



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA**

**DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES PARA LOS
TRABAJADORES DEL I.S.S.T.E.**

HOSPITAL REGIONAL "1ro DE OCTUBRE"

**REGRESION DE LA INTERFASE INTIMA-MEDIA CAROTIDEA CON
NIFEDIPINA CC VS HIDROCLOROTIAZIDA
ESTUDIO REINA**

131.2008

TESIS PARA OBTENER EL TITULO DE ESPECIALISTA EN

CARDIOLOGIA

AUTOR:

VICTOR MANUEL REYES MACIAS.

MÉXICO, D.F. 2008.



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



Dr. Gerardo de Jesús Ojeda Valdés.
Coordinador de Capacitación, Desarrollo, Enseñanza e Investigación.

Dr. Eduardo Meaney Mendiola.
Profesor titular del curso de Cardiología.
Coordinador de la Unidad Cardiovascular y Asesor de Tesis.

Dr. José Vicente Rosas Barrientos.
Jefe de de Departamento de Investigación.

Dra. Alejandra Meaney Martínez.
Asesor de Tesis.
Coordinadora del área de Investigación del Departamento de Cardiología.

Dr. Eduardo Meaney Mendiola.
Profesor titular del curso de Cardiología.
Coordinador de la Unidad Cardiovascular y Asesor de Tesis.



AGRADECIMIENTOS.

A Dios, a mis Padres, a mi Esposa, a mi Hijo a mi Maestro el Dr. Eduardo Meaney.



INDICE

RESUMEN	5
ABSTRACT	6
ANTECEDENTES	7
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	9
HIPÓTESIS	9
POBLACION	9
OBJETIVOS	10
DISEÑO DEL ESTUDIO	10
MATERIAL Y MÉTODOS	11
ANÁLISIS ESTADÍSTICO	16
RESULTADOS	17
DISCUSION	22
CONCLUSIONES	24
BIBLIOGRAFIA	25



RESUMEN.

Las enfermedades cardio y cerebro-vasculares son la primera causa de muerte en el mundo. La aterosclerosis en los vasos sanguíneos, propicia engrosamiento de la túnica media de la arteria. La determinación de la Interfase de la Intima Media (IIM) ha sido utilizada para evaluar la progresión de la placa de ateroma y disfunción de las células endoteliales, asociándose con el desarrollo de eventos cardiovasculares adversos.

Objetivo:

Determinar la utilidad del Nifedipino CC vs Hidroclorotiazida en la regresión de la Interfase Intima Media en pacientes con Hipertensión Arterial Sistémica.

Método:

Incluimos pacientes con hipertensión arterial atendidos en el servicio de Cardiología del HR 1º de Octubre del ISSSTE. Registramos la edad, sexo y factores de riesgo para aterosclerosis. El peso, talla, IMC y la IIM se determinaron: basal, 6 y 12 meses. Después de las mediciones basales los pacientes se aleatorizaron 1:1 a cada grupo: Grupo 1: Pacientes que recibieron 30 mg de Nifedipino CC al día vía oral. Grupo 2: Pacientes que recibieron pacientes que recibieron 25 mg de Hidroclorotiazida al día vía oral.

Resultados:

Analizamos a 83 pacientes. Del sexo femenino fueron 27 pacientes (72%) en el grupo 1 y 36 pacientes (78%) en el grupo 2. Se asignaron 37 pacientes al grupo 1 (Nifedipino CC) y 46 pacientes al grupo 2 (Hidroclorotiazida). La medición IIM mostró una regresión en ambos grupos, pero fue más significativa a 12 meses en los pacientes del grupo 1, con 3.4 más probabilidades de regresión de la IIM con la ingestión de Nifedipino de acción prolongada ($p < 0.02$, IC⁹⁵ 1.15-10.2). El análisis bivariado y multivariado mostró asociación e impacto significativo del Nifedipino CC con la regresión de la IIM ($r^2 = 0.66$, $p < 0.001$ y 0.02 respectivamente).



Conclusión:

El calcio antagonista Nifedipino CC es eficaz en la reducción del grosor de la Interfase de la Intima Media en pacientes con Hipertensión Arterial Sistémica

Palabras clave: Interfase Íntima Media, Hipertensión, Nifedipino CC.



ABSTRACT

Brain and Cardiovascular disease are principal etiology of death in the world. Blood vessels atherosclerosis produce thickening of medial tunic artery. The Medial Intimal Interphase (MII) has been used to evaluate the progression of the atheroma plate and endothelial cells dysfunction, associated with cardiovascular events.

