. El incremento de la prevalencia de HTA se atribuye principalmente a la adopción de hábitos poco saludables y al envejecimiento poblacional. La HTA se considera el factor de riesgo modificable más común de mortalidad por todas las causas y morbilidad en todo el mundo. Las intervenciones para la HTA comprenden medidas no farmacológicas, como las modificaciones en el estilo de vida, y farmacológicas, con diferentes clases de agentes antihipertensivos como monoterapia o en combinación. Las normas para el tratamiento de la HTA de 2018 de la *European Society of Cardiology (ESC)/European Society of Hypertension (ESH)* señalaron que las 5 clases principales de antihipertensivos (inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina [IECA], bloqueantes de los receptores de angiotensina II [BRA], betabloqueantes [BB], bloqueantes de los canales de calcio [BCC]) y los diuréticos tienen una eficacia similar, por lo que su elección depende de los cuadros clínicos específicos. No está avalado el uso de BB como monoterapia o en combinación con otros agentes para la terapia inicial en la HTA, debido a los resultados desfavorables observados en los estudios con atenolol en una dosis diaria (un BB de segunda genera-

ción, no vasodilatador) en combinación con diuréticos tiazídicos. Los BB no vasodilatadores demostraron un efecto subóptimo en el control de la presión arterial (PA) y sobre la hipertrofia ventricular izquierda, sumado a un perfil hemodinámico y metabólico desfavorable. Los BB de tercera generación, como carvedilol, labetalol y nebivolol, tienen propiedades vasodilatadoras y demostraron un perfil más favorable sobre los parámetros hemodinámicos y metabólicos, con menos efectos secundarios. El nebivolol es un antagonista de los receptores beta 1 adrenérgicos de tercera generación, con propiedades vasodilatadoras mediadas por el óxido nítrico por medio del agonismo de los receptores beta 3. Se demostró que el nebivolol produjo una respuesta terapéutica similar o superior y un control de la PA cuando se lo comparó con otros antihipertensivos o sus combinaciones, con significativamente mejor tolerabilidad. El nebivolol también fue eficaz en la reducción de la PA sistólica (PAS) y la PS diastólica (PAD) en pacientes con HTA, tanto como terapia aditiva como en combinación de dosis fijas con otros agentes antihipertensivos. En los pacientes con HTA y comorbilidades, el nebivolol demostró efectos neutros sobre el perfil lipídico, sin efectos perjudiciales sobre el metabolismo y un efecto potencialmente positivo sobre el colesterol asociado con lipoproteínas de alta densidad. Si bien la eficacia y seguridad del nebivolol en los pacientes con HTA está bien establecida, no se ha demostrado su efecto a gran

escala en la población asiática. En este artículo se presentan algunos resultados del estudio *BEnefits after 24 weeks of NEbivolol administration For essential hypertension patients with various comorbidities and treatment environments in KOREA* (BENEFIT KOREA) que evaluó la eficacia y seguridad del nebivolol en pacientes asiáticos con hipertensión esencial en la práctica clínica.

## Métodos

El diseño del estudio fue de tipo abierto, no comparativo, no controlado, prospectivo, de grupo único, multicéntrico y de observación. Se realizó en 66 sitios de Corea del Sur entre el 1 de julio de 2015 y el 23 de marzo de 2017. Los participantes fueron adultos de 19 años o más, con diagnóstico de hipertensión esencial. Las evaluaciones se realizaron al inicio (semana 0) y a las 12 y 24 semanas. Al inicio, se recabaron las características demográficas, los antecedentes médicos, los parámetros de laboratorio y las mediciones de PA. En las visitas de seguimiento, se midieron el peso y la circunferencia de cintura, la administración de nebivolol, el uso concomitante de otros fármacos, los parámetros de laboratorio, la medición de la PA, del pulso y de la frecuencia cardíaca, y la seguridad. El criterio principal de valoración de eficacia fue el cambio en la PAS y la PAD después de 12 a 24 semanas de monoterapia o de terapia aditiva con nebivolol. El criterio secundario de valoración de eficacia fue el cambio entre el inicio y las semanas 12 y 24 en el pulso y la frecuencia cardíaca. Además, se realizó un análisis de subgrupos del criterio principal de

valoración de eficacia entre las subpoblaciones de los pacientes con diagnóstico reciente de hipertensión esencial al ingreso y de aquellos ya tratados con otros agentes antihipertensivos al ingreso.

