

### Resúmenes Destacados

#### **Evolución Cardiovascular en Pacientes Hipertensos Tratados con Amlodipina, respecto de otros Fármacos Antihipertensivos**

Seoul National University Hospital, Seúl, Corea del Sur. Pág. 7

#### **Efectos del Tratamiento con Dosis Altas de Carvedilol en los Pacientes con Miocardiopatía Idiopática no Isquémica**

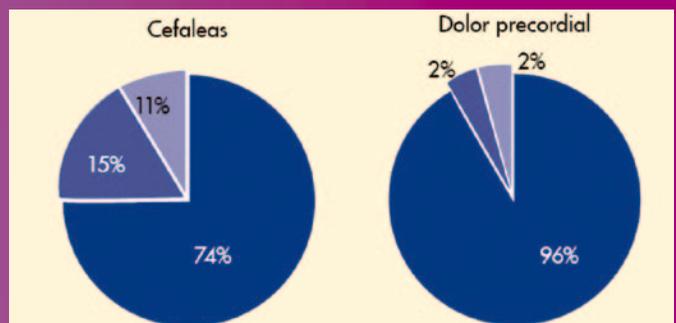
University of Tokyo, Tokio; University of Toyama, Toyama, Japón. Pág. 11

#### **Estatinas en Dosis Altas, Vitamina D y Función Plaquetaria**

Eastern Piedmont University, Novara, Italia. Pág. 15

### Resumen Especial

#### **Interrupción de la Terapia Antihipertensiva en los Pacientes con Hipertensión Arterial de Difícil Control**



En la hipertensión arterial de difícil control debe excluirse la hipertensión arterial secundaria. Sin embargo, como la mayoría de los antihipertensivos interfiere con las pruebas diagnósticas bioquímicas, la terapia debe interrumpirse de manera temporal. Cuando el cese se realiza en forma estandarizada y con controles estrictos, es seguro.

University Medical Center, Utrecht, Países Bajos. Pág. 3

## Resumen Especial

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

### **Safety of Temporary Discontinuation of Antihypertensive Medication in Patients with Difficult-to-Control Hypertension**

de  
**Beeftink M, van der Sande N, Spiering W y colaboradores**

integrantes de  
**University Medical Center, Utrecht, Países Bajos**

El artículo original, compuesto por 6 páginas, fue editado por  
**Hypertension, 69(5):927-932, May 2017**

## Interrupción de la Terapia Antihipertensiva en los Pacientes con Hipertensión Arterial de Difícil Control

En la hipertensión arterial de difícil control debe excluirse la hipertensión arterial secundaria. Sin embargo, como la mayoría de los antihipertensivos interfiere con las pruebas diagnósticas bioquímicas, la terapia debe interrumpirse de manera temporaria. Cuando el cese se realiza en forma estandarizada y con controles estrictos, es seguro.

### Introducción

En los pacientes con hipertensión arterial (HTA), el control de la presión arterial (PA) a largo plazo reduce el riesgo de accidente cerebrovascular (ACV), enfermedad coronaria y mortalidad por eventos cardiovasculares. Sin embargo, los índices de control adecuado de la PA son bajos. La HTA secundaria es más común entre los pacientes con enfermedad de difícil control.

La HTA secundaria debe ser rastreada correctamente en estos casos; sin embargo, las drogas antihipertensivas pueden interferir con las pruebas diagnósticas necesarias. Por ejemplo, el sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) es afectado por los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, los bloqueantes de los receptores de angiotensina, los antagonistas de la aldosterona y los beta bloqueantes (BB).

La prevalencia de hiperaldosteronismo primario es del 6% en la población general con HTA, del 11% en los pacientes con HTA resistente y hasta del 18% cuando se interrumpe el tratamiento antihipertensivo. Por el momento, la seguridad de interrumpir de manera transitoria el tratamiento antihipertensivo en estos pacientes no se ha determinado. En la mayoría de los

casos, la interrupción de la terapia se asocia con la recuperación asintomática de los valores de PA, previos al tratamiento; sin embargo, una minoría presenta síndrome de interrupción de la terapia, con valores de PA incluso más altos, respecto de los que motivaron el tratamiento, signos y síntomas atribuibles a la hiperactividad simpática y aumento brusco del riesgo de aparición de eventos cardiovasculares y cerebrovasculares.

El objetivo de la presente investigación fue determinar la seguridad de la interrupción transitoria del tratamiento antihipertensivo en el contexto de una estrategia diagnóstica altamente estandarizada en pacientes con HTA de difícil control.

### Pacientes y métodos

Se utilizaron los datos de los pacientes sometidos al *Analysis of Complicated Hypertension (ACH)* en el *University Medical Center Utrecht*, Utrecht, Países Bajos. El grupo de referencia se obtuvo del *Second Manifestations of Arterial Disease (SMART)*.

La población para el estudio abarcó a todos los pacientes que ingresaron al programa ACH entre febrero de 2010 y marzo de 2016. El ACH es un programa

**Tabla 1.** Característica de los pacientes.

Características	Cohorte de estudio (n = 604)	Cohorte de referencia (n = 604)
Edad, años	54 + 13	50 + 15
Sexo, masculino	292 (48%)	290 (48%)
PAS en el consultorio (en tratamiento), mm Hg	172 + 26	165 + 27
PAD en el consultorio (en tratamiento), mm Hg	98 + 14	94 + 16
PAS en el consultorio (sin tratamiento), mm Hg	167 + 23	n/a
PAD en el consultorio (sin tratamiento), mm Hg	98 + 14	n/a
PAS de 24 horas (sin tratamiento), mm Hg	153 + 19	n/a
PAD de 24 horas (sin tratamiento), mm Hg	93 + 12	n/a
<b>Enfermedad cardiovascular</b>		
Eventos cardíacos	68 (11%)	30 (5%)
Eventos cerebrales	59 (10%)	30 (5%)
Aneurisma disecante de aorta	3 (< 1%)	7 (1%)
Enfermedad vascular periférica	17 (3%)	19 (3%)
IMC, kg/m <sup>2</sup>	28 + 4.9	27 + 5.3
Colesterol total (mmol/l)	5.3 + 1.1	5.6 + 1.6
HDLc (mmol/l)	1.3 + 0.4	1.3 + 0.4
LDLc (mmol/l)	3.2 ± 1.0	3.5 ± 1.3
Triglicéridos	1.6 ± 1.1	2.1 ± 4.1
Diabetes mellitus	71 (12%)	168 (27.8%)
IFG (ml/min/1.73 m <sup>2</sup> )	82 ± 25	82 ± 22
<b>Tabaquismo</b>		
Al momento del estudio	70 (12%)	175 (29%)
Pasado	263 (44%)	161 (28%)
Nunca	261 (44%)	268 (44%)
Paquetes/años	17 ± 17	11 ± 17
Riesgo cardiovascular a los 10 años, %	9.3 ± 8.3	9.8 ± 10.9

Características de los pacientes de la población de estudio (con interrupción del tratamiento) y la cohorte de referencia, similar en términos de la presión arterial sistólica, la edad, el sexo y los antecedentes cardiovasculares. El índice de filtrado glomerular se calculó con la fórmula *Chronic Kidney Disease-Epidemiology Collaboration* (CKD-EPI). La presión arterial no tratada representa la presión arterial valorada en el consultorio luego de la interrupción del tratamiento antihipertensivo.

PAS, presión arterial sistólica; PAD, presión arterial diastólica; IMC, índice de masa corporal; HDLc, colesterol asociado con lipoproteínas de alta densidad; LDLc, colesterol asociado con lipoproteínas de baja densidad; IFG, índice de filtrado glomerular.

diagnóstico altamente estandarizado, destinado a identificar causas posibles de HTA secundaria, los factores que contribuyen a esta enfermedad y el perfil de riesgo cardiovascular en pacientes con HTA de difícil control, es decir, HTA persistente a pesar del tratamiento farmacológico óptimo según las normativas

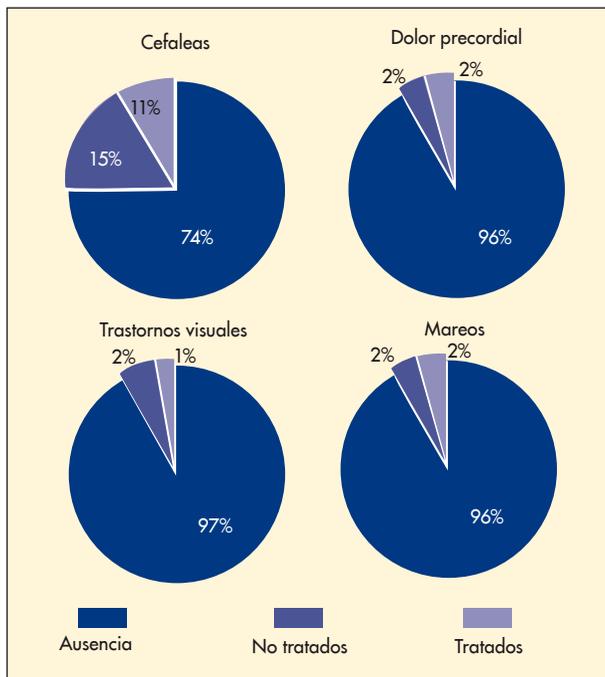
vigentes, y la presencia de daño de órganos blanco o complicaciones vasculares.

