

Bagó

en Cardiología y Metabolismo

Es una producción de la Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC).
Vol. 8 Nº 5 | Edición 3 - Año 2020

Resúmenes Destacados

Diferentes Estatinas para el Tratamiento de las Dislipidemias y las Enfermedades Cardiovasculares

Zhang X, Xing L, Cui Y y colaboradores
Peking University First Hospital, Beijing, China
Pág. 5

Revisión sobre Disfunción Endotelial e Hipertensión y Papel de los Antihipertensivos en su Evolución

Gomes Silva I, Carvalho de Figueiredo R, Alves Rios D
Campus Centro Oeste Dona Lindu-Universidade Federal de São João del-Rei, Brasil
Pág. 8

Rosuvastatina y Lipoproteínas de Alta Densidad en Hombres con Diabetes Mellitus Tipo 2

Naresh S, Billa A, Amancharla Y y colaboradores
Sri Venkateswara Institute of Medical Sciences, Tirupati, India
Pág. 11

Pretratamiento con Amlodipina para la Nefropatía por Infusión de Contraste

Yin W, Zhou L, Zuo X y colaboradores
Third Xiangya Hospital of Central South University; Third Xiangya Hospital of Central South University, Changsha, China
Pág. 14

Resumen Especial

Estudio Comparativo de Fármacos Antihipertensivos: Eficacia de Nebivolol

Variable	Número/Porcentaje
Pacientes incluidos	12 465 (100%)
Varones	6967 (55.90%)
Afroamericanos	2156 (17.30%)
Diabéticos	1245 (9.90%)
Hipertensos	12 465 (100%)

Características de la población analizada en el metanálisis.

Resumen Especial

Resumen objetivo elaborado por el Comité de Redacción Científica de SIIC sobre la base del artículo **Nebivolol for the Treatment of Essential Systemic Arterial Hypertension: A Systematic Review and Meta-Analysis**

de **Bocchino Seleme V, Lenci Marques G, Pereira da Cunha C**

integrantes de **Universidade Federal do Parana (HC/UFPR), Curitiba; Universidade Federal do Parana (HC/UFPR), Curitiba, Brasil**

El artículo original, compuesto por 16 páginas, fue editado por **American Journal of Cardiovascular Drugs 1-16, Jul 2020**

Estudio Comparativo de Fármacos Antihipertensivos: Eficacia de Nebivolol

Los fármacos betabloqueantes no son considerados como primera línea de tratamiento en pacientes con hipertensión esencial arterial sistémica. Sin embargo, el nebivolol es un betabloqueante de tercera generación con efectos vasodilatadores mediados por óxido nítrico, y podría ser más eficaz que otros agentes en el abordaje de esta alteración.

Introducción

La enfermedad cardiovascular (ECV) es una de las causas principales de mortalidad en todo el mundo, tanto en países desarrollados como en vías de desarrollo, con una carga sobre la mortalidad global del 30%. Brasil ha establecido un objetivo de descenso de la mortalidad cardiovascular del 25% para el año 2025, y para lograr esta meta es necesario identificar y corregir los factores de riesgo cardiovascular, entre los cuales se encuentra la hipertensión arterial (HTA) sistémica. Este cuadro afecta a aproximadamente mil millones de individuos, y es uno de los principales factores de riesgo.

Los betabloqueantes (BB) son una familia de fármacos empleados en el tratamiento de la hipertensión por más de 40 años, aunque su eficacia como primera línea de tratamiento ha sido cuestionada en los últimos años y son empleados para casos especiales, como HTA con arritmia supraventricular, migraña, insuficiencia cardíaca o enfermedad coronaria.

Sin embargo, la mayoría de los estudios han sido realizados con atenolol o propranolol y no con fármacos de tercera generación de esta familia terapéutica. El nebivolol es un BB de tercera generación selectivo

para receptores beta adrenérgicos con un efecto vasodilatador mediado por la liberación de óxido nítrico. Se utiliza para el control de la HTA en estadios I y II, en un rango de dosis de 5 mg y 40 mg.

El objetivo principal de esta revisión fue evaluar la eficacia y seguridad del nebivolol para el tratamiento de la HTA, en comparación con agentes antihipertensivos principales.

Metodología

Se realizó una revisión sistemática y luego un meta-análisis de los estudios principales, de acuerdo con las recomendaciones de la *Cochrane Collaboration*. Se realizaron comparaciones directas de efecto aleatorio. Se incorporaron estudios realizados sobre pacientes de ambos sexos con HTA, mayores de 18 años, tratados con cualquier dosis de nebivolol para el control de dicho cuadro, en comparación con cualquier otro antihipertensivo. Los criterios de valoración analizados fueron la reducción de la presión arterial sistólica (PAS) y la presión arterial diastólica (PAD), y los resultados de seguridad en cuanto a efectos adversos totales.

Se realizó una búsqueda de trabajos científicos en las bases de datos de información médica más recono-

cidas, con términos como “nebivolol”, “hipertensión” y “antagonistas beta adrenérgicos”, entre otros. Estos artículos debían ser ensayos clínicos aleatorizados, a doble ciego, publicados hasta el 31 de julio de 2015 en inglés, español o portugués, que fueron revisados y leídos por investigadores del estudio.

Se evaluó la heterogeneidad entre estudios con el estadístico I^2 , y los resultados fueron considerados heterogéneos si I^2 era $> 50\%$. Se obtuvo la reducción promedio, la desviación estándar y el tamaño de la muestra de cada grupo para los objetivos de presión arterial (PA).

Los resultados dicotómicos del análisis de seguridad fueron representados como la frecuencia total de eventos adversos, y se recolectaron considerando la cantidad de eventos ocurridos en relación con el total de participantes en el grupo del estudio correspondiente.

Resultados

La búsqueda arrojó 964 artículos, de los cuales finalmente se incorporaron 34 en el análisis de la PA y la seguridad (Tabla 1), con un total de 12 465 pacientes. El período de reposo farmacológico promedio fue de dos semanas, y el seguimiento promedio fue de 12.6 semanas.

En el metanálisis de la PAS en pacientes tratados con nebivolol comparado con placebo, se encontró una heterogeneidad del 0% para las dosis de 2.5 mg, 10 mg, 20 mg y 40 mg, mientras que para la dosis de 10 mg fue del 9.8%, y para las combinaciones multidosis fue del 56%. En todos los casos, hubo una diferencia estadísticamente significativa a favor del nebivolol. Al comparar este fármaco con otros BB, se encontró que la heterogeneidad para el atenolol fue del 64.5%, y 37.5% para el metoprolol. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre el nebivolol y el atenolol en cuanto a este criterio de valoración. Tampoco hubo diferencias estadísticamente significativas entre el nebivolol y los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y los bloqueantes del receptor de angiotensina (BRA). Comparado con un diurético, como la hidroclorotiazida o

la amilorida, el nebivolol tuvo una diferencia estadísticamente significativa a su favor.

En el metanálisis de la PAD se encontró una heterogeneidad del 55.2%, 0%, 38%, 7% y 0% para las dosis de 2.5 mg, 5 mg, 10 mg, 20 mg y dosis combinadas, respectivamente, en las comparaciones de nebivolol frente a placebo, con una diferencia estadísticamente significativa a favor del nebivolol. Al comparar con otros BB, se observó que la heterogeneidad entre estudios fue del 99.3% en general. No hubo diferencias estadísticas significativas entre el nebivolol y el carvedilol, aunque el primero fue superior que el atenolol ($p = 0.001$). No se registraron diferencias significativas entre el nebivolol y los IECA.

En el análisis de seguridad no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la cantidad de eventos adversos entre nebivolol y placebo, nebivolol y metoprolol, nebivolol y atenolol, nebivolol e IECA, BRA e hidroclorotiazida.

Discusión

La comparación de los BB contra otros agentes antihipertensivos en metanálisis, tiene numerosos antecedentes. La conclusión de estos trabajos fue que los BB se asociaron con mayor cantidad de accidentes cerebrovasculares, en comparación con otros agentes. Sin embargo, el fármaco más empleado fue el atenolol.