Objective:

Determine utility of Nifedipine CC vs Hydrochlorotiazide in Medial Intimal Interphase regression in patients with Arterial Hypertension.

Method:

We include patients with arterial hypertension attended in Cardiology service of HR 1º de Octubre del ISSSTE. We registered age, sex and atherosclerosis risk factors. The weight, tall, CMI and MII were registered an basal, 6 and 12 months. After initial evaluation all patients were aleatorized 1:1 at each group: Group 1 Nifedipne CC 30 mg/day, Group 2 Hidrochlorotiazide 25 mg/day.

Results:

We analyse 83 patients. Female were 27 patients (72%) in group 1 and 36 patients (78%) in group 2. We aleatorized 37 patients at group 1 (Nifedipine CC). and 46 patients at group 2 (Hidrochlorotiazide). The Medial Intimal Interphase evaluation showed regression in both groups at 12 months, but was must significant in Nifedipine CC group, with 3.4 regression probabilities of MII ($p < 0.02$, IC^{95} 1.15-10.2). Bivariate and multivariate analysis showed association and significant impact of Nifedipine CC on MII thickening regression ($r^2 = 0.66$, $p < 0.001$ y 0.02 respectively).

Conclusion

The calcium antagonist Nifedipine CC is effective for Medial Intimal Interphase thickening regression in patients with Arterial Hypertension.

Key words: Medial Intimal Interphase, Hypertension, Nifedipine CC.



ANTECEDENTES

Las enfermedades isquémicas del corazón son la primera causa de muerte en el mundo en los inicios del tercer milenio (OMS, 2003).¹ Durante la década de los ochenta, las muertes por enfermedades del corazón modificaron paulatinamente su proporción en la población mayor de 30 años; en países desarrollados ha descendido de manera importante y en los subdesarrollados ha aumentado, ubicándose, en estos últimos, dentro de los tres primeros lugares de mortalidad.^{1,2}

En México esta patología ha tenido un comportamiento ascendente en la segunda mitad del siglo XX, aparentemente con un patrón de crecimiento logarítmico.² Es posible afirmar, que en nuestro país, la cardiopatía isquémica y particularmente el infarto del miocardio, es hoy día un problema de salud pública en ascenso que merece mayor atención de nuestras autoridades sanitarias para la realización de acciones de prevención primaria más eficientes.³

La aterosclerosis es la principal causa de esta enfermedad en el mundo, manifestándose como: enfermedad arterial coronaria, eventos vasculares cerebrales y enfermedad arterial periférica. Esta patología es de etiología multifactorial y se caracteriza por una respuesta inflamatoria crónica agregada a la acumulación pasiva de lípidos dentro de las paredes arteriales.⁴

La aterosclerosis se considera como una enfermedad progresiva caracterizada por disfunción endotelial e inflamación. A la fecha se reconocen una gran variedad de moléculas inflamatorias, implicando la participación del sistema



inmunológico en la aterogénesis.⁵ El desarrollo temprano de la placa depende de la interacción entre el endotelio disfuncionante, las células inflamatorias, los factores de crecimiento, las moléculas de adhesión, la producción de metaloproteinasas, las selectinas, que regulan las funciones de migración, reclutamiento, proliferación, síntesis de proteica y lipídica, tono vasodilatador y coagulación de las células.⁵

CARACTERISTICAS BIOQUIMICAS O FISIOLÓGICAS ASOCIADAS CON AUMENTO DEL RIESGO CORONARIO.

La importancia de la presión arterial elevada como factor de riesgo coronario ha sido demostrada en diferentes estudios epidemiológicos. En México la prevalencia de la hipertensión arterial es de 30% y de estos 75% son menores de 54 años.^{2,3} La hipertensión sistólica aislada está bien identificada como factor de riesgo en la enfermedad coronaria.^{6,7} También existe evidencia que la presión de pulso (diferencia entre la presión sistólica y diastólica), que esta determinada principalmente por el endurecimiento de las grandes arterias, predice el riesgo de enfermedad cardiovascular.⁷ Estudios clínicos en el control de la presión arterial con diferentes medicamentos han mostrado que el aumento del riesgo de eventos cardiovasculares asociados con la hipertensión se reduce con el tratamiento farmacológico (10.2% vs. 7.7%; RR: 1.38 IC 95%: 1.25 – 1.52).⁸ En la prevención primaria y secundaria, el objetivo es mantener una presión arterial menor de 140/90 mm Hg. En pacientes diabéticos o con enfermedad renal crónica esta meta es menor, ya que se pretende una presión arterial menor de 130/80 mmHg.^{9,10}



IMPACTO DE LOS FACTORES DE RIESGO DE ENFERMEDAD ATEROESCLEROSA SOBRE LOS VASOS SANGUINEOS.