Los antecedentes de eventos cardiovasculares, como infarto agudo de miocardio (IAM), ACV o ataque isquémico transitorio (AIT) en los 6 meses previos al ingreso en el programa ACH fueron contraindicaciones absolutas para la interrupción de la terapia antihipertensiva. Las contraindicaciones relativas fueron otras comorbilidades vasculares, como enfermedad coronaria estable o HTA grave (PA > 180/110 mm Hg en el contexto del tratamiento o antecedente de crisis hipertensiva que motivó la internación). Los fármacos antihipertensivos se interrumpieron en forma escalonada y según un protocolo específico: los BB y los fármacos de acción central se discontinuaron en el transcurso de 2 semanas, con la finalidad de evitar el síndrome por interrupción farmacológica. En los períodos de rastreo se permitió el uso de diltiazem, doxazosina o verapamilo en dosis específicas, como tratamiento de rescate, ya que estas drogas no interfieren con la evaluación bioquímica del SRAA. El tratamiento de rescate pudo indicarse al inicio del rastreo, como prevención, o en cualquier momento durante el estudio, a juicio del profesional, por aumentos peligrosos de la PA, ansiedad grave o síntomas.

Los pacientes recibieron un instructivo personalizado para interrumpir el tratamiento antihipertensivo y fueron asesorados para contactar al personal del hospital en cualquier momento del día, todos los días de la semana, en presencia de PA > 180/110 mm Hg en el control ambulatorio de la PA o al presentar síntomas de alarma. Los controles realizados en el domicilio se transmitieron en línea al personal del hospital. Una semana después de interrumpido el último fármaco para la presión arterial, los pacientes fueron contactados telefónicamente para conocer los posibles efectos adversos y las complicaciones. Los participantes fueron interrogados específicamente acerca de la presencia de cefaleas, mareos, trastornos visuales y dolor torácico.

La cohorte del SMART formó el grupo de referencia destinado a comparar la frecuencia de eventos adversos en una población con características semejantes, en términos de la edad, el sexo, la PA y los antecedentes cardiovasculares; en esta cohorte, el tratamiento antihipertensivo no se interrumpió. El SMART es una investigación en marcha, prospectiva, en pacientes derivados por primera vez a la institución con enfermedad aterosclerótica franca o con factores graves de riesgo de aterosclerosis.

El criterio principal de valoración fue la aparición de eventos graves, cardiovasculares o cerebrovasculares, entre el inicio de la interrupción del tratamiento antihipertensivo y los 30 días después del reinicio de la terapia. Los eventos consistieron en la muerte por causas cardiovasculares, los síndromes coronarios agudos no fatales, la insuficiencia cardíaca aguda y el



**Figura 1.** Síntomas referidos durante la interrupción del tratamiento y necesidad de tratamiento.

ACV no fatal, incluso la hemorragia subaracnoidea y el AIT. La cohorte de referencia fue seguida durante 59 días, el tiempo promedio de seguimiento del grupo del programa ACH. La presencia de síntomas vinculados con la PA y las consultas de urgencia fueron criterios secundarios de valoración.

Las dosis de los agentes antihipertensivos se transformaron en dosis diarias definidas, según los factores de conversión sugeridos por el *World Health Organization Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology*. El riesgo de enfermedad cardiovascular a los 10 años se calculó de manera individual con el puntaje de Framingham, en los sujetos sin antecedente de enfermedad cardiovascular, y con el puntaje de riesgo SMART, para los pacientes con antecedente de eventos cardiovasculares.

Las diferencias en las variables continuas entre los grupos se analizaron con pruebas de la *t* o de la *U* de Mann-Whitney, según el caso; las variables categóricas se compararon con pruebas de *chi* al cuadrado. Mediante tablas de vida se analizó la supervivencia libre de eventos, expresada como índice de eventos por cada 1000 pacientes/año. Los resultados se consideraron estadísticamente significativos cuando los intervalos de confianza del 95% (IC 95%) no incluyeron el valor 0 y cuando los valores de *p* no fueron superiores a 0.05.

## Resultados

Entre 2010 y 2016, 692 pacientes ingresaron al programa ACH y 604 de ellos integraron la muestra para la presente investigación (se dispuso de un igual número en la población de referencia). Las caracterís-

ticas de los pacientes de ambos grupos se muestran en la Tabla 1.

En el grupo del programa ACH, 457 pacientes (76%) lograron interrumpir por completo todos los fármacos antihipertensivos en el transcurso del programa de rastreo, mientras que 147 sujetos (24%) requirieron tratamiento antihipertensivo de rescate; en 82 pacientes, este se indicó por PA elevada y en 64 casos se utilizó como prevención, por contraindicaciones relativas; un paciente continuó de manera no intencional el tratamiento durante el rastreo.

Los pacientes del programa ACH presentaron 3 eventos adversos graves durante un seguimiento promedio de 59 días (42 a 72 días), con un índice de 31.2 eventos por cada 1000 pacientes/año (IC 95%: 6.4 a 91.2). Los 3 pacientes presentaron cifras basales de PA en el consultorio por encima del promedio (180/96, 198/108 y 190/100 mm Hg, respectivamente, en comparación con 172/98 mm Hg).

En el grupo de referencia se produjo un número igual de eventos adversos graves durante el seguimiento de 59 días en todos los pacientes; el índice de eventos fue de 30.7 por cada 1000 pacientes/año (IC 95%: 7.8 a 84.2).

La mayoría de los pacientes completó el programa ACH sin presentar efectos adversos ( $n = 373$ ; 62%) o solo malestares leves, como cansancio o cefaleas, que no requirieron tratamiento de rescate ( $n = 149$ ; 24%). El 14% de los sujetos ( $n = 82$ ) presentó manifestaciones clínicas que obligaron a utilizar tratamiento de rescate (Figura 1).

El 4% de los pacientes del programa ACH ( $n = 26$ ) realizó consultas de urgencia durante la interrupción del tratamiento o con posterioridad. En 23 de ellos no se confirmaron eventos adversos, de modo que el protocolo pudo continuar sin dificultades. Dos pacientes refirieron síntomas atribuibles al cese del tratamiento antihipertensivo. Un paciente debió ser internado por HTA grave (199/133 mm Hg) en ausencia del tratamiento de rescate prescrito (diltiazem); el sujeto fue dado de alta al día siguiente. Otro paciente presentó fibrilación auricular en el contexto de un episodio febril por laringitis, durante el cese de la terapia con BB; el programa ACH se postergó. El último caso presentó un evento adverso no relacionado de manera directa con la interrupción del tratamiento; la paciente refirió mareos, posiblemente atribuibles a hipopotasemia (2.7 mmol/l, para valores de referencia de 3.8 a 5 mmol/l), y dislocación de hombro por una caída. El algoritmo diagnóstico confirmó posteriormente hiperaldosteronismo primario, por un adenoma adrenal como causa de la hipopotasemia.

## Discusión

En el presente estudio se comunicó la experiencia de 6 años de un protocolo para la interrupción temporal del tratamiento antihipertensivo en el contexto de

una estrategia diagnóstica completa en pacientes con HTA no controlada. El cese temporario del tratamiento, cuando se realiza con un programa altamente estructurado y en pacientes seleccionados y estrictamente controlados, no parece asociarse con mayor riesgo de eventos vasculares graves. El protocolo fue bien tolerado por los participantes; el 86% de los pacientes no refirió trastornos o solo presentó manifestaciones clínicas leves que no motivaron intervenciones.

En opinión de los autores, los resultados son de máxima importancia para la valoración diagnóstica de los pacientes con HTA de difícil control; de hecho, muchos fármacos antihipertensivos interfieren con los estudios bioquímicos. En el estudio, la aplicación de un protocolo estricto, en el ámbito apropiado, no se asoció con más riesgo de eventos cardiovasculares y cerebrovasculares graves. Se comprobó la misma incidencia de eventos en el grupo de estudio, respecto del grupo de referencia, con riesgo cardiovascular semejante, pero sin interrupción del tratamiento. Se destaca, también, que el índice de eventos en el presente estudio fue más bajo, respecto del referido en los grupos placebo de los estudios a gran escala de tratamiento farmacológico para la HTA, y similar o ligeramente más alto del registrado en los grupos de tratamiento. Sin embargo, en esta ocasión, el AIT y la angina de pecho inestable se consideraron eventos adversos graves con la finalidad de reducir el umbral para los efectos adversos cardiovasculares y cerebrovasculares; por lo tanto, la frecuencia real pudo haber sido sobreestimada, en comparación con los estudios clínicos. Además, en este trabajo, el tratamiento antihipertensivo se interrumpió durante un período breve, a diferencia de los estudios controlados en los que el placebo se administra por intervalos más prolongados. Los hallazgos

tienen relevancia clínica indudable y ayudan al diseño de los protocolos en los estudios de intervención, sobre todo en relación con el aspecto ético que implica la interrupción del tratamiento antihipertensivo.

