

Variaciones de la proteína C reactiva inducidas por el tratamiento antihipertensivo e hipolipemiante



Enrique Rodilla^a, Ana Gómez-Belda^a, José A. Costa^a, Miriam Aragón^a, Amparo Miralles^b, Carmen González^c y José M. Pascual^a

^aUnidad de Hipertensión Arterial y Riesgo Vascular. Servicio de Medicina Interna.

^bServicio de Análisis Clínicos.

^cServicios de Medicina Preventiva. Hospital de Sagunto. Port de Sagunt. Valencia. España.

FUNDAMENTO Y OBJETIVO: Valorar las alteraciones de la proteína C reactiva (PCR) inducidas por el tratamiento con estatinas y fármacos antihipertensivos en una población de hipertensos con riesgo coronario (RC) diverso.

PACIENTES Y MÉTODO: Estudio retrospectivo longitudinal de seguimiento en el que se incluyó a 665 pacientes con hipertensión arterial: 556 (52% varones) pacientes sin dislipemia y con RC (Framingham a los 10 años) de 8,3 (7,6) que se utilizaron como grupo control y 109 (un 61% varones) pacientes con dislipemia y RC de 13,1 (8,8) que recibieron tratamiento con estatinas. El tratamiento con estatinas se indicó de acuerdo con los criterios de RC según el National Cholesterol Education Program in Adults (Adults Treatment Panel III). En caso necesario se les optimizó el tratamiento antihipertensivo aumentando la dosis del fármaco que estaban tomando y/o añadiendo diurético. Al principio y al final del estudio, se determinó a todos los pacientes el perfil lipídico (colesterol total [CT], colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad [c-HDL] y triglicéridos [TG]) y la PCR por un método de alta sensibilidad. El tiempo medio de seguimiento fue de 14,3 (3,6) meses.

RESULTADOS: Los valores de PCR disminuyeron en el grupo de tratamiento respecto al control (media de -0,17 [0,2] frente a 0,14 [0,09] mg/l; $p = 0,003$, prueba de la U de Mann-Whitney). En el grupo de tratamiento, el descenso de los valores de PCR no guardó relación (coeficientes de correlación de Spearman) con el descenso de los valores lipídicos: colesterol total ($r = 0,06$; $p = 0,49$), colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad [cLDL] ($r = 0,11$; $p = 0,24$) y triglicéridos ($r = -0,02$; $p = 0,81$). Para la variación de la presión arterial, los resultados fueron para la presión arterial sistólica, $r = -0,07$ y $p = 0,44$, y para la presión arterial diastólica, $r = -0,121$ y $p = 0,21$. El grupo de tratamiento recibió más fármacos antihipertensivos que el control (2,2 [2,3] frente a 2,5 [1,2]; $p = 0,02$). Al agrupar a los pacientes tratados con estatinas según el grupo farmacológico de antihipertensivos que recibían, los que tomaban inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina o antagonistas del receptor de la angiotensina de tipo II tuvieron una mayor tendencia a disminuir sus valores de PCR ($p = 0,08$) que el resto.

CONCLUSIÓN: En pacientes hipertensos, las estatinas inducen un descenso de los valores de la PCR. Dicho descenso no guardó relación con la disminución de los valores de colesterol total, cLDL, ni triglicéridos ni con la variación de la presión arterial. El efecto de la disminución de los valores de PCR inducido por estatinas en pacientes hipertensos es independiente de la disminución de los valores de LDL y de la presión arterial.

Palabras clave: PCR de alta sensibilidad. Tratamiento antihipertensivo. Estatinas. Riesgo coronario.

C-reactive protein changes with antihypertensive and statin treatment

BACKGROUND AND OBJECTIVE: The aim of this study was to evaluate the modifications of high sensitivity C-reactive protein (CRP) with antihypertensive and statin treatment in a hypertensive population with a wide range of coronary risks (CR).

PATIENTS AND METHOD: Retrospective follow-up study in 665 hypertensive patients: 556 (52% male) without dyslipidemia and CR (Framingham at 10 years) of 8.3 (7.6) as a control group (C) and 109 (61% male) with dyslipidemia and CR of 13.1 (8.8) who were treated with statins (T). Statins treatment was established according to NCEP-ATP-III. In both groups, the antihypertensive treatment was optimized in order to achieve blood pressure (BP) control (< 140/90 mmHg). A lipid profile and high sensitivity CRP (analyzed by nephelometry) was performed at the beginning and at the end of follow up [14.3 (3.6) months].

