

Tratamiento. Mecanismos de acción farmacológica

COMPARACIÓN DE LOS EFECTOS DE LA ADMINISTRACIÓN TEMPORALIZADA DE AMLODIPINO SOBRE LA PRESIÓN ARTERIAL AMBULATORIA ENTRE HOMBRES Y MUJERES

C. Calvo, R.C. Hermida*, D.E. Ayala*, J.E. López, M. Rodríguez, L. Chayán, M.J. Fontao*, R. Soler*, A. Mojón* y J.R. Fernández*

*Unidad de Hipertensión y Riesgo Vascular, Hospital Clínico Universitario, Santiago; y *Lab. Bioingeniería y Cronobiología, Universidad de Vigo, Vigo.*

Objetivos: Se ha demostrado previamente que el amlodipino es eficaz en la reducción de la presión arterial (PA) a lo largo de las 24 horas cuando se administra en una dosis única diaria, con independencia de la hora de su administración. Un estudio anterior basado en medida clínica convencional de la PA ha concluido que el amlodipino es más eficaz en las mujeres que en los hombres [Am J Cardiol. 1996;77:713-722]. Sin embargo, la posible diferencia de género en la eficacia del amlodipino sobre la PA ambulatoria no han sido investigados. Por ello, hemos comparado la eficacia antihipertensiva del amlodipino, administrado a distintas horas en función del ciclo de actividad y descanso, entre hombres y mujeres.

Métodos: Se estudiaron 206 pacientes con hipertensión arterial esencial ligera-moderada (106 varones) de $55,2 \pm 12,0$ años. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente a dos grupos en función de la hora de administración de una dosis única de 5 mg/día de amlodipino: a la hora de levantarse o bien a la hora de acostarse. La PA se monitorizó cada 20 minutos entre las 07:00 y las 23:00 horas y cada 30 minutos en la noche durante 48 horas consecutivas con un dispositivo SpaceLabs 90207 antes y después de 3 meses de intervención terapéutica. La actividad física se monitorizó simultáneamente cada minuto con un actígrafo de muñeca.

Resultados: Después de la dosis matutina, la eficacia del amlodipino fue similar en hombres y mujeres en la media diurna de la PA (reducción de 11,5 y 9,3 mmHg en PA sistólica y diastólica en hombres; 11,8 y 8,1 mmHg en mujeres; $P > 0,538$ entre grupos), pero no en la media nocturna de la PA (11,6 y 7,8 mmHg en hombres; 7,1 y 3,8 mmHg en mujeres; $P < 0,010$). Sin embargo, cuando el amlodipino se administró a la hora de acostarse, su eficacia fue mayor en las mujeres que en los hombres tanto durante el ciclo de actividad diurna como durante las horas de descanso nocturno (reducción de 9,3 y 6,1 mmHg en la media diurna de la PA sistólica y diastólica en hombres; 14,5 y 8,5 mmHg en mujeres; reducción de 8,8 y 5,9 mmHg en la media nocturna de la PA sistólica y diastólica en hombres; 13,8 y 7,7 mmHg en mujeres; P siempre $< 0,033$ entre grupos). La profundidad (descenso relativo en la media nocturna de la PA con respecto a la media diurna) se redujo sólo en las mujeres después de la administración matutina (-3,0 y -4,3 para la PA sistólica y diastólica; $P = 0,012$), pero se mantuvo inalterada en las mujeres después de la administración nocturna y en los varones con independencia de la hora de tratamiento.

Conclusiones: Con independencia de la hora de su administración, el amlodipino reduce eficazmente la PA a lo largo de las 24 horas tanto en hombres como en mujeres. La adminis-

tración de amlodipino a la hora de acostarse parece ser más eficaz en mujeres, al tiempo que preserva el patrón de variación circadiana de la PA, alterado hacia un patrón más no-dipper después de la administración de amlodipino a la hora de levantarse.

COMPARACIÓN DE LOS EFECTOS DEL NEBIVOLOL SOBRE LA PRESIÓN ARTERIAL AMBULATORIA ENTRE HOMBRES Y MUJERES

D.E. Ayala, R.C. Hermida, C. Calvo*, J.E. López*, M. Rodríguez*, L. Chayán*, A. Mojón, I. Alonso y J.R. Fernández

*Lab. Bioingeniería y Cronobiología, Universidad de Vigo, Vigo; *Unidad de Hipertensión y Riesgo Vascular, Hospital Clínico Universitario, Santiago de Compostela.*

Objetivos: Resultados previos han demostrado diferencias de género en la fisiopatología de la hipertensión y en la respuesta al tratamiento farmacológico. Mientras que los ARA-II presentan un perfil de tolerabilidad similar en varones y mujeres, la eficacia y los efectos secundarios de los IECA y la farmacocinética de los beta-bloqueantes son diferentes en las mujeres. Sin embargo, los estudios comparativos de eficacia entre hombres y mujeres con beta-bloqueantes son escasos. Por ello, hemos investigado las posibles diferencias de género en los efectos del nebivolol en monoterapia sobre la presión arterial (PA) ambulatoria.

Métodos: Se estudiaron 100 hombres y 122 mujeres con hipertensión arterial esencial ligera-moderada, de $45,1 \pm 12,2$ años, que recibieron una dosis de 5 mg/día de nebivolol en monoterapia durante 2 meses. La PA se monitorizó ambulatoriamente cada 20 minutos entre las 07:00 y las 23:00 horas y cada 30 minutos en la noche durante 48 horas consecutivas con un dispositivo SpaceLabs 90207 antes y después del tratamiento. La actividad física se monitorizó simultáneamente cada minuto con un actígrafo de muñeca, y la información así obtenida se utilizó para calcular las medias diurna y nocturna de PA para cada paciente en función de su horario individual de actividad y descanso.

Resultados: La reducción de PA después del tratamiento con nebivolol fue significativa ($P < 0,001$) y similar en hombres y mujeres (reducción de 11,7 y 10,4 mmHg en la media de 24 horas de la PA sistólica y diastólica en hombres; 13,4 y 10,9 mmHg en mujeres, $P > 0,179$ entre grupos). Como era de esperar, también se documentó una reducción significativa de la frecuencia cardíaca en ambos grupos ($P < 0,001$). Tanto en los hombres como en las mujeres, la eficacia antihipertensiva del nebivolol fue significativamente mayor en la media diurna que en la media nocturna de la PA, por lo que la profundidad de la PA (descenso relativo en la media nocturna de la PA con respecto a la media diurna) se redujo de forma significativa después del tratamiento ($P < 0,001$ en ambos grupos). La prevalencia de un patrón no-dipper (profundidad $< 10\%$) aumentó de forma significativa del 30 al 42% tanto en hombres como en mujeres ($P = 0,010$).

