

Bagó

en Cardiología y Metabolismo

Es una producción de la Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC).
Vol. 8 N° 1, Julio 2019

Resúmenes Destacados

Tomografía Coronaria de Coherencia Óptica en Pacientes Tratados con Estatinas de Alta Intensidad

Bern University Hospital, Berna, Suiza. Pág. 7

Eventos Cardiovasculares en Pacientes Hipertensos Tratados con Betabloqueantes

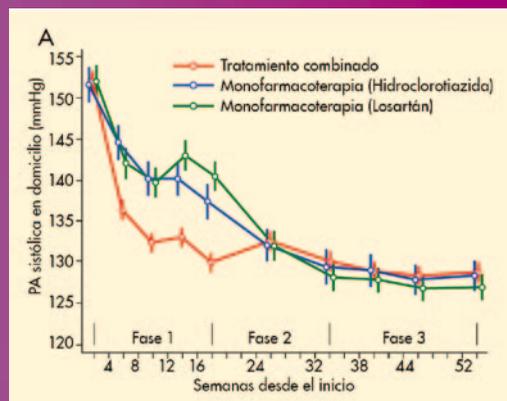
Medical University of South Carolina, Charleston; University of South Carolina School of Medicine, Greenville; Orange County Research Center, Tustin, EE.UU. Pág. 11

Eficacia y Tolerabilidad de la Triple Combinación de Amlodipina/Losartán/Rosuvastatina en Pacientes con Hipertensión Arterial Esencial e Hiperlipidemia

Seoul National University Hospital, Seúl; Seoul Medical Center, Seúl; Sungkyunkwan University School of Medicine, Seúl, Corea del Sur. Pág. 14

Resumen Especial

Tratamiento Inicial Combinado de la Hipertensión Arterial



El tratamiento inicial combinado con losartán e hidroclorotiazida produjo mayor descenso de la presión arterial en pacientes con hipertensión arterial esencial, frente al tratamiento inicial con uno solo de los fármacos, sin aumento de los eventos adversos.

University of Dundee, Dundee; University College London; William Harvey Research Institute, Londres; Reino Unido Pág. 3

Resumen Especial

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

Combination Therapy Is Superior to Sequential Monotherapy for the Initial Treatment of Hypertension: A Double-Blind Randomized Controlled Trial

de
MacDonald T, Williams B, Brown M y colaboradores

integrantes de
University of Dundee, Dundee; University College London; William Harvey Research Institute, Londres; Reino Unido

El artículo original, compuesto por 27 páginas, fue editado por
Journal of the American Heart Association 6(11):1-27, Nov 2017

Tratamiento Inicial Combinado de la Hipertensión Arterial

El tratamiento inicial combinado con losartán e hidroclorotiazida produjo mayor descenso de la presión arterial en pacientes con hipertensión arterial esencial, frente al tratamiento inicial con uno solo de los fármacos, sin aumento de los eventos adversos.

Introducción

El tratamiento de la hipertensión arterial (HTA) con un solo fármaco no logra el control de la presión arterial (PA) en muchos pacientes. Sin embargo, el tratamiento inicial con una combinación de fármacos no es habitual, a pesar de una cantidad de estudios que sugieren las ventajas de esta estrategia terapéutica. Las razones principales parecen ser la preocupación por la posibilidad de descenso excesivo de la PA y de incremento de eventos adversos. Las normas de prácticas clínicas recomiendan comenzar con un fármaco, y añadir un segundo posteriormente, en caso de ser necesario, o, eventualmente, sustituirlo por otro. Esta práctica requiere tiempo y una adecuada observancia terapéutica, y presenta el riesgo de HTA sostenida, sin adecuado control. Existe información que indica que el control rápido de la PA ofrece beneficios sobre el control retardado. En el estudio *Valsartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation* (VALUE), una diferencia de 3.8 mm Hg en la PA durante los primeros 3 meses del seguimiento se asoció con menor tasa de eventos cardiovasculares, especialmente accidente cerebrovascular y mortalidad. Tanto el estudio VALUE como el estudio *Anglo Scandinavian Cardiac Outco-*

mes Trial (ASCOT) sugirieron que el tratamiento inicial combinado era superior a la monoterapia.

En la presente publicación, los autores analizaron los resultados del estudio *Prevention And Treatment of Hypertension With Algorithm-based Therapy* (PATHWAY-1), un estudio de fase IV, de grupos paralelos, aleatorizado y con doble enmascaramiento, llevado a cabo en Gran Bretaña, para comparar la efectividad en el control de la PA de un tratamiento inicial combinado frente a un tratamiento con un solo fármaco.

Pacientes y métodos

El estudio fue realizado en 13 centros médicos de Gran Bretaña (11 centros especializados y 2 de atención primaria). Entre 2010 y 2013 se incorporaron al protocolo pacientes de ambos sexos, de entre 18 años y 79 años, con diagnóstico de HTA esencial, con PA sistólica > 150 mm Hg o PA diastólica > 95 mm Hg, que no hubieran recibido tratamiento antihipertensivo previo o que hubieran recibido solo monoterapia. Se excluyeron los individuos con HTA secundaria o con HTA grave, con insuficiencia renal, con intolerancia a alguno de los fármacos del estudio, con enfer-

