

UNIVERSIDAD PRIVADA ANTENOR ORREGO
FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
PROGRAMA DE ESTUDIO DE MEDICINA HUMANA



TESIS PARA OPTAR EL TÍTULO PROFESIONAL DE MÉDICO CIRUJANO

Amlodipino como factor protector para evento vascular cerebral isquémico en
pacientes con hipertensión arterial.

Área de Investigación:

Cáncer y enfermedades no transmisibles

Autor:

Mankay León, Christian Antonio

Jurado Evaluador:

Presidente: Peralta Castañeda, Idania Rosalynn

Secretario: Jara Valderrama, Jorge Luis

Vocal: Henostroza Roldan, David Dahali

Asesor:

Guzmán Ventura, Wilmer Valdemar

Código Orcid: <https://orcid.org/0000-0001-6372-8267>

Trujillo – Perú

2023

Fecha de Sustentación: 20/07/2023

Informe de tesis

INFORME DE ORIGINALIDAD

8%

INDICE DE SIMILITUD

9%

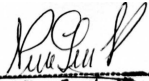
FUENTES DE INTERNET

3%

PUBLICACIONES

4%

TRABAJOS DEL ESTUDIANTE


Dr. Wilner Guzmán Vintura
CNP 33180 RNE 17821
INTERNISTA - NEFRÓLOGO

FUENTES PRIMARIAS

1	repositorio.upao.edu.pe Fuente de Internet	3%
2	Submitted to Universidad Privada Antenor Orrego Trabajo del estudiante	2%
3	www.authorstream.com Fuente de Internet	1%
4	www.scribd.com Fuente de Internet	1%
5	idoc.pub Fuente de Internet	1%
6	scc.org.co Fuente de Internet	1%
7	secardiologia.es Fuente de Internet	1%

Declaración de originalidad

Yo, Wilmer Valdemar Guzmán Ventura, docente del Programa de Estudio de Medicina Humana, de la Universidad Privada Antenor Orrego, asesor de la tesis de investigación titulada "Amlodipino como factor protector para evento vascular cerebral isquémico en pacientes con hipertensión arterial", autor Christian Antonio Mankay León, dejo constancia de lo siguiente:

- El mencionado documento tiene un índice de puntuación de similitud de 8%. Así lo consigna el reporte de similitud emitido por el software Turnitin el (19/07/2023)
- He revisado con detalle dicho reporte y la tesis, y no se advierte indicios de plagio
- Las citas a otros autores y sus respectivas referencias cumplen con las normas establecidas por la Universidad.

Trujillo, 20 de Julio de 2023

Asesor: Guzmán Ventura, Wilmer Valdemar

DNI: 17818052

ORCID: 0000-0001-6372-8267

FIRMA:


Dr. Wilmer Guzmán Ventura
C.M.P. 33180 R.M.E. 17821
INTERNISTA - NEFROLOGO

Autor: Mankay León, Christian

DNI: 70820340

FIRMA:



DEDICATORIA:

A Dios, por guiar mi camino y permitirme llegar a esta etapa con bien.

A mis padres, por impulsarme y darme su apoyo incondicional, por creer en mí y motivarme a superarme, esperando hacerlos sentir orgullosos siempre.

AGRADECIMIENTO:

A mi asesor, Dr. Wilmer Guzmán, por su tiempo y disposición a apoyarme en la realización de este trabajo.

ABSTRACT

Introduction: Stroke is a significant health problem that is associated with high mortality. Treatment for arterial hypertension with amlodipine may have a protective effect on ischemic stroke due to its independent effects on blood pressure.

Objective: To determine if amlodipine is a protective factor for ischemic stroke in patients with arterial hypertension.

Material and method: A study was conducted on 117 patients with ischemic cerebrovascular disease (cases) and 468 patients without ischemic cerebrovascular disease (controls), all diagnosed with hypertension and treated at the Victor Lazarte Echegaray hospital between 2016 and 2020. Treatment with amlodipine was considered if the indication was for 6 months or more. The cases were all patients with ischemic cerebrovascular disease, and the controls were randomly selected.

Results: 17.9% of patients with ischemic stroke and 14.5% without ischemic stroke received amlodipine as part of their treatment. In the multivariate analysis, the OR of amlodipine as a protective factor for ischemic stroke was 1.14 (95% CI: 0.65-1.99; $p=0.632$); the intervening variables related to ischemic stroke were male sex with an OR of 2.201 (95% CI: 1.429-3.390, $p=0.000$) and a history of ischemic heart disease with an OR of 0.218 (95% CI: 0.113-0.423, $p=0.000$).

Conclusion: Amlodipine is not a protective factor for ischemic stroke in patients with arterial hypertension.

Keywords: Hypertension, Amlodipine, Ischemic Stroke

RESUMEN

Introducción: El evento vascular cerebral isquémico (EVCi) es un importante problema de salud y está asociado a alta mortalidad. El tratamiento para la hipertensión arterial (HTA) con amlodipino podría tener un efecto protector para EVCi por sus efectos independientes de la disminución de la presión arterial.

Objetivo: Determinar si el amlodipino es un factor protector para EVCi en pacientes con HTA.

Materiales y método: Se realizó un estudio en 117 pacientes con ECVi (casos) y 468 pacientes sin ECVi (controles), todos con diagnóstico de HTA atendidos en el hospital Víctor Lazarte Echegaray (HVLE) en el periodo 2016 a 2020. Se consideró tratamiento con amlodipino si la indicación fue por 6 meses o más. Los casos fueron todos los pacientes con EVCi y los controles fueron seleccionados de manera aleatoria.

Resultados: El 17,9% de pacientes con EVC isquémico y el 14,5 % sin EVC isquémico recibieron amlodipino como parte de su tratamiento. En el análisis multivariado, el OR del amlodipino como factor protector de ECV isquémico fue 1,14 (IC 95%: 0,65-1,99; $p=0,632$); las variables intervinientes relacionadas a EVC isquémico fueron el sexo masculino con OR de 2,201 (IC 95%: 1,429 – 3,390, $p=0,000$) y el antecedente de cardiopatía isquémica un OR de 0,218 (IC 95%: 0,113 – 0,423, $p=0,000$).