Una revisión Cochrane publicada en 2012 incluyó a 13 estudios con un total de 98 000 pacientes, de los cuales 40 000 utilizaron un BB; el 75% de estos individuos empleó atenolol, aunque este trabajo no incorporó un BB con efecto vasodilatador. Los autores de este trabajo concluyeron que la monoterapia con un BB tiene una reducción modesta de la ECV, aunque la calidad de la evidencia fue baja.

En general, los metanálisis previos que investigaron el empleo de BB para la regulación de la HTA no controlada usaron atenolol, y la eficacia informada se relacionó con la reducción de la morbilidad cardiovascular y la mortalidad en pacientes jóvenes. En muchos casos, los BB se asociaron con mayor riesgo de accidente cerebrovascular.

En este metanálisis, el nebivolol demostró ser más eficaz que el placebo para el control de la PAS. La heterogeneidad fue alta cuando se emplearon dosis distintas del fármaco. Sin embargo, no fue más eficaz que el atenolol para este objetivo. Este trabajo indica que los BB son un grupo heterogéneo y que un fármaco debe ser priorizado en detrimento de los restantes para lograr mejores resultados en los tratamientos. Este estudio demostró que el nebivolol fue superior al metoprolol para controlar la PAS. Si bien el nebivolol no demostró ser superior al atenolol, es un fármaco superior en el control de la hipertensión debido a sus efectos vasodilatadores mediados por óxido nítrico.

Tabla 1. Características de la población analizada.

Variable	Número/Porcentaje
Pacientes incluidos	12 465 (100%)
Varones	6967 (55.90%)
Afroamericanos	2156 (17.30%)
Diabéticos	1245 (9.90%)
Hipertensos	12 465 (100%)

Los BRA son eficaces en el control de la PAS. En este metanálisis, los efectos del nebivolol fueron similares a los de esta familia de fármacos, y al comparar con los diuréticos se encontró que este tuvo un efecto superior en el control de la PAS. Estos últimos resultados tuvieron heterogeneidad y significación estadística bajas.

Esta revisión requiere de mayor cantidad de estudios que comparen el nebivolol con otros agentes farmacológicos empleados como primera línea de tratamiento para la HTA. Se encontró que el nebivolol fue superior, o al menos no fue inferior, a los IECA, los BRA, los diuréticos y los bloqueantes de los canales de calcio en el control de la PAS, aunque son necesarios metanálisis que comparen resultados clínicos, como la mortalidad y la tasa de infarto de miocardio o de accidente cerebrovascular.

Respecto de la PAD, el nebivolol demostró nuevamente ser más eficaz en su control que el placebo y que otros BB, resultado esperado dado que este fármaco tiene efectos distintos del bloqueo beta adrenérgico sobre la PA. Sin embargo, no demostró ser más efi-

caz que los BRA. Vale la misma aclaración respecto de la PAS, es decir, que son necesarios estudios que comparen el nebivolol contra otros agentes y que se establezcan objetivos clínicos.

El análisis de seguridad demostró que el nebivolol es un fármaco extremadamente bien tolerado, con una incidencia de efectos adversos sin diferencias estadísticamente significativas respecto del placebo, y con una tasa de eventos adversos menor que la de otros BB. Al realizar estas comparaciones, se encontró una heterogeneidad menor del 50%. Tampoco se registraron diferencias estadísticamente significativas al comparar el nebivolol con los IECA, los BRA o los diuréticos.

En conclusión, el nebivolol arrojó resultados positivos para el control de la PAS y la PAD y en el perfil de seguridad, en comparación con otros fármacos empleados para tratamientos antihipertensivos. La tolerabilidad fue excelente, con pocos eventos adversos, aunque son necesarios estudios que establezcan objetivos como mortalidad, infarto de miocardio y accidente cerebrovascular, entre otros.

Resumen Destacado

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

Comparative Lipid-Lowering/Increasing Efficacy of 7 Statins in Patients with Dyslipidemia, Cardiovascular Diseases, or Diabetes Mellitus: Systematic Review and Network Meta-Analyses of 50 Randomized Controlled Trials

de
Zhang X, Xing L, Cui Y y colaboradores

integrantes de
Peking University First Hospital, Beijing, China

El artículo original, compuesto por 21 páginas, fue editado por
Cardiovascular Therapeutics 2020:1-21, Abr 2020

Diferentes Estatinas para el Tratamiento de las Dislipidemias y las Enfermedades Cardiovasculares

La rosuvastatina fue la estatina más eficaz en la disminución de los niveles de colesterol asociado con lipoproteínas de baja densidad y apolipoproteína B y en el aumento de apolipoproteína A-1. La lovastatina ocupó el primer lugar en cuanto a eficacia para reducir las concentraciones de colesterol total y triglicéridos, y la fluvastatina fue la más eficaz en lograr el incremento de los niveles de colesterol asociado con lipoproteínas de alta densidad.

Introducción

La prevalencia de enfermedad coronaria (EC) es elevada, debido principalmente a las epidemias de obesidad y diabetes. Es la principal causa de muerte en la mayoría de los países. Las estatinas constituyen el tratamiento hipolipemiente de elección para la hiperlipidemia con enfermedad cardiovascular aterosclerótica confirmada, con un efecto protector, probado aun en pacientes con normolipidemia. Las pruebas actuales indican que estatinas son los agentes más eficaces para prevenir y tratar esta enfermedad, y se recomiendan por todas las normas existentes. Actualmente, el tratamiento de la dislipidemia se basa en la evaluación individualizada de los factores de riesgo. Se cuenta con 3 generaciones de estatinas: las estatinas de primera generación, como lovastatina, pravastatina y fluvastatina, que se introdujeron en EE.UU. a finales de los años 80 y 90, y representan la clase de miembros con la potencia más baja; las estatinas de segunda generación, como atorvastatina y simvastatina, tienen una eficacia significativamente superior en la reducción de los niveles de colesterol asociado con lipoproteínas de baja densidad (LDLc), en comparación con las estatinas anteriores y

la tercera generación de estatinas de alta potencia, representada por la rosuvastatina. La eficacia puede diferir entre las diferentes estatinas y los estudios acerca de las comparaciones directas entre ellas son escasos e incongruentes. El objetivo de este ensayo fue comparar los efectos hipolipemiantes crecientes de 7 estatinas diferentes en pacientes con dislipidemia, enfermedades cardiovasculares o diabetes mellitus, mediante la realización de una reseña sistemática y metanálisis en red de los cambios en el perfil lipídico después del tratamiento con determinadas estatinas.

Materiales y métodos

Este documento cumplió con las normas PRISMA para metanálisis en red. Se realizaron búsquedas en 4 bases de datos electrónicas (*Cochrane Library*, Embase, PubMed, *Web of Science*) de los ensayos controlados y aleatorizados publicados hasta el 25 de febrero de 2020, que compararon la eficacia hipolipemiente de no menos de 2 tipos de las estatinas evaluadas (o estatinas frente a placebo). La búsqueda bibliográfica se realizó de forma independiente por 3 autores; el desacuerdo se resolvió por consenso. La calidad metodológica se evaluó con la herramienta *Cochrane*

Risk of Bias tool. Se realizó un metanálisis en red que combinó pruebas directas e indirectas. En primer lugar, se llevó a cabo un análisis comparativo general de los tratamientos mixtos, en forma de un metanálisis en red frecuentista, con el software STATA 15.0. Para clasificar los efectos hipolipemiantes crecientes de los tratamientos con estatinas se utilizó la superficie bajo la curva de la clasificación acumulada (SUCRA, por su sigla en inglés) para resumir los valores de probabilidad. El valor SUCRA fue del 100% para el tratamiento óptimo y 0% para el peor tratamiento. Los análisis de subgrupo se realizaron según diferentes enfermedades de base. Por último, se efectuaron análisis de sensibilidad según la edad y la duración del seguimiento. La realización de gráficos en embudo permitió determinar los sesgos de publicación.