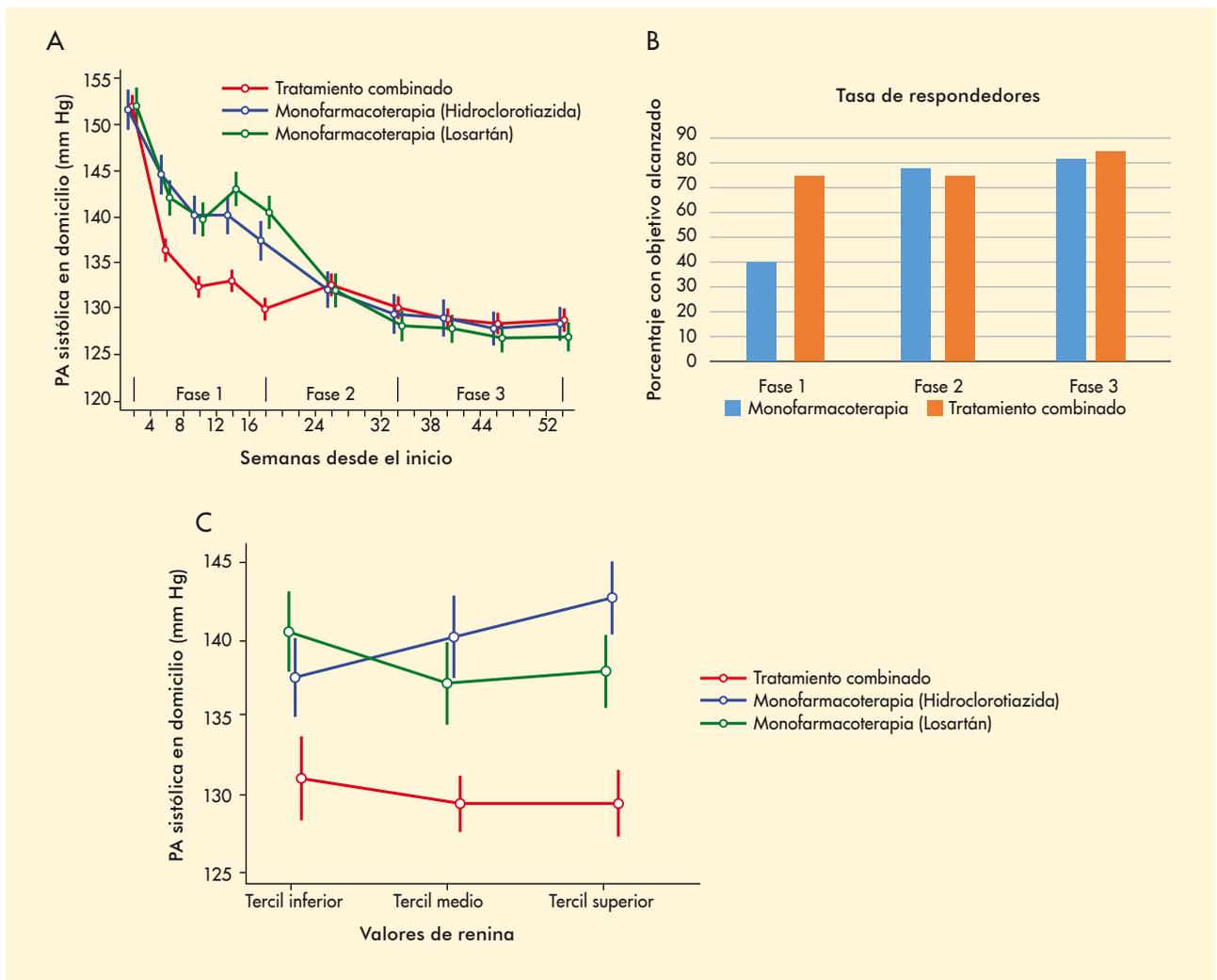


Figura 1. Respuestas de la PA sistólica domiciliaria a los tratamientos A: Medias no ajustadas e IC 95% de la PA sistólica domiciliaria, en cada visita de control y para los diferentes esquemas terapéuticos. B: Tasa de respondedores al final de cada fase. C: Medias no ajustadas e IC 95% de la PA sistólica domiciliaria, a dosis máximas de los fármacos y según el tercil del valor de renina medido antes del estudio. PA, presión arterial; IC 95%, intervalo de confianza del 95%.

medades concomitantes significativas (alcoholismo, diabetes tipo 1, enfermedad terminal), con incumplimiento terapéutico documentado, con quimioterapia, con corticoides y con uso crónico de antiinflamatorios. La investigación fue aprobada por un comité de ética y los participantes firmaron un consentimiento informado.

Los candidatos al estudio cumplieron un período de evaluación preinclusión de 4 semanas con el uso de un placebo y con suspensión de cualquier antihipertensivo. Posteriormente al período de evaluación, los participantes fueron asignados (relación 1:1) para recibir monoterapia (losartán o hidroclorotiazida [HCTZ]) o tratamiento combinado (losartán + HCTZ) durante 16 semanas (fase 1). A partir de la semana 16, y hasta la semana 32, todos los pacientes recibieron tratamiento combinado (fase 2). A partir de la semana 32, en la fase abierta del estudio, los participantes recibieron tratamiento adicional (amlodipina, doxazosina, o ambas), según el control de la PA alcanzado (fase 3).

El criterio de valoración primario fue la PA alcanzada al cabo de la fase 2. Los criterios secundarios incluyeron el porcentaje de pacientes que alcanzó una PA < 135 mm Hg, el porcentaje de individuos que registró un descenso de la PA > 10 mm Hg, y la capacidad de algunas variables determinadas (edad, valor de renina plasmática) para predecir la respuesta al tratamiento. Durante la fase 1, el médico de cabecera podía incrementar la dosis del fármaco si lo consideraba indicado. En la fase 2, el tratamiento combinado consistió en losartán (100 mg diarios) e HCTZ (25 mg diarios), en una sola cápsula. La investigación terminó a las 52 semanas de la aleatorización. Los pacientes fueron instruidos para realizar el control de la PA en su domicilio y para registrar cualquier evento adverso. Se determinó un tamaño muestral de 268 pacientes en cada grupo, para lograr una potencia del 90% para detectar una diferencia de 4 mm Hg en la PA. La PA domiciliaria se calculó sobre la base de la media de las últimas 18 mediciones. Se utilizó un modelo de

efectos mixtos con covarianzas no estructuradas, para realizar mediciones repetidas en un mismo paciente. Se ajustaron las covariables basales preespecificadas (sexo, edad, talla, peso, tabaquismo, tratamiento antihipertensivo previo). Las medias (medias ajustadas) se estimaron por el método de los mínimos cuadrados. Se informaron los intervalos de confianza del 95% (IC 95%). La tasa de respuesta se calculó con un modelo de regresión logística. La comparación entre las tasas de efectos adversos se llevó a cabo con la prueba de *chi* al cuadrado y con la prueba exacta de Fisher. Las estimaciones se hicieron bajo la premisa de la intención de tratar.

Resultados

Se evaluó un total de 796 participantes. Fueron aleatorizados 605 pacientes (301 sujetos a monoterapia, 304 pacientes a tratamiento combinado), y fueron analizados 287 individuos y 299 pacientes, respectivamente. Las características iniciales de ambos grupos fueron similares.

El cambio en la PA sistólica (registros domiciliarios) entre la semana 0 y la semana 32 (fase 1 + fase 2) fue de -19.7 mm Hg (IC 95%: -20.7 a -18.7 mm Hg) en el grupo con tratamiento combinado, frente a -14.8 mm Hg (IC 95%: -15.8 a -13.8 mm Hg) en el grupo de monoterapia ($p < 0.001$). La diferencia entre los grupos fue de -4.9 mm Hg (IC 95%: 6.0 a 3.7 mm Hg; $p < 0.001$), a favor del tratamiento combinado. Al final de la fase 2, la reducción de la PA sistólica fue de -22.2 mm Hg (IC 95%: -23.6 a -20.8 mm Hg) en el grupo con tratamiento combinado, frente a -23.4 mm Hg (IC 95%: -24.8 a -22.0 mm Hg) en el grupo de monoterapia ($p = 0.1$). La PA sistólica registrada en el centro médico coincidió con los valores registrados en domicilio. La PA fue similar en la mañana y en la tarde, lo que sugiere que el tratamiento actúa sobre la PA durante todo el día.

Al final de la fase 3, el 75% o más de los pacientes en ambos grupos habían logrado las metas de valores de PA. En contraste, durante la fase 1 solo el 40% de los individuos con monoterapia alcanzó las metas, frente al 75% de los pacientes con tratamiento inicial combinado ($p < 0.001$). El análisis *a posteriori* identificó solo 35 participantes en quienes el tratamiento inicial con monoterapia se consideró la mejor opción. En el grupo de monoterapia, el losartán fue más eficaz en los pacientes más jóvenes, y la HCTZ más eficaz en los pacientes más ancianos (tamaño del efecto: modesto). Los sujetos con valores elevados de renina respondieron mejor al losartán que a la HCTZ en el grupo con monoterapia. La respuesta al tratamiento inicial combinado, en cambio, fue independiente de los valores de renina.

La masa ventricular izquierda fue medida en 41 pacientes con tratamiento combinado y en 44 individuos

con monoterapia. Se observó disminución significativa de este parámetro entre el comienzo del estudio y su finalización (10.4%, $p < 0.001$), pero sin diferencias entre ambos grupos.

Los efectos adversos y los efectos adversos graves fueron similares en ambos grupos, con un aumento en el informe de hipotensión en el grupo con tratamiento combinado, durante la fase 1 (25.0% frente a 13.6%, $p < 0.001$), y con mayor informe de hipotensión en el grupo de monoterapia, durante la fase 2 (11.4% frente a 18.0%, $p = 0.04$). No hubo mayor tasa de abandono del tratamiento con los efectos adversos. Los efectos adversos más frecuentemente comunicados fueron mareos, cefaleas, nasofaringitis, tos, letargo, dolores osteoarticulares, náuseas y diarrea.

Discusión y conclusiones

Si bien se sabe que el tratamiento combinado de la HTA es más eficaz que la monoterapia, no es práctica corriente comenzar el tratamiento con una combinación de fármacos. En este estudio, los autores encontraron una respuesta mayor en los valores de PA en pacientes hipertensos que recibieron inicialmente un tratamiento combinado (losartán + HCTZ), frente a los sujetos que recibieron monoterapia con cualquiera de estos 2 fármacos, en los primeros 8 meses del estudio (fase 1 y fase 2). La diferencia observada se debió, en gran parte, al efecto registrado en las primeras 16 semanas (fase 1), y se observó tanto en las mediciones de PA en domicilio como en el centro médico. Los estudios ASCOT y VALUE hicieron surgir la hipótesis que el control inicial de baja intensidad de la PA hacía que los pacientes no alcanzaran posteriormente el control completo de la PA, aun con cambio de fármacos (hipótesis de "meta inalcanzable"). Los datos de este trabajo contradicen esta hipótesis, ya que no hubo diferencias en los valores de PA en la fase 3, cuando todos los pacientes recibían tratamiento combinado. El análisis de la masa ventricular izquierda mostró también reducción con el tratamiento, pero no encontró diferencias entre los grupos. Una característica particular de este estudio (PATHWAY-1) es que incluyó cruzamiento de fármacos en el grupo de monoterapia. En cuanto a los factores basales de predicción, los valores de renina plasmática se correlacionaron con mejor respuesta a la HCTZ en los percentiles bajos y con mejor respuesta al losartán en los percentiles altos. Los valores de renina plasmática, por otro lado, no se correlacionaron con la respuesta al tratamiento combinado. La conclusión de los autores es que el tratamiento inicial combinado es no solo eficaz, sino uniformemente eficaz, sin heterogeneidad en la respuesta, lo que lleva a sugerir la indicación del tratamiento combinado como estrategia terapéutica inicial para la HTA.