Conclusión: El amlodipino no es un factor protector para EVC isquémico en pacientes con hipertensión arterial.

Palabras clave: Hipertensión, Amlodipino, Accidente Cerebrovascular Isquémico

ÍNDICE

I. INTRODUCCIÓN	5
1.1. Enunciado del problema.....	12
1.2. Hipótesis	12
1.3. Objetivos	13
II. MATERIAL Y MÉTODO.....	14
2.1. Diseño de investigación	14
2.2. Población y muestra de estudio	14
2.3. Muestra y Muestreo.....	15
2.4. Operacionalización de variables	17
2.5. Técnicas e instrumentos de investigación.....	20
2.6. Procesamiento y análisis de datos.....	21
2.7. Aspectos éticos	22
III. RESULTADOS	23
IV. DISCUSIÓN.....	28
V. CONCLUSIONES	32
VI. RECOMENDACIONES.....	33
VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	34
VIII.ANEXOS.....	42

I. INTRODUCCIÓN

El evento vascular cerebral es un grave problema de salud a nivel mundial y está asociado a una alta mortalidad, siendo la tercera causa de años de vida potenciales perdidos en más de 126 países del mundo al 2017 (1). En el Perú, la mortalidad por enfermedades cerebrovasculares aumentó en un 234,5% entre 2010 y 2018, constituyendo la quinta causa de muerte reportada por MINSA en los años previos a la aparición del SARS CoV-2 (2). Es por esto que resulta de suma importancia generar nuevas estrategias de prevención de esta patología.

Se denomina enfermedad o evento vascular cerebral (EVC) al desarrollo rápido de signos clínicos de alteración de la función cerebral con una duración mayor a 24 horas y sin otra causa aparente adicional a la de origen vascular (3). Los EVC están asociados a múltiples factores de riesgo, patologías y mecanismos; estos pueden clasificarse en isquémico y hemorrágico (4). Los EVC isquémicos (EVCi) constituyen la mayor proporción con el 62,4%, seguido por la hemorragia intracerebral (27,9%) y la hemorragia subaracnoidea (9,7%) (5).

Los EVCi pueden deberse a trombosis, embolismo o hipoperfusión sistémica. La trombosis se refiere a una obstrucción local in situ de una arteria, la cual puede deberse a enfermedad de la pared del vaso como aterosclerosis, disección o displasia fibromuscular. En la aterosclerosis se produce un depósito de tejido graso en la pared de los vasos sanguíneos, es frecuente la formación de trombos sobre dichas lesiones ateroscleróticas (6). Desde el punto de vista fisiopatológico, el daño neuronal que se produce en un EVCi se debe a la hipoxia, a consecuencia de la cual hay una escasa o nula producción de energía, con la consecuente muerte neuronal y glial (7).

Según el sistema de clasificación "Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment"

(TOAST) utilizado en pacientes con isquemia cerebral, existen 5 subtipos de EVCi: aterosclerosis de vaso grande, cardioembólico, oclusión de vaso pequeño, EVCi de otra etiología determinada y EVCi de etiología indeterminada (4).

Los factores predisponentes para EVCi se dividen en modificables y no modificables. Los factores no modificables entre los que se encuentra la edad, etnia, genética y la historia familiar aumentan significativamente el riesgo de EVCi (8). Asimismo, hay una mayor incidencia de EVCi en varones, sin embargo, en mayores de 85 años y entre los 35 y 44 años son más frecuentes en mujeres (9).

Entre los principales factores de riesgo modificables destaca la hipertensión arterial, diabetes mellitus, fumar tabaco y dislipidemia, así como factores asociados al estilo de vida como la obesidad, una mala nutrición y la falta de actividad física (10). La hipertensión arterial (HTA) es el factor de riesgo modificable más importante para EVCi, dado que más de la mitad de los casos a nivel mundial están asociados a HTA (8).

Los EVCi también están asociados a cardiopatías; es así que el 20% de los EVCi se deben a embolia de origen cardiaco y la mitad de estos son por fibrilación auricular sin valvulopatía asociada (9). Asimismo, los EVCi pueden ocurrir luego de un infarto de miocardio, con una incidencia que varía entre el 1% y 5%. Esto se debe a la formación de áreas de acinesia o discinesia en el ventrículo izquierdo luego del infarto de miocardio que aumentan el riesgo de formación de trombo mural con el consecuente tromboembolismo y EVCi (11).

Del mismo modo, el tabaquismo también está fuertemente asociado a un aumento dosis-dependiente en el riesgo de EVCi. Los mecanismos que asocian

el tabaquismo a una lesión vascular incluyen el daño endotelial, activación simpática, producción de radicales libres e inflamación (8).

El tratamiento para la HTA es importante tanto en la prevención del EVCi como de otros eventos vasculares, es por ello que la guía 2021 de la American Heart Association/American Stroke Association (AHA/ASA) recomienda un valor objetivo de presión arterial < 130/80 mmHg para reducir el riesgo de EVCi, así como modificaciones en el estilo de vida y una adecuada terapia farmacológica (12).

Los bloqueadores de canales de calcio son uno de los tratamientos claves para pacientes con HTA debido a sus potentes efectos antihipertensivos. Estos pueden indicarse tanto en monoterapia como en terapia combinada con otros medicamentos antihipertensivos (13). Adicionalmente, los bloqueadores de canales de calcio han mostrado un mayor efecto en la reducción de EVCi del esperado para la reducción de la presión arterial lograda (14).