Conclusiones: Los resultados indican que, a pesar de su mayor eficacia durante las horas de actividad en comparación con las horas de descanso nocturno, el nebivolol en monoterapia reduce eficazmente la PA y la frecuencia cardíaca a lo largo de las 24 horas y de forma similar tanto en hombres como en mujeres. En función de estos resultados, el nebivolol parece especialmente adecuado para el tratamiento de pacientes hipertensos con valores elevados de doble producto (PA sistólica por frecuencia cardíaca), un mar-

cador de isquemia coronaria. La reducción en profundidad después del tratamiento en dosis única matutina debería ser tenida en cuenta cuando se prescriba nebivolol, en función del perfil basal de variación circadiana de la PA de cada paciente.

CRONOTERAPIA CON ESPIRAPRIL EN PACIENTES HIPERTENSOS: CAMBIOS EN LA PROFUNDIDAD DE LA PRESIÓN ARTERIAL EN FUNCIÓN DE LA HORA DE ADMINISTRACIÓN

R.C. Hermida, C. Calvo*, D.E. Ayala, M. Rodríguez*, L. Chayán* y J.E. López*

Lab. Bioingeniería y Cronobiología, Universidad de Vigo, Vigo;

**Unidad de Hipertensión y Riesgo Vascular, Hospital Clínico Universitario, Santiago.*

Objetivos: Diversos estudios han demostrado la diferencia de efectos sobre la presión arterial (PA) de la administración matutina frente a nocturna de los IECA benazepril, enalapril, perindopril, quinapril y ramipril. En todos los casos, la administración de estos IECA por la noche produjo una mayor reducción de PA nocturna y una modificación significativa del perfil circadiano de la PA. El espirapril es un IECA recomendado para su administración en dosis única diaria debido a su larga duración de acción y su vida media de unas 40 horas. Sin embargo, hasta el momento no se ha estudiado la posible dependencia de la eficacia del espirapril en función de la hora del día de su administración. Por ello, hemos investigado la eficacia antihipertensiva y los efectos sobre el perfil circadiano de PA del espirapril administrado a distintas horas en función del ciclo de actividad y descanso.

Métodos: Se estudiaron 100 pacientes hipertensos no tratados (42 hombres) de $45,0 \pm 13,9$ años de edad, asignados aleatoriamente a dos grupos en función de la hora de administración de una dosis única de 6 mg/día de espirapril en monoterapia: a la hora de levantarse o bien a la hora de acostarse. La PA se monitorizó cada 20 minutos entre las 07:00 y las 23:00 horas y cada 30 minutos en la noche durante 48 horas consecutivas antes y después de 12 semanas de tratamiento.

Resultados: La eficacia del espirapril fue ligeramente superior con su administración matutina (10,3 y 8,3 mmHg en la media de 24 horas de la PA sistólica y diastólica, respectivamente) que con la administración nocturna (8,5 y 5,2 mmHg en PA sistólica y diastólica; $P = 0,174$ entre grupos en PA sistólica y $P = 0,004$ en PA diastólica). La administración matutina de espirapril fue significativamente más efectiva en la reducción de PA diurna, pero mucho menos efectiva que la dosis nocturna en la reducción de la PA durante el ciclo de descanso (P siempre $< 0,001$). La profundidad (porcentaje de descenso nocturno con respecto a la media diurna de la PA) se redujo después de la administración de espirapril al levantarse y aumentó significativamente hacia un patrón más dipper después de su administración a la hora de acostarse (P siempre $< 0,001$).

Conclusiones: Con independencia de su hora de administración, el espirapril en monoterapia reduce de forma eficaz la PA a lo largo de las 24 horas. La hora del día de su administración en relación con el ciclo de actividad y descanso del paciente tiene, sin embargo, un marcado efecto sobre la profundidad, modificando el perfil de variación de la PA hacia un perfil no-dipper después de su administración a la hora de levantarse. Estos efectos sobre la profundidad dependientes de la hora de administración de espirapril deben ser tenidas en

cuenta, en función del perfil basal de cada individuo, cuando se administre este IECA en el tratamiento de pacientes con hipertensión arterial esencial.

CRONOTERAPIA CON NIFEDIPINO GITS EN PACIENTES HIPERTENSOS: MEJORA DEL PERFIL DE SEGURIDAD CON SU ADMINISTRACIÓN A LA HORA DE ACOSTARSE

C. Calvo, R.C. Hermida*, D.E. Ayala*, M. Rodríguez, L. Chayán y J.E. López

Unidad de Hipertensión y Riesgo Vascular, Hospital Clínico

*Universitario, Santiago; y *Lab. Bioingeniería y Cronobiología,*

Universidad de Vigo, Vigo.

Objetivos: Los estudios publicados hasta el momento ha indicado que el perfil circadiano de presión arterial (PA) no se altera con la administración tanto matutina como nocturna de diversos BCC, incluyendo amlodipino, isradipino, verapamilo, nitrendipino y cilnidipino. El edema en extremidades inferiores parece ser más prevalente tras la administración de BCC dihidropiridínicos que con otros antihipertensivos. Sin embargo, la incidencia de este efecto secundario podría disminuirse con la administración nocturna, frente a la usual matutina de los BCC. Nuestro objetivo ha sido investigar la eficacia antihipertensiva, el perfil de seguridad y los efectos sobre la regulación del perfil circadiano de PA del nifedipino GITS administrado en monoterapia a distintas horas en función del ciclo de actividad y descanso de cada paciente.

Métodos: Se estudiaron 130 pacientes con hipertensión arterial esencial ligera-moderada (62 varones) de $52,3 \pm 10,9$ años de edad. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente a dos grupos en función de la hora de administración de una dosis única de 30 mg/día de nifedipino GITS en monoterapia: a la hora de levantarse o bien a la hora de acostarse. La PA se monitorizó ambulatoriamente cada 20 minutos entre las 07:00 y las 23:00 horas y cada 30 minutos en la noche durante 48 horas consecutivas antes y después de 2 meses de tratamiento.