Aunque otros estudios previos han demostrado las ventajas del tratamiento inicial combinado, no se ha

alcanzado un cambio en las prácticas clínicas, probablemente por temor de una mayor incidencia de eventos adversos. El estudio ACCELERATE mostró los beneficios de un tratamiento combinado (aliskirén + amlodipina) como estrategia terapéutica inicial.

Los autores reconocen algunas limitaciones del estudio. En primer lugar, si bien esta investigación incorporó mayor número de pacientes que otros ensayos de comparación terapéutica, el seguimiento fue solo por un año, lo que impide valorar el impacto sobre la morbimortalidad. El descenso de los valores de PA en los primeros 4 meses del tratamiento fue mayor

en el estudio PATHWAY-1 que en otras investigaciones similares que sí informaron disminución de la morbimortalidad.

Los autores mencionan también las fortalezas del estudio, como el registro de la PA en el domicilio, lo que se correlaciona mejor con la aparición de enfermedad cardiovascular que el registro de PA en un centro médico. En conclusión, el tratamiento inicial combinado con losartán e HCTZ produjo mayor descenso de la PA en pacientes con HTA esencial que el tratamiento inicial con uno solo de los fármacos, sin aumento de los eventos adversos.

Resumen Destacado

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

Changes in Coronary Plaque Composition in Patients with Acute Myocardial Infarction Treated with High-Intensity Statin Therapy (IBIS-4): A Serial Optical Coherence Tomography Study

de
Räber L, Koskinas K, Windecker S y colaboradores

integrantes de
Bern University Hospital, Berna, Suiza

El artículo original, compuesto por 11 páginas, fue editado por
JACC. Cardiovascular Imaging 1-11, Dic 2018

Tomografía Coronaria de Coherencia Óptica en Pacientes Tratados con Estatinas de Alta Intensidad

El tratamiento con estatinas de alta intensidad en pacientes con infarto agudo de miocardio se asoció con estabilización de las placas ateroscleróticas en arterias coronarias no infartadas, aumento en el espesor de la capa fibrosa, reducción de la acumulación de macrófagos y regresión de las capas fibrosas finas de los ateromas a otros fenotipos más estables de placas.

Introducción

Las placas ateroscleróticas coronarias (PAC) halladas en las autopsias de los individuos con lesiones tromboembólicas muestran una alta heterogeneidad en su composición. Se cree que las diferentes composiciones de la PAC representan distintos riesgos fisiopatológicos. Existe actualmente una tendencia a evaluar la morfología de las PAC *in vivo*, con métodos de imágenes de última generación. La tomografía de coherencia óptica (TCO) es una modalidad de alta resolución espacial, capaz de medir el espesor de la capa fibrosa (ECF) que recubre la PAC, y de estimar la infiltración de células inflamatorias.

Las estatinas son fármacos que descienden las concentraciones de lípidos plasmáticos y que disminuyen la morbimortalidad de los pacientes con enfermedad cardiovascular aterosclerótica. Los estudios con ecografía intravascular (EIV) muestran que el beneficio clínico de las estatinas se asocia con pocos efectos sobre la estenosis vascular y sobre el espesor de la PAC, lo que sugiere que el efecto protector de las estatinas responde a otras causas. Las investigaciones *in vitro* han mostrado que las estatinas tienen efectos es-

tabilizadores sobre la placa aterosclerótica, pero este dato no ha podido ser confirmado *in vivo*.

Estudios previos con TCO han mostrado que el tratamiento con estatinas puede aumentar el ECF, pero estos estudios fueron realizados en pacientes con tratamientos no intensivos con estatinas. En el terreno clínico, se ha observado que los mayores efectos protectores se logran con el tratamiento con estatinas de alta intensidad. No existen aún estudios que evalúen el impacto de las estatinas de alta intensidad sobre la composición de la PAC en pacientes con infarto agudo de miocardio (IAM).

El estudio *Integrated Biomarker Imaging Study-4* (IBIS-4) incorporó pacientes con IAM con elevación del segmento ST (IAM-ST), que recibían tratamiento con estatinas de alta intensidad. Los sujetos fueron evaluados por imágenes intracoronarias multimodales seriadas en 2 arterias no infartadas. El estudio halló una regresión significativa en el volumen del ateroma, sin cambios relevantes en la morfología histológica de la placa. En el presente estudio, los autores informaron los cambios en la composición de la placa, medidos por medio de TCO.

Tabla 1. Evolución del tipo de lesión desde el inicio hasta el final del seguimiento.

Lesión	n (%)	Tipo de placa al final del seguimiento (n = 191)				
		CFF	CFD	Placa fibrocalcificada	Placa fibrosa	Vaso normal
Inicial	191 (100)	6 (3.1)	31 (16.2)	104 (54.5)	47 (24.6)	3 (1.6)
CFF	13 (6.8)	4	9	0	0	0
CFD	25 (13.1)	2	21	2	0	0
Placa fibrocalcificada	95 (49.7)	0	1	90	4	0
Placa fibrosa	57 (29.9)	0	0	12	42	3
Vaso normal	1 (0.5)	0	0	0	1	0

Datos basados en 83 pacientes (153 vasos), de los cuales 82 sujetos (148 vasos) tenían al menos una lesión, ya sea al inicio o al final del seguimiento. CFF, capa fibrosa fina; CFD, capa fibrosa densa.

Pacientes y métodos

El estudio IBIS-4 fue un estudio de cohorte, prospectivo, anidado dentro del *Comparison of Biolimus Eluted From an Erodible Stent Coating With Bare Metal Stents in Acute ST-Elevation Myocardial Infarction* (COMFORTABLE-AMI), un ensayo aleatorizado que comparó un *stent* farmacoadactivo con biolimus con un *stent* metálico, en pacientes con IAM-ST a quienes se realizaba una intervención coronaria percutánea (ICP). El estudio IBIS-4 incluyó 103 pacientes incorporados en 5 centros médicos, a quienes se realizó EIV y TCO luego de 13 meses de tratamiento con estatinas de alta intensidad. El estudio fue aprobado por los comités de ética de las instituciones participantes, y los pacientes firmaron un consentimiento informado.

Los criterios de inclusión para el estudio IBIS-4 fueron: edad < 90 años, función renal normal, función hepática normal, estabilidad hemodinámica, flujo ≥ 2 (escala TIMI) en la arteria ocluida luego de la ICP, y anatomía coronaria apta para la EIV (arterias no infartadas).

Los pacientes recibieron rosuvastatina en una dosis inicial de 20 mg diarios durante 2 semanas, para evaluar la tolerabilidad y los efectos adversos; la dosis fue incrementada posteriormente a 40 mg diarios. La reducción de la dosis o la suspensión del fármaco fueron dejadas al criterio del médico tratante.

La región de interés para la adquisición de las imágenes intracoronarias fue seleccionada de acuerdo con criterios estandarizados. El procedimiento intracoronario se realizó al inicio del estudio y se repitió a los 13 meses. Las imágenes de TCO fueron analizadas por expertos, enmascarados para las características de los pacientes. La capa fibrosa fue definida como una capa de tejido con alta densidad de señales, suprayacente a un acúmulo lipídico. El ECF fue medido por un método validado, semiautomatizado y altamente reproducible. La clasificación de la placa por TCO fue realizada según las recomendaciones

de consenso internacional. Las placas fueron catalogadas como fibroateroma, fibroateroma con capa fibrosa fina, fibroateroma con capa fibrosa densa, placa fibrocalcificada o placa fibrosa.