Diferentes publicaciones reportan efectos negativos de los diferentes factores de riesgo para enfermedad aterosclerosa sobre los vasos sanguíneos, propiciando el engrosamiento de la túnica media de la arteria.¹¹⁻¹⁴ La determinación de la IIM, ha sido utilizada para evaluar el impacto de estos factores sobre la progresión de la placa de ateroma y disfunción de las células endoteliales.¹⁰ Campusano⁶ reporta la asociación del grosor de la IIM con el desarrollo de eventos cardiovasculares adversos, indicando que el control de la hipertensión arterial podría reducir la velocidad de la formación de la placa de ateroma sobre el árbol arterial.

El uso de antagonistas de calcio, entre los que destaca el nifedipino CC ha mostrado disminución en la placa de ateroma sobre el vaso sanguíneo, contrastando importantemente con el uso de diuréticos y otros fármacos antihipertensivos.⁸

PROBLEMA

¿Con cuál de los esquemas de tratamiento antihipertensivo (Nifedipino cc vs Hidroclorotiazida) disminuye la IMM carotídea, en pacientes con hipertensión arterial sistémica esencial?



HIPOTESIS

H1 El Nifedipino CC es más eficaz que la Hidroclorotiazida en el control o regresión de la IIM carotidea en pacientes con hipertensión arterial sistémica.

Ho El Nifedipino CC no es más eficaz que la Hidroclorotiazida en el control o regresión de la IIM carotidea carótida en pacientes con hipertensión arterial sistémica.

Ho ≠ H1

POBLACION

Pacientes con hipertensión arterial sistémica esencial atendidos en el servicio de Cardiología del H R 1º de Octubre del ISSSTE.

OBJETIVOS

GENERAL

- Determinar la eficacia del Nifedipino CC vs Hidroclorotiazida en la reducción de la Interfase de la Intima Media carotidea en pacientes con hipertensión arterial sistémica.

SECUNDARIO

- Determinar la eficacia del Nifedipino CC vs Hidroclorotiazida en el control de la presión arterial en pacientes con hipertensión arterial sistémica.
- Determinar el efecto del Nifedipino CC vs Hidroclorotiazida en los niveles de ácido úrico y del perfil de lípidos.



DISEÑO

Ensayo clínico controlado aleatorizado, longitudinal, no ciego de grupos paralelos.

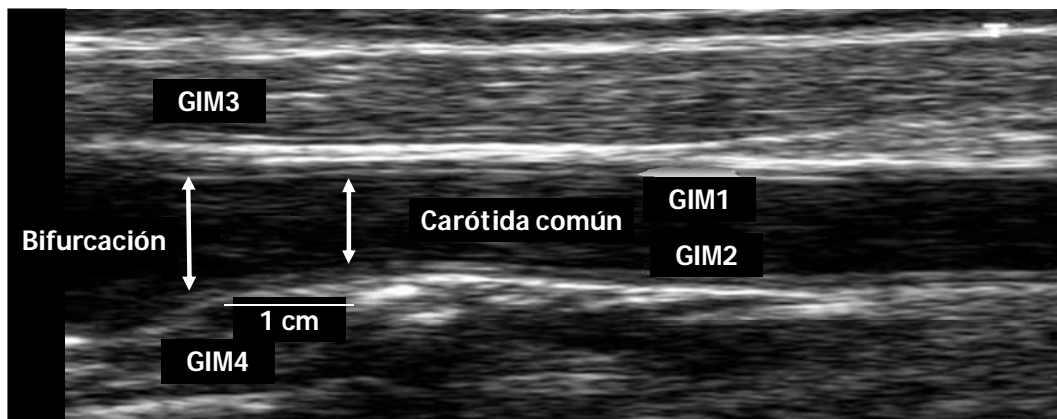


MATERIAL Y METODOS

El estudio fue autorizado por los comités de investigación y ética del HR 1º de octubre del ISSSTE. A los pacientes que cumplieron con los criterios de selección y ninguno de exclusión se les invito a participar en el estudio, explicándoles en detalle las características del estudio, firmando carta de consentimiento de informado.

Registramos la edad, sexo y factores de riesgo para aterosclerosis. Las siguientes variables se registraron basal, 6 y 12 meses: Peso, talla, IMC, perfil de lípidos y las mediciones de la IIM. Los evaluadores del estudio ecocardiográficos fueron cegados respecto al tipo de tratamiento que recibieron los pacientes y la variabilidad inter-observador e intra-observador se determinó previo al estudio con pacientes no hipertensos.