RESULTS: CRP levels were reduced in the T group -0.17 (0.2) mg/L vs. 0.14 (0.09) mg/L ($p = 0.003$, Mann-Whitney) in C. The lessening of CRP was not related to the reduction of lipids levels: total cholesterol ($r = 0.06$; $p = 0.49$), LDL-C ($r = 0.11$; $p = 0.24$), triglycerides ($r = -0.02$; $p = 0.81$) (Spearman), or to the reduction of systolic BP ($r = -0.07$; $p = 0.44$) and diastolic BP ($r = -0.121$; $p = 0.21$). The T group was treated with more antihypertensive drugs than C (2.2 [2.3] vs. 2.5 [1.2]; $p = 0.02$). Patients treated with ECA inhibitors or angiotensin II antagonist showed a tendency to decreasing the CRP levels more ($p = 0.08$).

CONCLUSION: In hypertensive populations, statins induce a reduction of CRP levels. The reduction is not related to the lowering of lipids levels or BP values. The effect of statins on the reduction of CRP in hypertensive patients is not related to the lowering of lipids or BP.

Key words: hs-CRP. Antihypertensive treatment. Statin treatment. Coronary risk.

Este estudio se ha realizado en parte con una beca de la Fundación PIMS (2-2004).

Correspondencia: Dr. J.M. Pascual.
Unidad de HTA y Riesgo Vascular. Servicio de Medicina Interna. Hospital de Sagunto.
Avda. Ramón y Cajal, s/n. 46520 Port de Sagunt. Valencia. España.
Correo electrónico: pascual_jma@gva.es

Recibido el 10-1-2005; aceptado para su publicación el 7-4-2005.

La existencia de un cierto grado de inflamación crónica ligada al desarrollo y progresión de la arteriosclerosis es un hecho bien conocido¹. Diversos indicadores séricos de inflamación, entre los que destaca la proteína C reactiva (PCR), se han mostrado útiles en la predicción de complicaciones cardiovasculares²⁻⁴. Estos estudios indican que la inflamación crónica en el árbol vascular modifica y empeora el riesgo cardiovascular global del individuo. No obstante, la inflamación se encuentra asociada a otros factores clásicos de riesgo cardiovascular⁵, como la hipertensión arterial (HTA), el tabaquismo, la diabetes y la hiperlipemia, por lo que es difícil diferenciar la eficacia de cualquier medida terapéutica (farmacológica o no) en el proceso inflamatorio ligado a la arteriosclerosis de forma independiente. Las estatinas se han mostrado muy eficaces en la reducción de los valores plasmáticos de colesterol y de las complicaciones cardiovasculares^{6,7}. En estos estudios, el uso de estatinas se ha asociado también a una disminución de los valores de la PCR^{8,9}.

El objetivo del presente estudio ha sido valorar la hipótesis de que el tratamiento con estatinas en la población hipertensa puede causar alteraciones en los valores séricos de la PCR, que pueden ser diferentes según el control y tratamiento de la HTA. También se ha evaluado secundariamente la posibilidad de que los diversos tratamientos antihipertensivos pudieran modificar la respuesta de los valores de PCR a las estatinas.

Pacientes y método

Se ha realizado un estudio longitudinal, observacional y retrospectivo en pacientes atendidos en la Unidad de Hipertensión y Riesgo Vascular de nuestro centro desde el 31 de enero de 2003 hasta el 31 de julio de 2004. Se incluyó a todos los pacientes atendidos en la unidad que reunían los siguientes requisitos: a) edad superior a 18 años e HTA esencial; b) haber recibido durante los 3 meses anteriores a la visita inicial del estudio un tratamiento estable con medidas higiénico-dietéticas (dieta pobre en grasas y sal) y el mismo tratamiento farmacológico antihipertensivo, y c) tener realizadas 2 determinaciones de PCR con al menos 3 meses de intervalo entre ellas, una al inicio del estudio y la otra en la visita de seguimiento. Se excluyó del estudio a los pacientes con valores inicia-

les de PCR superior a 12 mg/l y/o con historia de algún proceso agudo reciente, a los diabéticos diagnosticados que recibían tratamiento con fármacos antidiabéticos o insulina y a los que tenían una historia previa de intolerancia a estatinas. Al final del estudio se descartó para el análisis a los pacientes con historia de un cuadro agudo intercurrente las 2 semanas previas a la determinación analítica de control o que hubieran requerido la toma de antiinflamatorios no esteroideos por cualquier motivo, o los que presentaban valores de PCR superior a 12 mg/dl. Las indicaciones o variaciones en el tratamiento de la hiperlipemia y/o HTA se basaron en las guías clínicas de consenso^{10,11}. El estudio fue revisado y aprobado por el Comité de Investigación y el Comité Ético de Ensayos Clínicos del hospital.