La concordancia interobservador fue determinada por el coeficiente de correlación intraclase (CCI) para las variables continuas, y por la prueba kappa de Cohen para las variables categóricas.

Las variables principales de valoración fueron los cambios en el ECF y el ángulo de acumulación de los macrófagos. Las variables secundarias de valoración fueron los cambios en las medias del ECF, el arco del acúmulo lipídico y el tipo de placa por TCO. Se analizaron variables exploratorias, como los acúmulos de macrófagos.

Las variables continuas se expresan como medias \pm desviaciones estándar (DE) o como medianas con rango, y las variables categóricas como recuentos y porcentajes. Los cambios en las concentraciones plasmáticas de lípidos se compararon con la prueba de la *t* de Student. Los cambios seriados en las TCO fueron comparados con un modelo lineal mixto. Las variables principales fueron analizadas con la corrección de Bonferroni para detectar multiplicidad. Para las variables exploratorias se consideró significativo un valor de $p < 0.025$. Los análisis estratificados de los cambios de la TCO fueron realizados con ANOVA para efectos mixtos. Todos los valores de *p* fueron calculados en pruebas bilaterales.

Resultados

Un total de 103 pacientes con IAM-ST tuvieron evaluación de arterias no infartadas, por medio de EIV y de TCO, luego de una ICP. Ochenta y tres pacientes con TCO seriadas en 153 vasos fueron analizadas. Un 10.8% de los pacientes recibió estatinas en dosis bajas antes de ser incorporados al estudio. A los 13 meses, el 89.2% de los pacientes recibía rosuvastatina en dosis altas (40 mg o 20 mg), y el 94% recibía estatinas de alta intensidad.

Los valores de colesterol asociado con lipoproteínas de baja densidad (LDLc) disminuyeron desde una mediana de 128 mg/dl hasta 73.6 mg/dl. En el seguimiento, el 43% de los pacientes tenía LDLc < 70 mg/dl. Treinta y una arterias en 27 pacientes tuvieron evidencia de fibroateroma, tanto al inicio como al final del estudio. En este subgrupo, el ECF aumentó de $64.9 \pm 19.9 \mu\text{m}$ a $87.9 \pm 38.1 \mu\text{m}$ ($p = 0.008$). En todas las arterias investigadas ($n = 153$), el ángulo de la línea de macrófagos (media) disminuyó de $9.6^\circ \pm 12.8^\circ$ a $6.4^\circ \pm 9.6^\circ$ ($p < 0.001$). Se observó una asociación lineal entre los cambios del LDLc y la reducción de la acumulación de macrófagos ($p = 0.012$), pero no hubo en cambio asociación entre la variación del LDLc y la variación del ECF ($p = 0.89$). En el análisis estratificado, el aumento del ECF fue mayor en los pacientes con diabetes ($p = 0.003$). La diabetes fue un factor predictivo multivariado de cambios en el ECF.

El ECF aumentó de $248.6 \pm 65.8 \mu\text{m}$ a $313.8 \pm 88.7 \mu\text{m}$, y el arco lipídico disminuyó de $55.9^\circ \pm 37.0^\circ$ a $43.5^\circ \pm 33.5^\circ$. En la TCO se observó disminución de la proporción de placas fibrosas y aumento de placas fibrocálcicas. Los cambios en el tipo de lesión se observaron con mayor frecuencia en los fibroateromas con capa fibrosa fina. Globalmente, los cambios en la morfología de la placa fueron infrecuentes; el 1.6% de las lesiones ($n = 3$) mostró empeoramiento, el 5.8% ($n = 11$) tuvo cambios favorables y el 92.6% ($n = 177$) no tuvo cambios.

Discusión y conclusiones

El beneficio clínico de las estatinas en pacientes con enfermedad cardiovascular aterosclerótica está bien establecido, pero aún no se han dilucidado completamente los mecanismos subyacentes. El presente estudio es el primer análisis seriado de la composición de las PAC, con la utilización de TCO en pacientes con IAM-ST. El estudio halló incrementos significativos (si bien modestos) en el ECF, y disminución de la acumulación de macrófagos en arterias coronarias no infartadas, luego de 13 meses de tratamiento con estatinas de alta intensidad. Los cambios en el tipo de placa fueron infrecuentes, aunque dos tercios de los fibroateromas con capa fibrosa fina mostraron regresión a otros fenotipos.

La composición de la placa parece ser un determinante de las manifestaciones clínicas de la aterosclerosis coronaria. En los estudios de autopsias humanas se ha observado que las placas ateromatosas que se rompen y que causan eventos coronarios fatales presentan capas fibrosas finas, grandes acúmulos de lípidos y una infiltración de células inflamatorias notoria. La TCO es la única modalidad de diagnóstico por imágenes con la suficiente resolución espacial para cuantificar el ECF *in vivo*. El tratamiento con estatinas de alta intensidad se asoció con aumentos significativos del ECF,

especialmente en pacientes con diabetes y en aquellos con capa fibrosa fina al inicio, por lo que los autores observaron que el tratamiento intensivo con estatinas puede detener la progresión de la aterosclerosis coronaria diabética.

Este efecto se ha señalado en estudios previos, como el *Effect of AtorvaStatin therapy on Fibrous cap Thickness (EASY-FIT)*, aunque los autores del presente análisis advierten que estos informes previos deben ser interpretados a la luz de importantes limitaciones metodológicas, como el origen de los pacientes (por ejemplo, predominio de población asiática), la heterogeneidad de las dosis de estatinas y la diferente reproducibilidad de los métodos de imágenes. Por otro lado, las investigaciones realizadas sobre pacientes con lesiones coronarias estables muestran una efectividad de las estatinas diferente de la de los estudios en pacientes posinfarto de miocardio.

En este estudio se observó el incremento del ECF del ateroma en una población de pacientes con reducción significativa del tamaño de la PAC, documentada por EIV seriada. Si bien los autores reconocen que no puede establecerse una relación de causalidad entre el tratamiento con estatinas y los efectos observados sobre el ECF, dada la naturaleza de observación de este estudio, el hallazgo es biológicamente verosímil, sobre la base de ensayos controlados y aleatorizados, como el estudio *Reduction in Coronary Yellow Plaque, Lipids and Vascular Inflammation by Aggressive Lipid Lowering II (YELLOW II)*, que informó incremento del ECF en pacientes con enfermedad coronaria aterosclerótica estable, tratados con rosuvastatina 40 mg/día por 8 semanas. La aterosclerosis coronaria estable, por otra parte, puede tener una respuesta terapéutica diferente ante las estatinas, ya que los pacientes con IAM presentan desestabilización de la PAC, con la puesta en marcha de los mecanismos de inflamación.

La inflamación es un proceso clave en la progresión aterosclerótica. La TCO puede identificar la presencia de macrófagos en las PAC. La resolución del infiltrado inflamatorio puede involucrar la transición de acúmulos confluentes a infiltrados menos densos, lo que para los autores puede explicar el hallazgo aparentemente paradójico de aparición de acúmulos macrófágicos individuales junto con disminución de las imágenes de aglomerados macrófágicos. Los hallazgos de este estudio son coincidentes con las observaciones histopatológicas de menor infiltrado inflamatorio en las lesiones ateromatosas no coronarias de los pacientes tratados con estatinas, en comparación con los individuos no tratados. Los autores manifiestan que los diferentes patrones de acumulación macrófágica detectados por la TCO deben ser estudiados con mayor profundidad para determinar sus potenciales repercusiones clínicas.

Los autores reconocen algunas limitaciones del estudio, como el diseño de observación, la falta de un

grupo control, el pequeño tamaño muestral y la duración del seguimiento, que puede no ser suficiente para detectar cambios a largo plazo en la composición de la placa.

En conclusión, este estudio halló que el tratamiento durante un año con estatinas de alta intensidad, en

pacientes con IAM-ST, se asoció con hallazgos en la TCO congruentes con estabilización de las PAC en arterias no infartadas, especialmente aumento en el ECF, reducción de la acumulación de macrófagos y regresión de las capas fibrosas finas de los ateromas a otros fenotipos más estables de placas.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2019
www.siicsalud.com

Resumen Destacado

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

Risk of Hospitalization for Cardiovascular Events with β -Blockers in Hypertensive Patients: A Retrospective Cohort Study

de
Basile J, Egan B, Neutel J y colaboradores

integrantes de
Medical University of South Carolina, Charleston; University of South Carolina School of Medicine, Greenville; Orange County Research Center, Tustin, EE.UU.