La medición de la IIM se realizó con un equipo de ecocardiografía SONOS 7500 con un transductor de 7.5. mhz. Con el paciente en decúbito dorsal e hiperextensión del cuello se localizó la arteria carótida. En corte longitudinal circunferencial con imagen doppler en modo M se realizaron 4 mediciones de la IIM (fig.1).



- 1 a un centímetro de la bifurcación pared lateral izquierda
- 2 a un centímetro de la bifurcación pared lateral derecha
- 3 a un centímetro por arriba de la bifurcación rama interna
- 4 a un centímetro por arriba de la bifurcación rama externa

Posterior a las mediciones basales los pacientes fueron asignados mediante un procedimiento de aleatorización simple 1:1 para ser asignados a los grupos de estudio:

- Grupo 1 pacientes que recibieron Nifedipino CC a dosis de 30 mg/24 hrs.
- Grupo 2 pacientes que recibieron Hidroclorotiazida a dosis inicial de y posteriormente se incremento la dosis a 25 mg/24 hrs.



Todos los pacientes recibieron tratamiento de acuerdo a las recomendaciones establecidas por la Asociación Cardiológica Americana y del Colegio Americano de Cardiología: colesterol total 200 mg/dl y colesterol LDL 100 mg/dl; presión arterial bajo cifras de 140/90 mmHg (< a 135/85 mmHg en casos seleccionados), glicemia en ayunas < 140 mg/dl y hemoglobina glicosilada < 8 g% en diabéticos, y suspensión del hábito de fumar. Los medicamentos más utilizados fueron: antiagregantes plaquetarios (ácido acetilsalicílico) estatinas (41%), beta-bloqueadores (Pravastatina y atorvastatina) y Fibratos (Bezafibrato).²⁷

CRITERIOS DE SELECCIÓN

INCLUSION.

- a) Pacientes de uno u otro género.
- b) Mayores de 35 años.
- c) Diagnóstico de HAS grados 1 ó 2 (leve a moderada, cifras de presión arterial PAS entre 140 y 179 y PAD entre 90 y 109 mm Hg) reciente o previamente establecido, sin tratamiento o bajo medicación a base de betabloqueantes, diuréticos o inhibidores de la enzima convertidora de Angiotensina.

EXCLUSION.

- a) Complicaciones vasculares de la HAS (antecedentes o presencia de insuficiencia cardiaca, evento vascular cerebral, síndromes isquémicos coronarios agudos, síndromes arteriales periféricos).
- b) Enfermedad sistémica grave (hepatopatías, insuficiencia renal, cánceres, sida, dependencia al alcohol o drogas).
- c) Diabetes Mellitus.
- d) Pacientes con hipercolesterolemia grave (C-LDL > 160 mg/dl).
- e) Pacientes con HAS grado 3 (PAS = o > de 180 mm Hg o PAD = o > de 110 mm Hg).
- f) Mujeres en edad fértil sin método anticonceptivo confiable.
- g) Paciente con intolerancia conocida a los calcioantagonistas o a los diuréticos tiazídicos.
- h) Pacientes con gota o hiperuricemia (ácido urico = o > de 8 mg/dl).
- i) Pacientes que hayan formado parte de un grupo de investigación en el mes previo a su inclusión.

ELIMINACION

- a) Pacientes que decidan retirarse del estudio.
- b) Pacientes que no cumplan el seguimiento o se pierda información durante el desarrollo del estudio.



DEFINICION CONCEPTUAL Y OPERACIONAL DE LAS VARIABLES.

HIPERTENSION ARTERIAL SISTEMICA (HAS). Elevación de las cifras de presión arterial sistémica, sistólica, diastólica o ambas por arriba de 140/90 mm Hg.

INTERFASE INTIMA-MEDIA CAROTIDEO. Se define como el grosor intima-media en la arteria carotida normal que es de <6 mm. Medido por ultrasonido Doppler.

DISLIPIDEMIA (DLP): Elevación de niveles séricos de triglicéridos, colesterol-total, colesterol LDL, disminución del colesterol-HDL.

CLASIFICACION EUROPEA DE LA HIPERTENSION ARTERIAL

Categoría	PASmmHg	PAD mmHg
Óptima	< 120	< 80
Subóptima	120-129	80-84
Subóptima alta	130-139	85-89
Grado 1 (Leve)	140-159	90-99
Grado 2 (Moderada)	160-179	100-109
Grado 3 (Severa)	≥ 180	≥ 110

HASA



CLASIFICACION DE LAS DISLIPIDEMIAS.