## Conclusión

Los hallazgos del presente estudio indicaron que la interrupción temporaria del tratamiento antihipertensivo (hasta por 6 semanas), con la finalidad de realizar los estudios diagnósticos necesarios para identificar causas de HTA secundaria, es segura y no aumenta el riesgo de eventos cardiovasculares agudos, siempre y cuando se realice en el ámbito apropiado y en pacientes cuidadosamente seleccionados.

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

Acceda a este artículo en siicsalud	
	<b>Código Respuesta Rápida</b> (Quick Response Code, QR)
	Datos adicionales de los autores, palabras clave, patrocinio, conflictos de interés, especialidades médicas, autoevaluación. <a href="http://www.siicsalud.com/dato/resiic.php/155748">www.siicsalud.com/dato/resiic.php/155748</a>

## Resumen Destacado

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

**Amlodipine and Cardiovascular Outcomes in Hypertensive Patients: Meta-Analysis Comparing Amlodipine-Based versus other Antihypertensive Therapy**

de  
**Lee S, Choi H, Lee H y colaboradores**

integrantes de  
**Seoul National University Hospital, Seúl, Corea del Sur**

El artículo original, compuesto por 10 páginas, fue editado por  
**Korean Journal of Internal Medicine**  
**29(3):315-324, May 2014**

## Evolución Cardiovascular en Pacientes Hipertensos Tratados con Amlodipina, respecto de otros Fármacos Antihipertensivos

Entre los enfermos de alto riesgo cardiovascular, en comparación con los esquemas antihipertensivos que no incluyen bloqueantes de los canales de calcio, el tratamiento con amlodipina se asocia con una reducción significativa del riesgo de eventos cardiovasculares y de mortalidad por cualquier causa.

### Introducción

La amlodipina es un bloqueante de los canales de calcio (BCC) dihidropiridínico que se utiliza en los pacientes con angina de pecho e hipertensión arterial. En diversos análisis se compararon los efectos de los BCC dihidropiridínicos y no dihidropiridínicos, sobre los resultados cardiovasculares asociados con características muy diferentes. Sin embargo, la amlodipina es el BCC más estudiado y utilizado en la práctica. El objetivo del presente metanálisis fue comparar los efectos del besilato de amlodipina con otras drogas antihipertensivas en pacientes con hipertensión arterial. Para el metanálisis se utilizaron datos de estudios a gran escala y a largo plazo que analizaron las variables de evolución cardiovascular en pacientes que recibieron esquemas de terapia basados en amlodipina u otros agentes. En un subanálisis, los trabajos se separaron en dos grupos; en el primero se consideraron los ensayos que compararon la amlodipina con fármacos antihipertensivos de otras clases, incluso diuréticos y beta bloqueantes (BB), en tanto que

el segundo grupo se contemplaron los estudios que comparaban amlodipina con bloqueantes del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), como inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y bloqueantes de los receptores de angiotensina (BRA). En el primer grupo se consideraron los estudios ALLHAT con clortalidona; ACCOMPLISH; AASK, con metoprolol, y ASCOT, en tanto que para el segundo grupo se incluyeron los estudios AASK, con ramipril; ALLHAT, con lisinopril; IDNT, VALUE y CASE-J.

### Métodos

El metanálisis siguió las pautas QUOROM; los artículos, publicados hasta 2011, que analizaron los efectos de la amlodipina sobre la incidencia de eventos cardiovasculares se identificaron a partir de una búsqueda en PubMed. Se incluyeron estudios aleatorizados y controlados, realizados en pacientes con hipertensión arterial. En los trabajos se debían comparar los efectos de la amlodipina con los de los cinco grupos de antihipertensivos más usados (diuréticos,

**Tabla 1.** Eventos cardiovasculares y evolución a partir de los estudios incluidos.

Fuente	Nº de pacientes	Intervención	Comparación	Número de participantes					
				IAM	ACV	ICC	ECVG	Mortalidad total	Mortalidad por causas cardiovasculares
AASK	436	Inhibidor de ECA	Ramipril	19	23	20	89	34	12
	441	Betabloqueantes	Metoprolol	18	23	22	85	49	12
	217	BCC	Amlodipina	5	9	8	28	22	7
ALLHAT	15 255	Diuréticos	Clortalidona	1362	675	870	3941	2203	996
	9048	BCC	Amlodipina	798	377	706	2432	1256	603
	9054	Inhibidor de ECA	Lisinopril	796	457	612	2514	1314	618
IDNT	567	BCC	Amlodipina	27	15	93	161	83	37
	579	BRA	Irbesartán	44	28	60	172	87	52
ASCOT	9639	BCC	Amlodipina	429	327	134	1193	738	263
	9618	Betabloqueantes	Atenolol	474	422	159	1438	820	342
VALUE	7596	BCC	Amlodipina	313	281	400	1298	818	304
	7649	BRA	Valsartán	369	322	354	1349	841	304
CASE-J	2349	BCC	Amlodipina	18	47	16	134	86	15
	2354	BRA	Candesartán	17	60	20	134	73	11
ACCOMPLISH	5744	Inhibidor de ECA + BCC	Benazepril + amlodipina	125	112	100	552	236	107
	5762	Inhibidor de ECA + Diuréticos	Benazepril + HCT	159	133	96	679	262	134

IAM, infarto agudo de miocardio; ICC, insuficiencia cardíaca congestiva; ECVG, eventos cardiovasculares graves; ECA, enzima convertidora de angiotensina; BCC, bloqueante de los canales de calcio; HCT, hidroclorotiazida.

BB, BCC, IECA y BRA) y se debían referir los eventos cardiovasculares como criterio de valoración primario; los estudios debían tener un seguimiento de un año o más y un mínimo de 100 pacientes o más.

La búsqueda inicial identificó 370 artículos y 7 reunieron los criterios de inclusión. Para los análisis, los trabajos se dividieron en dos grupos; en el primero se consideraron los ensayos que compararon la amlodipina con esquemas basados en BCC no dihidropiridínicos, como diuréticos (ALLHAT, con clortalidona, y ACCOMPLISH) o BB (AASK, con metoprolol, y ASCOT). En el segundo análisis se consideraron artículos que compararon los efectos de la terapia basada en amlodipina con IECA (AASK, con ramipril, y ALLHAT, con lisinopril) o BRA (IDNT, VALUE y CASE-J). Se analizaron por separado los distintos criterios de valoración: infarto agudo de miocardio (IAM), accidente cerebrovascular (ACV), insuficiencia cardíaca congestiva (ICC), eventos cardiovasculares graves (ECVG), mortalidad por cualquier causa y mortalidad por causas cardiovasculares. Los ECVG fatales y no fatales consistieron en el IAM, el ACV y la ICC. Los ECVG incluyeron la enfermedad coronaria, el ACV, la ICC y otras causas de mortalidad cardiovascular. La heterogeneidad de los estudios se determinó con pruebas de *chi* al cuadrado (nivel significativo del 10%), con el estadístico *I*<sup>2</sup> (los valores  $\geq 50\%$  sugirieron heterogeneidad sustancial) y con diagramas de bosque. Se aplicaron modelos de efectos aleatorios de Dersimonian-Laired. Los resultados generales para

cada criterio de valoración se expresaron como *odds ratios* (OR), con intervalos de confianza del 95% (IC 95%). El sesgo de publicación se determinó con gráficos de embudo.

## Resultados

Los 7 estudios incluyeron 87 257 pacientes. La duración promedio del seguimiento fue de 4.6 años (3 a 6 años), en tanto que la edad promedio de los participantes fue de 66 años; el 31% era de sexo femenino. Aproximadamente, el 39% de los sujetos tenía diabetes y el 18% fumaba.

### IAM

El riesgo de IAM disminuyó significativamente en los pacientes tratados con esquemas antihipertensivos basados en amlodipina, en comparación con otros fármacos antihipertensivos (OR: 0.91; IC 95%: 0.84 a 0.99;  $p = 0.03$ ; heterogeneidad,  $p = 0.13$ ). La reducción del riesgo observada con los esquemas basados en amlodipina fue similar a la de los esquemas sin BCC, sin diferencias significativas entre los grupos. Los resultados de cada estudio, con excepción del CASE-J y el ALLHAT (que compararon los efectos de la amlodipina con los de un IECA), mostraron resultados favorables para cualquier esquema basado en amlodipina.

### ACV

Respecto del tratamiento no basado en BCC y la terapia con bloqueantes del SRAA, la amlodipina

Tabla 2. Características de los estudios incluidos.