El artículo original, compuesto por 11 páginas, fue editado por **Cardiology and Therapy 7(2):173-183, Dic 2018**

Eventos Cardiovasculares en Pacientes Hipertensos Tratados con Betabloqueantes

En este estudio retrospectivo, los pacientes con hipertensión arterial no complicada que recibieron monofarmacoterapia con nebivolol, tuvieron menor riesgo de internación por un evento cardiovascular que aquellos que recibieron monofarmacoterapia con atenolol o con metoprolol.

Introducción

La hipertensión arterial (HTA) es uno de los principales factores de riesgo para la morbimortalidad cardiovascular. Los antihipertensivos, como clase farmacológica global, reducen el riesgo cardiovascular, pero aún no se ha establecido definitivamente los beneficios relativos de cada clase de antihipertensivos, o de cada antihipertensivo en particular, para prevenir los eventos cardiovasculares (ECV), incluido el infarto agudo de miocardio (IAM), la insuficiencia cardíaca congestiva (ICC), el accidente cerebrovascular (ACV) y la angina de pecho.

Los betabloqueantes (BB) son un grupo heterogéneo de antihipertensivos que, actualmente, han dejado de ser recomendados como monofarmacoterapia inicial para los pacientes con HTA, debido a la incidencia desfavorable de ECV observada en el largo plazo. Varios metanálisis y varios estudios controlados y aleatorizados en pacientes hipertensos han mostrado que los BB no reducen los ECV en la misma medida que otros antihipertensivos. La información recogida en estos estudios condujo a cambios en las recomendaciones para el tratamiento de la HTA en adultos, y los BB dejaron de ser recomendados como tratamiento inicial de elección. Los autores de esta investigación

hacen notar, sin embargo, que los estudios mencionados fueron realizados sobre BB no vasodilatadores, y que no existen trabajos sobre las tasas de ECV en pacientes hipertensos que reciben BB vasodilatadores (por ej., nebivolol y carvedilol).

El nebivolol es un bloqueante adrenérgico beta-1 selectivo, con propiedades vasodilatadoras agonísticas beta-3, que podría conferir mayor protección contra los ECV que los BB no vasodilatadores, por medio de su mecanismo único de acción: vasodilatación dependiente del endotelio mediada por el óxido nítrico, disminución de la resistencia vascular periférica, disminución de la contractilidad miocárdica y supresión de la actividad de la renina. A diferencia del atenolol, el nebivolol no incrementa el índice de aumento (una medida de la presión arterial central), sino que incrementa el volumen sistólico cardíaco y disminuye la resistencia vascular periférica, sin reducir el volumen minuto cardíaco. El nebivolol, por otra parte, no disminuye la frecuencia cardíaca en la misma medida que el atenolol.

Además de sus efectos cardiovasculares, el nebivolol tiene un perfil de seguridad similar al del placebo (abandonos del tratamiento por efectos adversos: 2.8% con nebivolol, frente a 2.2% con placebo) y me-

Tabla 1. Tasa de incidencia (IC 95%) de internación debida a eventos CV en pacientes, ajustados por índice de propensión, que reciben betabloqueantes (datos por 1000 personas/años).

	Nebivolol (n = 27 134)	Atenolol (n = 27 134)	Metoprolol (n = 27 134)
Tasa combinada de eventos CV	4.69 (3.78 a 5.75)	7.80 (6.61 a 9.13)^a	9.45 (8.12 a 10.92)^a
IAM	1.07 (0.66 a 1.63)	1.93 (1.37 a 2.65)	1.86 (1.30 a 2.58)
ICC	0.66 (0.35 a 1.13)	1.02 (0.62 a 1.57)	1.45 (0.96 a 2.09)
ACV	1.12 (0.70 a 1.69)	1.73 (1.20 a 2.41)	1.29 (0.84 a 1.91)
Angina de pecho	1.93 (1.37 a 2.65)	3.41 (2.64 a 4.33)	5.23 (4.26 a 6.36)^a

^aSignificativo ($p < 0.05$), en comparación con nebivolol.

IC 95%, intervalo de confianza del 95%; CV, cardiovascular; IAM, infarto agudo de miocardio; ICC, insuficiencia cardíaca congestiva; ACV, accidente cerebrovascular.

por tolerabilidad que otros antihipertensivos, incluidos otros BB. Sin embargo, existen escasos estudios sobre la efectividad comparativa de la monofarmacoterapia con nebivolol frente a otros BB.

El objetivo de este estudio fue comparar los riesgos de ECV en la vida real entre la monofarmacoterapia con nebivolol y la monofarmacoterapia con los bloqueantes beta-1 selectivos no vasodilatadores atenolol y metoprolol, en pacientes con HTA no complicada.

Pacientes y métodos

Este estudio se basó en datos anonimizados extraídos de una base de datos de reclamos de reintegros al seguro de salud en los EE.UU. Los datos no provienen de trabajos con seres humanos o con animales, por lo que no se consideró necesario el consentimiento informado. El análisis retrospectivo utilizó la información de la base de datos IMS PharMetrics Plus®, un registro de reclamos de reintegros con datos nacionales anonimizados de todo EE.UU. La base de datos provee datos individuales de pacientes bajo las normas HIPAA (*Health Insurance Portability and Accountability Act*) de protección de datos personales.

Se identificaron pacientes con diagnóstico de HTA, entre 2007 y 2014, que hubieran solicitado un reembolso por BB. Se incluyeron individuos con monofarmacoterapia con nebivolol, atenolol o metoprolol. Se excluyeron los pacientes con enfermedades cardiovasculares diferentes de la HTA (IAM, ICC, ACV, angina de pecho, enfermedad coronaria, injerto de revascularización coronaria, angioplastia coronaria, vasculopatía periférica, arritmias cardíacas) y aquellos que hubieran recibido otro antihipertensivo durante el seguimiento. El seguimiento continuó hasta la suspensión de los fármacos en estudio. No se fijó un límite inferior para el tiempo de seguimiento.

La variable principal de resultado fue el riesgo de internación por un ECV durante el seguimiento. Se consideraron causas individuales de internación (IAM, angina, ACV, ICC), así como causas combinadas. El análisis primario consistió en la equiparación de las cohortes con un puntaje de propensión por pares, calculado mediante regresión logística. Los pacientes en la cohorte de nebivolol fueron equiparados, en una

relación 1:1, con el índice de propensión en 2 oportunidades: una con los pacientes de la cohorte con atenolol y otra con los de la cohorte con metoprolol. Se utilizó el puntaje del *Charlson Comorbidity Index* (CCI) para predecir el riesgo de mortalidad hasta un año después de la internación de los pacientes con enfermedades concomitantes (enfermedad pulmonar crónica, enfermedad reumática, nefropatía, diabetes). La duración del seguimiento fue también equiparada entre las cohortes. El equilibrio entre las cohortes se logró equiparando los índices de propensión determinados por una diferencia estandarizada < 0.1 para un nivel de $p > 0.05$ para todas las variables incluidas en el análisis. El tiempo hasta la primera internación fue analizado por regresión multivariada de los riesgos instantáneos proporcionales de Cox, y se calcularon los *hazard ratios* (HR), con sus intervalos de confianza del 95% (IC 95%), que, a su vez, fueron calculados con la distribución de Poisson.

Se calcularon las tasas de incidencia, sin ajustar para las internaciones, y se informaron como tasas por 1000 pacientes/años. Las tasas fueron consideradas significativas si no existía superposición en el IC 95%. Todas las pruebas fueron bilaterales y se fijó un nivel de significación de $p < 0.05$.