HIPERCOLESTEROLEMIA. Elevación de las cifras de colesterol total por arriba de 200 mg/dl o C-LDL por arriba de 160 mg/dl.

HIPERTRIGLICERIDEMIA. Elevación de la cifra de triglicéridos por arriba de 150 mg/dl.

HIPOALFALIPOPROTEINEMIA. Disminución de la cifras de C-HDL a menos de 40mg/dl en hombres y menos de 50mg/dl en mujeres.

HIPERURICEMIA. Elevación de las cifras de acido úrico por arriba de 6.5 mg/dl.

CLASIFICACION DEL IMC (Indice de masa corporal): Peso en (Kg) / talla en (m²).

	Hombres	Mujeres
Peso Bajo	<20.7	<19.1
Peso Ideal	21-26	19-26
Sobrepeso Marginal	26-28	26-27
Sobrepeso	28-31	27-32
Obesidad	>31.1	32.3
Obesidad mórbida	>35	>35



ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Utilizamos el programa estadístico SPSS 16.0 para Windows. El análisis descriptivo se realizó con medidas de tendencia central y de dispersión, mostrando los resultados en tablas y figuras. Para el análisis inferencial utilizamos Correlación de Pearson, t de student, Chi cuadrada y multivariado para variables continuas y categóricas. Consideramos significancia estadística con $p < 0.05$ e IC⁹⁵.

RESULTADOS

Incluimos 94 pacientes en el estudio, 11 se excluyeron por seguimiento incompleto (n = 8) y por retiro voluntario (n = 3). Analizamos a 83 pacientes con seguimiento completo a 12 meses. No se observaron diferencias entre los grupos respecto a los factores de riesgo para aterosclerosis. *Tabla 1 y 2*

Tabla 1. Factores de riesgo para aterosclerosis arterial

	GRUPO 1	GRUPO 2	P
Sexo	72% (n=27)	78% (n=36)	0.96
Femenino			
EDAD	56±11	57±10	0.82
TALLA cm	155±7	156±7	0.60
PESO kg.	81±16	74±14	0.11
Basal	80±16	74±12	0.15
6 meses	79±15	74±13	0.15
12 meses			
IMC	33.5±6.7	30.5±6.4	0.08
Basal	33.2±6.7	30.5±6.5	0.15
6 meses	33.1±6.2	30.5±5.8	0.15
12 meses			

IMC= Índice de Masa Corporal. No se observaron diferencias significativas entre los grupos.

Tabla 2 Características Metabólicas Basales y a 12 meses.

Variable	Grupos	Basal	12 Meses	P
Glucosa	NIF	92.93±16.05	93.61±12.95	NS
	HCTZ	94.34±11.90	94.32±16.62	
Ac. Úrico	NIF	5.16±1.07	5.42±1.46	NS
	HCTZ	5.28±1.35	6.04±1.44	
Potasio	NIF	4.24±0.53	4.28±0.5	NS
	HCTZ	4.13±0.37	3.99±0.41	
Colesterol	NIF	204.11±41.61	201.63±45.51	NS
	HCTZ	206.09±50.06	208.61±43.94	
C-LDL	NIF	116.42±30.72	117.64±38.10	NS
	HCTZ	105.36±38.58	128.20±40.82	
C-HDL	NIF	52.10±13.46	53.57±15.82	NS
	HCTZ	52.44±11.63	50.89±9.86	
Triglicéridos	NIF	155.30±66.75	152.48±86.52	NS
	HCTZ	150.07±93.56	186.99±116.25	
Creatinina	NIF	0.86±0.20	1.36±0.22	NS
	HCTZ	0.82±0.33	0.92±0.24	

Ac Úrico = Acido Úrico; NIF = Nifedipino; HCTZ = Hidroclorotiazida; C-LDL = Lipoproteína de baja densidad; C-HDL= lipoproteína de alta densidad; NS = Sin diferencia estadística. No se observaron diferencias significativas entre los grupos.

La presión arterial se controló en ambos grupos pero fue mejor en el grupo 1, aunque las diferencias no fueron significativas. La medición de la Interfase de la Intima Media (IIM) mostró una regresión en ambos grupos, pero fue más significativa a 12 meses en los pacientes del grupo 1. *Tabla 3*

Tabla 3 Efecto del tratamiento Nifedipino CC vs Hidroclorotiazida en el control de la presión arterial (mmHg) y en la regresión de la Interfase de la Intima Media (IIM).