## Resultados

Se contó con los datos de 3250 participantes provenientes de 66 sitios de Corea del Sur, de los cuales se incluyeron en la población de seguridad los datos de 3140 sujetos. De la población de seguridad, no se registraron, al inicio o a las 12 o 24 semanas, los datos de PAS y PAD, con lo cual la población de eficacia consistió en 3011 participantes. Del total de 3250 individuos, 3011 (92.7%) completaron el estudio. La edad promedio de los participantes fue de  $63.5 \pm 12.9$  años; el 52.7% tenía 65 años o más y el 40.4% eran mujeres. El 96.1% de los pacientes tenía factores de riesgo cardiocerebrovascular, de los cuales el 50.5% presentaba dislipidemia y el 28.9%, diabetes mellitus; el 89.1% tenía antecedentes médicos y el 77.8% recibía tratamiento concomitante con otros antihipertensivos, y el 83% otros medicamentos concomitantes, como hipolipemiantes (65.7%), anticoagulantes, antiagregantes plaquetarios y trombolíticos (61.4%) y para la angina de pecho (32.4%).

La duración promedio total del tratamiento con nebivolol fue de  $172.5 \pm 46.4$  días. La dosis promedio diaria de tratamiento con nebivolol fue de  $4.5 \pm 1$  mg (1.25-10 mg); la mayoría de los participantes ( $n = 2415$ ; 76.9%) recibió una dosis diaria promedio de 5 mg. El nebivolol disminuyó significativamente la media de la

**Tabla 1.** Cambio promedio en los niveles de proteína C-reactiva ultrasensible (mg/l) durante el período de estudio.

	PAS (mmHg)			PAD (mmHg)		
	n	media $\pm$ DE	valor de p <sup>a</sup>	n	media $\pm$ DE	valor de p <sup>a</sup>
Criterio principal de eficacia						
Inicial	2880	141.5 $\pm$ 18.3		2878	82.8 $\pm$ 13.3	
-12 semanas ( $\pm$ 2 semanas)	2880	131.3 $\pm$ 15.3		2878	76.8 $\pm$ 11.4	
-Cambio promedio con respecto al inicio	2880	-10.2 $\pm$ 19.9	< 0.0001	2878	-6.0 $\pm$ 13.6	< 0.0001
Inicial	2641	141.4 $\pm$ 18.5		2640	82.7 $\pm$ 13.4	
-24 semanas ( $\pm$ 2 semanas)	2641	130.5 $\pm$ 15.0		2640	76.1 $\pm$ 11.0	
-Cambio promedio con respecto al inicio	2641	-11.0 $\pm$ 20.6	< 0.0001	2640	-6.6 $\pm$ 13.8	< 0.0001
	Pulso (latidos por minuto)			Frecuencia cardíaca (latidos por minuto)		
	n	media $\pm$ DE	valor de p <sup>a</sup>	n	media $\pm$ DE	valor de p <sup>a</sup>
Frecuencia cardíaca						
Inicial	2371	79.8 $\pm$ 13.9		212	76.6 $\pm$ 15.5	
-12 semanas ( $\pm$ 2 semanas)	2371	72.4 $\pm$ 11.8		212	-6.4 $\pm$ 13.5	
-Cambio promedio con respecto al inicio	2371	-7.4 $\pm$ 13.3	< 0.0001	212	77.4 $\pm$ 16.3	< 0.0001
Inicial	2158	79.6 $\pm$ 13.8		151	77.4 $\pm$ 16.3	
-24 semanas ( $\pm$ 2 semanas)	2158	71.6 $\pm$ 11.6		151	71.1 $\pm$ 13.8	
-Cambio promedio con respecto al inicio	2158	-8.0 $\pm$ 13.7	< 0.0001	151	-6.3 $\pm$ 13.5	< 0.0001

PAS, presión arterial sistólica; PAD, presión arterial diastólica; DE, desviación estándar.  
<sup>a</sup>Prueba de la t pareada; un valor de p < 0.05 se consideró estadísticamente significativo.