Resultados: La reducción de PA después de 2 meses de tratamiento con 30 mg/día nifedipino GITS fue similar con independencia de la hora del día de su administración (9,5 y 6,4 mmHg en la media de 24 horas de la PA sistólica y diastólica, respectivamente, a la hora de levantarse; 10,5 y 6,4 mmHg a la hora de acostarse; $P > 0,349$ entre grupos). La eficacia terapéutica fue ligera, pero no significativamente, mayor en la media nocturna de la PA cuando el nifedipino GITS se administró a la hora de acostarse (reducción de 7,4 y 4,7 mmHg en la media nocturna de la PA sistólica y diastólica con la dosis matutina; 10,6 y 7,0 mmHg con la dosis matutina; $P > 0,113$). La profundidad de la PA se redujo ligeramente después del tratamiento matutino, pero aumentó después del tratamiento nocturno, especialmente para la PA diastólica. Lo que es más importante, la administración de nifedipino GITS a la hora de acostarse redujo la incidencia de edema del 18,8 al 1,6% y la de efectos secundarios globales del 20,3 al 4,7% con respecto a la administración matutina ($P = 0,009$).

Conclusiones: Con independencia de la hora del día de su administración, una dosis única de 30 mg/día de nifedipino GITS reduce de forma eficaz la PA a lo largo de las 24 horas. El aumento de eficacia sobre la PA nocturna sin pérdida de eficacia sobre la media diurna, el aumento en profundidad de la PA hacia un perfil más dipper y, sobre todo, la importante mejora del perfil de seguridad indican que, en

pacientes con hipertensión arterial esencial, el nifedipino GITS debería ser administrado preferentemente a la hora de acostarse.

CRONOTERAPIA CON TORASEMIDA EN PACIENTES HIPERTENSOS: AUMENTO DE EFICACIA Y COBERTURA TERAPÉUTICA CON SU ADMINISTRACIÓN A LA HORA DE ACOSTARSE

R.C. Hermida, C. Calvo*, D.E. Ayala, M. Rodríguez*, L. Chayán* y J.E. López*

Lab. Bioingeniería y Cronobiología, Universidad de Vigo, Vigo;

**Unidad de Hipertensión y Riesgo Vascular, Hospital Clínico Universitario, Santiago.*

Objetivos: La torasemida es un diurético de asa utilizado con frecuencia para el tratamiento de insuficiencia cardíaca congestiva crónica e hipertensión [Drug Saf. 1996;14:104-120]. La torasemida a dosis bajas de 2,5 y 5 mg no eleva la natriuresis, pero es efectiva en monoterapia y dosis única diaria para el control de pacientes con hipertensión arterial ligera-moderada sin otras complicaciones [J Hum Hypertens. 2002;16:S78-S83]. Estos resultados se han basado mayormente en medida clínica de presión arterial (PA), sin valoración de la cobertura y eficacia del fármaco a lo largo de las 24 horas, ni de la posible dependencia de su eficacia en función de la hora del día de su administración. Por ello, hemos investigado la eficacia antihipertensiva y los efectos sobre el perfil circadiano de PA de la torasemida administrada a distintas horas en función del ciclo de actividad y descanso.

Métodos: Se estudiaron 90 pacientes hipertensos no tratados (39 hombres) de $51,9 \pm 12,8$ años, asignados aleatoriamente a dos grupos en función de la hora de administración de una dosis única de 5 mg/día de torasemida en monoterapia: a la hora de levantarse o bien a la hora de acostarse. La PA se monitorizó cada 20 minutos entre las 07:00 y las 23:00 horas y cada 30 minutos en la noche durante 48 horas consecutivas antes y después de 6 semanas de tratamiento. La actividad física se monitorizó simultáneamente cada minuto con un actígrafo de muñeca.

Resultados: La reducción de PA después de 6 semanas de tratamiento en monoterapia con torasemida fue mayor con la administración nocturna (12,9 y 8,9 mmHg en la media de 24 horas de la PA sistólica y diastólica, respectivamente) que con la administración matutina (6,1 y 3,2 mmHg en PA sistólica y diastólica, respectivamente; $P < 0,004$ entre grupos). Las curvas de eficacia indican una cobertura terapéutica a lo largo de las 24 horas sólo cuando la torasemida se administró a la hora de acostarse; la cobertura terapéutica fue de tan solo 15 horas después de la administración de torasemida a la hora de levantarse. La eficacia terapéutica fue significativamente mayor con la administración al acostarse en comparación con la dosis matutina después de las 6 primeras horas post-dosis. El porcentaje de pacientes con PA ambulatoria controlada después del tratamiento fue significativamente mayor cuando la torasemida administró a la hora de acostarse (61 frente al 23%, $P < 0,001$). La eliminación urinaria de sodio y potasio no se modificó en ninguno de los grupos de tratamiento.

Conclusiones: Los resultados indican que una dosis única de 5 mg/día de torasemida en monoterapia reduce de forma eficaz la PA a lo largo de las 24 horas sólo cuando el fármaco se administra a la hora de acostarse. Las diferencias en cobertura, eficacia y grado de control en función de la hora de admi-

nistración de torasemida deben ser tenidas en cuenta cuando se administre este diurético de asa en el tratamiento de pacientes con hipertensión arterial esencial.

CRONOTERAPIA CON VALSARTAN E HIDROCLOROTIAZIDA EN PACIENTES HIPERTENSOS: MEJORA EN LA REGULACIÓN DE LA PRESIÓN ARTERIAL CON SU ADMINISTRACIÓN AL ACOSTARSE

R.C. Hermida, C. Calvo*, D.E. Ayala, J.E. López*, M. Rodríguez*, L. Chayán, A. Mojón y J.R. Fernández

Lab. Bioingeniería y Cronobiología, Universidad de Vigo, Vigo;

**Unidad de Hipertensión y Riesgo Vascular, Hospital Clínico Universitario, Santiago de Compostela.*

Objetivos: Resultados previos han indicado que la administración de valsartán a la hora de acostarse, y no a la de levantarse, produce un aumento significativo en la profundidad de la presión arterial (PA) (descenso relativo en la media nocturna de la PA con respecto a la media diurna) hacia un perfil más dipper, sin pérdida de eficacia a lo largo de las 24 horas [Hypertension. 2003;42:283-290]. Los ensayos clínicos de Cronoterapia han investigado principalmente los efectos de fármacos en monoterapia. Sin embargo, la mayoría de los pacientes hipertensos necesitan tratamiento combinado para lograr un control óptimo de su PA. Por ello, hemos investigado la eficacia antihipertensiva y el potencial remodelado del perfil circadiano de PA después de la administración temporalizada de la combinación valsartan-hidroclorotiazida (HCTZ).