Los bloqueadores de canales de calcio se clasifican en 1,4-dihidropiridinas, benzotiazepinas y fenilalquilaminas. El principal mecanismo de acción de estos fármacos es sobre los canales de calcio dependientes de voltaje de tipo L y en menor medida, tienen efecto a nivel del sistema nervioso central (15). Las dihidropiridinas son potentes vasodilatadores; sin embargo, se cree que sus efectos independientes de la presión arterial son los que están involucrados con su efecto protector de EVCi. Algunos de estos efectos son la prevención de la sobreproducción de endotelina-1 en la pared de los vasos, la inhibición de la vasoconstricción de arterias pequeñas por endotelina-1, efectos antioxidantes e interacción en la vía de la L-arginina-óxido nítrico (16).

Dentro del grupo de las dihidropiridinas de acción larga se encuentra el amlodipino, del cual se ha demostrado que aumenta la biodisponibilidad de óxido nítrico (NO), al estimular la formación de NO por medio del aumento de la expresión de la enzima óxido nítrico sintetasa endotelial (eNOS) y al prolongar la vida media del NO mediante propiedades antioxidantes, lo que resulta en una mejora de la función endotelial (17).

Diversos estudios han analizado el efecto protector del amlodipino como parte del tratamiento para la HTA para la prevención del EVCi en comparación con otros antihipertensivos.

Furberg et al. (Estados Unidos, 2002), condujeron el estudio ALLHAT, un ensayo clínico doble ciego realizado entre 1994 y 2002, que buscó determinar si el tratamiento con un bloqueador de canales de calcio o un inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) disminuye la incidencia de enfermedad coronaria u otros eventos cardiovasculares en comparación con un tratamiento con diuréticos. Un total de 33 357 personas mayores de 55 años con HTA participaron de este estudio. Luego de un seguimiento de 4,9 años no se observó una diferencia significativa en la incidencia de EVC (RR 0,93; IC 0,82 – 1,06) entre ambos grupos (18).

Dahlöf et al. (Suecia, 2005), compararon el efecto de combinaciones de atenolol con una tiazida versus amlodipino con perindopril en infarto de miocardio no fatal y enfermedad coronaria fatal. Realizaron un estudio multicéntrico, prospectivo aleatorizado en 19 257 pacientes con HTA entre los 40 – 79 años que tenían por lo menos otros 3 factores de riesgo cardiovascular, estos fueron elegidos entre febrero de 1998 y mayo de 2005. El estudio se detuvo luego de 5.5 años, resultando en que menos individuos con el régimen basado en amlodipino

tuvieron un evento fatal (429 vs 474; HR: 0,90; IC 95%: 0,79–1,02; p=0,1052) y EVC no fatal (327 vs 422; HR: 0,77; IC 95%: 0,66–0,89; p=0,0003) (19).

Jamerson et al. (Estados Unidos, 2008), realizaron un estudio experimental aleatorizado doble ciego donde seleccionaron a 11 506 pacientes con HTA que tenían alto riesgo de EVC para que reciban tratamiento con benazepril más amlodipino o benazepril más hidroclorotiazida. Luego de 36 meses de seguimiento (octubre del 2003 a mayo del 2005), se encontró que la reducción de la presión arterial respecto al basal era similar en ambos grupos, sin embargo, observaron que el amlodipino era superior a la hidroclorotiazida en la prevención de eventos cardiovasculares primarios en pacientes que reciben IECAS (representando una reducción del riesgo absoluto del 2,2% y una reducción del riesgo relativo del 19,6% - HR: 0,80; IC 95%: 0,72 – 0,90; P<0,001) (20).

Rothwell et al. (Reino Unido, 2010), estudiaron los efectos de los beta-bloqueadores y los bloqueadores de canales de calcio en la variabilidad individual de la presión arterial y el riesgo de EVC, para ello compararon regímenes basados en amlodipino y atenolol en 19 257 pacientes con HTA y otros factores de riesgo vasculares (Ensayo ASCOT-BPLA). De estos, 18 530 (9228 en el grupo con atenolol y 9302 en el grupo con amlodipino) tuvieron por lo menos 2 visitas de seguimiento programadas a partir de los 6 meses. Como resultados, se encontró que el grupo con amlodipino tenía una menor presión arterial sistólica grupal que el grupo con atenolol, así como un menor riesgo de EVC (HR 0,78; IC 95%: 0,67–0,90), parcialmente atenuado al ajustar la presión arterial sistólica durante el seguimiento (HR 0,84; IC 95%: 0,72–0,98) (21).

Lee at al. (Korea, 2014), realizaron un metaanálisis en el que comparaban la frecuencia de eventos cardiovasculares en pacientes con una terapia basada en

amlodipino respecto a regímenes basados en otros antihipertensivos. Obtuvieron datos de 7 ensayos clínicos analizándolos en 2 grupos: uno en el que comparaban regímenes basados en amlodipino con regímenes convencionales no basados en amlodipino (diuréticos y B bloqueadores) y otro en el que los comparaba con regímenes basados en inhibidores del SRA (IECA y ARA). De esta investigación se encontró que el riesgo de eventos cardiovasculares disminuyó significativamente, particularmente para el EVC se obtuvo un OR de 0,84 (IC 95%: 0,79 – 0,9) en el grupo de pacientes tratados con amlodipino (22).

Chan et al. (Taiwán, 2016), compararon el costo-efectividad del amlodipino respecto al valsartán en la prevención de EVC e infarto de miocardio en pacientes hipertensos de Taiwán. Con esta finalidad, desarrollaron un modelo de Markow para comparar 5 años de costos y Años de Vida Ajustados por Calidad (AVAC) de amlodipino y valsartán (iniciando en 2011). De este análisis, resultó que el amlodipino tuvo una ganancia neta de 58 AVAC contra valsartán por 10 000 pacientes por los 5 años, así como un menor costo. Asimismo, observaron que en este periodo el amlodipino previno 71 eventos cardiovasculares adicionales (324 contra 413) y entre estos 39 EVC no fatales adicionales (189 contra 228) y 2 EVC fatales adicionales (15 contra 17) (23).