**Tabla 2.** Efectos adversos con una incidencia de, por lo menos, el 0.2% en la población de seguridad, y las reacciones adversas a fármacos con una incidencia de, por lo menos, el 0.05% en la población de seguridad.

Descripción <sup>a</sup>	Incidencia, n (%)
Cualquier EA	
Mareos	221 (7.0)
Cefaleas	42 (1.3)
Disnea	31 (1.0)
Dolor torácico	29 (0.9)
Malestar torácico	23 (0.7)
Palpitaciones	18 (0.6)
Disnea de esfuerzo	12 (0.4)
Dispepsia	11 (0.4)
Parestesia	10 (0.3)
Bradicardia	9 (0.3)

PAS y PAD a las 12 y 24 semanas, en comparación con los valores iniciales ( $p < 0.0001$ ). También, se observó una reducción significativa en el pulso y la frecuencia cardíaca a las 12 y 24 semanas ( $p < 0.0001$ ) (Tabla 1). Las reducciones en la PAS y PAD fueron significativamente superiores cuando el nebivolol se utilizó como monoterapia en pacientes que nunca habían recibido tratamiento ( $p < 0.0001$ ) y cuando se administró como terapia aditiva a antihipertensivos existentes (BRA, IECA y BCC;  $p < 0.0001$ ). Las reducciones significativas en la PAS y PAD entre el inicio y las 12 y 24 semanas se observaron en todos los grupos etarios, en ambos sexos y en los grupos con índices de masa corporal (IMC) basales.

La mayoría de los eventos adversos informados fueron leves a moderados, y los más comunes fueron mareos (1.3%), dolor de cabeza (1%) y disnea (0.9%). En la Tabla 2 se muestran los efectos adversos con una incidencia de, por lo menos, el 0.2% en la población de seguridad, así como las reacciones adversas a fármacos con una incidencia de, por lo menos, el 0.05% en la población de seguridad.

## Discusión y conclusión

Comentan los autores que el BENEFIT KOREA es el estudio de observación más grande sobre el uso BB para el tratamiento de la HTA en pacientes asiáticos. Los resul-

tados indicaron que la administración de nebivolol una vez por día, como monoterapia o en combinación, en la práctica clínica, redujo significativamente la PAS y la PAD en pacientes coreanos con hipertensión esencial, con un perfil de seguridad aceptable. Los valores de PA observado en esta investigación fueron similares a los informados previamente en ensayos controlados y aleatorizados, y en estudios realizados en la práctica clínica con este agente antihipertensivo. La reducción en la frecuencia cardíaca encontrada en el BENEFIT KOREA fue también congruente con un trabajo efectuado en la práctica clínica en pacientes asiáticos con HTA tratados con nebivolol. La presente investigación también demostró la eficacia del nebivolol en el control de la PA, independientemente de la edad, el sexo y el IMC basal. La eficacia del nebivolol se observó tanto en los pacientes que no habían recibido tratamientos previos como cuando se utilizó como terapia antihipertensiva aditiva a la ya existente.

La incidencia global de efectos adversos fue relativamente baja, en comparación con la publicada previamente proveniente de los ensayos controlados y aleatorizados y de los estudios realizados en la práctica clínica. El perfil de seguridad favorable del nebivolol se ve reflejado en las tasas bajas ( $< 0.2\%$ ) de los eventos típicos de los BB (bradicardia, disfunción eréctil, fatiga y aumento de peso). Los BB más antiguos se asociaron con tasas más altas de disfunción eréctil. La baja incidencia de efectos adversos con el nebivolol puede atribuirse a la alta selectividad por los receptores adrenérgicos beta 1 y a los beneficios hemodinámicos de la vasodilatación mediada por el óxido nítrico. La principal limitación de este estudio fue su diseño observacional.

En conclusión, el nebivolol, administrado una vez por día como monoterapia o como terapia aditiva, fue eficaz y seguro en los pacientes asiáticos con hipertensión esencial, con comorbilidades o sin ellas, tratados en la práctica clínica.

Los datos obtenidos indican que el nebivolol podría utilizarse en pacientes con HTA, con comorbilidades o sin ellas, tanto como monoterapia como en combinación con otros agentes antihipertensivos para lograr un mejor control de la PA.