Estudio	Año de publicación	Comparación	Seguimiento promedio años	Diferencia promedio (PAS/PAD), mm Hg	Edad promedio	Diabetes %	Mujeres %	Fumadores %
AASK	2002	Ramipril	3	2/1	55	DND	39	DND
		Metoprolol	-	2/1	-	-	-	-
ALLHAT	2002	Clortalidona	5	-0.8/0.7	67	37	25	12
		Lisinopril	-	1/0.6	-	-	-	1
IDNT	2003	Irbesartán	3	0/-1	59	100	ND	ND
ASCOT	2005	Atenolol	6	1.8/2.1	63	27	23	33
VALUE	2004	Valsartán	4	2.1/1.7	67	DND	42	DND
CASE-J	2008	Candesartán	3.2	1.7/0.6	64	43	45	22
ACCOMPLISH	2008	Hidroclorotiazida	3	0.9/1.1	68	60	40	11

PAS, presión arterial sistólica; PAD, presión arterial diastólica; DND, datos no disponibles; ND, no detectado.

confirió mayor protección contra el ACV, de modo que el riesgo de ACV estuvo significativamente reducido en los pacientes que recibieron amlodipina (OR: 0.84; IC 95%: 0.79 a 0.90;  $p < 0.00001$ ; heterogeneidad  $p = 0.55$ ). Los resultados de los estudios individuales mostraron una magnitud similar de protección.

### ICC

El riesgo de ICC aumentó con los esquemas con amlodipina, aunque de manera marginal, en comparación con otros agentes antihipertensivos (OR: 1.14; IC 95%: 0.98 a 1.31;  $p = 0.08$ ; heterogeneidad  $p = 0.0008$ ). El análisis de los resultados generales mostró un efecto inferior con la amlodipina, respecto de los bloqueantes del SRAA (OR: 1.19; IC 95%: 1.03 a 1.37;  $p = 0.02$ ; heterogeneidad  $p = 0.16$ ). Sin embargo, en las comparaciones con los esquemas convencionales sin BCC, las terapias con amlodipina se asociaron con efectos similares (OR: 1.04; IC 95%: 0.75 a 1.44;  $p = 0.82$ ; heterogeneidad  $p = 0.0002$ ). Para los estudios que compararon tratamientos convencionales, la terapia con clortalidona (estudio ALLHAT) fue significativamente más eficaz que los esquemas con amlodipina; en cambio, en los otros estudios, incluso el ACCOMPLISH con hidroclorotiazida, no se observaron diferencias significativas, respecto de los esquemas basados en amlodipina.

### ECVG combinados

Los tratamientos con amlodipina se asociaron con una reducción significativa del 10% en el riesgo de eventos cardiovasculares (OR: 0.90; IC 95%: 0.82 a 0.99;  $p = 0.02$ ; heterogeneidad  $p < 0.00001$ ). Al evaluar la reducción absoluta del riesgo se constató un riesgo reducido con la amlodipina, en comparación con los esquemas convencionales, sin BCC (OR: 0.85), o aquellos con bloqueantes del SRAA (OR: 0.95); sin embargo, las diferencias no fueron significativas en ningún caso.

### Mortalidad por cualquier causa y mortalidad por causas cardiovasculares

En relación con la mortalidad por cualquier causa, los esquemas basados en amlodipina se asociaron con una reducción significativa, en comparación con las terapias con otros agentes antihipertensivos (OR: 0.95; IC 95%: 0.91 a 0.99;  $p = 0.01$ ; heterogeneidad  $p = 0.70$ ). La magnitud de la disminución del riesgo fue aun más pronunciada en las comparaciones con los esquemas antihipertensivos convencionales sin BCC (OR: 0.93; IC 95%: 0.88 a 0.98;  $p = 0.01$ ; heterogeneidad  $p = 0.72$ ). El riesgo no se incrementó cuando los esquemas con amlodipina se compararon con aquellos con bloqueantes del SRAA (OR: 0.97; IC 95%: 0.91 a 1.03;  $p = 0.37$ ; heterogeneidad  $p = 0.55$ ).

Para la mortalidad por causas cardiovasculares se observaron los mismos patrones; sin embargo, las diferencias no fueron significativas como consecuencia del número reducido de eventos.

### Discusión y conclusión

El presente metanálisis de 7 estudios a gran escala, de seguimiento prolongado y con controles activos mostró que los tratamientos basados en amlodipina reducen el riesgo de IAM y ACV, en comparación con los esquemas sin BCC. La amlodipina redujo en 10% el riesgo de eventos cardiovasculares en total y disminuyó el riesgo de mortalidad por cualquier causa, en comparación con las terapias sin BCC. En general, los hallazgos coincidieron con los referidos en un metanálisis previo que incluyó 27 estudios con BCC, realizados antes de que se publicara el ACCOMPLISH. Sin embargo, el presente metanálisis tuvo algunas características particulares. Por ejemplo, la amlodipina fue el único BCC analizado, con la finalidad de minimizar la confusión atribuible a las diferencias entre los BCC dihidropiridínicos y no dihidropiridínicos. Además, solo se incluyeron estudios de seguimiento prolongado, con criterios bien definidos de valoración. En conjunto, los hallazgos sugieren que los beneficios

observados no son enteramente atribuibles al descenso de la presión arterial. En relación con la reducción del riesgo de ACV, es posible que la eficacia de mayor duración, asociada con la amlodipina, tenga una importancia decisiva, ya que permitiría un mejor control de la presión arterial en las primeras horas de la mañana, el período de mayor vulnerabilidad para la aparición de ACV. La reducción de la variabilidad de la presión arterial que se logra con la amlodipina también parece contribuir en este beneficio.

Un hallazgo que merece consideración especial fue la prevención observada de IC. En un metanálisis previo de BCC se refirió un riesgo 17% más alto de IC en los pacientes tratados con esquemas basados en BCC, en comparación con los tratamientos sin estos fármacos. En el presente estudio se confirmó la inferioridad de la amlodipina cuando el fármaco se comparó con los agentes que bloquean el SRAA, como los IECA y los BRA. Por el contrario, cuando las comparaciones se hicieron con los esquemas antihipertensivos convencionales con diuréticos o BB, pero sin BCC, el riesgo fue similar. Los autores advierten que la incidencia de IC pudo haber sido sobrestimada porque los profesionales que adjudicaron los eventos consideraron el edema de tobillo, un efecto adverso conocido de los BCC, no relacionado con IC.

En conclusión, los resultados del presente metanálisis demostraron una reducción significativa del 10% para los eventos cardiovasculares totales y del 5% para la mortalidad por cualquier causa en asociación con el uso de esquemas antihipertensivos basados en

amlodipina, respecto de los tratamientos sin BCC. Se comprobó un efecto protector de la amlodipina contra el IAM y el ACV, en tanto que la incidencia de ICC se incrementó con la amlodipina, respecto de los IECA o BRA, aunque fue similar a la que se observó con los BB y los diuréticos.

Los autores concluyen que la amlodipina es un fármaco seguro en los pacientes de alto riesgo; además, se asocia con beneficios determinados en términos de los criterios cardiovasculares principales de valoración y la mortalidad por cualquier causa.

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

Acceda a este artículo en siicsalud



Código Respuesta Rápida  
(Quick Response Code, QR)

Datos adicionales de los autores, palabras clave, patrocinio, conflictos de interés, especialidades médicas, autoevaluación.  
[www.siicsalud.com/dato/resiic.php/155751](http://www.siicsalud.com/dato/resiic.php/155751)

## Resumen Destacado

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

**High Dose Beta-Blocker Therapy Triggers Additional Reverse Remodeling in Patients with Idiopathic Non-Ischemic Cardiomyopathy**

de  
Nitta D, Kinugawa K, Komuro I y colaboradores

integrantes de  
University of Tokyo, Tokio; University of Toyama, Toyama, Japón

El artículo original, compuesto por 8 páginas, fue editado por

**International Heart Journal**  
57(6):717-724, Dic 2016

## Efectos del Tratamiento con Dosis Altas de Carvedilol en los Pacientes con Miocardiopatía Idiopática no Isquémica

En los pacientes con miocardiopatía idiopática no isquémica, el uso de 40 mg por día de carvedilol desencadena remodelado reverso adicional del ventrículo izquierdo. Los cambios en los valores logarítmicos del péptido natriurético B y en el diámetro del ventrículo izquierdo al final de la diástole y la sístole, con 20 mg diarios, son factores predictivos del remodelado adicional.

### Introducción

Según las normativas vigentes, los beta bloqueantes (BB) se consideran fármacos de primera línea para los pacientes con insuficiencia cardíaca (IC) crónica y fracción de eyección (FE) del ventrículo izquierdo (VI) reducida, en quienes el pronóstico mejora considerablemente bajo tratamiento con BB. El carvedilol, el bisoprolol y el succinato de metoprolol son los 3 BB eficaces en la IC sistólica; sin embargo, el carvedilol ha sido el BB más utilizado en todo el mundo. La dosis máxima aprobada de carvedilol en Japón es de 20 mg por día, en tanto que en Europa y los EE.UU., es de 50 mg diarios. Según las guías de Norteamérica y Europa para la IC, la dosis de BB debe ajustarse según la tolerabilidad; sin embargo, diversos estudios revelaron que la dosis promedio utilizada en la práctica diaria es muy inferior a la recomendada (7.2 mg por día en promedio, en un estudio de vigilancia de Japón, y 25 mg por día en el estudio SHIFT de Europa).