Sukrong (Tailandia, 2019), realizó un estudio de casos y controles en el que estudió el efecto del uso de amlodipino en la ocurrencia de EVC en pacientes con diagnóstico de HTA tratados en el hospital Srithep (Phetchaboon). Para este estudio se tomaron datos de las historias clínicas de 121 casos de pacientes hipertensos con EVC y 484 pacientes hipertensos sin EVC durante julio a diciembre del 2018. Este estudio mostró que, en los pacientes hipertensos, la tasa de EVC / no EVC es de 1:4 y que el tratamiento antihipertensivo con

amlodipino estuvo asociado a una disminución en la probabilidad de EVC en un 81% (OR: 0,19; IC: 0,039-0,917: $p=0,039$) (24).

Kalar et al. (Suecia, 2021), realizaron un estudio de cohortes en el que se buscó calcular el riesgo de muerte y EVCi en pacientes con demencia tratados con bloqueadores de canales de calcio. En este estudio se incluyeron 18 906 pacientes hipertensos con demencia del Registro de Demencia Sueco (SveDem), 2008 - 2014. Se encontró que el amlodipino estuvo asociado un menor riesgo de EVC en pacientes con demencia por Alzheimer en comparación con otros bloqueadores de canales de calcio (HR: 0,63; IC: 0,44–0,89; $p < 0,05$) (25).

Iyengar et al. (India, 2021), realizaron una revisión sistemática con el objetivo de evaluar el efecto del amlodipino en el EVC e infarto de miocardio en pacientes hipertensos. Se eligieron para análisis 13 estudios (12 ensayos clínicos aleatorizados y 1 estudio de cohortes doble ciego) que incluían pacientes que sufrieron de infarto de miocardio o EVC y que estuvieron en tratamiento con amlodipino. Como resultado de esta investigación se obtuvo que el amlodipino tiene un efecto significativo en reducir el riesgo de EVC e infarto de miocardio en pacientes con HTA, con un hazard ratio menor de 1 (IC: 0,69 – 1,04) para EVC (26).

Zhu et al. (China, 2022), elaboraron una revisión sistemática en la que buscaron determinar si el uso de bloqueadores de canales de calcio como terapia de primera línea para la HTA tiene efectos diferentes a otros fármacos antihipertensivos en la reducción de eventos cardiovasculares mayores. Se incluyeron 23 estudios con un total de 153 849 participantes y se encontró que la incidencia de EVC fue menor en los pacientes tratados con amlodipino en

comparación a los tratados con ARAs (5 ensayos clínicos con 23 265 participantes: RR 0,85; IC 95%: 0,74 - 0,98) (27).

En base a lo anteriormente expuesto y teniendo en cuenta que el evento vascular cerebral isquémico es una complicación frecuente en los pacientes con HTA y está asociada a una alta mortalidad, resulta importante investigar sobre el efecto protector del amlodipino en el esquema de tratamiento para la HTA, comprobar la existencia de dicha asociación en la población de nuestro país con sus características particulares y dilucidar la fuerza de dicha asociación, lo que generará nueva evidencia para desarrollar estrategias de prevención primaria para esta patología y de esta manera poder contribuir a la reducción de la morbimortalidad de nuestros pacientes hipertensos.

1.1. Enunciado del problema

¿Es el amlodipino un factor protector para EVCi en pacientes con HTA atendidos en el Hospital Víctor Lazarte Echegaray durante el periodo 2016 – 2020?

1.2. Hipótesis

Hipótesis alternativa (Ha):

El amlodipino es un factor protector para EVCi en pacientes con HTA atendidos en el Hospital Víctor Lazarte Echegaray durante el periodo 2016 – 2020.

Hipótesis nula (H0):

El amlodipino no es un factor protector para EVCi en pacientes con HTA atendidos en el Hospital Víctor Lazarte Echegaray durante el periodo 2016 – 2020.

1.3. Objetivos

Objetivo General:

- Determinar si el amlodipino es un factor protector para el EVCi en pacientes con HTA.

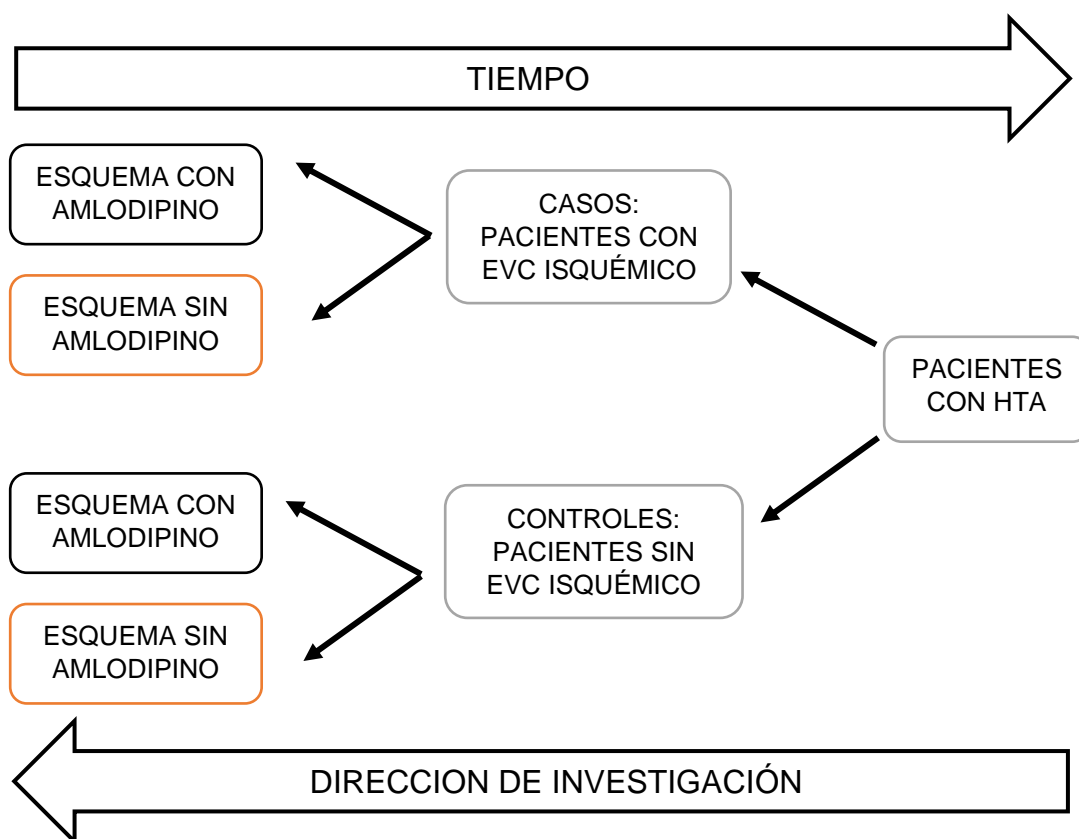
Objetivos Específicos:

- Establecer la frecuencia de amlodipino en el esquema de tratamiento para la HTA en pacientes con EVCi.
- Establecer la frecuencia de amlodipino en el esquema de tratamiento para la HTA en pacientes sin EVCi.
- Comparar la frecuencia de amlodipino en los esquemas de tratamiento para la HTA de pacientes con y sin EVCi.
- Evaluar el efecto protector del amlodipino en el tratamiento para la HTA en pacientes con EVCi según la presencia de diabetes mellitus, dislipidemia, tabaquismo y antecedentes de cardiopatía isquémica.

II. MATERIAL Y MÉTODO

2.1. Diseño de investigación

- Tipo de estudio: Observacional, analítico, retrospectivo
- Diseño específico: Casos y controles



2.2. Población y muestra de estudio

Población Diana: Pacientes con diagnóstico de HTA en tratamiento.

Población Estudio: Pacientes con diagnóstico de HTA en tratamiento del HVLE.

Población accesible: Pacientes con diagnóstico de HTA en tratamiento del HVLE del 2016 al 2020 que cumplan con los criterios de inclusión y exclusión.

Criterios de Selección:

Criterios de **inclusión** para **casos**:

- Pacientes de 60 a 85 años con HTA que hayan sido diagnosticados con EVCi por primera vez durante el periodo 2016-2020 del HVLE. Los pacientes deberán haber estado en tratamiento antihipertensivo con esquema que incluya o no amlodipino durante los 6 meses o más previos al evento.

Criterios de **inclusión** para **controles**:

- Pacientes con HTA sin historia previa de EVCi del HVLE, de 60 a 85 años al momento de selección. Los pacientes deberán haber estado en tratamiento con esquema antihipertensivo que incluya o no amlodipino durante 6 meses o más.

Criterios de **exclusión**:

- Pacientes con diagnóstico de EVC previo, sea isquémico o hemorrágico.
- Pacientes con diagnóstico de EVC como consecuencia de una cirugía o procedimiento.
- Pacientes con EVC isquémico causado por vasculopatías no ateroscleróticas (disección arterial, displasia fibromuscular, vasculitis, enfermedad de Moyamoya), estado de hipercoagulabilidad y desórdenes hematológicos (28,29).
- Pacientes con diagnóstico de arritmia cardiaca.

2.3. Muestra y Muestreo

Tipo de muestreo: muestreo probabilístico para la selección de controles

(números aleatorios)

Unidad de análisis: Paciente de 60 a 85 años con HTA durante el periodo 2016-2020 atendido en el HVLE que cumplió con los criterios de selección.

Unidad de muestreo: Historia clínica de paciente de 60 a 85 años con HTA durante el periodo 2016-2020 atendido en el HVLE que cumplió con los criterios de selección.

Tamaño muestral:

Fórmula: (30)

$$n_1 = \frac{\left(z_{1-\alpha/2} \sqrt{(1+\varphi)\underline{p}(1-\underline{p})} + z_{1-\beta} \sqrt{\varphi P_1(1-P_1)P_2(1-P_2)} \right)^2}{\varphi(P_1-P_2)^2}; n_2 = \varphi n_1$$

Donde:

φ es el número de controles por caso,

P_1 es la proporción de casos expuestos,

P_2 es la proporción de controles expuestos,

$\underline{p} = \frac{P_1 + \varphi P_2}{1 + \varphi}$ es el promedio ponderado

$z_{1-\alpha/2} = 1,96 =$ Coeficiente de confiabilidad del 95 %

$z_{1-\beta} = 0,8416 =$ Coeficiente asociado a una potencia de la prueba del 80 %

Cálculo de la muestra: Uso de Epidat 4.2 (24).

Datos:

Proporción de casos expuestos: 50,000%

Proporción de controles expuestos: 64,226%

Odds ratio a detectar:	0,557
Número de controles por caso:	4
Nivel de confianza:	95,0%

Resultados:

Potencia (%)	Tamaño de la muestra*		
	Casos	Controles	Total
80,0	117	468	585

Se requirieron 117 pacientes con EVCi y 468 pacientes sin EVCi, en total 585 pacientes con hipertensión arterial.

2.4. Operacionalización de variables

Independiente: Amlodipino

Dependiente: Evento vascular cerebral isquémico

Variable	Tipo	Escala de medición	Técnica e instrumento	Forma de registro
Variable de Exposición:				
Amlodipino	Cualitativa Dicotómica	Nominal	Registro previo en la historia clínica	0: no 1: si
Variable de Respuesta:				
EVC isquémico	Cualitativa Dicotómica	Nominal	Registro previo en la historia clínica	0: no 1: si
Variables Intervinientes:				
Sexo	Cualitativa	Nominal	Registro previo en la	0: mujer 1: varón

Diabetes mellitus tipo 2	Cualitativa Dicotómica	Nominal	historia clínica Registro previo en la historia clínica	0: no 1: si
Dislipidemia	Cualitativa Dicotómica	Nominal	Registro previo en la historia clínica	0: no 1: si
Tabaquismo	Cualitativa	Ordinal	Registro previo en la historia clínica	0: no 1: si
Antecedente de cardiopatía isquémica	Cualitativa Dicotómica	Nominal	Registro previo en la historia clínica	0: no 1: si

Definiciones operacionales y conceptuales

- **Amlodipino:**

Se define como un fármaco bloqueador de canales de calcio del grupo de las dihidropiridinas de acción larga (15). Este dato fue tomado de la historia clínica del paciente referido a la presencia del fármaco amlodipino dentro del esquema de tratamiento para la hipertensión arterial por 6 meses o más, verificando la indicación médica y la dispensa por la farmacia del HVLE.