Resultados

Para el análisis, se incluyeron los tratamientos de monoterapia con 7 estatinas en 50 estudios (51 956 participantes). Las estatinas incluidas fueron simvastatina (SIM), fluvastatina (FLU), atorvastatina (ATO), rosuvastatina (ROS), lovastatina (LOV), pravastatina (PRA) y pitavastatina (PIT). Todos los pacientes incluidos tenían dislipidemia, enfermedades cardiovasculares o diabetes mellitus. Los grupos de tratamiento abarcaron las 7 estatinas y placebo, y las poblaciones de estudio fueron diversas e incluyeron a estadounidenses, británicos, italianos, brasileños, griegos, alemanes, chinos, japoneses y coreanos, entre otras.

No se observó ningún sesgo de publicación para los 50 estudios incluidos.

Los valores basales de LDLc, colesterol asociado con lipoproteínas de alta densidad (HDLc), colesterol total (CT), triglicéridos (TG), apolipoproteína (apo) A-1 (apoA1) y apoB fueron muy similares y se pudieron combinar para su análisis en un metanálisis en red integrado.

En cuanto a la reducción de los niveles de LDLc, la ROS fue la más eficaz, con un valor SUCRA del 93.1%. La eficacia comparativa de los tratamientos para la reducción de las concentraciones de LDLc fue ROS > ATO > PIT > SIM > PRA > FLU > LOV > PLA; para el aumento de los niveles de HDLc fue FLU > LOV > PRA > PIT > ATO > SIM > ROS > PLA; para el descenso en los valores de CT fue LOV > ATO > ROS > SIM > PIT > FLU > PRA > PLA; para la reducción de los niveles de TG fue LOV > PRA > ROS > FLU > ATO > PIT > SIM > PLA; para el incremento en las concentraciones de apoA1 fue ROS > SIM > FLU > ATO > LOV > PLA > PIT > PRA, y para la reducción de apoB fue ROS > SIM > ATO > PIT > PRA > FLU > LOV > PLA (Tabla 1).

Las pruebas de incongruencia global y local de los metanálisis en red demostraron, en general, incongruencias en diversas comparaciones para los

6 resultados. Los subgrupos de metanálisis en red se realizaron para determinar si la incongruencia se originó a partir de las diferentes enfermedades de los grupos de pacientes. Los sujetos incluidos en los metanálisis en red generales se agruparon según su afección de base. Para tal fin, se dividieron a los participantes en 3 grupos: pacientes con enfermedades cardiovasculares diferentes a la dislipidemia simple (grupo 1), dislipidemia (grupo 2) y diabetes mellitus (grupo 3). La incongruencia global original demostrada en el metanálisis en red general para TG no fue eliminada en los análisis de subgrupos. Además, para los resultados de apoA1 y apoB, hubo muy pocos artículos incluidos en el subgrupo de metanálisis en red en los que los datos no contuvieron una fuente potencial de heterogeneidad, y no se pudieron realizar las pruebas la incongruencia global y local.

Los análisis de sensibilidad se efectuaron según la edad, la duración del seguimiento y la dosis de los fármacos. De los 6 parámetros lipídicos, solo el análisis del efecto de reducción de los niveles de TG demostró incongruencias entre las pruebas directas e indirectas, y los análisis de sensibilidad se llevaron a cabo solo para ese resultado. El método para el análisis de sensibilidad de la duración del seguimiento fue dividir a los estudios en 4 grupos: 1) trabajos con duraciones de seguimiento de 3 meses o menos, 2) estudios con una duración de seguimiento de 3 meses a 1 año, 3) investigaciones con duraciones de seguimiento de 1-2 años y 4) estudios con duraciones de seguimiento de más de 2 años. El grupo 1 incluyó 13 trabajos y se encontraron incongruencias entre las pruebas directas e indirectas, mientras que el grupo 2 comprendió 7 ensayos y no mostró incongruencias. Las diferencias en las duraciones del seguimiento pueden haber contribuido a la incongruencia en los metanálisis en red en general.

Discusión y conclusión

Señalan los autores que los datos existentes indican que la rosuvastatina y la atorvastatina son consideradas estatinas de alta potencia, con el potencial para producir mejores resultados clínicos que las estatinas de baja potencia como pravastatina, simvastatina, fluvastatina y lovastatina.

Los resultados de la categorización SUCRA presentados en esta investigación son congruentes con los hallazgos previos, especialmente en cuanto al rango de eficacia en la reducción de los niveles de LDLc, CT y TG, y el aumento de las concentraciones de HDLc. La rosuvastatina en primer lugar, y la atorvastatina en segundo lugar, fueron las más eficaces en la reducción de las concentraciones de LDLc, que es coincidente con estudios previos. En cuanto a la eficacia para aumentar los niveles de HDLc, la clasificación fue FLU > LOV > PRA > PIT > ATO > SIM > ROS > PLA, y los resultados no fueron similares

Tabla 1. Valores de SUCRA del placebo y los tratamientos con 7 estatinas en los metanálisis en red realizados por separado para 6 resultados.

Tratamientos	LDL-C	HDL-C	TC	TG	ApoA1	ApoB
Placebo	0.4	18.3	0.4	2.3	33.7	13.8
Simvastatina	48.4	44.5	50.0	34.0	75.2	66.2
Fluvastatina	36.4	74.5	37.4	48.6	69.2	40.4
Atorvastatina	76.7	47.9	72.4	63.1	56.4	64.5
Rosuvastatina	93.1	29.9	69.5	63.1	82.8	72.9
Lovastatina	27.8	63.3	100.0	91.4	40.3	21.7
Pravastatina	47.6	62.1	24.5	67.8	18.8	56.6
Pitavastatina	69.5	59.4	45.8	36.6	23.5	63.9

a los estudios previos, pero los valores SUCRA de estas estatinas fueron semejantes. Las clasificaciones de eficacia para el descenso de los valores de TG y CT fueron generalmente congruentes con las investigaciones previas. La mayor eficacia de la estatina de primera generación, lovastatina, en la reducción de TG y CT, no fue lo esperado. Al respecto, los autores señalan que solo una investigación incluyó el uso de lovastatina en un grupo de pacientes con nefropatía diabética. En ese trabajo, la dosis de lovastatina fue de 20 a 60 mg, relativamente más alta en comparación con la dosis utilizada en pacientes con dislipidemia simple, y el período de seguimiento fue prolongado, de 2 años. Estas razones pueden

explicar la mayor eficacia de la lovastatina en la reducción de las concentraciones de TG y CT.

En conclusión, la rosuvastatina fue la estatina más eficaz en la disminución de los niveles de LDLc y de apoB, y en el aumento de apoA1. La lovastatina ocupó el primer lugar en la eficacia para reducir las concentraciones de CT y TG, y la fluvastatina fue la más eficaz en el incremento de los niveles de HDLc. Los autores señalan que los resultados deben interpretarse con precaución debido a algunas limitaciones presentes en la reseña sistemática. Sin embargo, pueden servir de referencia para la selección de los fármacos hipolipemiantes en la práctica clínica, sobre la base de las pruebas disponibles.

Resumen Destacado

Resumen objetivo elaborado por el Comité de Redacción Científica de SIIC sobre la base del artículo **Effect of Different Classes of Antihypertensive Drugs on Endothelial Function and Inflammation**

de
Gomes Silva I, Carvalho de Figueiredo R, Alves Rios D

integrantes de
Institución: Camp Centro Oeste Dona Lindu-Universidade Federal de São João del-Rei, Brasil

El artículo original, compuesto por 15 páginas, fue editado por
International Journal of Molecular Sciences 20(14):1-15, Jul 2019

Revisión sobre Disfunción Endotelial e Hipertensión y Papel de los Antihipertensivos en su Evolución

La disfunción endotelial y la inflamación vascular son marcadores de riesgo de aterosclerosis, y se asocian con aumento de la incidencia de eventos cardiovasculares. Los estudios demostraron que la disfunción endotelial y la inflamación vascular pueden atenuarse con ciertos antihipertensivos.