Por lo general, en Japón se utiliza la mitad de la dosis de los fármacos empleados en los pacientes de países

occidentales, como consecuencia de la menor contextura física de los individuos japoneses. Sin embargo, es posible que, como resultado de la occidentalización de los hábitos dietarios en los pacientes orientales y los cambios secundarios en la contextura física, la dosis deba ser semejante a la que se utiliza en los pacientes de otras partes del mundo. Asimismo, aunque se ha sugerido que las diferencias genéticas en respuesta a los BB motivan el uso de dosis más bajas de estos fármacos, en un estudio de la China, el carvedilol, en dosis de 25 mg por día, fue bien tolerado. Por su parte, los autores observaron remodelado reverso del VI (RRVI) significativo luego de la utilización de 40 mg por día de carvedilol, en un paciente con terapia de resincronización cardíaca (CRT [cardiac resynchronization therapy]). En los estudios recientes en fase I y II de Japón se comprobó que el tratamiento con 80 mg de carvedilol de liberación prolongada por día, equivalente a 50 mg de carvedilol, es bien tolerado. Sin embargo, los beneficios a largo plazo del tratamiento con dosis altas de carvedilol todavía no se conocen con precisión.

**Tabla 1.** Cambios en la FEVI, el LVDD, el LVDs, la frecuencia cardíaca, la PAS, el BNP y el log-BNP según el incremento de la dosis de carvedilol.

	Antes de 20 mg - introducción			Luego de 20 mg - antes de 20 mg			Luego de dosis alta - luego de 20 mg		
	Media	IC 95%	p	Media	IC 95%	p	Media	IC 95%	p
FEVI%	7.7	2.2 a 13.3	0.003*	0.65	-3.4 a 4.7	1.000	9.1	3.0 a 15.2	0.002*
LVDD, mm	-2.9	-6.9 a 1.1	0.27	-3.5	-7.2 a 0.18	0.07	-4.6	-8.7 a -0.56	0.02*
LVDs, mm	-5.1	-10.0 a 0.27	0.034*	-2.9	-6.7 a 0.89	0.22	-6.9	-12.3 a -1.4	0.008*
Frecuencia cardíaca, latidos por minuto	-14.0	-25.3 a -2.8	0.009*	1.2	-3.4 a 5.8	1.000	-4.0	-8.8 a -0.87	0.16
PAS, mm Hg	0.22	-7.1 a 7.5	1.000	4.6	-1.9 a 11.1	0.30	1.7	-7.4 a 10.8	1.000
BNP, pg/ml	-384.6	-637 a -131.5	0.001*	-37.4	-77.2 a 2.4	0.007	-19.5	-68.7 a 29.8	1.000
Log-BNP	-0.56	-0.86 a 0.26	< 0.001*	-0.21	-0.43 a 0.01	0.08	-0.22	-0.44 a 0.01	0.07

FEVI, fracción de eyección del ventrículo izquierdo; LVDD, diámetro de fin de diástole del ventrículo izquierdo, LVDs, diámetro de fin de sístole del ventrículo izquierdo, PAS, presión arterial sistólica, BNP, péptido natriurético tipo B.

\*p < 0.05. Valor de p en el análisis de varianza para mediciones repetidas, luego de la corrección de Bonferroni.

En el presente estudio, la dosis diaria de carvedilol se incrementó hasta un máximo de 40 mg, similar a la que se utiliza en los países occidentales. El objetivo del trabajo fue analizar los efectos de esta dosis elevada sobre la incidencia de RRVI, la presión arterial, la frecuencia cardíaca y los niveles plasmáticos de péptido natriurético tipo B (BNP), así como determinar los factores predictivos de la aparición de RRVI.

## Pacientes y métodos

Se incluyeron pacientes con antecedente de IC congestiva, miocardiopatía no isquémica y FEVI  $\leq$  45% a pesar del tratamiento con 20 mg de carvedilol por día, durante más de 3 meses. Todos los pacientes recibieron tratamiento óptimo, según las recomendaciones vigentes, con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o bloqueantes de los receptores de angiotensina II (BRA) y antagonistas de la aldosterona. Mediante angiografía coronaria y biopsia endomiocárdica se excluyó la miocardiopatía secundaria en todos los pacientes.

En los pacientes que reunieron los criterios de inclusión, la dosis de carvedilol se incrementó a 30 mg por día durante más de un mes y, luego, a 40 mg diarios, a menos que aparecieran efectos adversos, como hipotensión o bradicardia sintomáticas. Luego del inicio del estudio, la dosis de las drogas cardiovasculares restantes, como IECA, BRA, antagonistas de aldosterona, diuréticos y digoxina, se mantuvieron casi sin cambios.

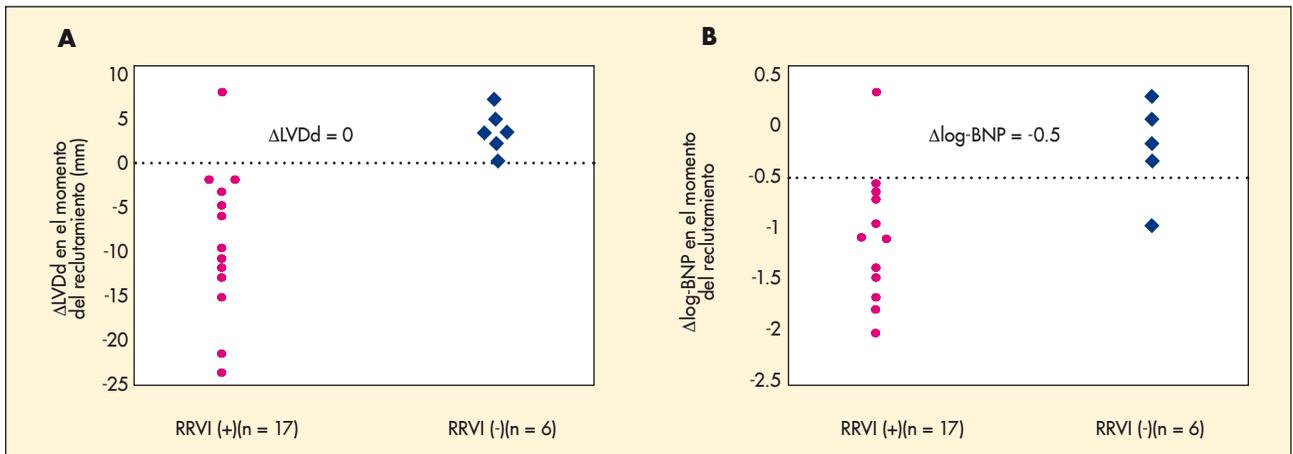
El criterio principal de valoración fue la mejoría de la FEVI y el RRVI. La FEVI se determinó con ecocardiografía con el método de Simpson modificado en el momento de la indicación 20 mg por día de carvedilol, en el momento de la inclusión para el presente estudio (más de 3 meses después del uso de 20 mg por día) y más de 3 meses después del aumento de la dosis a 40 mg diarios. El RRVI, luego del tratamiento con dosis altas de carvedilol, se definió en

presencia de FEVI > 45%, en presencia de FEVI < 45%, pero con aumentos superiores al 10% o en presencia de incrementos > 5% con disminución del índice de la dimensión del VI al final de la diástole > 5%.

La clase funcional según la clasificación de la *New York Heart Association* (NYHA), el diámetro de fin de diástole del VI (LVDD [*left ventricular end-diastolic diameter*]), el diámetro de fin de sístole del VI (LVDs [*LV end-systolic diameter*]), la frecuencia cardíaca, la presión arterial sistólica (PAS) y los niveles de BNP fueron criterios secundarios de valoración. Se tuvieron en cuenta las características demográficas y clínicas. Los efectos adversos graves fueron la mortalidad por cualquier causa, el accidente cerebrovascular, la reinternación por agravamiento de la IC y los disparos apropiados del desfibrilador implantable. Los efectos adversos leves consistieron en la hipotensión sintomática, la bradicardia sintomática y el requerimiento de aumento de la dosis o agregado de otros agentes cardiovasculares. Los factores predictivos del RRVI se identificaron mediante la comparación de las características clínicas en el momento de la inclusión, en el contexto del tratamiento con 20 mg de carvedilol, en los pacientes con RRVI y sin él. Las comparaciones estadísticas se realizaron con pruebas de la *t* o de Wilcoxon, según el caso; mediante análisis de varianza para mediciones repetidas o pruebas de Friedman se analizaron los efectos dependientes de la dosis de carvedilol; las comparaciones *post hoc* se efectuaron con análisis de varianza para mediciones repetidas, luego de la corrección de Bonferroni. Los valores de  $p < 0.05$  se consideraron estadísticamente significativos.

## Resultados

Entre 2002 y 2014 se estableció el diagnóstico de IC en 3570 pacientes: 28 presentaron miocardiopatía no isquémica, fueron tratados con carvedilol en dosis de hasta 20 mg por día y permanecieron con FEVI < 45% a pesar de ese tratamiento durante más de 3 meses.