- **EVC isquémico:**

Se define como la presencia de signos clínicos de alteración cerebral en rápido desarrollo que dura más de 24 horas y/o evidencia de imágenes cerebrales de infarto cerebral, sin causa aparente no vascular (3). Dicho diagnóstico que fue tomado de la historia clínica referenciado por médico tratante.

- **Sexo:**

Masculino o femenino. Este dato fue tomado de la historia clínica del paciente.

- Diabetes mellitus tipo 2:

Enfermedad debida a una pérdida no autoinmune y progresiva de una adecuada secreción insulínica por las células β , frecuentemente en el contexto de resistencia a la insulina y síndrome metabólico. Este diagnóstico que fue tomado de la historia clínica referenciado por médico tratante, realizado con el hallazgo de un nivel de A1C del 6,5 % o mayor en dos pruebas individuales, nivel de azúcar en sangre al azar de 200 mg/dl o nivel de azúcar en sangre en ayunas de 126 mg/dl o más en dos pruebas individuales (31).

- Dislipidemia:

Son un conjunto de enfermedades asintomáticas causadas por concentraciones anormales de las lipoproteínas sanguíneas (32). Este diagnóstico que fue tomado de la historia clínica referenciado por médico tratante, se basa en el hallazgo de un valor de triglicéridos mayor o igual a 150 mg/dL, colesterol total mayor o igual a 200 mg/dL y/o LDL mayor a 100 mg/dL en pacientes de alto riesgo cardiovascular y mayor a 130 mg/dL en pacientes con riesgo cardiovascular moderado (33, 34).

- Tabaquismo:

Se define como el consumo crónico de tabaco. Se considera tabaquismo si en la historia clínica del paciente se consigna algún antecedente de que ha fumado.

- Antecedente de cardiopatía isquémica:

Se define como un trastorno en donde parte del miocardio recibe una cantidad insuficiente de sangre y oxígeno; específicamente cuando hay un desequilibrio entre el aporte de oxígeno y la necesidad de éste por dicha capa muscular (35). Este dato fue tomado de la historia clínica del paciente definido como diagnóstico posible, probable o definitivo de angina, claudicación o historia de infarto de miocardio, ataque isquémico transitorio (TIA), angioplastía coronaria y cirugía de by-pass coronario.

2.5. Técnicas e instrumentos de investigación

Ingresaron al estudio los pacientes con diagnóstico de hipertensión arterial en tratamiento del HVLE del 2016 al 2020 que cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión.

Se solicitaron los permisos pertinentes en el HVLE para obtener acceso al Archivo Central de Historias Clínicas donde se realizó la recolección de datos de los pacientes del grupo de estudio, los cuales fueron seleccionados a través de un muestreo probabilístico por números aleatorios para los controles y muestreo no probabilístico consecutivo para los casos.

Se recogieron los datos necesarios para el estudio y fueron registrados en la hoja de recolección de datos (Anexo N° 1) digitalmente hasta completar la muestra prevista previamente.

Para identificar al grupo de casos y de controles se tomó en cuenta la ocurrencia de un EVCi en pacientes con HTA en tratamiento en función de las definiciones operacionales previamente planteadas.

Se procesaron los datos recabados en las hojas de recolección de datos

y se elaboró una la base de datos a la que ingresaron de manera consecutiva los pacientes correspondientes a los 2 grupos de estudio con la finalidad de realizar el análisis estadístico para el que se realizó el emparejamiento de 1 caso con 4 controles.

2.6. Procesamiento y análisis de datos

El registro de los datos que fueron consignados en las fichas de recolección de datos se procesó en el paquete estadístico IBM SPSS Statistics 26.

Estadística descriptiva

Los resultados se presentaron usando medias y desviaciones estándar para las variables cuantitativas y/o medianas y rango intercuartílico (RIC), para las variables cualitativas se usaron frecuencias y porcentajes (Tablas cruzadas) (30).

Estadística analítica

Para evaluar los resultados se usó el análisis bivariado y multivariado mediante regresión logística múltiple determinando el odds ratio (OR) con su respectivo intervalo de confianza del 95% y la prueba Chi Cuadrado de Pearson para su asociación.

Estadígrafo:

El estadígrafo empleado fue el Odds Ratio (OR), considerando que, si el valor es menor de 1, la presencia de amlodipino en el esquema de tratamiento para la HTA es un factor protector para EVCi. Además, se calculó el OR de cada una de las variables intervinientes y con aquellas que resultaron significativas se procedió a realizar el análisis multivariado.

Las asociaciones se consideran significativas si la posibilidad de equivocarse es menor al 5% ($p < 0,05$). Los resultados se presentarán en tablas de 2x2 con sus respectivos OR y sus intervalos de confianza al 95%.

2.7. Aspectos éticos

Este estudio se realizó siguiendo los principios éticos enunciados en la declaración de Helsinki de la "World Medical Association". En función de esto, la finalidad primaria de esta investigación fue la de generar nuevo conocimiento, siempre salvaguardando los derechos e intereses de los sujetos participantes.

Del mismo modo, se exponen los resultados obtenidos sin incurrir en adulteración o plagio independientemente de si son negativos o no concluyentes y se declara no presentar ningún conflicto de interés para la realización del presente estudio.

Dada la naturaleza observacional y retrospectiva del presente estudio, no se requirió solicitar consentimiento informado a los pacientes sujetos de estudio, puesto que se hizo uso de sus historias clínicas siguiendo el principio de garantía de la confidencialidad de la información personal de los palpantes, asumiendo los investigadores la responsabilidad por la protección de esta (36).