Introducción

El endotelio desempeña un papel esencial en la función vascular mediante la síntesis y secreción de sustancias con acción autocrina o paracrina. La disfunción endotelial (DE) se caracteriza por cambios en la síntesis o biodisponibilidad de moléculas vasoactivas, especialmente vasodilatadoras como el óxido nítrico (NO), y vasoconstrictoras como la angiotensina y la endotelina. Los efectos de estos cambios en la reactividad vascular pueden conducir a un incremento del estrés oxidativo y a la activación de vías de señalización de la inflamación que contribuyen al proceso de DE.

La hipertensión arterial (HTA) induce cambios, tanto estructurales como funcionales, en los vasos sanguíneos, como aumento de la rigidez arterial, inflamación vascular y DE. Asimismo, la DE y la inflamación vascular pueden conducir a incremento de la presión arterial (PA). En el proceso inflamatorio se producen moléculas como la proteína C-reactiva (PCR) y radicales libres, que pueden disminuir la síntesis de NO y conducir a DE. Los marcadores inflamatorios, como la PCR y la DE, se asocian con factores de riesgo cardiovascular y pueden predecir eventos vasculares, como infarto de miocardio y accidente cerebrovascular (ACV). Por ello,

la mejoría de la función endotelial y de la inflamación vascular podrían ser objetivos terapéuticos importantes en pacientes con HTA.

HTA y fármacos antihipertensivos

La HTA es un trastorno multifactorial crónico, caracterizado por un aumento sostenido de la PA sistólica y diastólica. Existe una relación continua entre el aumento de la PA y el incremento del riesgo cardiovascular. La HTA constituye el factor de riesgo modificable más importante para ACV, insuficiencia cardíaca y enfermedad renal crónica. La base fundamental para el tratamiento de la HTA comprende modificaciones del estilo de vida así como la indicación de fármacos antihipertensivos. Los agentes de preferencia son aquellos que demostraron reducir el riesgo de enfermedad cardiovascular, y comprenden las tiazidas, los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), los bloqueantes del receptor de angiotensina (BRA) y los bloqueantes de los canales de calcio (BCC). Las pruebas son controvertidas respecto del uso inicial de betabloqueantes (BB) para la HTA en ausencia de comorbilidades cardiovasculares específicas. Muchos pacientes que inician tratamiento con un solo fármaco

antihipertensivo, pueden posteriormente requerir dos o más agentes de diferentes clases farmacológicas para la reducción de la PA.

Los diuréticos aumentan el flujo urinario y la excreción de sodio y se emplean para ajustar la composición hídrica. Existen diferentes clases de diuréticos, pero para la HTA se utilizan las tiazidas desde la década de 1950 y aún son uno de los grupos farmacológicos más importantes para el control de la PA, por su efectividad y su costo.

Las propiedades farmacológicas de los BB pueden explicarse por la presencia de los receptores en varios tejidos y la actividad de los nervios simpáticos que inervan estos tejidos. Por ello, el bloqueo de los receptores beta tiene relativamente poco efecto sobre el corazón normal en reposo, pero ejercen efectos significativos durante el ejercicio o situaciones de estrés, en los que predomina el control simpático del corazón. Estos fármacos reducen la frecuencia cardíaca y la contractilidad miocárdica. Los BB de tercera generación tienen, además, efectos vasodilatadores por bloqueo de los receptores alfa 1 adrenérgicos y aumento de la síntesis de NO. Las indicaciones de BB comprenden el tratamiento de la HTA, en particular en pacientes con riesgo elevado de enfermedad coronaria e insuficiencia cardíaca, o en aquellos con infarto de miocardio, angina estable, insuficiencia cardíaca sistólica y diastólica, y arritmias hiperadrenérgicas y supraventriculares.

Los BCC reducen la PA mediante la relajación del músculo liso arteriolar y la reducción de la resistencia vascular periférica. Estos fármacos están indicados como alternativa a la terapia inicial cuando no se toleran las tiazidas, o en combinación con los IECA y BRA.

Los IECA y BRA actúan sobre el sistema renina-angiotensina, al inhibir la síntesis y la acción de la angiotensina II, respectivamente. En adultos con HTA y enfermedad renal crónica, el tratamiento con IECA o BRA se indica para retrasar la progresión de la afección renal. En algunos pacientes con HTA y diabetes mellitus, también están indicados para prevenir el daño renal.

DE, HTA e inflamación

La capa interna de los vasos sanguíneos, conocida como íntima, comprende el endotelio y el subendotelio. El endotelio está formado por una monocapa de células, que tapizan todo el sistema cardiovascular, e interviene en la función vascular mediante la síntesis y secreción de sustancias que actúan en forma autocrina o paracrina. El endotelio regula el tono vascular mediante el equilibrio en la síntesis de moléculas vasodilatadoras, como el NO, y vasoconstrictoras como la endotelina 1 y la angiotensina II, controla el flujo sanguíneo mediante la síntesis de factores reguladores de la actividad plaquetaria, la cascada de la

coagulación, el sistema fibrinolítico y también regula la síntesis de citoquinas y moléculas de adhesión que modulan el proceso inflamatorio. El término DE hace referencia a alteraciones en la síntesis o la biodisponibilidad de NO, y se caracteriza por un endotelio proinflamatorio y protrombótico con compromiso de la respuesta vasodilatadora, y representa un componente central de los cambios vasculares que ocurren en la aparición de la HTA.

La HTA provoca lesión vascular, con compromiso inicial de pequeños vasos y, posteriormente, de grandes vasos. La inflamación crónica se relaciona con DE. El proceso inflamatorio comprende el aumento de células como neutrófilos y monocitos, de citoquinas y proteínas proinflamatorias, como interleuquina 6 (IL-6) y factor de necrosis tumoral alfa (TNF-alfa) y PCR. La PCR reduce la actividad de la óxido nítrico sintasa (NOS) con la consiguiente reducción de la disponibilidad de NO y el incremento de endotelina 1. La PCR se considera no solo un biomarcador de inflamación, sino también de DE. La DE y la inflamación vascular parecen desempeñar un papel importante en el incremento del riesgo de eventos cardiovasculares. Los fármacos antihipertensivos que tienen un papel adicional en mejorar la función endotelial y la inflamación vascular podrían, entonces, resultar más eficaces en la reducción del riesgo cardiovascular.

Fármacos antihipertensivos, DE e inflamación

El sistema renina-angiotensina, fundamentalmente la angiotensina II, desempeña un papel central en la disminución de la síntesis de NO al estimular la síntesis de radicales libres y moléculas inflamatorias. Tanto los IECA como los BRA, al reducir los efectos oxidativos e inflamatorios inducidos por la angiotensina II, pueden tener beneficios adicionales al limitar la DE y la inflamación vascular. Además, los IECA inhiben la degradación de bradiquinina, que induce la secreción de NO, y esto mejora la vasodilatación dependiente del endotelio, mientras que los BRA, al bloquear los receptores AT1, favorecen la unión de la angiotensina II a los receptores AT2, con la consiguiente síntesis de NO. Los estudios aleatorizados y controlados mostraron que los BRA y los IECA mejoran la DE en pacientes con HTA y otras enfermedades cardiovasculares, en comparación con placebo y otros antihipertensivos. Los BRA, además, redujeron la inflamación vascular. Los BCC pueden tener también efectos pleiotrópicos que conducen a mejoría de la función endotelial. Esto podría atribuirse a efectos antioxidantes. Algunos BCC pueden mejorar la función endotelial al aumentar la actividad de la NOS. Los estudios mostraron que los BCC, en especial la nifedipina, mejoran la DE. Por otro lado, los BB de primera y segunda generación no demostraron efectos beneficiosos sobre la DE

Tabla 1. Estudios que demuestran el efecto del tratamiento con betabloqueantes sobre los niveles séricos de proteína C-reactiva (PCR) y la función endotelial.