La presión arterial (PA) clínica se midió con un esfigmomanómetro de mercurio, con el paciente en sedestación tras 5 min de reposo siguiendo las indicaciones de la British Hypertension Society¹². Se clasificó a los pacientes según su grado de HTA a partir de los datos de su historia clínica de acuerdo con el JNC-VII (Joint National Committee)¹¹. Además del examen clínico habitual, se determinaron el peso (kg), la altura (cm) y el perímetro abdominal y de la cadera (cm). Además se recogieron la edad, el sexo, los factores de riesgo cardiovascular para calcular su riesgo coronario (RC) según la ecuación de Framingham y los fármacos que estaban recibiendo.

Se realizó una determinación analítica que permitió valorar las cifras de colesterol total, colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (cHDL) y triglicéridos (TG), junto a otros parámetros bioquímicos. Los valores de colesterol y TG en suero se analizaron mediante test de color enzimáticos, y el cHDL con un ensayo enzimático homogéneo en el que la separación se produce con enzimas modificadas por polietilenglicol y en presencia de sulfato de magnesio y sulfato de dextrano en el mismo momento del análisis, en un autoanalizador fotométrico multicanal, selectivo (Modular PP 020 GS, Roche Diagnostics, Alemania). El colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL) se calculó con la fórmula de Friedewald et al¹³. La determinación cuantitativa de la PCR en suero se realizó por un método de alta sensibilidad mediante inmunofluorimetría con partículas de látex recubiertas de anticuerpos monoclonales contra la PCR. La determinación está estandarizada con el preparado de referencia IFCC/BCR/CAP RPPHS CRM470 (Dade Behring Marburg, GMBH, Alemania)¹⁴.

Análisis estadístico

Al desconocer la desviación estándar (DE) de los grupos se utilizó la opción de comparación de medias independientes con variancias desconocidas pero iguales. Estimando una reducción del 20% del grupo tratado, a partir de una PCR media de 3 mg/l y una DE de 2 mg/l, la diferencia de medias estandarizadas al final del seguimiento sería de 0,3. Dado que la relación de pacientes tratados con estatinas en nuestra unidad es de aproximadamente 1,5, el tamaño muestral para un intervalo de confianza del 95% y una potencia del 80% se estimó en un mínimo de 105 tratados y 525 no tratados.

Los resultados se expresan como media (DE) o mediana e intervalo intercuartílico en las variables continuas. Las variables discretas se expresan como porcentaje. Para la comparación entre grupos de variables continuas normales, se utilizó la prueba de la t de Student. Para analizar la variación de las distintas variables tras el tratamiento se utilizó la prueba de la t de Student para medidas repetidas si la distribución era normal, y el test de Wilcoxon en caso contrario. Para la comparación entre grupos de variables continuas normales se utilizó la prueba de la t de Student. La homogeneidad de variancias se comprobó mediante la prueba de Levene. Cuando las variables no presentaban una distribución normal, se utilizó la prueba de la U de Mann-Whitney. Para analizar el grado de asociación lineal entre variables continuas se utilizó el coeficiente de correlación de Spearman. El nivel de significación se estableció por valores de p inferiores a 0,05. Los cálculos se realizaron con el paquete estadístico SPSS para Windows. Para el cálculo del tamaño muestral se utilizó el programa Editat 3.0.

Resultados

Durante el período de estudio se evaluó a 2.211 pacientes en nuestra unidad. Entre ellos se seleccionó inicialmente a 1.040 pacientes hipertensos que reunían los criterios de inclusión y tenían 2 determinaciones sucesivas de los valores de PCR con más de 3 meses de intervalo. Se descartó inicialmente a 227 pacientes por estar recibiendo tratamiento con estatinas y a 148 por diversos motivos (40 por variaciones en el tratamiento, 41 por presentar valores de PCR superiores a 12 mg/l o cuadros clínicos inflamatorios que podían alterar sus concentraciones al inicio del estudio y 67 por los mismos motivos al final de este). El análisis final se realizó en 665 pacientes que se dividieron en 2 grupos: a) grupo control, formado por pacientes hipertensos que recibían tratamiento antihipertensivo habitual y no fueron tratados con estatinas en ningún momento del estudio, y b) grupo estatinas formado por pacientes que no tomaban estatinas previamente y a los que se les prescribió al inicio del estudio hasta el final. Las características principales de ambos grupos se muestran en la tabla 1.