	BASAL		3 MESES		6 MESES		12 MESES	
	Sistólic a	diastóli ca	Sistólic a	Diastól ica	Sistólic a	Diastól ica	Sistólic a	Diastól ica
GRUP O 1	140±2 3	88±8	130±1 5	79±9	129±5	79.±19	126±3 4	77±4
GRUP O 2	143±8	88±8	133±8	82±2	136±	81±5	128±1 2	75±7
p	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
	IIM (mm)		IIM (mm)		IIM (mm)		IIM (mm)	
GRUP O 1	0.85±0.20		0.79±20		0.67±0.20		0.55±0.18	
GRUP O 2	0.86±0.15		82±18		0.78±0.20		0.78±0.34	
p	0.84		0.19		0.10		0.02	

NS = No diferencia estadística): Se observa mayor control de la presión arterial y regresión del grosor de la IIM en el grupo de Nifedipino.

Las probabilidades de regresión de la IIM fue 3.4 mayor con la ingesta de nifedipino ($p < 0.02$, IC⁹⁵ 1.15-10.2). El análisis bivariado y multivariado mostró solo al tipo de tratamiento con asociación e impacto significativo en la regresión de la IIM. *Tabla 4*

Tabla 4 El análisis bivariado y multivariado solo mostró al tipo de tratamiento (Nifedipino CC) con asociación (Bivariado) y efecto independiente (Multivariado) sobre la regresión de la IIM.

	Bivariado		Multivariado
	r	P	P
TX	0.66	0.001	0.02
EDAD	0.12	0.84	0.55
SEXO	0.06	0.63	0.10
TALLA	0.20	0.70	0.09
PESO	0.15	0.68	0.55
IMC	0.12	0.45	0.60
TA	0.24	0.57	0.62
HDL	0.18	0.41	0.69
LDL	0.10	0.60	0.25
TG	0.12	0.70	0.38

r = Correlación de Pearson; TX = Tipo de tratamiento (Nifedipino vs Hidroclorotiazida); IMC = Índice de Masa

Corporal; TA = Tensión Arterial en de baja densidad en mg/dl; TG = Triglicéridos en mg/dl.

Recibieron tratamiento anti-hipertensivo adicional con 50 mg de metoprolol vía oral 2 veces al día 8 pacientes. Cinco pacientes del grupo uno presentaron edema maleolar leve. *Tabla 5*

Tabla 5 Complicaciones observadas en los pacientes incluidos en el estudio

	Grupo 1 Nifedipino n	Grupo 2 Hidroclorotiazida n
Tx metoprolol	5	3
Crisis de HAS	0	2
Edema Maleolar Leve	5	0

Tx = Tratamiento con metoprolol adicional (50 mg vía oral 2 veces al día;

DISCUSION

Las enfermedades cardiovasculares consumen gran cantidad de recursos económicos y hospitalarios. En el mundo se han buscado estrategias de prevención de enfermedades vasculares a través de herramientas diagnósticas que pronostiquen eficientemente eventos cardiovasculares adversos. La medición de la IMM ha mostrado su eficacia pronóstica en el desarrollo de eventos vasculares adversos, asociándose importantemente el grosor de la IIM con el desarrollo de aterosclerosis coronaria.

Evidencia considerable indica que la hipertensión arterial es un factor de riesgo mayor para la progresión de la aterosclerosis,¹⁵⁻²⁰ la cual condiciona oclusión de una o más arterias y consecuentemente la presencia de síndromes coronarios.^{21,22} Los mecanismos de la oclusión arterial no son muy claros pero en general se ha considerado que una respuesta vasoconstrictora elevada, una disminución de las propiedades antitrombóticas del endotelio y una proliferación anormal de las células del músculo liso están involucradas en el desarrollo de la placa aterosclerosa.⁴

Estudios publicados a finales del siglo pasado, reportan que el Nifedipino CC no previene la incidencia de infartos del miocardio ni disminuye la mortalidad debido a que incrementa la actividad simpática, elevando la frecuencia cardíaca y consumo de oxígeno.²³⁻²⁶ Sin embargo, el estudio INSIGHT mostró que el nifedipino de acción prolongada controló eficazmente la presión arterial y redujo los riesgos de morbilidad y mortalidad, agregando un efecto protector del nifedipino en el desarrollo de eventos cardiovasculares.¹³

El estudio VALUE reporta que el control temprano de la presión arterial se asocia con una reducción significativa de eventos cardiovasculares mayores y si el control se alcanza en el primer mes de tratamiento se convierte en un buen predictor de sobrevida.²⁷ En nuestro estudio, se obtuvo control de la presión arterial en ambos grupos (Nifedipino CC e Hidroclorotiazida) desde los tres primeros meses de tratamiento, observando mayor control a los 6 en el grupo de nifedipino, aunque las diferencias no fueron significativas posiblemente como consecuencia del número de pacientes incluidos en el estudio.