Autor	Fármaco	Población	Duración	Resultados
Jekell <i>et al.</i>	Atenolol x ibesartán	Hipertensión	48 semanas	Atenolol no redujo los niveles de PCR
Ghiadoni <i>et al.</i>	Atenolol	Hipertensión	3 años	Atenolol no mejoró la disfunción endotelial
Bank <i>et al.</i>	Carvedilol x metoprolol	Hipertensión	1 año	Carvedilol mejoró la función endotelial en comparación con metoprolol
Cockroft <i>et al.</i>	Nebivolol	Voluntarios sanos	-	El tratamiento agudo con nebivolol causa vasodilatación dependiente de NO
Mason <i>et al.</i>	Nebivolol	Voluntarios sanos	-	Nebivolol inhibe la actividad de la NADPH oxidasa

PCR, proteína C-reactiva; NO, óxido nítrico.

y la inflamación. Sin embargo, algunos BB de tercera generación (como nebivolol y carvedilol) mostraron beneficios al reducir la DE en pacientes con HTA. No hay estudios en que se evaluara el efecto del tratamiento con diuréticos sobre la vasodilatación dependiente del endotelio.

Conclusiones

La DE y la inflamación vascular son marcadores de riesgo de aterosclerosis y se asocian con aumento de la incidencia de eventos cardiovasculares. La DE comprende la reducción de la disponibilidad de NO, así como la secreción de moléculas vasoconstrictoras, como endotelina 1 y angiotensina II, y aumento de la síntesis de moléculas proinflamatorias y de radicales libres. Los estudios demostraron que la DE y la inflamación vascular pueden atenuarse con ciertos antihipertensivos. Por ejemplo, los IECA y los BRA se

asociaron con mejor función endotelial y disminución de los niveles de marcadores de inflamación. Estos efectos probablemente se deben al aumento de la biodisponibilidad de NO y la prevención del estrés oxidativo y de la inflamación vascular inducidos por la angiotensina II. Los BCC pueden restablecer la vasodilatación dependiente del endotelio en los pacientes con HTA, al mejorar la disponibilidad de NO mediante la actividad antioxidante. Los BB de primera y segunda generación no demostraron efectos beneficiosos sobre la función endotelial y la inflamación vascular. No obstante, algunos BB de tercera generación presentan propiedades adicionales que pueden tener efectos beneficiosos sobre la función endotelial en pacientes con HTA. Los autores concluyen que se requieren más estudios para evaluar si el tratamiento de la DE y la inflamación vascular pueden mejorar el pronóstico de pacientes con hipertensión esencial.

Resumen Destacado

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

Efficacy of Oral Rosuvastatin Intervention on HDL and its Associated Proteins in Men with Type 2 Diabetes Mellitus

de
Naresh S, Bitla A, Amancharla Y y colaboradores

integrantes de
**Sri Venkateswara Institute of Medical Sciences,
Tirupati, India**

El artículo original, compuesto por 11 páginas, fue editado por
Endocrine 1-11, Sep 2020

Rosuvastatina y Lipoproteínas de Alta Densidad en Hombres con Diabetes Mellitus Tipo 2

En pacientes con diabetes tipo 2, el tratamiento con rosuvastatina durante 12 semanas se asocia con mejoras cualitativas y cuantitativas de las lipoproteínas de alta densidad (HDL), con funciones antioxidantes y con participación en el transporte reverso de colesterol. Las mejoras en la función de las HDL y la supresión de la inflamación se asocian con regresión del espesor de la capa íntima y media de la carótida.

Introducción

Según las recomendaciones de la *American Diabetes Association (ADA)*, el *American College of Cardiology* y la *American Heart Association*, los pacientes con diabetes tipo 2 de 40 a 75 años con riesgo de eventos cardiovasculares ateroscleróticos a los 10 años del 7.5% o más alto, y niveles séricos de colesterol asociado con lipoproteínas de baja densidad (LDLc) de 70 a 189 mg/dl deben recibir tratamiento con estatinas de alta potencia para la prevención primaria de eventos cardiovasculares.

Las estatinas son útiles para reducir el riesgo de eventos cardiovasculares; sin embargo, algunos estudios mostraron que la acción hipolipemiente de las estatinas no se correlaciona con los beneficios clínicos. Estos trabajos pusieron de manifiesto la importancia de considerar las proteínas asociadas con las lipoproteínas de alta densidad (HDL), las cuales contribuyen en las mejoras del riesgo cardiovascular por sus propiedades antiaterogénicas. De hecho, en condiciones normales, las HDL ejercen efectos antiaterogénicos, antiinflamatorios y antioxidantes, por medio de las proteínas y enzimas asociadas, entre ellas la apolipoproteína (apo) A-I, la cual ejerce una función decisiva

en el transporte inverso de colesterol (TIC), y la paraoxonasa-1 (PON-1), la cual evita la oxidación de las HDL y de las lipoproteínas de baja densidad (LDL). La proteína de transferencia de ésteres de colesterol (CEPT, por su sigla en inglés) promueve el recambio de los lípidos entre las lipoproteínas y la eliminación de los ésteres de colesterol, mientras que la lecitina-colesterol aciltransferasa (LCAT, por su sigla en inglés) interviene en la esterificación del colesterol libre y en la maduración de las HDL. Los cambios en los cocientes de estas proteínas afectan las funciones antiaterogénicas de las HDL.

La diabetes, un factor establecido de riesgo cardiovascular, se caracteriza por un estado de inflamación crónica que puede inducir cambios estructurales en las moléculas de HDL; las HDL disfuncionales se asocian con riesgo aumentado de aterosclerosis. La determinación cuantitativa del colesterol asociado con HDL (HDLc) podría no reflejar con precisión los efectos protectores de las HDL.

La rosuvastatina es la estatina de elección en los pacientes con riesgo cardiovascular alto, por sus propiedades farmacocinéticas y la seguridad; sin embargo, los efectos de la rosuvastatina sobre las

proteínas asociadas con HDL no se conocen con precisión. Los metanálisis refirieron resultados contradictorios para los efectos de la rosuvastatina sobre la apoA-I (aumento o ausencia de cambios); hasta ahora no se dispone de información acerca de los efectos de la rosuvastatina sobre otras proteínas, como LCAT, mieloperoxidasa (MPO) y HDL oxidada (oxHDL). Tampoco se dispone de información acerca de los efectos antiaterogénicos de la rosuvastatina en pacientes de la India.

Los niveles de HDL difieren entre hombres y mujeres, por influencias hormonales; en la transición menopáusica se refirieron alteraciones de las propiedades funcionales de las HDL, de modo que la consideración conjunta de pacientes de ambos sexos puede complicar la interpretación de los resultados. El objetivo del presente estudio fue determinar los efectos de la rosuvastatina sobre las proteínas asociadas con HDL, y sobre las propiedades antiaterogénicas de las HDL en hombres con diabetes tipo 2.

Pacientes y métodos

El estudio se llevó a cabo entre 2017 y 2018 en un hospital terciario del sur de la India. Se incluyeron 40 hombres consecutivos de 40 a 70 años, con diabetes tipo 2 según los criterios de la ADA, y con niveles séricos de LDLc de más de 75 mg/dl. Se tuvieron en cuenta los antecedentes clínicos, la presión arterial, el peso corporal, la talla, el índice de masa corporal (IMC) y la circunferencia de la cintura. Los pacientes fueron asignados a tratamiento con rosuvastatina, en dosis de 20 mg por día por vía oral durante 12 semanas. Se tomaron muestras de sangre para la determinación de los niveles de glucosa, las distintas fracciones de lípidos, las enzimas hepáticas e insulina por métodos convencionales; los niveles de oxLDL, oxHDL, PON-1, LCAT y factor de necrosis tumoral alfa (TNF-alfa) se determinaron con enzimoimmunoensayo, mientras que la concentración plasmática de MPO se determinó con espectrofotometría. El eflujo de colesterol se conoció con ensayo fluorométrico.