## Resumen Destacado

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

**Comparison of the Efficacy and Safety of Fixed-Dose Amlodipine/Losartan and Losartan in Hypertensive Patients Inadequately Controlled with Losartan**

de  
**Hong B, Park C, Cho S y colaboradores**

integrantes de  
**Gangnam Severance Hospital, Seúl, Corea del Sur; y otros centros participantes**

El artículo original, compuesto por 7 páginas, fue editado por  
**American Journal of Cardiovascular Drugs 12(3):189-195, Jun 2012**

## Seguridad y Eficacia del Tratamiento Combinado con Amlodipina y Losartán

En los pacientes hipertensos que no logran el control adecuado de la presión arterial con el tratamiento exclusivo con 100 mg diarios de losartán, el uso de terapia combinada con amlodipina (5 mg) y losartán (100 mg) en comprimidos de dosis fijas se asocia con reducciones importantes de la presión arterial, con un buen perfil de tolerabilidad.

### Introducción

La adhesión al tratamiento antihipertensivo es mayor cuando se administran dosis fijas combinadas de dos fármacos; además, esta modalidad de terapia se asocia con mayor eficacia y riesgo más bajo de efectos adversos. Diversos estudios, entre ellos el *Avoiding Cardiovascular Events through Combination Therapy in Patients Living with Systolic Hypertension (ACCOMPLISH)* y el *Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trials Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA)*, demostraron los efectos beneficiosos de la terapia combinada con bloqueantes del sistema renina-angiotensina y bloqueantes de los canales de calcio (BCC) en pacientes con hipertensión arterial (HTA) y comorbilidades cardiovasculares. La amlodipina es un BCC con vida media prolongada, ampliamente utilizada para el control de la HTA y para mejorar la evolución cardiovascular. El camsilato de amlodipina tiene características farmacocinéticas y farmacodinámicas similares a las del besilato de amlodipina, pero es un preparado más estable.

El losartán es un bloqueante de los receptores de angiotensina II (BRA) de tipo I, utilizado en los enfermos con HTA, con el objetivo de reducir la incidencia de insuficiencia cardíaca. Por sus efectos vasodilatadores, el

losartán suele combinarse con otros fármacos antihipertensivos, como terapia de primera línea, en los enfermos con diabetes y en los pacientes con enfermedad renal. La combinación de amlodipina y losartán se asocia con menos efectos adversos (especialmente edemas) respecto de cada uno de los fármacos por separado y con mayor aceptación por parte de los enfermos; en definitiva, estas ventajas permiten un mejor control de la presión arterial (PA).

El objetivo del presente estudio aleatorizado, a doble ciego, multicéntrico, de fase III y de 8 semanas de duración fue comparar la eficacia antihipertensiva y la seguridad del pasaje al tratamiento con dosis fijas de amlodipina y losartán (5 mg/100 mg, respectivamente), respecto de la continuidad de la monoterapia con 100 mg de losartán en pacientes hipertensos de Corea, entre abril y noviembre de 2008, con respuesta inadecuada al tratamiento exclusivo con losartán, en dosis de 100 mg diarios.

### Pacientes y métodos

Se evaluó a hombres y mujeres de 18 años o más con HTA esencial. Los pacientes tratados con presión arterial diastólica (PAD)  $\geq$  90 mmHg y los sujetos no tra-

tados con PAD  $\geq 95$  mmHg fueron aptos para ingresar a una fase abierta de terapia de 4 semanas durante las cuales recibieron 100 mg por día de losartán. Durante el estudio no se permitió la utilización de otros agentes antihipertensivos o de fármacos que pueden afectar las cifras de PA. En cada paciente se realizaron tres determinaciones de la PAD en cada brazo; en los análisis se utilizaron los valores promedio del brazo con los valores más altos.

Luego de estas primeras 4 semanas, los enfermos fueron asignados a terapia combinada con amlodipina más losartán (A/L) en un único comprimido o a continuar la monoterapia con losartán (ML), una vez por día durante 8 semanas.