**Figura 1.** Diferencias en el cambio del LVDd (A) y en el cambio del log-BNP (B) entre los enfermos con RRVI y los pacientes sin RRVI en el momento del reclutamiento.

RRVI, remodelado reverso del ventrículo izquierdo.

Veintitrés pacientes integraron la muestra para el presente estudio, y en ellos se indicó el aumento de la dosis de carvedilol. El 78.3% de los pacientes era de sexo masculino. El tratamiento con 20 mg por día de carvedilol se mantuvo durante  $653 \pm 660$  días (105 a 2044 días). Todos los pacientes recibían terapia óptima para la IC, según las recomendaciones, en el momento de la inclusión para el presente trabajo. La terapia con dosis altas de carvedilol se mantuvo durante  $234 \pm 93$  días (91 a 365 días).

La FEVI mejoró significativamente luego del aumento de la dosis de carvedilol (de  $30.7\% \pm 10.7\%$  a  $39.7\% \pm 10.8\%$ ;  $p < 0.001$ ), incluso en los pacientes que no habían presentado mejoría durante el período de tratamiento con 20 mg por día de la droga. El LVDd tuvo una reducción adicional luego del aumento de la dosis (de  $63.0 \pm 8.4$  a  $58.4 \pm 7.5$  mm,  $p = 0.003$ ). El LVDs y la frecuencia cardíaca también disminuyeron significativamente luego del aumento de la dosis de carvedilol (de  $54.4 \pm 9.9$  a  $47.5 \pm 8.4$  mm,  $p = 0.001$ , y de  $69.2 \pm 11.3$  a  $65.3 \pm 10.6$  latidos por minuto;  $p = 0.027$ , respectivamente). Sin embargo, no se observaron cambios significativos en la PAS o en los niveles de BNP ( $p = 0.59$  y  $p = 0.26$ , en ese orden). Los valores de BNP transformados en logaritmos disminuyeron sustancialmente luego del aumento de la dosis de carvedilol (de  $1.65 \pm 0.61$  a  $1.43 \pm 0.59$ ;  $p = 0.012$ ). La distribución según la clase funcional de la NYHA también mejoró luego del aumento de la dosis de carvedilol ( $p = 0.001$ ). El análisis de varianza para mediciones repetidas reveló que los efectos del carvedilol sobre la FEVI, el LVDd, el LVDs, la frecuencia cardíaca y el BNP, no así la PAS, dependieron de la dosis.

En el análisis *post hoc* se comprobó que los incrementos de la FEVI ( $+9.1\%$ ;  $p = 0.002$ ) y las reducciones del LVDd y el LVDs ( $-4.6$  mm,  $p = 0.02$ , y  $-6.9$  mm,  $p = 0.008$ , respectivamente) fueron significativos durante el aumento de la dosis de carvedilol, de 20 mg a 40 mg

diarios. No se registraron efectos adversos graves o leves. Luego del incremento de la dosis de carvedilol, 17 pacientes reunieron los criterios de RRVI; no se observaron diferencias importantes en las características clínicas y bioquímicas entre aquellos que presentaron RRVI y los que no lo hicieron.

Con la finalidad de identificar los factores predictivos del RRVI luego de la indicación de dosis altas de carvedilol se analizó la magnitud del cambio de la FEVI, el LVDd, el LVDs, la frecuencia cardíaca, la PAS, el BNP y el log-BNP entre los diferentes momentos. Se comprobaron diferencias significativas en la magnitud de cambio del LVDd ( $p < 0.001$ ), el LVDs ( $p < 0.001$ ) y el log-BNP ( $p = 0.045$ ) desde el momento de la introducción del tratamiento con carvedilol hasta el momento de la inclusión. Los pacientes sin RRVI, en el contexto del tratamiento con dosis altas de carvedilol, no presentaron disminución del LVDd, en tanto que 5 sujetos sin RRVI (83.3%) tuvieron un cambio en el log-BNP  $> -0.5$  en el momento de la inclusión.

## Discusión

En el presente estudio, la dosis de carvedilol se aumentó a 40 mg por día en pacientes con IC sistólica y miocardiopatía no isquémica, con FEVI del 45% o más baja a pesar del tratamiento con 20 mg diarios de carvedilol durante más de 3 meses. Luego del incremento de la dosis de carvedilol, la FEVI mejoró sustancialmente, en combinación con un descenso de las dimensiones del VI. El presente trabajo fue el primero en evaluar la eficacia de la administración de dosis altas de carvedilol en pacientes de Japón con IC. La asociación entre la FEVI  $< 45\%$  y el pronóstico a largo plazo ha sido referida con anterioridad, de modo que la mejoría adicional de la FEVI en relación con el uso de dosis más altas de carvedilol podría asociarse con mejor pronóstico a largo plazo. En el estudio MOCHA, un subanálisis del *US Carvedilol Trial*, la me-

jería de la FEVI se asoció con la dosis del BB. Igualmente, si bien en el CIBIS, el uso de 5 mg por día de bisoprolol no se asoció con beneficios, la duplicación de la dosis mejoró considerablemente la evolución a largo plazo de los pacientes con IC sistólica. Los efectos favorables del uso de dosis altas de carvedilol y bisoprolol se confirmaron en un metanálisis; por lo tanto, la información en conjunto sugiere que los beneficios de los BB dependen de la dosis. De hecho, todas las recomendaciones para el tratamiento de la IC sugieren que la dosis de estos fármacos debe ser la máxima tolerada.

La vinculación entre el efecto y la dosis de BB en pacientes japoneses ha sido un tema de discusión. En el estudio MUCHA no se observaron diferencias en la supervivencia libre de eventos al año entre los pacientes tratados con 5 mg o 20 mg diarios de carvedilol. En el estudio J-CHF, los sujetos fueron aleatoriamente asignados al tratamiento con carvedilol, en dosis de 2.5 mg, 10 mg y 20 mg por día; no se observaron diferencias en la eficacia relacionadas con la dosis, en términos del criterio principal de valoración, compuesto por la mortalidad o las internaciones por eventos cardiovasculares. Sin embargo, en los estudios previos se incluyeron pacientes con IC de distinta etiología. Debido a que en el estudio MOCHA, el aumento de la FEVI relacionada con la dosis solo se comprobó en los participantes con miocardiopatía idiopática no isquémica, en el presente trabajo se excluyeron los pacientes con miocardiopatía isquémica.

Se suele considerar que los pacientes que toleran dosis más altas de BB están "menos enfermos" que aquellos que no toleran estos esquemas. Sin embargo, en el presente estudio se compararon los efectos de distintas dosis sobre la FEVI en el mismo paciente, de modo que se eliminó la posible influencia de factores de confusión. El descenso de los niveles de BNP en el contexto del incremento de la dosis de carvedilol sugiere que esta dosificación es bien tolerada.

En el estudio MOCHA, la FEVI se comparó luego de 6 meses de tratamiento con carvedilol en dosis fijas; es sabido que las mejoras en la FEVI se producen 3 a 6 meses después de comenzada la terapia. La CRT requiere el mismo tiempo para que se observen los efectos favorables. Por este motivo, en el presente estudio, las mediciones se realizaron al menos 3 meses después del tratamiento con 20 mg diarios de carvedilol y, en los pacientes con FEVI de 45% o menos, nuevamente después de aumentar la dosis del BB.

El 73.9% de los pacientes ( $n = 17$ ) presentaron RRVI en respuesta al tratamiento con dosis altas de carvedilol. En el presente estudio, el índice de cambio en el log-BNP, el LVDd y el LVDs en el momento de la inclusión fueron factores predictivos del RRVI adicional. En otras palabras, la disminución de las dimensiones del VI, en el contexto de la terapia con 20 mg diarios de carvedilol, sería un requisito imprescindible para lograr el RRVI adicional, en respuesta al uso de dosis altas del BB. Aunque los mecanismos involucrados en el RRVI no se conocen con exactitud, es posible que los polimorfismos en diversos genes, por ejemplo, el que codifica la cadena pesada de la miosina y el del péptido natriurético auricular, desempeñen un papel importante en este sentido. El carvedilol en dosis altas parece inducir más RRVI mediante la modificación de la expresión genética en el miocardio.

La realización del estudio en una muestra reducida de pacientes, en una única institución y la inclusión solamente de pacientes con miocardiopatía no isquémica fueron algunas limitaciones para tener en cuenta.

## Conclusión

Los resultados del presente estudio indicaron que los pacientes que presentan una reducción del diámetro del VI y disminuciones importantes de los niveles de BNP durante el tratamiento con 20 mg diarios de carvedilol tienen probabilidades altas de presentar RRVI adicional, luego del incremento de la dosis de carvedilol.