Mediante ultrasonido se determinó el espesor de la capa íntima y media de la carótida como índice de la función vascular; la distribución de los datos se analizó con pruebas de Kolmogorov-Smirnov; las comparaciones se realizaron con pruebas de la *t* o de Wilcoxon, según el caso. Las asociaciones entre los marcadores analizados se conocieron con ecuaciones de estimación generalizadas; los valores de $p < 0.05$ se consideraron estadísticamente significativos.

Resultados

Se analizaron 629 pacientes con diabetes tipo 2; 61 de ellos reunieron los criterios de valoración para el presente estudio. Un total de 45 pacientes comenzaron el tratamiento con rosuvastatina en dosis de 20 mg por

día; 40 de ellos completaron las 12 semanas de tratamiento e integraron la muestra para los análisis finales. La edad promedio de los pacientes fue de 51.68 años; la mayoría de ellos ($n = 38$; 95%) estaban tratados con metformina; el tratamiento antidiabético y antihipertensivo se mantuvo estable durante el estudio. Ningún enfermo interrumpió el protocolo de manera prematura por efectos adversos asociados con el uso de rosuvastatina, como diarrea, dolor abdominal, cefaleas y náuseas. Ningún paciente presentó miopatías, a juzgar por la ausencia de cambios en los niveles de aspartato aminotransferasa (AST).

El tratamiento con rosuvastatina durante 12 semanas se asoció con disminución significativa de los niveles séricos de colesterol total y LDLc (-37.45%) y con aumento significativo de los niveles de HDLc (Tabla 1), del 7.8%. El porcentaje de eflujo de colesterol, utilizado como marcador del índice de la función de HDL, aumentó en 4.82% luego del tratamiento con rosuvastatina (Figura 1). Asimismo, después de la intervención se registraron cambios significativos en las concentraciones plasmáticas de LCAT (descenso del 9.85%) y PON-1 (aumento de 13.81%). En cambio, no se registraron cambios en los niveles de apoA-I asociada con HDL. Los marcadores de daño oxidativo (oxLDL, oxHDL y MPO) disminuyeron de manera significativa en 46.07%, 39.91% y 36.67%, respectivamente. La concentración de TNF-alfa también se redujo significativamente luego de las 12 semanas de tratamiento con rosuvastatina (-20.16%).

Las funciones de las HDL dependen de las proteínas apoA-I, CETP, LCAT, MPO y PON-1; el estado de la glucemia y la oxidación de las HDL son otros factores de influencia. Se comprobó que la capacidad de eflujo de colesterol se asoció, de manera significativa, con la disminución de los niveles de oxLDL, la actividad de MPO y la mejoría en la concentración de PON-1, luego del tratamiento con rosuvastatina. La disminución de la actividad de MPO se vinculó, de manera independiente, con el aumento del eflujo de colesterol.

El espesor de la capa íntima y media de la carótida (como promedio de las lecturas en 6 localizaciones) disminuyó significativamente después de 12 semanas de tratamiento con rosuvastatina (0.76 ± 0.068 mm al inicio, en comparación con 0.69 ± 0.078 mm a las 12 semanas), con una reducción del 8.63%.

La disminución del estrés oxidativo y de los marcadores de inflamación se asoció, de manera independiente, con la regresión del espesor de la capa íntima y media de la carótida.

Discusión

En los pacientes con diabetes tipo 2, las HDL sufren modificaciones funcionales y estructurales; los efectos de la rosuvastatina sobre las proteínas vinculadas con HDL se conocen poco. La mejoría de los niveles

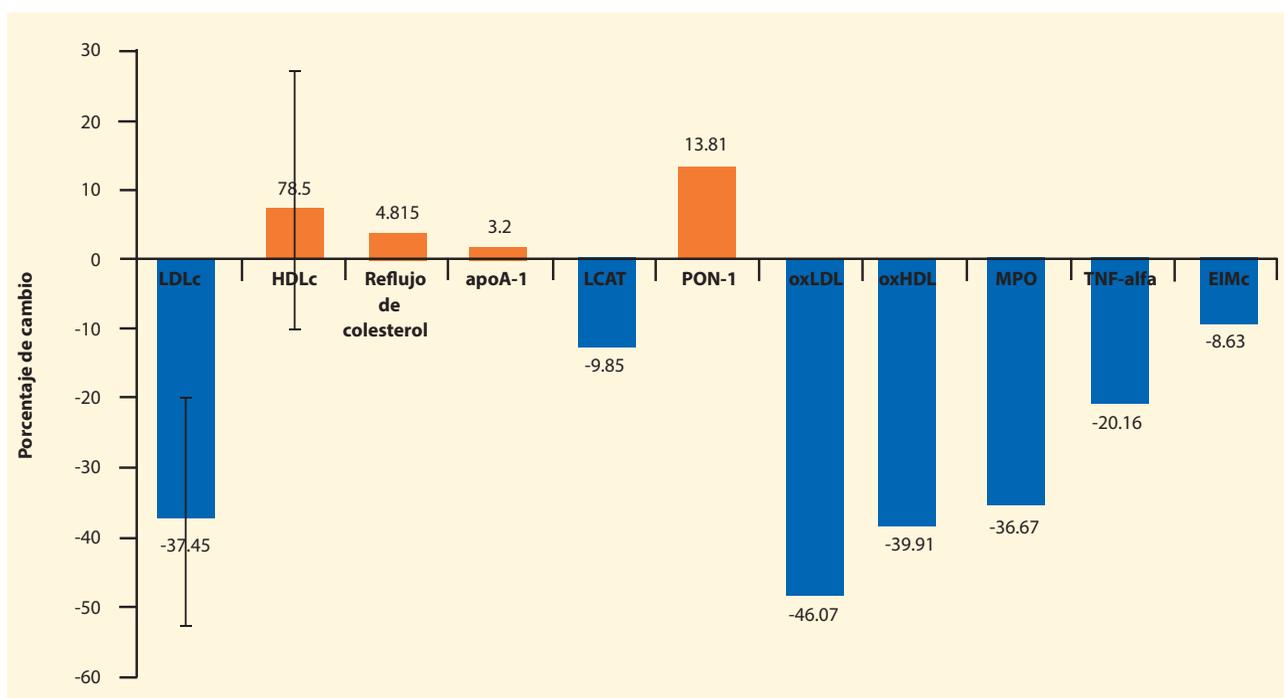


Figura 1. Porcentaje de cambio en los marcadores analizados luego del tratamiento con rosuvastatina, en dosis de 20 mg por día, en hombres con diabetes tipo 2.

apoA-I, apolipoproteína A-I; HDLc, colesterol asociado con lipoproteínas de alta densidad; EIMc, espesor de la íntima y media de la carótida; LCAT, lecitina-colesterol aciltransferasa; MPO, mieloperoxidasa; oxLDL, lipoproteínas de baja densidad oxidadas; oxHDL, lipoproteínas de alta densidad oxidadas; PON-1, paraoxonasa; TNF-alfa, factor de necrosis tumoral alfa; DBT2, diabetes mellitus tipo 2.

de HDLc se asocia con reducción del riesgo cardiovascular en hombres, y se ha hecho hincapié en la importancia de determinar la función de las HDL para comprender mejor sus efectos protectores sobre el proceso de la aterosclerosis.

En el presente estudio realizado con hombres con diabetes tipo 2, el tratamiento con rosuvastatina durante 12 semanas redujo de manera significativa (26.9%) los niveles de colesterol total, LDLc (37.45%) y triglicéridos (16.6%), y aumentó la concentración de HDLc (7.8%). Las proteínas asociadas con las HDL, como apoA-I, LCAT y CETP, y la composición de lípidos tienen importancia decisiva en el eflujo de colesterol. Se comprobó un aumento significativo del porcentaje de eflujo de colesterol, incremento de PON-1 y reducción de los niveles de LCAT. Este último efecto podría atribuirse a la presencia de dos formas de actividad de LCAT: la actividad alfa, asociada con las HDL, y la actividad beta, vinculada con LDL. La afinidad de LCAT por LDL es 2.5 a 4 veces más baja respecto de la de HDL, y la

concentración de fosfolípidos es menor en las LDL. La disminución aparente de LCAT que se observó en el presente estudio podría obedecer a la reducción de la actividad beta, relacionada con LDL; para establecer conclusiones definitivas, sin embargo, deberá valorarse la actividad de LCAT luego del aislamiento de la fracción de HDL y medirse la actividad alfa.