Resultados

Un total de 185 374 pacientes cumplieron inicialmente con los criterios de inclusión (nebivolol, $n = 29\ 300$; atenolol, $n = 58\ 279$; metoprolol, $n = 97\ 795$). Después de realizar la equiparación por el puntaje de propensión, quedaron 81 402 pacientes ($n = 27\ 134$ para cada uno de los 3 BB). La edad de los pacientes (media [desviación estándar: DE]) fue 49.0 años (10.4), 48.9 años (10.8) y 49.0 años (10.8) para las cohortes de nebivolol, de atenolol y de metoprolol, respectivamente. El 52% de los pacientes eran mujeres. La duración promedio del seguimiento osciló entre 260.7 días y 265.1 días. El 34% de los pacientes había utilizado antihipertensivos no BB en los 6 meses previos al estudio. No se encontraron diferencias significativas entre las cohortes para los datos demográficos, las enfermedades concurrentes, el uso de antihipertensivos antes del inicio del estudio y el tiempo de seguimiento.

Después de ajustar por las características basales, las cohortes con atenolol y con metoprolol mostraron un riesgo significativamente mayor de internación por un ECV (atenolol: HR = 1.68, IC 95%: 1.29 a 2.17; metoprolol: HR = 2.05, IC 95%: 1.59 a 2.63) frente a la cohorte con nebivolol ($p < 0.001$). Las cohortes con atenolol y con metoprolol también tuvieron riesgo significativamente mayor de IAM (HR = 1.82, IC 95%: 1.07 a 3.11, y HR = 1.78, IC 95%: 1.04 a 3.06, respectivamente) y de angina de pecho (HR = 1.77, IC 95%: 1.19 a 2.64 y HR = 2.74, IC 95%: 1.89 a 3.98, respectivamente), en comparación con la cohorte con nebivolol ($p < 0.05$). El riesgo de ICC fue significativamente mayor en el grupo de metoprolol que en el grupo de nebivolol, mientras que no alcanzó significación estadística en el grupo de atenolol. Los riesgos de ACV fueron mayores en las cohortes con atenolol y con metoprolol, pero las diferencias no alcanzaron significación estadística.

Las tasas de incidencia sin ajustar para la internación, debida a un ECV combinado (por 1000 personas/años), fueron más altas en el grupo de atenolol (7.80, IC 95%: 6.61 a 9.13) y en el grupo de metoprolol (9.45, IC 95%: 8.12 a 10.92), que en el grupo de nebivolol (4.69, IC 95%: 3.78 a 5.75), con diferencias estadísticamente significativas ($p < 0.05$). En el análisis de los componentes individuales del ECV combinado, solo la tasa de incidencia por angina de pecho en el grupo de metoprolol alcanzó significación estadística con respecto al grupo de nebivolol (5.23, IC 95%: 4.26 a 6.36 frente a 1.93, IC 95%: 1.37 a 2.65; $p < 0.05$).

Discusión y conclusiones

En este estudio retrospectivo, con alto número de participantes y con datos tomados de la vida real, los pacientes con HTA no complicada que recibieron monofarmacoterapia con nebivolol tuvieron menor riesgo de internación por un ECV que los individuos que recibieron monofarmacoterapia con atenolol o con metoprolol.

Los BB no son actualmente considerados tratamiento de elección de la HTA no complicada, ya que han sido asociados con mayor riesgo cardiovascular a largo plazo, en comparación con otros antihipertensivos. La mayoría de los estudios sobre los que se basaron estas conclusiones utilizaron BB no vasodilatadores, especialmente atenolol y metoprolol. Se cree que los BB con propiedades vasodilatadoras (carvedilol, nebivolol) pueden conferir mayor protección cardiovascular debido a sus mecanismos hemodinámicos diferentes. Los estudios que compararon los efectos de diferentes

BB sobre la presión arterial central (un factor predictivo independiente de morbimortalidad cardiovascular), mostraron que los pacientes hipertensos con nebivolol logran mayores beneficios que los individuos con atenolol o con metoprolol, a pesar de reducciones similares de la presión arterial braquial. El nebivolol también reduce el índice de aumento de la presión arterial central, en forma independiente de la reducción de la frecuencia cardíaca. Los autores manifiestan que estos efectos del nebivolol podrían estar asociados con la vasodilatación dependiente del endotelio, por la vía del óxido nítrico, un mecanismo específico del nebivolol.

Los datos de la vida real indican que los médicos prescriben BB en dosis diferentes a las recomendadas en los prospectos de los fármacos. En este estudio, las dosis promedio diarias de atenolol (45.2 mg) y de metoprolol (66.8 mg) fueron menores que las recomendadas en los prospectos (50 mg a 100 mg y 100 mg a 450 mg, respectivamente). En el caso del nebivolol, la dosis diaria promedio estuvo en el rango inferior de las recomendaciones (7.4 mg; recomendado: 5 mg a 40 mg). Los autores no pueden descartar que se hubiera encontrado una efectividad diferente del atenolol y del metoprolol si estos fármacos hubieran sido administrados en las dosis recomendadas.

Los autores mencionan las debilidades de este estudio, asociadas principalmente con su naturaleza retrospectiva: 1) a pesar del ajuste y de la equiparación de los grupos, no puede descartarse un sesgo de selección; 2) dado el origen de los datos, las conclusiones no pueden generalizarse a poblaciones sin seguro médico o a la población general; 3) el cumplimiento terapéutico se estimó por medio de los reclamos de reembolsos y no por un método fehaciente; 4) el sesgo de prescripción por la experiencia previa del médico tratante no puede ser descartado; 5) el sistema de detección de enfermedades concomitantes causales de exclusión puede no haber identificado a la totalidad de los pacientes con criterios de exclusión; 6) la presión arterial y la frecuencia cardíaca fueron analizadas solo en el 10% de los pacientes; 7) la monofarmacoterapia con un BB puede no ser representativa del universo de pacientes con HTA, ya que se calcula que el 75% de estos enfermos requiere una combinación de antihipertensivos para controlar la presión arterial. En conclusión, el nebivolol se asoció con un riesgo de internación por ECV significativamente menor que el atenolol y que el metoprolol, en pacientes con HTA no complicada.

Resumen Destacado

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

A Randomized, Multicenter, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate the Efficacy and the Tolerability of a Triple Combination of Amlodipine/Losartan/Rosuvastatin in Patients with Comorbid Essential Hypertension and Hyperlipidemia

de
Lee H, Kim S, Park S y colaboradores

integrantes de
Seoul National University Hospital, Seúl; Seoul Medical Center, Seúl; Sungkyunkwan University School of Medicine, Seúl, Corea del Sur

El artículo original, compuesto por 14 páginas, fue editado por **Clinical Therapeutics** 39(12):2366-2379, Dic 2017

Eficacia y Tolerabilidad de la Triple Combinación de Amlodipina/Losartán/Rosuvastatina en Pacientes con Hipertensión Arterial Esencial e Hiperlipidemia

La triple combinación farmacológica de amlodipina (5 mg), losartán (100 mg) y rosuvastatina (20 mg) es más eficaz para reducir la presión arterial y los niveles de colesterol asociado con lipoproteínas de baja densidad, en comparación con las combinaciones de losartán y rosuvastatina y de losartán y amlodipina, respectivamente.

Introducción

La identificación de los factores de riesgo de enfermedad cardiovascular (ECV) y su prevención y tratamiento merecen especial atención en términos de salud, ya que la ECV es la principal causa de mortalidad en todo el mundo y se asocia con consecuencias muy desfavorables para los pacientes y los sistemas de salud. La hipertensión arterial (HTA) y la dislipidemia son los principales factores de riesgo de ECV y ambos actúan de manera sinérgica para acelerar la progresión de la enfermedad. Se estima que más de la mitad de los enfermos con HTA tienen dislipidemia.

Numerosos estudios mostraron una correlación positiva entre los niveles séricos de colesterol y la ECV, de modo que la normalización de la concentración de colesterol contribuye significativamente en la reducción del riesgo de ECV. En este escenario, el tratamiento actual de la HTA consiste no solo en la disminución de las cifras de presión arterial (PA), sino también en la corrección de los factores modificables de riesgo cardiovascular.