Un estudio agregado al INSIGHT publicado por Simon y col.²⁸ no mostró diferencias significativas en el control de la hipertensión arterial entre Nifedipino de liberación prolongada y Co-amilozide, pero reportó reducción significativa en la progresión del engrosamiento de la IIM carotídea en pacientes que recibieron Nifedipino de liberación prolongada desde el segundo año de seguimiento. Nuestros hallazgos, mostraron un comportamiento similar, aunque la reducción en el grosor de la IMM fue más significativo a los 12 meses de seguimiento a favor del grupo de nifedipino. La diferencia de nuestros hallazgos con lo reportado por Simon posiblemente obedezca al grado de hipertrofia de la media o al engrosamiento de la IIM que refleja aterosclerosis temprana,^{28,29}

Aunque no es posible explicar los efectos de los tipos de tratamiento (Nifedipino CC vs Hidroclorotiazida) sobre la vascularidad o la aterosclerosis,²⁸ nuestros resultados sugieren que el control adecuado y rápido de la presión arterial posiblemente influye en la reducción del grosor de la IIM (Tabla 4).

Por otro lado, además del control anti-hipertensivo con el calcio antagonista Nifedipino CC es posible, que tenga un efecto directo en la supresión del crecimiento de la musculatura lisa por la inhibición de la enzima MEK/ERK



(Siglas en ingles de Mitógeno Activado de Protein-Kinasa/ Kinasa Reguladora Extracelular).¹⁴

Con los hallazgos de este estudio, se rechaza la hipótesis nula y se apoya la posibilidad de que los pacientes hipertensos que reciben Nifedipino CC por 12 meses tienen 3.4 más probabilidades de reducción de la IIM ($p < 0.02$, IC⁹⁵ 1.15-10.2) con una reducción anual de 0.3 ± 0.02 , con la consecuente reducción del riesgo de eventos cardiovasculares adversos, aunque deberán realizarse ensayos clínicos controlados aleatorizados doble ciego a largo plazo para verificar esto, además de evaluar tratamientos antihipertensivos concomitantes que pudieran enmascarar el efecto del nifedipino como monoterapia, en este sentido, solo 8 pacientes recibieron tratamiento agregado con metoprolol con pocas posibilidades de efecto en nuestros resultados. (Tabla 5)



CONCLUSIONES

- El calcio antagonista Nifedipino CC es más eficaz que la Hidroclorotiazida en la reducción del grosor de la Interfase de la Íntima Media en pacientes con Hipertensión Arterial Sistémica.
- El Nifedipino CC es más eficaz que la Hidroclorotiazida en el control de la presión arterial en pacientes hipertensos.
- El tratamiento con Nifedipino CC vs Hidroclorotiazida no tiene efectos significativos sobre el ácido úrico y el perfil de lípidos.



REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Cobb Assessing risk for coronary heart disease: Beyond Framingham. American Heart Journal. October 2003;146 (4).
2. McNeill Prevalence of coronary Heart Disease and Carotid Arterial Thickening in Patients With de Metabolic Syndrome (The ARIC Study). Am J Cardiol. 2004; 94:1249-1254.
3. Rembold Usefulness of Carotid Intimal Medial Thickness and Flow-Mediated Dilation in a Preventive Cardiovascular Practice. Am J Cardiol 2003;91: 1475-1477.
4. Ross, R. The pathogenesis of atherosclerosis: An update. N. Eng. J. Med., 1986; 314: 488 - 500.
5. Haluska. Non Invasive Test for Arterial Structure, Function, and compliance: Do they Identify Risk or Diagnose Disease? Journal of the American Society of Echocardiography 2004;17:195-204.
6. Campuzano Asociación de la disfunción endothelial y el grosor mediointimal carotídeo con los factores de riesgo coronario en pacientes sin evidencia clínica de aterosclerosis. Rev Esp Cardiol 2003;56 (6):546-554 .
7. Nissen Effect of Antihypertensive Agents on Cardiovascular Events in Patients With Coronary Disease and normal Blood Pressure. The CAMELOT Study: A Randomized Controlled Trial. JAMA 2004;292:2217-2226.
8. The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major Outcomes in High-Risk