Valores de presión arterial, perfil lipídico y proteína C reactiva al inicio del estudio

Dado que la indicación de tratamiento hipolipemiante se basa en el RC, el grupo estatinas tenía mayor RC que el grupo control (media [DE] de 13,1 [8,8] frente a 8,3 [7,6]; p < 0,001). Entre los factores que no intervienen en el cálculo del RC,

los pacientes del grupo estatinas tenían mayor índice de masa corporal, valores más elevados de glucemia, TG y cLDL, mayor prevalencia de síndrome metabólico y mayor grado de HTA (tabla 1). Asimismo los valores de la PCR fueron superiores en el grupo estatinas que en el grupo control, (mediana, intervalo intercuartílico de 3,5 [2,4] frente a 2,7 [2,4] mg/l; p = 0,002). Al utilizar los valores de PCR como grados de riesgo, se clasificó a los pacientes en 3 grupos: menos de 1; entre 1 y 3, y más de 3 mg/l, que corresponden a grados de riesgo de PCR bajo, medio y alto¹⁵, respectivamente. Se apreció que había diferencias entre las proporciones de riesgo del grupo control y del grupo estatinas: al 91% de estos últimos les correspondía los grados medio o alto, frente del 73% de los controles ($\chi^2 = 16,1$; p < 0,001).

Cambios en la presión arterial, perfil lipídico y proteína C reactiva al final del estudio

Las variaciones de los lípidos y de las cifras de PA tras el período de estudio en el grupo control y en el tratado con estatinas se muestran en la tabla 2. Hubo una clara disminución de los valores de colesterol total (p < 0,001), TG (p = 0,001) y cLDL (p < 0,001) en el grupo tratado con estatinas con respecto al control. Hubo diferencias significativas en la disminución de la PA sistólica (p = 0,008), pero no en la diastólica (0,15), entre ambos grupos. Los valores de PCR disminuyeron desde 3,5 (2,4) hasta 3,3 (2,6) mg/l (p < 0,04)

TABLA 1

Características generales de los pacientes al inicio del estudio

	Grupo control	Grupo estatinas	t	p
N.º de pacientes	556	109		
Sexo (V/M)	292 (52%)/264 (48%)	66 (61%)/43 (39%)	2,6 ^c	0,11
Edad (años)	56,4 (14)	60,3 (10,5)	3,2	0,002
IMC (kg/m ²)	29,8 (5,5)	31,4 (15,3)	2,6	0,01
PAS (mmHg)	139,3 (18,3)	146,0 (20,9)	3,21	0,001
PAD (mmHg)	81,4 (10,7)	81,6 (12,3)	0,15	0,88
Datos bioquímicos				
Glucosa (mg/dl)	107,5 (27,2)	118,5 (33,1)	3,26	0,001
Colesterol total (mg/dl)	200,9 (36,4)	234,3 (36,4)	8,73	< 0,001
Triglicéridos (mg/dl) ^a	108,0 (77,5)	148,0 (92,5)	5,02 ^d	< 0,001
cHDL	54,3 (16,1)	52,4 (15,7)	1,29	0,20
cLDL	119,9 (34,2)	149,8 (33,6)	8,15	< 0,001
Síndrome metabólico ^b	33%	47%	8,25 ^c	0,004
Toma de antiagregantes	28%	35%	2,04 ^c	0,15
Riesgo coronario (Framingham)	8,3 (7,6)	13,1 (8,8)	5,36	< 0,001
Fumador	20%	21%	0,001 ^c	0,97
Grado de HTA				
Prehipertensión	40%	24%		
HTA estadio 1	31%	35%	10,9 ^c	0,004
HTA estadio 2	29%	41%		
N.º de fármacos antihipertensivos ^a	2 (3)	2 (2)	2,32 ^d	0,02
PCR (mg/l) ^a	2,7 (2,4)	3,5 (2,4)	4,41 ^d	< 0,002
PCR				
< 1 mg/l	26%	9%		
1-3 mg/l	42%	49%	16,1 ^c	< 0,001
> 3 mg/l	31%	42%		
Tiempo seguimiento (meses)	14,3 (7,6)	15,6 (9,1)	1,4	0,15

Los resultados se expresan como media (desviación estándar) o como mediana e intervalo intercuartílico; V: varón; M: mujer; IMC: índice de masa corporal; cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; PAS: presión arterial sistólica; PAD: presión arterial diastólica; PCR: proteína C reactiva. ^aValores expresados como mediana (intervalo intercuartílico). ^bSegún Adult Treatment Panel III¹⁰. ^cZ (U de Mann-Whitney).

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/9299003>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/9299003>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)