Métodos: Se estudiaron 82 pacientes hipertensos (21 hombres) de $52,2 \pm 12,6$ años, inicialmente asignados aleatoriamente a dos grupos en función de la hora de administración de una dosis única de 160 mg/día de valsartán: a la hora de levantarse o bien a la hora de acostarse. Debido a que la PA ambulatoria no estaba óptimamente controlada, se añadió HCTZ (12,5 mg/día) durante otras 12 semanas, manteniendo en cada paciente la hora de administración inicial. La PA se monitorizó cada 20 minutos entre las 07:00 y las 23:00 horas y cada 30 minutos en la noche durante 48 horas antes y después de cada fase de tratamiento. La actividad física se monitorizó simultáneamente cada minuto con un actígrafo de muñeca.

Resultados: La significativa reducción de PA después de 3 meses de tratamiento con valsartán en monoterapia ($P < 0,001$) fue ligeramente superior con la dosis matutina (11,9 y 8,2 mmHg en la media de 24 horas de la PA sistólica y diastólica después de valsartán al levantarse; 8,2 y 7,4 mmHg cuando el valsartán se administró a la hora de acostarse). La profundidad de PA se mantuvo inalterada después de la administración matutina de valsartán, pero aumentó de forma significativa con la dosis nocturna (3,2 y 3,7 para la PA sistólica y diastólica; $P < 0,001$). El tratamiento combinado con HCTZ aumentó la eficacia de forma similar en dosificación matutina o nocturna (reducción de 19,5 y 13,4 mmHg con respecto a la PA sistólica y diastólica basal con el tratamiento al levantarse; 17,9 y 13,1 mmHg al acostarse). La profundidad permaneció inalterada con la dosis matutina y aumentó todavía más con la dosis nocturna de la combinación (5,2 y 5,5 mmHg en PA sistólica y diastólica; $P < 0,001$).

Conclusiones: En pacientes no adecuadamente controlados con valsartán en monoterapia, añadir 12,5 mg/día de HCTZ reduce la PA de forma eficaz a lo largo de las 24 horas con independencia de la hora de administración de la combinación. Su administración a la hora de acostarse, sin embargo, podría ser

preferible para el aumento de eficacia en la regulación de la PA nocturna, el aumento de profundidad, y la posible reducción de riesgo cardiovascular.

CRONOTERAPIA EN PACIENTES CON HIPERTENSIÓN RESISTENTE: MEJORA DE LA FUNCIÓN RENAL ASOCIADA AL AUMENTO DE LA PROFUNDIDAD DE LA PRESIÓN ARTERIAL

R.C. Hermida, C. Calvo*, D.E. Ayala, M.J. Fontao, R. Soler, M. Rodríguez*, L. Chayán* y J.E. López*

Lab. Bioingeniería y Cronobiología, Universidad de Vigo, Vigo;

**Unidad de Hipertensión y Riesgo Vascular, Hospital Clínico Universitario, Santiago de Compostela.*

Objetivos: La hipertensión resistente se caracteriza por una alta prevalencia de un patrón no-dipper en la presión arterial (PA) (< 10% de descenso nocturno de PA con respecto a la media diurna). En contra de la estrategia terapéutica habitual consistente en administrar todos los antihipertensivos en dosis única matutina, un estudio reciente ha demostrado que la prevalencia del patrón no-dipper en pacientes con hipertensión resistente se reduce del 82 al 57% en pacientes que toman al menos un fármaco a la hora de acostarse [Hypertension. 2005;46:1053-9]. Además, se ha demostrado la existencia de una significativa correlación entre el aumento de la profundidad de la PA (descenso relativo en la media nocturna de la PA con respecto a la media diurna) y la disminución en la eliminación urinaria de albúmina (EUA) después de Cronoterapia con valsartán [Hypertension. 2005;46:960-968]. Por ello, hemos evaluado prospectivamente los posibles beneficios de la Cronoterapia sobre la función renal en pacientes con hipertensión resistente.

Métodos: Se estudiaron 213 pacientes (114 hombres) de 59,8 ± 12,0 años, que estaban recibiendo tres antihipertensivos en dosis única matutina. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente a dos grupos de acuerdo con la modificación de su esquema terapéutico: 1) cambiar un fármaco por otro, manteniendo los tres en dosis matutina; 2) el mismo cambio de un fármaco que pasó a ser administrado a la hora de acostarse. La PA se monitorizó (MAPA) cada 20 minutos entre las 07:00 y las 23:00 horas y cada 30 minutos en la noche durante 48 horas antes y después de 3 meses de tratamiento con el nuevo esquema terapéutico. La actividad física se monitorizó simultáneamente cada minuto con un actígrafo de muñeca. Los pacientes recogieron su orina durante el primer día de MAPA.

Resultados: La profundidad de la PA se redujo ligeramente en pacientes con tres fármacos a la hora de levantarse (-0,9 y -1,6 en la PA sistólica y diastólica; P = 0,019), y aumentó significativamente en los pacientes con uno de los fármacos a la hora de acostarse (7,1 y 7,3 en la PA sistólica y diastólica; P < 0,001). Los cambios en EUA y en filtrado glomerular (en porcentaje con respecto al valor basal) después del tratamiento con el nuevo esquema terapéutico fueron independientes de las modificaciones en media diurna o media de 24-horas de la PA (P > 0,237). Sin embargo, se documentó una correlación significativa entre el aumento de profundidad y tanto el descenso en EUA (r = 0,329; P < 0,001) como el aumento en filtrado glomerular (r = 0,326; P < 0,001).