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

Acceda a este artículo en siicsalud



Código Respuesta Rápida  
(Quick Response Code, QR)

Datos adicionales de los autores, palabras clave, patrocinio, conflictos de interés, especialidades médicas, autoevaluación.  
[www.siicsalud.com/dato/resiic.php/155752](http://www.siicsalud.com/dato/resiic.php/155752)

## Resumen Destacado

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

### **Impact of High-Dose Statins on Vitamin D Levels and Platelet Function in Patients with Coronary Artery Disease**

de Verdoia M, Pergolini P, De Luca G y colaboradores

integrantes de Eastern Piedmont University, Novara, Italia

El artículo original, compuesto por 6 páginas, fue editado por **Thrombosis Research** 150:90-95, Feb 2017

## Estatinas en Dosis Altas, Vitamina D y Función Plaquetaria

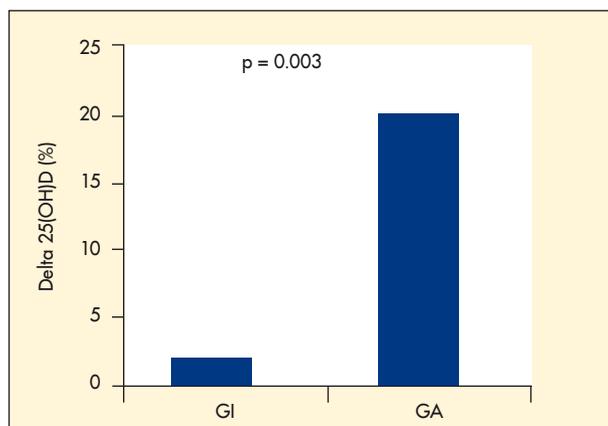
En los pacientes con enfermedad coronaria, el tratamiento intensivo con estatinas se asocia con el descenso de los lípidos, el aumento significativo de los niveles de vitamina D y menor reactividad plaquetaria. Estos efectos podrían explicar, en parte, las acciones pleiotrópicas de las estatinas en la enfermedad cardiovascular, independientes del efecto hipolipemiante.

### Introducción

El tratamiento farmacológico aún desempeña un papel fundamental en el tratamiento de los pacientes con enfermedad coronaria (EC), incluso en la era de la cardiología intervencionista. Las estatinas, indicadas en todos los pacientes con EC, inhiben la síntesis de colesterol. Diversos estudios mostraron que el tratamiento con estatinas se asocia con una reducción del 25% al 40% del riesgo cardiovascular, en relación directa con la disminución de los niveles de colesterol asociado con lipoproteínas de baja densidad (LDLc). En algunos estudios, el tratamiento intensivo con estatinas, es decir, el que motiva disminuciones del colesterol cercanas al 40%, también indujo la regresión del volumen de las placas de ateroma.

Los beneficios observados con las estatinas no parecen exclusivamente atribuibles a la reducción de las partículas proaterogénicas, sino también a sus efectos pleiotrópicos, entre los que se incluye la mejora de la función endotelial y la acción antiinflamatoria y antioxidante, dependientes de mecanismos subyacentes

todavía desconocidos. Diversos trabajos sugirieron que la vitamina D explicaría, en parte, los efectos pleiotrópicos de las estatinas. De hecho, la 25-hidroxi-vitamina D (25[OH]D) es el precursor de una hormona cardioprotectora que modula los procesos inflamatorios y trombóticos. La deficiencia de vitamina D se ha relacionado con la presencia de factores de riesgo cardiovascular, como hipertensión arterial y diabetes, y con mayor riesgo de EC e infarto agudo de miocardio (IAM). No obstante, aunque en algunos estudios el tratamiento con estatinas se asoció con el incremento de los niveles circulantes de 25(OH)D en los pacientes con dislipidemia o diabetes, los hallazgos, en términos de la protección cardiovascular, no fueron confirmados en otras investigaciones en pacientes con EC establecida. El presente trabajo tuvo por finalidad evaluar los efectos del tratamiento intensivo con estatinas sobre los niveles de vitamina D y la función plaquetaria en pacientes con síndromes coronarios agudos (SCA) recientes o que fueron sometidos recientemente a intervención coronaria percutánea (ICP).



**Figura 1.** Gráfico de barras que muestra la diferencia en los niveles de vitamina D, como delta 25(OH)D, después del tratamiento con estatinas durante 30 a 90 días en los dos grupos de estudio.

25(OH)D, 25-hidroxivitamina D; GI, sin cambios en la dosis de estatinas; GA, inicio de la terapia o aumento de la dosis de estatinas.

## Pacientes y métodos

El estudio se llevó a cabo, entre 2013 y 2014, en la División de Cardiología del Ospedale Maggiore della Carità, Università del Piemonte Orientale, Novara, Italia. Se incluyeron pacientes con SCA que requerían tratamiento con antiagregación plaquetaria dual o que fueron sometidos a ICP por EC estable. Todos los pacientes dados de alta con tratamiento intensivo con estatinas y con 2 agentes antiagregantes plaquetarios (ácido acetilsalicílico en dosis de 100 mg a 160 mg por día, y un antagonista del ADP, como clopidogrel en dosis de 75 mg por día, o ticagrelor en dosis de 90 mg, dos veces por día) fueron sometidos a estudios de función plaquetaria y análisis bioquímicos entre 30 y 90 días después de alta.

El tratamiento intensivo con estatinas se definió en los pacientes tratados con atorvastatina en dosis  $\geq 20$  mg/día; rosuvastatina en dosis  $\geq 10$  mg/día, o simvastatina en dosis  $\geq 40$  mg/día. Se tuvieron en cuenta las características demográficas, clínicas y angiográficas y los motivos por los cuales se indicó terapia con 2 agentes antiagregantes plaquetarios. Fueron excluidos los pacientes que recibían, de manera simultánea, vitamina D. Se prestó atención a la presencia de hipertensión arterial (valores de presión arterial sistólica o diastólica  $> 140/90$  mm Hg, respectivamente, o el uso de fármacos antihipertensivos), diabetes (glucemia en ayunas  $> 126$  mg/dl o niveles de hemoglobina glucosilada  $> 6.5\%$  o terapia previa con hipoglucemiantes) y enfermedad renal crónica (índice de filtrado glomerular  $< 60$  ml/min/1.73 m<sup>2</sup>, según la fórmula *Modification of Diet in Renal Disease*). Se tomaron muestras de sangre para la determinación de parámetros bioquímicos, incluso la valoración de la concentración de 25(OH)D<sub>3</sub> (valores normales: 30 a 100 ng/ml). La función plaquetaria se conoció mediante agregometría, con el uso de diferentes agonistas: ácido araquidónico (AA), colágeno, ADP y prostaglandina E<sub>1</sub>, y péptido activador del receptor de

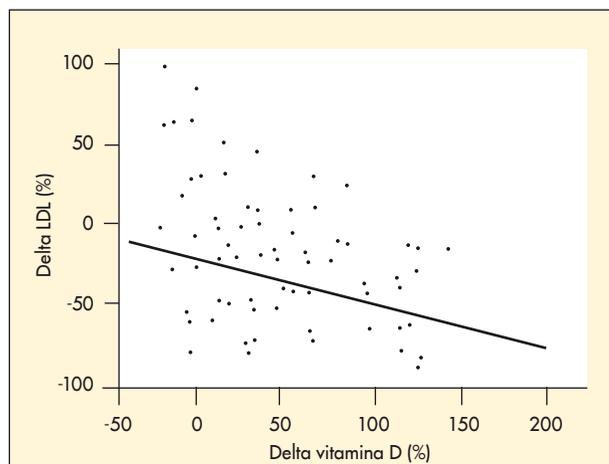
trombina (TRAP-6 [*thrombin receptor activating peptide*]). Para los análisis estadísticos, los participantes se dividieron en dos grupos: pacientes que, en el momento de la internación, recibían tratamiento intensivo con estatinas y, luego del alta, permanecieron con el mismo esquema (grupo igual [GI]) y sujetos que comenzaron tratamiento intensivo o que aumentaron la dosis en el momento del alta (grupo de aumento [GA]). Las variables continuas y categóricas se evaluaron con análisis de varianza y pruebas de *chi* al cuadrado, respectivamente. La relación entre los cambios en los niveles séricos de vitamina D y la reducción del LDLc se valoraron con modelos de regresión lineal; las medianas de los períodos de seguimiento se compararon con pruebas de la *U* de Mann-Whitney; las modificaciones de los niveles de vitamina D y LDLc se expresaron como diferencias absolutas o como porcentaje de variación, respecto de los valores basales. Los valores de  $p < 0.05$  se consideraron estadísticamente significativos.

## Resultados

Fueron evaluados 246 pacientes: 142 y 104 en los GA y GI, respectivamente. En el GA, el 69.8% y 30.2% de los participantes utilizaban atorvastatina y rosuvastatina, en ese orden, mientras que el 52.9%, 43.3% y 2.8% de los pacientes del GI recibían atorvastatina, rosuvastatina o simvastatina, respectivamente. La mediana del seguimiento fue de 75.5 días (rango intercuartílico [RIC]: 38 a 84.8), similar en los dos grupos (GI: 65.5 días [RIC: 42 a 83]; GA: 79 días [RIC: 41 a 87];  $p = 0.19$ ).