Conclusión

Los resultados del presente estudio indican que el tratamiento con rosuvastatina se asocia con cambios favorables, cualitativos y cuantitativos, en la fracción HDL, con funciones en el TIC de colesterol y antioxidantes. Las mejoras de la función de HDL y la supresión de la inflamación, en respuesta al tratamiento con rosuvastatina, se vinculan con regresión del espesor de la capa íntima y media de la carótida, un fenómeno beneficioso en términos de la progresión de la enfermedad cardiovascular en pacientes con diabetes.

Resumen Destacado

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

Protective Effects of Amlodipine Pretreatment on Contrast-Induced Acute Kidney Injury and Overall Survival in Hypertensive Patients

de
Yin W, Zhou L, Zuo X y colaboradores

integrantes de
Third Xiangya Hospital of Central South University,
Changsha, China

El artículo original, compuesto por 11 páginas, fue editado por
Frontiers in Pharmacology 1-11, Feb 2020

Pretratamiento con Amlodipina para la Nefropatía por Infusión de Contraste

El pretratamiento con amlodipina en pacientes hipertensos que requieren una intervención con utilización de un medio de contraste, reduce el riesgo de lesión renal aguda, disminuye el tiempo de internación y aumenta la supervivencia alejada.

Introducción y objetivos

La lesión renal aguda por medios de contraste (LRA-MC) es la complicación clínica más común causada por la administración intravascular de un medio de contraste (MC). La LRA-MC puede prolongar la internación y aumentar la morbimortalidad. Esta complicación es la tercera causa de todas las insuficiencias renales intrahospitalarias. No existe una estrategia definitiva para prevenir la LRA-MC o para curarla. Los esfuerzos están centrados en identificar los grupos de alto riesgo, para instaurar en forma precoz las medidas preventivas. La hipertensión arterial (HTA) aumenta al doble el riesgo de presentar LRA-MC, y es la causa principal de insuficiencia renal crónica (IRC), de enfermedad renal progresiva y de IRC terminal. La prevalencia de HTA en China es de alrededor del 25% de los adultos, pero la prevalencia de la LRA-MC no ha sido estudiada.

El mecanismo preciso de producción de la LRA-MC no ha sido completamente elucidado. Se ha informado un efecto tóxico del MC sobre las células del epitelio tubular, con producción de apoptosis, y vasoconstricción renal y tubular, con alteraciones en la fisiología del calcio. La sobrecarga de calcio intracelular, la sobreproducción de especies reactivas del oxígeno y la

sobreexpresión de la caspasa-3 parecen desempeñar papeles importantes en la citotoxicidad tubular renal inducida por el MC. El aumento del calcio intracelular lleva a la apoptosis y a la necrosis celular. De estas observaciones se desprende el potencial beneficio de los bloqueantes de los canales de calcio (BCC), que pueden bloquear selectivamente la entrada del calcio iónico a la célula, con efecto protector de la aparición de LRA-MC.

La amlodipina, uno de los BCC más comúnmente usados, inhibe la entrada de calcio al músculo liso vascular y miocárdico. Su vida media prolongada permite la administración en una toma diaria, y presenta menos efectos adversos que la mayoría de los antihipertensivos. Algunos estudios han mostrado que la amlodipina tiene también efectos protectores sobre el riñón. En modelos experimentales, la amlodipina protege a las células renales del daño producido por el diatrizoato de meglumina. La nefrotoxicidad producida por este MC parece estar asociada con la sobrecarga celular de calcio. Por otro lado, la amlodipina reduce la albuminuria en ratas diabéticas, por reducción de la inflamación renal.

En investigación clínica, la amlodipina ha mostrado efectos protectores renales en pacientes ancianos

con enfermedad coronaria, y en sujetos hipertensos con IRC. No está claro, sin embargo, el efecto de la amlodipina para la protección renal de pacientes hipertensos a los que se administra MC intravenoso. El objetivo del estudio fue determinar el efecto preventivo de la amlodipina sobre la LRA causada por la exposición a un MC en pacientes hipertensos en China.

Pacientes y métodos

Se trató de un estudio de cohorte retrospectivo y emparejado, llevado a cabo en adultos internados en un hospital universitario en Changsha, China, entre 2007 y 2017. Se incluyeron pacientes hipertensos a los que se realizó un procedimiento con administración de un MC intravenoso, incluidas coronariografías, intervenciones coronarias percutáneas, tomografías con contraste y cirugías intravasculares. Se excluyeron los sujetos con tasa de filtración glomerular (TFG) < 15 ml/min/1.73 m²; tratados con BCC (diferente a la amlodipina o levamlodipina), o ≤ 18 años.

Los datos demográficos y clínicos de los participantes fueron tomados del sistema informático institucional del hospital. Para el análisis de supervivencia se excluyeron a los individuos con número telefónico cambiado o faltante, y a aquellos que se negaron al seguimiento. El estudio fue aprobado por el comité institucional de ética. Los datos fueron anonimizados, por lo que no se consideró necesario el consentimiento informado.

El criterio de valoración primario fue la incidencia de LRA-MC; los criterios secundarios fueron la mortalidad global y el tiempo de internación. La LRA-MC se definió como un aumento de la creatinina de 0.5 mg/dl (44.2 mmol/l), o un incremento del 25% en el valor de creatinina, entre el valor basal (15 días preexposición al MC) y el valor a las 72 horas de la exposición al MC, en ausencia de otra causa de LRA. La IRC se definió como una TFG < 60 ml/min/1.73 m². La anemia se definió como hemoglobina < 13 g/dl (hombres) o < 12 g/dl (mujeres).

Las variables continuas se expresaron como medias y desviaciones estándar (DE). Se utilizó la prueba de la *t* para comparar las variables continuas con distribución normal, y la prueba de la *U* de Mann-Whitney para aquellas sin distribución normal. Las variables categóricas fueron comparadas con la prueba de chi al cuadrado. Se realizó un análisis de regresión logística para evaluar la efectividad de la amlodipina. Un valor de $p < 0.05$ en pruebas bilaterales se estableció como umbral de significación estadística.

La función renal y la presencia de diabetes fueron ajustadas como factores de riesgo independientes, por medio de un puntaje de propensión, con un emparejamiento en relación 1:1. Todos los pacientes fueron seguidos hasta el fallecimiento, hasta el final del estudio o hasta la pérdida en el seguimiento. El tiempo transcurrido hasta la muerte se analizó con un modelo de riesgos

instantáneos proporcionales de Cox, y se calcularon los *hazard ratios* ajustados (HR) y sus intervalos de confianza del 95% (IC 95%). El tiempo de supervivencia fue censurado estadísticamente en una fecha predeterminada, o en el momento en que el paciente se perdía del seguimiento. La relación entre amlodipina y fallecimiento se obtuvo con curvas de Kaplan-Meier, y se expresó como *odds ratio* (OR) con IC 95%, en comparación con los controles sin amlodipina.