Conclusiones: En pacientes con hipertensión resistente, la Cronoterapia permite aumentar la profundidad hacia un perfil más dipper. Esta modificación en la variación circadiana de la PA está correlacionada con una marcada disminución en EUA y aumento en filtrado glomerular, lo que indica la mejora progresiva de la función renal asociada a la reversión del patrón no-dipper hacia uno dipper de menor riesgo cardiovascular.

CUMPLIMIENTOS DE OBJETIVOS TERAPÉUTICOS EN PACIENTES CON REVASCULARIZACIÓN MIOCÁRDICA EN EL ÁREA VIRGEN MACARENA

S. Hijazo*, R. de la Iglesia**, J.M. de la Vega**, T. Holgado**, P. Fernández-Riejos*, M.A. Rico**, A. Barco*, I. Sánchez García*, E. Martínez*, A. Oribe, M. Cruz* y F. Fabián*

**Departamento. Bioquímica Clínica, Unidad RCV/Lípidos.*

***Servicio de Medicina Interna Hospital Virgen Macarena. Sevilla.*

Introducción: La revascularización miocárdica es una intervención terapéutica perfectamente establecida en pacientes con enfermedad coronaria. Los programas de prevención secundaria proponen reducir la estenosis coronaria de estos pacientes mediante tratamientos intensivos y buen control de factores de riesgo con el fin de evitar nuevos episodios coronarios. El propósito de este estudio es estimar el cumplimiento terapéutico de los objetivos marcados por el ATPIII es decir cLDL < 100 mg/dl.

Material y método: Estudiamos 77 pacientes con una edad media de 67 ± 9 años de los cuales el 88% son varones. Todos han iniciado un tratamiento con estatinas a los tres meses de ser intervenidos, evaluándose los factores de riesgo cardiovascular en distintos periodos de tiempo con una media de 7 ± 3 años después de haber iniciado el tratamiento farmacológico.

Resultados: Antes de la terapia con estatinas, el 86% de los pacientes tenían sobrepeso u obesidad, el 22% diabetes, el 59% hipertensión arterial y el 62% eran fumadores. El 97% de los pacientes tenían un cLDL por encima de 100 mg/dl, y el 53% tenían cifras de Lp(a) por encima de 30 mg/dl (media 72,8). Tras tratamiento con distintas dosis, el colesterol total disminuyó un 24% (231,6 ± 50,2 a 176,8 ± 32,3 p < 0,001), el cHDL aumentó un 19% (42,7 ± 10,9 a 50,6 ± 12,8 p < 0,001) y los triglicéridos disminuyeron un 20% (142,4 ± 78,9 a 113,9 ± 46,3 p < 0,001). El 49% de los pacientes consiguieron objetivos para cLDL con unos niveles medios de 85,3 ± 12,5. Los pacientes que no consiguieron objetivos tenían valores elevados de Lp(a) en comparación con el grupo que si los consiguió p < 0,001. Esta asociación persistió cuando se estratificaron los pacientes por cuartiles de cLDL (ANOVA p = 0,04).

Conclusiones: El tratamiento intensivo con estatinas y un buen control de los factores de riesgo cardiovascular producen un importante descenso de las cifras de lípidos consiguiéndose un buen cumplimiento del objetivo en el 49% de pacientes que presentan un alto riesgo. La mayor parte de los pacientes que no consiguieron objetivo tenían valores elevados de Lp(a) por lo que estos niveles pueden ser considerados como negativos para el cumplimiento de objetivos terapéuticos.

EFFECTIVIDAD DE LA COMBINACIÓN ATORVASTATINA A DOSIS BAJA MÁS EZETIMIBA EN EL CONTROL DE LA HIPERCOLESTEROLEMIA EN ATENCIÓN PRIMARIA

P.J. Tarraga López¹, M. Cerdán Oliver², J.M. Ocaña López³, A. Celada Rodríguez⁴, J. Solera Albero³, M.A. López Cara³ y E. Arjona Laborda³

¹Médico de Atención Primaria Zona 6 de Albacete. Profesor Asociado de la Facultad de Medicina de Castilla La Mancha, ²Médico de Atención Primaria Zona 4 de Albacete, ³Médico Atención Primaria Alcaraz, ⁴Médico de Atención Primaria Zona 6 de Albacete.

Objetivos: Analizar la efectividad de atorvastatina 10 mgs combinada con ezetimiba respecto a atorvastatina a dosis altas para el tratamiento de la hipercolesterolemia en pacientes de alto riesgo cardiovascular en Atención Primaria.

Diseño: Estudio abierto, prospectivo, aleatorizado, de intervención en condiciones de uso habitual en pacientes hipercolesterolémicos con riesgo cardiovascular alto (Diabéticos tipo II ó, postinfarto de miocardio y cifras de cLDL > 100 mg/dl).

Pacientes: Se incluyó un total de 102 pacientes (44,8% hombres) con una edad de $60,9 \pm 9,4$ años (media \pm desviación estándar). Un 61,4% eran diabéticos, el 52,1% habían tenido episodio de Cardiopatía Isquémica.

Intervenciones: Cuarenta y nueve pacientes recibieron atorvastatina 10 mgs. más ezetimiba y 53 recibieron atorvastatina 40 mg/día durante 4 meses.

Mediciones y resultados principales: Los cLDL, CT y Triglicéridos se redujeron significativamente con ambos tratamientos (Ttos), si bien la combinación de ambos ttos. redujo más rápidamente los parámetros lipídicos (2 meses $p < 0,05$) que atorvastatina a dosis altas, pero sin diferencias significativas a los 4 meses; reducción de cLDL en $-57,58 \pm 27,83$ mg/dl y $-58,33 \pm 14,22$ a los 2 y 4 meses respectivamente con la combinación frente a $16,4 \pm 22,62$ y $40,14 \pm 10,8$ con Atorvastatina a dosis altas. A los 4 meses alcanzaron los objetivos terapéuticos de control de cLDL de acuerdo con las recomendaciones de la Sociedad Española de Arteriosclerosis (SEA)-Consenso 2000 (M^o de Sanidad y Consumo, SEA, Sociedad Española de Cardiología, SEMFYC, SEMERGEN, SEMI, AES, S. E. de Geriatría y Gerontología....) un 60,5% de los tratados con la combinación de ttos., un 54,5% de los tratados con simvastatina.