El criterio principal de valoración del estudio fue el cambio promedio de la PAD luego de 8 semanas de tratamiento en cada grupo. El cambio promedio de la PAD a la cuarta semana en cada grupo, el cambio promedio de la presión arterial sistólica (PAS) en las semanas 4 y 8 y el índice de respuesta (porcentaje de pacientes que lograron las cifras deseadas de PA (PAS  $< 140$  mmHg o PAD  $< 90$  mmHg) o que tuvieron una disminución de la PAS  $> 20$  mmHg o de la PAD  $> 10$  mmHg fueron criterios secundarios de valoración. Los efectos adversos, los antecedentes clínicos y las medicaciones utilizadas de manera concomitante se registraron con el *Medical Dictionary for Drug Regulatory Affairs* (MedDRA) y el *Anatomical Therapeutic Chemical* (ATC) Code. Las comparaciones estadísticas se realizaron con pruebas de *chi* al cuadrado, de la *t* o de McNemar, según el caso.

## Resultados

Un total de 178 pacientes fueron incorporados a la fase inicial abierta de terapia de 4 semanas y 142 (70 pacientes tratados con A/L y 72 que recibieron solo losartán) fueron incluidos en la población con intención de tratamiento; la población por protocolo abarcó 129 sujetos (65 en el grupo de A/L y 64 en el grupo de losartán). Un total de 137 personas completaron la investigación.

Las características demográficas y clínicas fueron semejantes en los participantes de ambos grupos; la mayoría de los enfermos era de sexo masculino (aproximadamente 75%), en tanto que la edad promedio fue de 50.8 años en el grupo de A/L y de 49.8 años en el grupo de losartán ( $p = 0.547$ ). La PAS y la PAD basales también fueron semejantes en ambos grupos.

En la población con intención de tratamiento se registró una reducción significativamente más importante de la PAD en el grupo de A/L, respecto del grupo de losartán, luego de 8 semanas de terapia ( $11.7 \pm 7$  mmHg y  $3.2 \pm 7.9$  mmHg, respectivamente;  $p < 0.0001$ ). También se observaron reducciones significativamente más pronunciadas de la PAS en las semanas 4 y 8 y de la PAD en la cuarta semana en el grupo de A/L, en comparación con el grupo de losartán ( $p < 0.0001$  en

todos los casos). En el grupo de A/L se comprobó una reducción significativa de la PAD entre la semana 4 y la semana 8 ( $2.3 \pm 7.2$  mmHg,  $p = 0.017$ ) y de la PAS ( $2.8 \pm 9.5$  mmHg,  $p = 0.008$ ), un efecto que no se observó en el grupo de monoterapia con losartán (PAD:  $0.4 \pm 7.7$  mmHg,  $p = 0.489$ ; PAS:  $1.0 \pm 11.8$  mmHg,  $p = 0.662$ ). Los cambios verificados en la población por protocolo fueron semejantes. Los índices de respuesta en la semana 4 y la semana 8 fueron significativamente más altos en el grupo de A/L, respecto del grupo de losartán (81.4% y 63.9%, en ese orden, en la semana 4;  $p < 0.0192$ ; 90% respecto de 66.7% en la semana 8;  $p < 0.001$ ).

Los dos tratamientos se toleraron bien. El 30% ( $n = 21$ ) de los enfermos que recibieron A/L y el 22.2% ( $n = 16$ ) de los enfermos tratados únicamente con losartán refirieron en total 50 efectos adversos ( $p = 0.2911$ ). En ambos grupos, la mayoría de los efectos adversos fue de intensidad leve. Se registraron 6 efectos adversos relacionados con el tratamiento en 5 pacientes (7.14%) del grupo de A/L y 11 efectos adversos en 9 enfermos tratados con losartán (12.5%;  $p = 0.2844$ ). Los efectos adversos más frecuentes relacionados con el tratamiento fueron los mareos (2.9% en el grupo de A/L y 2.8% en el grupo de losartán) y las cefaleas (4.2% de los enfermos que recibieron losartán). Ningún paciente tratado con A/L refirió cefaleas o edemas. Solo se produjo un efecto adverso grave (desgarro articular secundario a una caída) en el grupo de losartán, que no se consideró relacionado con el tratamiento. Un paciente del grupo de ML interrumpió el protocolo de manera prematura por cefalea leve y urticaria pruriginosa.