Resultados

De un número inicial de 5379 pacientes hipertensos con administración de MC, 2666 fueron incluidos en el análisis final. La media de edad de la cohorte fue 63.53 ± 9.45 años; el 61.78% (1647/2666) eran hombres. Un total de 868 pacientes recibieron amlodipina y 1798 individuos fueron controles. Se identificaron 868 controles equiparados por el puntaje de propensión. Alrededor del 70% de los pacientes utilizó un MC de baja osmolaridad, y el 17% empleó un MC isoosmolar. Se detectó la presencia de LRA-MC en 280 pacientes (10.50%). La incidencia de LRA-MC fue significativamente menor en el grupo de amlodipina que en el grupo control (7.95% [69/868] frente a 11.74% [211/1798]; $p = 0.003$). Los resultados se mantuvieron cuando se comparó el grupo de amlodipina con los controles emparejados (7.95% [69/868] frente a 11.87% [103/868]; $p = 0.006$). El grupo de amlodipina se asoció con un tiempo de internación significativamente menor (7.08 ± 7.28 días frente a 7.77 ± 7.82 días; $p = 0.027$); este resultado no se modificó cuando se comparó con el grupo control emparejado por puntaje de propensión.

La amlodipina redujo el riesgo de LRA-MC en el modelo sin ajuste, en comparación con el grupo control (OR = 0.650, IC 95%: 0.489 a 0.864; $p = 0.003$). El resultado se mantuvo congruente luego de ajustar por diversos factores predictivos y después de emparejar por el puntaje de propensión. El análisis de regresión logística multivariada mostró que la edad, el sexo, la TFG, el valor de creatinina plasmática, la presencia de IRC, la presión arterial (PA) diastólica y el uso de diuréticos eran también factores independientes de predicción.

La amlodipina redujo la incidencia de LRA-MC, especialmente en el grupo de pacientes ancianos, con diabetes y con IRC, y en aquellos que utilizaron un MC de baja osmolaridad. No se observó efecto, en cambio, en los sujetos que utilizaron un MC isoosmolar. La incidencia de LRA-MC disminuyó en relación con la duración del tratamiento con amlodipina; el tratamiento de más de 7 días disminuyó el riesgo más que el tratamiento de 3 a 7 días (6.91% frente a 11.74%). Un total de 1046 pacientes (amlodipina, $n = 343$; controles, $n = 703$) fueron seguidos para el análisis de supervivencia. La mediana de seguimiento fue de 40.85 meses. La mortalidad global fue significativa-

mente menor en el grupo de amlodipina que en el grupo control (10.79% frente a 16.07%, $p = 0.028$). El uso de amlodipina antes de la exposición al MC se asoció con mayor supervivencia global (HR = 0.654, IC 95%: 0.451 a 0.948; $p = 0.025$). La tendencia se mantuvo después de ajustar por edad, sexo, índice de masa corporal, TFG, IRC y diabetes.

Discusión y conclusiones

Este estudio se centró en la acción preventiva de la amlodipina para la aparición de LRA-MC, en pacientes hipertensos que reciben un MC intravenoso. El hallazgo más importante que informan los investigadores es que la administración de amlodipina antes de realizar un procedimiento con MC reduce el riesgo de LRA-MC, incluso después de ajustar la comparación por un puntaje de propensión. La amlodipina se asoció, también, con menos tiempo de internación y con supervivencia más prolongada.

Los pacientes hipertensos representan un grupo con alto riesgo de manifestar LRA-MC. La isquemia y la hipoxia renales han sido señaladas como factores importantes en la patogenia de la LRA-MC, por medio de la inflamación y de la apoptosis. El aumento de las especies reactivas del oxígeno, la activación de la proteína RAS, la disminución del óxido nítrico endotelial, el estrés oxidativo y el aumento de la angiotensina II circulante contribuyen a la lesión renal.

No existen tratamientos eficaces para la LRA-MC. Se ha demostrado previamente que la amlodipina ejerce efectos protectores en el riñón del paciente hipertenso. Los datos del presente estudio avalan el uso de BCC para la prevención de la LRA-MC. La amlodipina parece prevenir o reducir el daño renal agudo causado por fármacos, tanto in vivo como in vitro. La presencia de IRC y de diabetes son factores de riesgo importantes para la aparición de LRA-MC, por lo que los autores del presente estudio realizaron un ajuste de los análisis teniendo en cuenta la presencia de estos factores. Los efectos de la amlodipina (reducción del riesgo de LRA-MC y del tiempo de internación) se mostraron congruentes en los diferentes análisis, luego de la estratificación por puntaje de propensión.

El mecanismo de acción protectora de la amlodipina no ha sido totalmente aclarado, pero los expertos se enfocan en la apoptosis producida por el estrés oxidativo y en la sobrecarga intracelular de calcio. El bloqueo de los canales de calcio en las células tubulares del riñón reduce la entrada del calcio a la célula, tiene efectos sobre la microcirculación y previene la producción de radicales libres.

Los autores mencionan algunas limitaciones del estudio, como que se trató de un análisis retrospectivo, no aleatorizado, si bien el emparejamiento por puntaje de propensión disminuye el riesgo de sesgos; se llevó a ca-

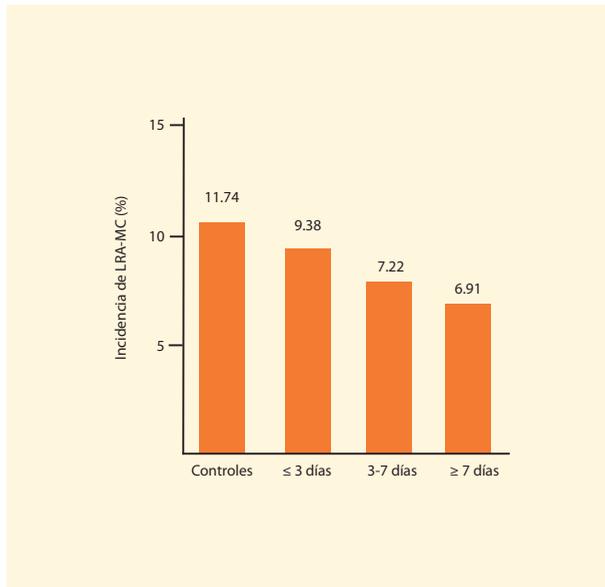


Figura 1. Riesgo de LRA-MC con el tiempo de utilización de amlodipina. * $p < 0.05$ frente a los controles. LRA-MC, lesión renal aguda por medio de contraste.

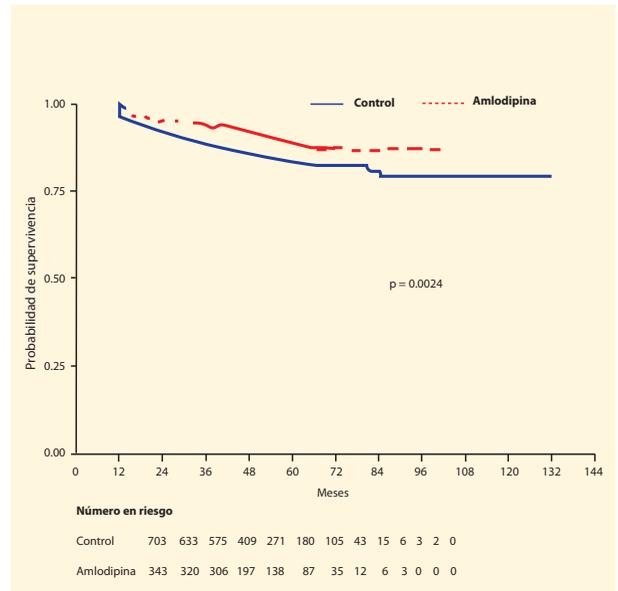


Figura 2. Estimaciones de Kaplan-Meier para la supervivencia global en pacientes hipertensos a los que se les administró un medio de contraste. Amlodipina frente a controles.

bo en un único centro, sin las ventajas metodológicas de los estudios multicéntricos; no se descartaron completamente los efectos de otros fármacos concomitantes; el análisis de supervivencia se vio debilitado por el abandono del seguimiento por parte de muchos pacientes.

En conclusión, el pretratamiento con amlodipina en pacientes hipertensos que requieren una intervención con utilización de un MC intravenoso, reduce el riesgo de LRA-MC, disminuye el tiempo de internación y aumenta la supervivencia alejada.

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
Tél.: +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 11723.