Conclusiones: Ambos ttos. se han mostrado efectivas en reducir las cifras de colesterol. Sin embargo la combinación de atorvastatina a dosis de 10 mgs y ezetimiba ha sido más efectiva y rápida que atorvastatina sola a dosis altas.

EFFECTOS DE LA ADMINISTRACIÓN TEMPORALIZADA DE ESPIRAPRIL SOBRE LA PRESIÓN DE PULSO AMBULATORIA EN PACIENTES HIPERTENSOS

C. Calvo, R.C. Hermida*, D.E. Ayala*, J.E. López, M. Rodríguez, L. Chayán, A. Moján*, M.J. Fontao*, R. Soler* y J.R. Fernández*

*Unidad de Hipertensión y Riesgo Vascular, Hospital Clínico Universitario, Santiago de Compostela; y *Lab. Bioingeniería y Cronobiología, Universidad de Vigo, Vigo.*

Objetivos: El aumento de presión de pulso (PP) es un marcador independiente de riesgo cardiovascular. Por ello se ha sugerido que reducir la PP podría ser un objetivo terapéutico adicional a la disminución de presión arterial (PA). Además, la media nocturna de la PP tiene mayor correlación que la media diurna con marcadores de riesgo, incluyendo el fibrinógeno, glucosa, creatinina sérica, velocidad de sedimentación globular y filtrado glomerular. En este estudio hemos investigado los efectos dependientes de la hora de administración del espirapril sobre el perfil circadiano de la PP en pacientes hipertensos.

Métodos: Se estudiaron 110 pacientes no tratados con hipertensión arterial esencial ligera-moderada (42 varones) de $45,1 \pm 13,8$ años de edad, asignados aleatoriamente a dos grupos en función de la hora de administración de una dosis única de 6 mg/día de espirapril en monoterapia: a la hora de levantarse o bien a la hora de acostarse. La PA se monitorizó cada 20 minutos entre las 07:00 y las 23:00 horas y cada 30 minutos en la noche durante 48 horas consecutivas con un dispositivo SpaceLabs 90207 antes y después de 12 semanas de tratamiento. La actividad física se monitorizó simultáneamente cada minuto con un actígrafo de muñeca.

Resultados: La reducción de la PP fue ligera, pero no significativamente, mayor con la dosificación nocturna de espirapril (reducción de 2,0 mmHg en la media de 24 horas de la PP des-

pués de la administración de espirapril a la hora de levantarse; 3,2 mmHg a la hora de acostarse; $P = 0,179$ entre grupos). La reducción de media diurna de la PP fue también similar entre grupos (2,3 y 2,5 mmHg con la administración matutina y nocturna, respectivamente; $P = 0,868$). Los efectos del espirapril sobre la media nocturna de la PP fueron, sin embargo, marcadamente superiores con la administración del fármaco al acostarse (reducción de 1,3 y 4,9 mmHg con la dosis matutina y nocturna, respectivamente; $P < 0,001$). La profundidad de la PP se redujo después de la administración de espirapril al levantarse ($-2,1$; $P = 0,045$) y aumentó significativamente después de su administración al acostarse (5,3; $P = 0,006$).

Conclusiones: El espirapril en monoterapia reduce eficazmente la PP a lo largo de las 24 horas del día con independencia de la hora del día de su administración. La dosis nocturna, sin embargo, es mucho más efectiva en el control de la media nocturna de la PP, un marcador de riesgo cardiovascular más relevante que la media diurna o de 24 horas de la PP. Aparte del incremento progresivo en PP con el envejecimiento, se ha documentado un aumento significativo de PP en pacientes hipertensos con diabetes tipo 2, entre otros grupos de interés. Por tanto, la administración de espirapril al acostarse podría ser recomendada en el tratamiento de pacientes ancianos y diabéticos, con el objeto de reducir el riesgo cardiovascular asociado al aumento (especialmente nocturno) de PP, aspecto que debe ser investigado prospectivamente.

EFFECTOS DE LA ADMINISTRACIÓN TEMPORALIZADA DE NEBIVOLOL SOBRE LA PROFUNDIDAD DE LA PRESIÓN ARTERIAL EN PACIENTES HIPERTENSOS

R.C. Hermida, C. Calvo*, D.E. Ayala, M. Rodríguez*, L. Chayán* y J.E. López*

*Lab. Bioingeniería y Cronobiología, Universidad de Vigo, Vigo; *Unidad de Hipertensión y Riesgo Vascular, Hospital Clínico Universitario, Santiago de Compostela.*

Objetivos: El nebivolol es un beta-bloqueante lipofílico sin actividad simpatomimética, pero con efectos vasodilatadores aparentemente obtenidos a través de su efecto sobre óxido nítrico. Estudios previos han demostrado que el nebivolol reduce la presión arterial (PA) de forma tan eficaz como otros agentes antihipertensivos (incluyendo atenolol, metropolol, lisinopril y nifedipino). Diversos ensayos clínicos han investigado también los efectos diferenciales de la administración matutina y nocturna de diversos antihipertensivos sobre parámetros de la PA. Entre estos parámetros, la profundidad (porcentaje de descenso nocturno con respecto a la media diurna de la PA) está inversamente correlacionada con el riesgo cardiovascular. Por ello, hemos investigado la eficacia antihipertensiva y los efectos sobre la profundidad de la PA del nebivolol administrado a distintas horas en función del ciclo de actividad y descanso.

Métodos: Se estudiaron 173 pacientes con hipertensión arterial esencial ligera-moderada (68 hombres) de $45,3 \pm 12,1$ años, asignados aleatoriamente a dos grupos en función de la hora de administración de una dosis única de 5 mg/día de nebivolol en monoterapia: a la hora de levantarse o a la hora de acostarse. La PA se monitorizó ambulatoriamente cada 20 minutos entre las 07:00 y las 23:00 horas y cada 30 minutos en la noche durante 48 horas consecutivas con un dispositivo SpaceLabs 90207 antes y después de 2 meses de tratamiento. La actividad física se monitorizó simultáneamente cada minuto con un actígrafo de muñeca.