Asimismo, se obtuvo la aprobación de la Facultad de Medicina Humana de la UPAO (Anexo N° 2), del comité de bioética de la UPAO (Anexo N° 3) y del comité de investigación de la red asistencial La Libertad - ESSALUD (Anexo N° 4) para la ejecución del presente estudio.

III. RESULTADOS

Para la presente investigación se tomaron datos de las historias clínicas de pacientes con diagnóstico de hipertensión arterial atendidos en el Hospital Víctor Lazarte Echegaray durante el período 2016 - 2020, de los cuales distribuyeron 117 al grupo de casos (con EVCi) y 468 al grupo de controles (sin EVCi) que cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión.

De los datos obtenidos se obtuvo que del total de pacientes con EVCi, el 17,9% (n=21) tuvieron amlodipino dentro de su esquema de tratamiento para la hipertensión arterial mientras que el 82,2% (n=96) no lo tuvieron. Por otra parte, del total de pacientes sin EVCi, el 14,5% (n=68) tomaron amlodipino y el 85,5% (n=400) no lo hicieron. El Odds Ratio (OR) obtenido del análisis entre presencia de amlodipino versus ausencia de amlodipino con el EVCi fue de 1,29 (IC 95% 0,75 - 2,20; p=0,357). (TABLA N° 1)

La mediana de edad en el grupo de pacientes hipertensos que presentaron diagnóstico de EVCi fue mayor a la de los que no lo presentaron (76 vs 73 años) con un rango intercuartílico de 11 y valor p=0,021. Asimismo, en el grupo de pacientes con EVCi hubo un mayor porcentaje de hombres respecto a las mujeres (64,1% vs 35,9%), a diferencia del grupo sin EVCi, donde el porcentaje de mujeres fue ligeramente mayor (52,1% vs 47,9%), con un valor p=0,002.

En cuanto a las comorbilidades estudiadas, tanto el diagnóstico previo de diabetes mellitus tipo 2 como de dislipidemia se encontraron con mayor frecuencia en el grupo de pacientes sin EVCi respecto a los casos EVCi (30,3% vs 29,1%; p=0,787 y 22,0% vs 17,1%; p=0,243 respectivamente).

Respecto a los antecedentes personales estudiados, el antecedente de

tabaquismo se registró con mayor frecuencia en los pacientes sin EVCi respecto a los pacientes con EVCi (3,6% vs 1,7%; $p=0.294$). Mientras que el antecedente de cardiopatía isquémica se presentó con mayor frecuencia en los pacientes sin EVCi respecto a los casos EVCi (31,0% vs 9,4%), con un OR 0,23 (IC 95%: 0,12-0,44; $p < 0,001$). (TABLA N° 2)

En el análisis multivariado, se construyó un modelo de regresión logística múltiple que al evaluar la asociación entre la presencia del amlodipino en el tratamiento para la HTA y el riesgo de EVCi según la presencia de diabetes mellitus, dislipidemia, tabaquismo y antecedentes de cardiopatía isquémica se obtuvo un OR de 1,145 (IC 95%: 0,657- 1,995; $p=0,632$). Asimismo, se encontró que sólo 2 variables intervinientes mostraron asociación estadística significativa con el EVCi, el sexo masculino con un OR de 2.201 (IC 95%: 1,429 – 3,390; $p=0,000$) y el antecedente de cardiopatía isquémica con un OR de 0,218 (IC 95%: 0,113 – 0,423; $p=0,000$). (TABLA N° 3)

TABLA N° 1

Amlodipino como factor protector para evento vascular cerebral isquémico en pacientes con hipertensión arterial.

Amlodipino	EVC isquémico				Valor p	OR
	Si		No			
	Frecuencia	%	Frecuencia	%		
Si	21	17,9%	68	14,5%	0,357	1,29
No	96	82,1%	400	85,5%		(0,75 - 2,20)
Total	117	100,0%	468	100,0%		

Fuente: ficha de recolección de datos

TABLA N° 2

Factores asociados a EVC isquémico en pacientes con hipertensión arterial

Variables intervenientes	EVC isquémico				Valor p	OR (IC 95%)	
	Si = 117		No = 468				
Edad	76 (11)		73 (11)		0,021	No es posible	
Sexo	Masculino	75	64,1%	224	47,9%	0,002	1,94 (1,28-2,6) Ref.
	Femenino	42	35,9%	244	52,1%		
Diabetes Mellitus tipo 2	Si	34	29,1%	142	30,3%	0,787	0,94 (0,60-1,47) Ref.
	No	83	70,9%	326	69,7%		
Dislipidemia	Si	20	17,1%	103	22,0%	0,243	0,73 (0,43-1,24) Ref.
	No	97	82,9%	365	78,0%		
Tabaquismo	Si	2	1,7%	17	3,6%	0,294	0,46 (0,11-2,03) Ref.
	No	115	98,3%	451	96,4%		
Antecedente de cardiopatía isquémica	Si	11	9,4%	145	31,0%	< 0,001	0,23 (0,12-0,44) Ref.
	No	106	90,6%	323	69,0%		

Edad: mediana (RIC)

Fuente: ficha de recolección de datos

TABLA N° 3

Análisis multivariado del efecto protector del amlodipino en pacientes con EVC isquémico con hipertensión arterial

Variables	B	Error estándar	Wald	gl	Valor p	OR	95% C.I. para OR	
							Inf.	Sup.
Amlodipino	0,136	0,283	0,229	1	0,632	1,145	0,657	1,995
Sexo masculino	0,789	0,220	12,824	1	0,000	2,201	1,429	3,390
Diabetes Mellitus tipo 2	-0,108	0,235	0,211	1	0,646	0,898	0,567	1,422
Dislipidemia	-0,161	0,280	0,330	1	0,566	0,851	0,491	1,475
Tabaquismo	-0,874	0,777	1,265	1	0,261	0,417	0,091	1,914
Cardiopatía isquémica	-1,522	0,338	20,324	1	0,000	0,218	0,113	0,423
Constante	-1,481	0,198	56,121	1	0,000	0,227		

Fuente: ficha de recolección de datos

IV. DISCUSIÓN

Se estudiaron un total de 585 pacientes divididos en 117 casos y 468 controles que fueron atendidos en el HVLE entre 2016 y 2020 con el objetivo de determinar si el amlodipino es un factor protector para el EVCi en pacientes con HTA. Los resultados demuestran que el amlodipino no es un factor protector para EVCi en pacientes con HTA y los factores relacionados con EVCi fueron el sexo y el antecedente de cardiopatía isquémica.