La mayoría de los enfermos con HTA requiere tratamiento combinado con, al menos, dos fármacos antihipertensivos para controlar la PA. La adhesión a la terapia con dos o más drogas aumenta considerablemente cuando los agentes se incluyen en un único comprimido (*single-pill combination* [SPC]). Las combinaciones de inhibidores del sistema renina-aldosterona y bloqueantes de los canales de calcio (BCC) son las preferidas en este sentido, debido a que estas dos clases de drogas tienen mecanismos complementarios de acción, y su utilización simultánea se asocia con menos efectos adversos. Por su parte, la combinación de bloqueantes de los receptores de angiotensina (BRA) y estatinas parece asociarse con reducción del estrés oxidativo, posiblemente en relación con la actividad antioxidante.

El objetivo del presente estudio fue analizar la eficacia y tolerabilidad de estas tres clases de drogas –amlodipina/losartán/rosuvastatina (A/L/R)– en pacientes con HTA, sin control adecuado de la PA con un único fármaco antihipertensivo, y dislipidemia. Específicamente se evaluó si la combinación A/L/R es superior a la

combinación de amlodipina/losartán para el tratamiento de la dislipidemia y superior a la combinación de losartán/rosuvastatina para el tratamiento de la HTA. También se analizó la tolerabilidad de la triple combinación farmacológica.

Pacientes y métodos

Se evaluaron pacientes de 19 a 75 años con HTA y dislipidemia; los enfermos debían tener PA diastólica (PAD) en posición sentada (PADs) ≥ 90 mm Hg, niveles de colesterol asociado con lipoproteínas de baja densidad (LDLc) ≤ 250 mg/dl y concentración plasmática de triglicéridos ≤ 400 mg/dl en el momento del rastreo.

Luego de un período de preinclusión de 4 semanas durante el cual los pacientes iniciaron cambios saludables en el estilo de vida, en combinación con el tratamiento con losartán en dosis de 100 mg una vez por día, los participantes que reunieron los criterios de inclusión en términos de la PADs y los niveles de LDLc (según las recomendaciones del *National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III* [NCEP ATP III]) fueron asignados al tratamiento.

La investigación tuvo un diseño aleatorizado, multicéntrico, a doble ciego y controlado con placebo; se llevó a cabo entre 2014 y 2016 en 23 centros de Corea del Sur. El estudio abarcó 4 semanas de preinclusión y 8 semanas de terapia. Antes del estudio, los pacientes interrumpieron el tratamiento antihipertensivo e hipolipemiante que recibían previamente. Luego de las 4 semanas de preinclusión, los sujetos que reunieron los criterios de inclusión fueron aleatoriamente asignados a uno de 3 grupos: losartán potásico, 100 mg, más rosuvastatina 20 mg (L/R); amlodipina, 5 mg, más losartán, 100 mg (A/L), en combinación con los placebos correspondientes, o a amlodipina, 5 mg, losartán, 100 mg, y rosuvastatina, 20 mg (A/L/R). Según la regulación del *Korean Ministry of Food and Drug Safety*, para la creación de esta nueva SPC se evaluó la eficacia y tolerabilidad de las dosis más altas de cada droga. Todos los tratamientos se administraron por vía oral, una vez por día, durante 8 semanas; los pacientes fueron controlados cada 4 semanas.

Los criterios principales de valoración fueron el porcentaje de cambio en los niveles de LDLc en los grupos A/L/R y A/L, y el cambio promedio en las cifras de PADs en los grupos A/L/R y L/R, en la octava semana, respecto de los registros basales. Los criterios secundarios de valoración fueron el porcentaje de cambio en los niveles de colesterol total, triglicéridos y colesterol asociado con lipoproteínas de alta densidad (HDLc), los cambios promedio en las cifras de PA sistólica (PAS) en posición sentada (PASs), el porcentaje de pacientes que alcanzó las cifras de PA definidas en las *Joint National Committee on Prevention, Detec-*

tion, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure VII Guidelines (PASs/PADs $< 140/90$ mm Hg en el caso de los pacientes con riesgo cardiovascular a los 10 años $\leq 20\%$, PASs/PADs $< 130/80$ mm Hg en presencia de enfermedad coronaria, factores equivalentes de riesgo o riesgo a los 10 años $> 20\%$), el porcentaje de pacientes que alcanzó valores de LDLc según las guías NCEP ATP III, y la proporción de enfermos que reunió ambos criterios en la semana 8. Las comparaciones entre los grupos se efectuaron con análisis de covarianza (ANCOVA) y pruebas de Cochran-Mantel-Haenszel. El nivel de significancia y el poder estadístico se establecieron en 5% y 80%, respectivamente.

Resultados

Un total de 146 pacientes que reunieron los criterios de inclusión fueron aleatoriamente asignados a uno de los tres grupos de tratamiento; 138 enfermos completaron el protocolo.

Las características demográficas y clínicas basales fueron semejantes en los tres grupos, con excepción de los niveles de colesterol total, más altos en el grupo A/L. La edad promedio de los participantes fue de 59.85 años y el 74.83% fue de sexo masculino. El índice de masa corporal promedio fue de 26.76 kg/m²; 112 enfermos (78.32%) habían recibido tratamiento antihipertensivo, y 89 pacientes (62.24%) habían recibido fármacos hipolipemiantes.

El criterio principal de valoración de eficacia para los lípidos fue el porcentaje de cambio en los niveles de LDLc en el grupo A/L/R, respecto del grupo A/L. En comparación con los valores basales, el porcentaje de cambio en los niveles de LDLc en los grupos A/L/R y A/L a las 8 semanas fueron de -48.18% y -6.48%, respectivamente ($p < 0.0001$); la diferencia entre los grupos A/L/R y A/L no fue significativa ($p = 0.9055$; Figura 1).

El criterio principal de valoración para la PA fue el cambio promedio en la PADs en el grupo A/L/R, respecto del grupo L/R. En comparación con los valores basales, los cambios promedio en la PADs en la semana 8 fueron de -9.91 mm Hg y -1.73 mm Hg, respectivamente; la diferencia fue significativa ($p < 0.0001$), no así entre los grupos A/L/R y A/L ($p = 0.4030$; Figura 1).

Al analizar los criterios secundarios de valoración de la eficacia para los lípidos se comprobó que, respecto de los valores basales, los porcentajes de cambio en los niveles de colesterol total en los grupos A/L/R y A/L en la semana 8 fueron de -34.13% y -4.73%, respectivamente ($p < 0.0001$); los porcentajes de cambio en los niveles de triglicéridos fueron de -20.29% y 3.71% ($p = 0.0014$) y los porcentajes de cambio en los niveles de HDLc fueron de 9.4% y 0.75% ($p = 0.0101$), de modo que las diferencias fueron significativas entre los

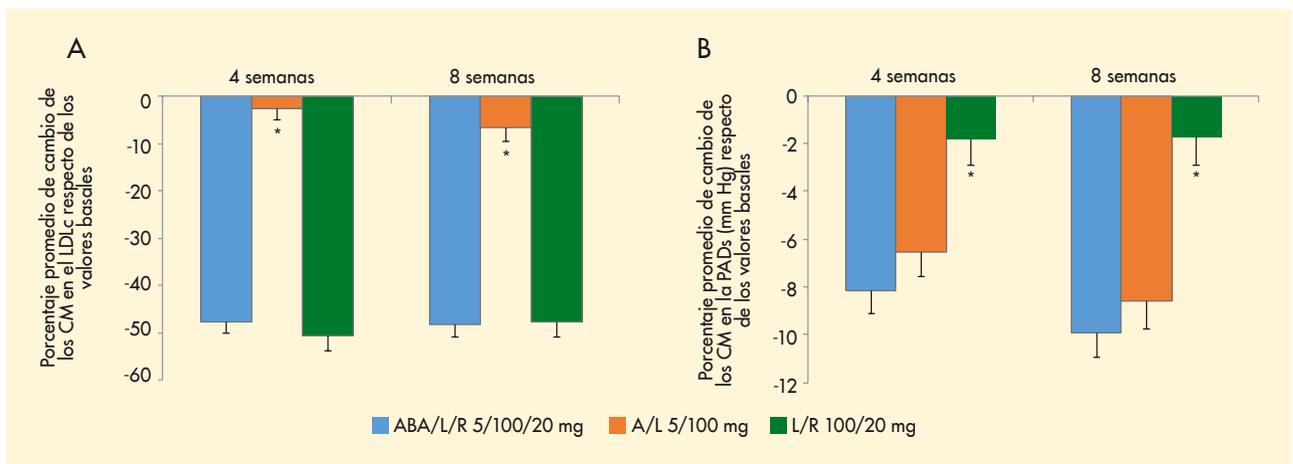


Figura 1. Criterios principales de valoración a la cuarta y octava semanas. (A) Porcentaje promedio de cambio de los cuadrados mínimos (CM) respecto de los valores basales de LDLc. (B) Cambio promedio de los CM, respecto del inicio, en la presión arterial diastólica en posición sentada (PADs).