Resultados: La eficacia del nebivolol fue totalmente comparable con independencia de su hora de administración (reduc-

ción de 13,0 y 11,3 mm Hg en la media de 24 horas de la PA sistólica y diastólica, después de la administración de nebivolol a la hora de levantarse; 12,8 y 10,3 mm Hg a la hora de acostarse; $P > 0,344$ entre grupos). En ambos grupos de tratamiento la eficacia fue significativamente mayor en la media diurna que en la media nocturna de la PA ($P < 0,001$), aunque las diferencias fueron significativamente mayores después de la administración de nebivolol a la hora de levantarse. Por ello, se documentó una reducción significativa de la profundidad de la PA cuando el nebivolol se administró a la hora de levantarse ($P < 0,001$), pero no a la hora de acostarse ($P > 0,055$). La prevalencia de un patrón no-dipper se duplicó después de la dosis matutina ($P < 0,001$) y no se modificó después de la dosis nocturna de nebivolol.

Conclusiones: Los resultados indican que 5 mg/día de nebivolol en monoterapia proporcionan una eficacia terapéutica similar con independencia de su hora de administración. La profundidad disminuye hacia un patrón marcadamente más no-dipper sólo después de la administración matutina del fármaco. Los resultados sugieren que el nebivolol debería ser administrado a la hora de acostarse, sin pérdida de eficacia terapéutica pero evitando la disminución en profundidad asociada a mayor riesgo cardiovascular.

EFFECTOS DE LA ADMINISTRACIÓN TEMPORALIZADA DEL TRATAMIENTO ANTIHIPERTENSIVO SOBRE LA PRESIÓN ARTERIAL AMBULATORIA EN PACIENTES CON HIPERTENSIÓN RESISTENTE

C. Calvo, R.C. Hermida*, D.E. Ayala*, M. Rodríguez, L. Chayán y J.E. López

Unidad de Hipertensión y Riesgo Vascular, Hospital Clínico Universitario, Santiago de Compostela; y *Lab. Bioingeniería y Cronobiología, Universidad de Vigo, Vigo.

Objetivos: Los pacientes con hipertensión resistente tienen mayor riesgo de accidente cerebrovascular, insuficiencia renal y eventos cardiovasculares que los pacientes cuya presión arterial (PA) está bien controlada. Las estrategias terapéuticas en la hipertensión resistente incluyen añadir un nuevo fármaco o cambiar un fármaco por otro buscando una mejor combinación sinérgica. La mayoría de los pacientes, sin embargo, reciben toda su medicación antihipertensiva en dosis única matutina [J Hypertens. 2002;20:1097-1104]. Resultados recientes indican que el grado de control de la PA en la hipertensión resistente aumenta de forma notoria en pacientes que reciben al menos un fármaco a la hora de acostarse [Hypertension. 2005;46:1053-1059]. Por ello, hemos evaluado en pacientes con hipertensión resistente el impacto sobre el grado de control y el perfil circadiano de la PA del cambio de la hora de administración del tratamiento, sin modificar la dosis ni el número de fármacos.

Métodos: Se estudiaron 250 pacientes con hipertensión resistente (136 hombres) de $60,0 \pm 11,7$ años, que estaban recibiendo tres fármacos antihipertensivos en dosis única matutina. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente a dos grupos de acuerdo con la modificación de su esquema terapéutico: 1) cambiar un fármaco por otro, manteniendo los tres en dosis matutina; 2) el mismo cambio de un fármaco que pasó a ser administrado a la hora de acostarse. La PA se monitorizó cada 20 minutos entre las 07:00 y las 23:00 horas y cada 30 minutos en la noche durante 48 horas consecutivas antes y después de 3 meses de tratamiento con el nuevo esquema terapéutico. La actividad física se monitorizó simultáneamente cada minuto con un actígrafo de muñeca.

Resultados: No hubo cambios en la PA ambulatoria cuando se mantuvieron 3 fármacos en dosis matutina (reducción de 0,4 y 1,1 mmHg en la media de 24 horas de la PA sistólica y diastólica; $P > 0,690$). En la monitorización basal, sólo un 23% de los pacientes en este grupo eran dipper, y este porcentaje se redujo todavía más (13%) después del tratamiento con 3 fármacos en la mañana. La reducción de PA fue altamente significativa cuando uno de los fármacos pasó a ser administrado en la noche (9,4 y 6,0 mmHg en la media de 24 horas de la PA sistólica y diastólica; $P < 0,001$). Esta reducción de PA fue marcadamente superior en la media nocturna que en la media diurna de la PA. Así, mientras que sólo un 14% de los pacientes de este grupo eran dipper en el perfil basal, un 55% lo fueron en el perfil post-intervención ($P < 0,001$). Sólo un paciente presentó una PA ambulatoria controlada con todos los fármacos en la mañana, frente al 40% de los pacientes con un fármaco a la hora de acostarse.

Conclusiones: Los resultados de este estudio prospectivo indican que, en pacientes con hipertensión resistente, la Cronoterapia es más importante en el control de la PA y en el modelado adecuado del perfil circadiano de la PA que el cambio en la combinación terapéutica.

EL TAMOXIFENO INHIBE LA EXPRESIÓN DE ABCA1 EN MACRÓFAGOS HUMANOS

D. Gómez-Coronado*, O. Pastor*, G. Carpeño*, J. Sánchez-Wandelmer*, R. Busto* y M.A. Lasunción***

*Servicio de Bioquímica-Investigación, Hospital Ramón y Cajal, Madrid y **Dpto. De Bioquímica y Biología Molecular, Universidad de Alcalá de Henares.

Planteamiento y objetivo: El tamoxifeno (TMX) es un modulador selectivo de los receptores de estrógenos (SERM) al que se le atribuyen acciones cardioprotectoras. Se ha descrito que en animales de experimentación el TMX inhibe la acumulación de lípidos en la pared arterial. Dicha acumulación se debe a la captación de LDL oxidadas por los macrófagos. En estas células, el transportador ABCA1 tiene un papel crítico en el control del contenido celular de colesterol. Dado que hemos demostrado recientemente que el TMX inhibe el transporte lisosomal de colesterol, interfiriendo así en la represión del receptor de LDL (rLDL) a cargo del colesterol lipoprotéico, nos propusimos estudiar el efecto de dicho fármaco sobre la estimulación de la expresión de ABCA1 en macrófagos humanos incubados con LDL nativas o modificadas químicamente.