Los pacientes del GA fueron más jóvenes ( $p = 0.01$ ), con mayor frecuencia eran fumadores ( $p < 0.001$ ) y tenían, menos habitualmente, antecedentes de hipercolesterolemia ( $p = 0.05$ ), diabetes ( $p = 0.03$ ), hipertensión arterial ( $p = 0.02$ ) o eventos cardiovasculares ( $p < 0.001$ ). Por lo general, los participantes de este grupo fueron internados por SCA ( $p < 0.001$ ). El uso de agentes antihipertensivos o nitratos fue menos común en los sujetos de este grupo.

Aunque no se registraron diferencias significativas en los parámetros bioquímicos entre los grupos, los niveles séricos de calcio fueron más altos en el GA ( $p = 0.004$ ). Los niveles basales de vitamina D fueron semejantes en los dos grupos ( $p = 0.30$ ), pero en la valoración de seguimiento, la concentración tendió a ser más alta en el GA ( $p = 0.09$ ). La reactividad plaquetaria (valorada en las pruebas con AA [ $p = 0.02$ ], colágeno [ $p = 0.004$ ], TRAP-6 [ $p = 0.07$ ] o ADP [ $p = 0.002$ ]) fue significativamente más baja en el GA. Se comprobó una reducción significativa de los niveles plasmáticos de LDLc en el GA, pero no en el GI, tanto al analizar las diferencias absolutas ( $-45.2 \pm 40.6$  mg/dl, respecto de  $-4.5 \pm 29.9$  mg/dl,  $p < 0.001$ ) como el porcentaje de disminución ( $-33.5 \pm 29.8\%$ , en comparación con  $-1.8 \pm 41\%$ ,  $p < 0.001$ ).



**Figura 2.** Regresión lineal entre la magnitud del descenso de los niveles de colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad y la diferencia en la concentración de vitamina D.

Los niveles de vitamina D aumentaron en los pacientes del GA, pero no en los sujetos del GI (delta 25[OH]D:  $2.08 \pm 6.6$ , en comparación con  $0.26 \pm 7.5$  ng/ml,  $p = 0.048$ ). La variación se observó principalmente en los 127 sujetos que no habían recibido estatinas con anterioridad (delta vitamina D:  $2.28 \pm 6.7$ ). Los resultados fueron similares cuando se analizaron las variaciones en forma de porcentajes ( $23.2 \pm 20.5\%$ , respecto de  $3.1 \pm 4.7\%$ ;  $p = 0.003$ ).

Se comprobó una correlación significativa y lineal entre la magnitud de aumento de la vitamina D y la reducción de los niveles de LDLc ( $r = -0.17$ ;  $p = 0.01$ ).

## Discusión

En el presente estudio se analizó el papel del tratamiento intensivo con estatinas sobre los niveles de vitamina D y la reactividad plaquetaria en pacientes con EC. Se comprobó un aumento significativo en la concentración plasmática de 25(OH)D aproximadamente 3 meses después de comenzado el tratamiento con estatinas o del incremento de la dosis de estos fármacos, en coincidencia con la reducción de los niveles de LDLc, efectos que no se observaron en los pacientes tratados crónicamente y de manera estable con estatinas.

A pesar de las mejoras importantes en las terapias antitrombóticas y los tratamientos de reperfusión, un porcentaje considerable de pacientes con EC permanece con riesgo elevado de eventos cardiovasculares, de modo que se deben encontrar otras estrategias de prevención. En este contexto, se ha prestado especial atención a otros factores posibles de riesgo cardiovascular, por ejemplo la hipovitaminosis D, un objetivo terapéutico potencial en los pacientes con EC.

La deficiencia de vitamina D es un problema importante en todo el mundo; los pacientes de edad avanzada son particularmente vulnerables a presentar hipovitaminosis D. Los niveles séricos reducidos de 25(OH)D se han asociado, de manera inversa, con la

calcificación vascular, la rigidez arterial, los principales factores de riesgo cardiovascular y la magnitud de la EC. Asimismo, en los últimos años se ha prestado atención especial a los efectos antiinflamatorios y antitrombóticos de la vitamina D.

Las células inflamatorias expresan receptores para la vitamina D; los metabolitos activos de la vitamina inhiben la proliferación de los leucocitos y la liberación de citoquinas; también, suprimen la agregación plaquetaria. Para las estatinas se han referido efectos antiinflamatorios, antioxidantes y antitrombóticos similares (efectos pleiotrópicos no hipolipemiantes).

En un estudio, el tratamiento con estatinas redujo en hasta 21%, por cada disminución de 1 mmol/l en los niveles de LDLc, el riesgo de eventos cardiovasculares graves, pero también se asoció con mejoría de la función endotelial, mayor biodisponibilidad de óxido nítrico, inhibición de las respuestas inflamatorias y estabilización de las placas de ateroma. Diversos trabajos anteriores sugirieron que estos beneficios de las estatinas parecen depender del incremento de los niveles séricos de vitamina D. En un trabajo, la concentración de vitamina D aumentó considerablemente en los pacientes con enfermedad cardíaca isquémica aguda, en respuesta al tratamiento con atorvastatina. Los autores del estudio consideraron que los incrementos en la concentración de 25(OH)D, inducidos por el tratamiento con atorvastatina, serían secundarios a la supresión de la síntesis de colesterol, mediante la inhibición de la HMG-CoA reductasa y el incremento de los niveles de 7-dehidrocolesterol, un precursor de la vitamina D. En otros estudios se observaron efectos similares con la lovastatina y la simvastatina en pacientes con hipercolesterolemia familiar, como también con la atorvastatina en sujetos con diabetes tipo 2.

Por el contrario, en otro estudio, la simvastatina y la atorvastatina, administradas durante más de un año en dosis diversas, no modificaron los niveles de 25(OH)D. En otra investigación en 63 pacientes con dislipidemia, el tratamiento con atorvastatina o rosuvastatina durante 12 semanas no indujo cambios en la concentración de vitamina D.

Sin embargo, solo unos pocos estudios se realizaron en pacientes con EC confirmada; en la presente investigación se incluyeron sujetos tratados con estatinas para la prevención secundaria de eventos cardiovasculares, después del SCA o de la ICP. Luego de 30 a 90 días de terapia, los niveles de vitamina D no se modificaron en el GI, pero aumentaron significativamente en el GA; la magnitud del aumento de la vitamina D se relacionó con la magnitud de la disminución de LDLc. Sin embargo, los efectos agudos no parecen aumentar de manera progresiva en el transcurso del tiempo, ya que no se observaron diferencias en la concentración de vitamina D en los pacientes que recibían estatinas en forma crónica.

La reactividad plaquetaria, en el contexto del tratamiento con 2 antiagregantes plaquetarios, se redujo más considerablemente en los pacientes que tuvieron incrementos más pronunciados en la vitamina D. Se ha sugerido que el aporte de vitamina D podría asociarse con la reducción de la concentración de atorvastatina y sus metabolitos, con efectos sinérgicos sobre los niveles de colesterol. La enzima CYP3A4 cataboliza la vitamina D en el hígado y el intestino. Por su parte, las estatinas son ampliamente metabolizadas y ejercen efectos inhibitorios sobre la CYP3A4 y la CYP3A5; estos fenómenos explicarían los mayores niveles séricos de 25(OH)D durante el tratamiento con estatinas. Los resultados del presente trabajo confirmaron la interacción entre las estatinas y la vitamina D en los pacientes con riesgo cardiovascular elevado. Sin embargo, los mecanismos responsables de dicha interacción aún no se comprenden con certeza y deben ser analizados en estudios futuros. Según los expertos, un aspecto que merece atención especial es que la vitamina D mejora la tolerancia a las estatinas, es decir que los niveles altos de 25(OH)D evitan la aparición de mialgias inducidas por estos fármacos.

## Conclusión

Los resultados del presente trabajo indicaron que, en los pacientes con EC, el agregado de tratamiento intensivo con estatinas, además de los efectos hipolipemiantes, se asocia con el aumento significativo de los niveles de vitamina D y con la reducción de la reactividad plaquetaria; posiblemente, estos efectos expliquen los beneficios pleiotrópicos de las estatinas en la enfermedad cardiovascular.

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

Acceda a este artículo en siicsalud	
	<b>Código Respuesta Rápida</b> <i>(Quick Response Code, QR)</i>
	Datos adicionales de los autores, palabras clave, patrocinio, conflictos de interés, especialidades médicas, autoevaluación. <a href="http://www.siicsalud.com/dato/resiic.php/155756">www.siicsalud.com/dato/resiic.php/155756</a>



Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC)

**SIIC, Consejo de Dirección:**  
 Edificio Calmer, Avda. Belgrano  
 430 (C1092AAR),  
 Buenos Aires, Argentina  
 Tel.: +54 11 4342 4901  
[comunicaciones@siicsalud.com](mailto:comunicaciones@siicsalud.com)  
[www.siic.info](http://www.siic.info)

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

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

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

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