9. Hypertensive Patients Randomized to Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor or Calcium Channel Blocker vs Diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT) JAMA. 2002; 288: 2981-2997.
10. Kerry Diverse effects of calcium channel blockers in the collar model. Acta Cardiol. 2005 ;60(5):493-9.
11. Ravikumar Comparison of Carotid Intima-Media Thickness, Arterial Stiffness, and Brachial Artery Flow Mediated Dilatation in diabetic and Nondiabetic Subjects (The Chennai Urban Population Study [CUPS-9]). Am J Cardiol 2002;90:702-707.
12. Lerman. Endothelial Function and Cardiac Events. Circulation. 2005;111:363-368.
13. Lipsitz. Antihypertensive Therapy Increases Cerebral Blood Flow and Carotid Distensibility in Hypertensive Elderly Subjects. Hypertension 2005;45:216-221.
14. Brown E. Morbidity and mortality in patients randomized to double-blind treatment with a long-acting calcium-channel blocker or diuretic in the International Nifedipine GITS study: Intervention as a Goal in Hypertension treatment (INSIGHT). Lancet 2000;356: 366-372.
15. Raitakari Cardiovascular Risk factors in Childhood and Carotid Artery Intima-Media Thickness in Adulthood. JAMA 2003;290:2277-2283.
16. SHEP COOPERATIVE RESEARCH GROUP. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension: Final results of Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). JAMA 1991; 265: 3255 - 3264.



-
17. MEDICAL RESEARCH COUNCIL WORKING PARTY. Medical Research Council trial of treatment of hypertension in older adults: Principal results. *BMJ* 1992; 304: 405 - 412.
 18. SAGIE, A., LARSON, M.G. & LEVY, D. The natural history of borderline isolated systolic hypertension. *N. Eng. J. Med.* 1993; 329:1912-1917.
 19. NATIONAL HIGH BLOOD PRESSURE EDUCATION PROGRAM WORKING GROUP. National High Blood Pressure Education Working Group Report on hypertension in the elderly. *Hypertension*, 1994; 23: 275 - 285.
 20. SISCOVICK, D.R., RAGHUNATHAN, T.E., PSATY, B.M., KOEPESELL, T.D., WICKLUND, K.G., LIN, X., COBB, L., RAUTAHARJU, P.M., COPASS, M.K. & WAGNER, E.H. Diuretic therapy for hypertension and the risk of primary cardiac arrest. *N. Eng. J. Med.* 1994; 330:1852 - 1857.
 21. PSATY, B.M., WEISS, N.S., FURBERG, C.D., KOEPESELL, T.D., SISCOVICK, D.S., ROSENDAAL, F.R., SMITH, N.L., HECKBERT, S.R., KAPLAN, R.C., LIN, D., FLEMING, T.R. & WAGNER, E.H.. Surrogate end points, health outcomes, and the drug approval process for the treatment of risk factors for cardiovascular disease. *JAMA* 1999; 282: 786 - 790.
 22. SACCO, R.L., WOLF, P.A. & GORELICK, P.B. Risk factors and their management for stroke prevention: Outlook for 1999 and beyond. *Neurology*, 1999; 53: S15 - S24.
 23. LIBBY, P. Molecular bases of the acute coronary syndromes *Circulation* 1995; 91: 2844- 2850.

24. PAHOR, N., GURALNIK, J.M., CORTI, M.-C., FOLEY, D.J., CARBONIN, P. & HAVLIK, R.J. (1995). Long-term survival and use of antihypertensive medications in older persons. *J. Am. Geriatr.Soc.*1995; 43: 1191- 1197.
25. SCHIFFRIN, E.L. & DENG, L.Y. . Structure and function of resistance arteries of hypertensive patients treated with a b-blocker or a calcium-channel antagonist. *J. Hypertens.*1995; 14:1247 - 1255.
26. BERKELS, R., BERTSCH, A., BREITENBACH, T., KLAUS, W. & ROSEN, R. The calcium antagonist nifedipine stimulates endothelial NO release in therapeutical concentrations. *Pharm. Pharmacol.* 1996; 6: 75 - 78.
27. ALDERMAN, M.H., COHEN, H., ROQUE, R. & MADHAVAN, S. Effect of long-acting and short-acting calcium antagonists on cardiovascular outcomes in Hypertensive patients. *Lancet* 1997; 349:594 - 598.
28. Julius S, Kjeldsen S, Weber M y col. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial *Lancet* 2004;363: 2022-2031
29. Simon A, Gariepy J, Moyse D, Levenson J. Differential Effects of Nifedipine and Co-Amilozide on the Progression of Early Carotid Wall Changes. *Circulation* 2001;103: 2949-54
30. Zanchetti A, Bond MG, Hennig M, et al. Risk factors associated with alterations in carotid intima-media thickness in hypertension: baseline data from the European Lacidipine Study on Atherosclerosis. *J Hypertens.* 1998;16:949–961.