Métodos: Monocitos THP-1 se diferenciaron a macrófagos mediante tratamiento con ésteres de forbol, tras lo cual se incubaron en presencia de LDL nativas, oxidadas (LDL-Ox) o acetiladas (LDL-Ac) (100 mg de colesterol/ml) en LPDS durante 24 h, y se analizó la expresión de ABCA1 y otras moléculas implicadas en la homeostasis celular del colesterol mediante *Western blot* o PCR en tiempo real, así como la distribución del colesterol libre celular mediante tinción con filipina.

Resultados: Las concentraciones de proteína y mRNA de ABCA1 se incrementaron en el sentido $LDL < LDL-Ox < LDL-Ac$, correlacionándose con el incremento en el contenido celular de colesterol. El TMX inhibió la expresión de ABCA1 tanto en presencia de LDL nativas como modificadas, pero sin afectar apenas al contenido de colesterol. La concentración del mRNA del transportador ABCG1 mostró unos cambios paralelos a los de ABCA1, lo que sugiere la implicación de LXR en esos efectos. Por otra parte, el TMX se opuso mo-

deradamente a la reducción de las concentraciones del mRNA del rLDL y la hidroximetil glutaril-CoA reductasa inducidas por las distintas LDL. Mediante la tinción de las células con filipina se apreció que el TMX causaba la aparición de acumulaciones perinucleares de colesterol libre que coincidían con sendas acumulaciones de DiI tras la captación de LDL marcadas con este fluorocromo, observaciones compatibles con una interferencia en el transporte lisosomal de colesterol.

Conclusiones: El TMX inhibe la expresión de ABCA1 en macrófagos. Este efecto, junto con la reducción en la expresión de ABCG1 y la inhibición del transporte lisosomal de colesterol, sugiere que el TMX impide la síntesis de oxisteroles a partir del colesterol captado con las lipoproteínas y la consiguiente activación de LXR.

EZETIMIBE ES EFECTIVO EN LA REDUCCIÓN DE COLESTEROL LDL EN ENFERMOS INFECTADOS POR EL VIH

B. Coll, C. Alonso-Villaverde, G. Aragonés, S. Parra y L. Masana
Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitari Sant Joan. Reus. Tarragona.

Introducción: La mayoría de estatinas interfieren con el tratamiento altamente efectivo contra el VIH, por tanto, es de interés estudiar la seguridad y eficacia de Ezetimibe en el tratamiento de la dislipemia asociada al VIH.

Pacientes y métodos: 20 enfermos infectados por el VIH con cifras de colesterol LDL superiores a 3,30 mmol/L fueron randomizados a recibir fluvastatina (80 mg/día) o ezetimibe (10 mg/día). Se realizó un examen basal en el que se incluyeron tests de arteriosclerosis subclínica: la función endotelial, utilizando la tonometría de arterias periféricas (PAT) y el Complejo Intima-Media (CIM) de arterias carótidas. El período de seguimiento fue de 6 semanas al final de las cuales se repitieron los mismos procedimientos.

Resultados: No hubo diferencias en las variables lipídicas en el momento de iniciar el estudio y ninguno de los enfermos presentó efectos secundarios que obligaran a interrumpir la medicación. Los enfermos que recibieron Ezetimibe presentaron un descenso significativo ($p = 0,003$) del 20% en la concentración de colesterol LDL, similar a la observada en el grupo de fluvastatina (24%, p entre grupos = 0,70). No se detectaron diferencias significativas en la función endotelial de aquellos pacientes que recibieron ezetimibe. Aunque no resultó significativo, el grupo de fluvastatina presentó un incremento del 11% en los valores de función endotelial.

Conclusiones: Ezetimibe en monoterapia es efectiva para reducir las concentraciones de colesterol LDL en enfermos infectados por el VIH, y por tanto, supone una alternativa eficaz para el tratamiento en estos pacientes.

CUMPLIMIENTO TERAPÉUTICO EN PACIENTES CON EVENTO CARDIOVASCULAR (ECV)

E. de Frutos Echaniz, G. Lorenz Castañé, C. Manzotti, A. Espínola Rodríguez, A. Val Jiménez, A.R. Hernández Alonso y M. Retana Puigmartí

Medicina Familiar y Comunitaria. Área Básica de Salud Camps Blancs. Sant Boi de Llobregat. Barcelona.

Objetivos: Valorar el grado de cumplimiento terapéutico una en pacientes con ECV mediante el método de Morisky-Green (MG). Evaluar la concordancia entre el grado de cumplimiento observado y la opinión subjetiva del médico de familia (MF).

Diseño: Estudio observacional transversal.

Ámbito: Centro de Atención Primaria en un área de salud urbana.

Sujetos: Selección aleatoria de 180 pacientes con ECV.

Medición: Mediante entrevista personal se recogieron edad, sexo, nivel de estudios, tipo de ECV, tiempo de evolución, número de diagnósticos y de fármacos pautados. El grado de cumplimiento se valoró mediante la encuesta de Morisky-Green (MG1 = ¿Olvida alguna vez tomar los medicamentos?, MG2 = ¿Toma los medicamentos a las horas indicadas?, MG3 = ¿Cuando se encuentra mejor, deja la medicación?, MG4 = ¿Si algún medicamento le sienta mal, lo deja?) y mediante la opinión del MF. En los no cumplidores se indagaron las causas.

Resultados: Edad media 70 años (D.E 9,7); 69% hombres, el 90,6% analfabetos o estudios primarios; 45% AVC, 41% angor, 31% IAM y 11% arteriopatía periférica. La media de diagnósticos fue 6,2 y de fármacos 6,8. Un 78% tenía 4 o más diagnósticos y 75% tomaba 4 o más fármacos. 29% realizaba 10 o más tomas de fármaco diarias. El porcentaje de cumplidores por ítem fue 63% MG1, 85% MG2, 90% MG3 y 83% MG4. Sólo el 51% eran cumplidores de los 4 ítems simultáneamente y 55% según MF. La concordancia entre ambos métodos fue muy baja (14% índice kappa). A mayor edad mayor cumplimiento de MG1 ($p = 0,007$) y MG4 ($p = 0,018$). Se observó mejor cumplimiento del MG3 entre pacientes con más diagnósticos ($p = 0,025$). No hubo diferencias en cuanto al sexo. El olvido fue la causa principal de incumplimiento (59%).

Conclusiones: Existe un alto grado de incumplimiento entre nuestros pacientes. La opinión que el MF se forma del paciente no es un método fiable.