* $p < 0.05$, prueba de Cochran-Mantel-Haenszel, respecto de camsilato de amlodipina/losartán potásico/rosuvastatina (A/L/R) 5/100/20 mg.

2 grupos para las 3 variables. Por el contrario, no se observaron diferencias significativas entre los grupos A/L/R y L/R en la media de los cuadrados mínimos (CM) del porcentaje de cambio de los niveles de colesterol total y triglicéridos en la semana 8 ($p = 0.5737$ y $p = 0.5743$, respectivamente). En cambio, en el grupo L/R se registró un aumento significativamente más importante de los niveles de HDLc (20.77%, en comparación con el grupo A/L/R, 9.40%; $p = 0.0010$). Respecto de los valores basales, los cambios promedio en la PASs (criterio secundario de valoración de eficacia) en los grupos A/L/R y L/R en la octava semana fueron de -16.8 mm Hg y -4.08 mm Hg, en orden respectivo (diferencia significativa entre los grupos, $p < 0.0001$). No obstante, no se registraron diferencias significativas entre los grupos A/L/R y A/L ($p = 0.1284$).

En la octava semana, los porcentajes de pacientes que lograron el objetivo para el LDLc en los grupos A/L/R, A/L y L/R fueron de 85.19%, 15.22% y 90.7%, respectivamente ($p < 0.0001$ para la comparación entre los grupos A/L/R y A/L; $p = 0.3510$ para la comparación entre los grupos A/L/R y L/R).

Los porcentajes de pacientes que alcanzaron los valores deseados de PA en los grupos A/L/R, A/L y L/R fueron de 50%, 39.13% y 16.28%, en ese orden, con diferencias significativas entre los grupos A/L/R y L/R ($p = 0.0004$), pero no entre los grupos A/L/R y A/L ($p = 0.2096$).

Los porcentajes de enfermos que alcanzaron ambos objetivos terapéuticos (niveles deseados de LDLc y PA) en los grupos A/L/R, A/L y L/R fueron de 48.15%, 8.7% y 16.28%, respectivamente, con diferencias significativas entre los grupos A/L/R y A/L ($p < 0.0001$) y entre los grupos A/L/R y L/R ($p = 0.0007$).

El índice promedio de adhesión a la terapia fue $> 80\%$ en los tres grupos (96.77% en promedio); en los tres grupos, el índice de adhesión fue excelente ($> 95\%$).

La frecuencia de efectos adversos fue de 4.83% (10 efectos adversos en 7 pacientes); 5.56% en el grupo A/L/R, 4.35% en el grupo A/L y 4.44% en el grupo L/R. Se consideraron reacciones adversas a las drogas la taquicardia y el edema facial, que surgieron en un paciente del grupo A/L; las manifestaciones fueron de intensidad leve y remitieron luego de la interrupción del tratamiento. Un enfermo del grupo A/L/R presentó hemorragia del tracto gastrointestinal inferior y se recuperó; el efecto no se consideró relacionado con el tratamiento. Ningún participante tuvo cambios clínicamente significativos de los signos vitales, el electrocardiograma, el estudio bioquímico o el examen físico.

Discusión

En el presente estudio, la triple combinación de losartán en dosis de 100 mg, amlodipina en dosis de 5 mg, y rosuvastatina en dosis de 20 mg, administrada una vez por día durante 8 semanas, fue igual de eficaz que la combinación de losartán y amlodipina para disminuir la PA, y tuvo la misma eficacia que la combinación de losartán más rosuvastatina para reducir los niveles de LDLc. Asimismo, la triple combinación fue más eficaz para disminuir la PA, respecto del uso de losartán y rosuvastatina, y más eficaz que losartán y amlodipina para reducir los niveles de LDLc.

En trabajos anteriores, la utilización de SPC con bloqueantes de los receptores de angiotensina o BCC con una estatina fue eficaz para el tratamiento de pacientes con HTA e hiperlipidemia. Asimismo, varios trabajos mostraron un perfil aceptable de seguridad y eficacia en términos del logro de las cifras de PA y los niveles de LDLc, así como de la reducción de los puntajes absolutos del índice de riesgo Framingham. Por su eficacia y excelente tolerabilidad, las estatinas son los fármacos más usados para disminuir los nive-

les séricos de colesterol; la mayoría de los enfermos con hipercolesterolemia logra los valores deseados de LDLc en el contexto del tratamiento en monoterapia con estatinas de potencia alta (abordaje de “dispara y olvida”). También se ha visto que las estatinas de potencia baja y moderada son útiles para el control de la hiperlipidemia en la mayoría de los pacientes asiáticos.

Por el contrario, la mayoría de los pacientes con HTA no logra el control adecuado de la PA con un único fármaco y, de hecho, la mayoría requiere la combinación de al menos dos drogas para alcanzar este objetivo. Se ha sugerido que la combinación de agentes antihipertensivos podría asociarse con eficacia aditiva. Por ejemplo, un metanálisis indicó que la combinación de dosis bajas de 2 o 3 drogas es preferible al uso de 1 o 2 fármacos en dosis estándar. La estrategia de combinar dosis bajas de agentes antihipertensivos también parece asociarse con incidencia de efectos adversos muy inferior a la esperada solo por el efecto aditivo. Es por estos motivos que el uso de SPC con múltiples fármacos antihipertensivos podría vincularse con el efecto terapéutico máximo.

El tratamiento con SPC de BCC y BRA es una modalidad ampliamente aplicada en la práctica diaria; la amlodipina es el BCC preferido para ser combinado con otros fármacos por su vida media prolongada, de alrededor de 35 horas. La amlodipina ejerce efectos antihipertensivos por la acción vasodilatadora y también reduce la incidencia de eventos cardiovasculares. Sin embargo, los efectos adversos asociados con los BCC, entre ellos las cefaleas, los sofocos y los edemas, se relacionan directamente con la dosis y la acción vasodilatadora. El edema de las extremidades inferiores es el más frecuente y no responde al tratamiento con diuréticos. El agregado de un inhibidor de la en-

zima convertidora de angiotensina o un BRA permite reducir la aparición de edemas, al contrarrestar la vasodilatación periférica. La combinación de amlodipina y losartán se asocia con una eficacia antihipertensiva excelente, cercana al 100%, en los pacientes con HTA esencial.

Cabe destacar que las combinaciones de drogas en SPC no siempre se relacionan con efectos positivos y que la protección conferida en relación con el riesgo de eventos cardiovasculares sigue sin conocerse con exactitud, un fenómeno probablemente atribuible al diseño inadecuado de los trabajos (seguimiento breve y número bajo de eventos), como también al índice elevado de interrupción de la terapia y a la mayor frecuencia de efectos adversos. En el presente estudio, la triple combinación de A/L/R redujo de manera similar que el tratamiento con L/R los niveles de LDLc; sin embargo, el aumento de la concentración de HDLc en el grupo de triple terapia fue más bajo que en el grupo de doble terapia, por mecanismos que se desconocen, pero que tendrían que ver con diversos factores, como la variabilidad genética, el sexo, los niveles basales de HDLc y triglicéridos y la utilización concomitante de otros fármacos.

Conclusiones

El presente estudio estuvo específicamente diseñado para la creación de una SPC con amlodipina (5 mg), losartán (100 mg) y rosuvastatina (20 mg). La triple combinación farmacológica, administrada una vez por día durante 8 semanas, fue más eficaz para reducir la PA y los niveles de LDLc, en comparación con las combinaciones de losartán y rosuvastatina y de losartán y amlodipina, respectivamente. Los hallazgos podrían ser parte del sustento científico para la creación de este nuevo preparado farmacológico.



Sociedad Iberoamericana de
Información Científica (SIIC)

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

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

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

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

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