Se registró una diferencia estadísticamente significativa en la frecuencia cardíaca desde el inicio hasta la semana 8 en el grupo de A/L (reducción de  $3.4 \pm 8.51$  latidos por minuto;  $p = 0.0013$ ). Sin embargo, esta disminución no fue clínicamente relevante y tampoco se observaron diferencias significativas entre los grupos. Si bien se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos en los niveles séricos de hemoglobina y en el hematocrito, estas fueron mínimas y los valores siempre estuvieron en el espectro de la normalidad.

## Discusión

Los resultados del presente estudio indican que los pacientes que no alcanzan cifras de PAD  $< 90$  mmHg en el contexto del tratamiento con 100 mg diarios de losartán, logran el control de la PA cuando pasan a recibir terapia combinada con 5 mg de amlodipina y 100 mg de losartán. Los dos tratamientos se toleraron bien, con un perfil aceptable de tolerabilidad en ambos grupos. La mayoría de las personas con HTA requiere tratamiento con dos fármacos o más para lograr las cifras deseadas de PA. Las normativas para el tratamiento de la HTA de Corea, los Estados Unidos y Europa recomiendan el tratamiento combinado inicial con dos fármacos por separado o en dosis fijas en los enfermos

con valores de PA de más de 20/10 mmHg por encima de las cifras deseadas, como también en los individuos con riesgo cardiovascular elevado. En este contexto, la utilización conjunta de BRA y BCC se asocia con ventajas indudables.

Luego de la ingesta de un comprimido de losartán, la concentración plasmática máxima ocurre a la hora y la vida media de eliminación es de alrededor de 2 horas. Sin embargo, se ha visto que la administración de losartán una vez por día se asocia con descensos importantes de la PA en el transcurso de las 24 horas, probablemente como consecuencia de la formación de metabolitos entre 10 y 40 veces más activos y con mayor vida media, de 6 a 9 horas, en comparación con el losartán. En el presente estudio, el agregado de 5 mg de amlodipina al losartán en dosis de 100 mg (como combinación de dosis fija) se asoció con mejor control de la PA, en comparación con la continuidad del tratamiento con losartán. El efecto máximo del losartán se comprobó en la semana 4 (luego de 4 semanas de terapia abierta y de 4 semanas de terapia a doble ciego); en cambio, el pasaje al tratamiento combinado se asoció con mejoras significativamente más importantes de la PA en los dos momentos de valoración, de modo que la administración de ambos fármacos se vincularía no solo con reducciones más importantes de la PA, sino también con un efecto más rápido. En el *Valsartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation (VALUE)*, el tratamiento

intensivo y rápido destinado a controlar las cifras de PA confirió mayor protección cardiovascular, de manera independiente del agente antihipertensivo utilizado.

La tolerabilidad farmacológica es un aspecto de crucial importancia en el contexto de los tratamientos prolongados; de hecho, uno de los principales motivos por los cuales los enfermos no logran las cifras esperadas de PA es la poca tolerabilidad a la terapia. En el presente estudio, la incidencia de efectos adversos fue baja en los dos grupos de tratamiento; la mayoría de ellos fue de intensidad leve. Cabe destacar la ausencia de edemas periféricos (un efecto adverso frecuente en el contexto del tratamiento con amlodipina) en el grupo de terapia combinada. El escaso número de enfermos evaluados y la duración breve de la investigación fueron las principales limitaciones metodológicas; por lo tanto, los hallazgos deben interpretarse con cautela y no deben ser extrapolados en el largo plazo.

## Conclusión

En los pacientes hipertensos que no logran el control adecuado de la PA con el tratamiento con 100 mg diarios de losartán, el pasaje a terapia combinada con amlodipina y losartán, en dosis de 5 y 100 mg por día, respectivamente, en un único comprimido, se asocia con disminución importante de la PA y con un perfil adecuado de tolerabilidad, en comparación con la continuidad del tratamiento con 100 mg de losartán.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2020  
www.siicsalud.com



Sociedad Iberoamericana de  
Información Científica (SIIC)

SIIC, Consejo de Dirección:  
Arias 2624 (C1429DXT)  
Buenos Aires, Argentina  
Tel.: +54 11 4702 1011  
www.siicsalud.com

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

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

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

Colección Bagó en Cardiología y Metabolismo, Registro Nacional de la Propiedad Intelectual en trámite. Hecho el depósito que establece la ley 11.723.