Con respecto a la asociación entre el amlodipino y el riesgo de EVCi, en este estudio no se encontró asociación estadísticamente significativa entre la presencia del amlodipino en el esquema de tratamiento para la HTA y el riesgo de EVCi. Diversos estudios tampoco encontraron asociación entre ambas variables, siendo atribuidos estos resultados a distintos factores. El ensayo clínico realizado por Julius et al. (37) en 15 245 pacientes de 50 años o más, con o sin tratamiento para la HTA y alto riesgo cardiovascular comparó la capacidad del valsartán y el amlodipino para reducir la mortalidad por eventos vasculares, encontrando una incidencia menor de EVC en el grupo con amlodipino pero sin significancia estadística (HR: 1,15; IC: 0,98 – 1,35; p=0,08), atribuyendo este resultado a que el riesgo de EVC parece estar más relacionado a las diferencias entre los valores de presión arterial entre ambos grupos o a la intensidad de la terapia. El estudio NAGOYA realizado por Muramatsu et al. (38) en 1150 pacientes hipertensos con diabetes mellitus tipo 2 o intolerancia a la glucosa a quienes se asignó tratamientos hipertensivos basados en valsartán o amlodipino mostró que no hubo diferencia significativa en el riesgo de EVCi entre ambos grupos (HR: 0,90; IC: 0,38–2,12; p=0,81), resultado que concuerda con estudios previos realizados en diabéticos. El metaanálisis realizado por Iyengar et al. (39)

en 13 estudios encontró que el grupo de pacientes tratados con amlodipino tenía un menor riesgo de EVC en comparación a aquellos tratados con otros medicamentos, diferencia que no fue estadísticamente significativa (HR: 0,87; IC 95%: 0,73 – 1,05), los autores consideran que la exclusión de estudios de pequeña escala, así como la inclusión de artículos únicamente en inglés y la diferencia en el tiempo de seguimiento de los pacientes pudieron sesgar su estudio.

Por otra parte, este estudio demostró que los varones tienen 2,2 veces mayor riesgo de EVCi que las mujeres. Esto concuerda con lo encontrado por Schaefer et al. (40), que en un estudio prospectivo que analizó la incidencia de EVCi en Alemania durante un periodo de 10 años y mostró que la tendencia en la incidencia global de EVCi difiere entre pacientes varones y mujeres. La incidencia de EVCi aumentó de forma continua en pacientes varones (+3,8%), mientras que disminuyó en pacientes femeninas (-5,6%). Luego de ajustar por edad, la incidencia de EVCi fue mayor en pacientes varones respecto a las mujeres con un OR de 1,40 en el 2010 (IC 95%: 1,35–1,44; $p < 0,001$) y 1,48 en el 2019 (IC 95%: 1,43–1,53; $p < 0,001$). También es útil tener en cuenta las características propias de cada sexo, como muestra la revisión sistemática realizada por Poorthuis et al. (41) incluyendo 78 estudios (70 longitudinales y 8 de casos y controles) mostró que ciertas características de los pacientes masculinos como los bajos niveles de testosterona inducidos por la terapia de privación de andrógenos aumentan el riesgo de EVCi (RR: 1,19; IC 95%: 1,05 - 1,34) y la disfunción eréctil actúa como predisponente para cualquier tipo de EVC (RR: 1,35; IC 95%: 1,18 -1,53).

El presente estudio también analizó la relación entre la diabetes mellitus y el

EVCi, resultando un OR de 0,898 ($p=0,646$). El medicamento de elección para el tratamiento de la diabetes mellitus es la metformina. Según la revisión realizada por Arbeláez-Quintero et al. (42) la metformina puede reducir la incidencia de eventos isquémicos en pacientes con diabetes mellitus. Se ha descrito la activación del AMPK como uno de los posibles mecanismos por los que la metformina tendría un efecto neuroprotector. El estudio realizado por Cheng et al. (43) en 14 856 pacientes diabéticos mostró que luego de 4 años de seguimiento, el grupo de pacientes con terapia con metformina tenían un riesgo significativamente menor de EVC en comparación a los que no usaban dicho medicamento (HR: 0,46, IC 95%: 0,424 – 0,518; $p<0,001$). El factor protector para EVC que representa el tratamiento con metformina en los pacientes diabéticos sujetos de este estudio justifica la mayor frecuencia de diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 en el grupo de pacientes sin EVCi respecto a los casos EVCi.

Otra característica clínica estudiada como factor predisponente para EVCi fue la dislipidemia, obteniéndose un OR de 0,851 ($p=0,566$). El tratamiento de primera línea son las estatinas; esta conducta terapéutica fue observada en los pacientes sujetos de estudio que fueron previamente diagnosticados con dislipidemia (44). El metaanálisis realizado por Castilla-Guerra et al. (45) mostró que cada 1 mmol/L (39 mg/dL) que se reduzca el colesterol-LDL equivale a una reducción de 21,1% en el riesgo relativo de EVCi, por lo que se recomienda el uso de estatinas para la prevención primaria de EVCi en pacientes con alto riesgo cardiovascular. Lo anteriormente mencionado explica la mayor frecuencia de pacientes con diagnóstico previo de dislipidemia en el grupo de pacientes sin EVCi que se encontró en el presente estudio.

La Guía de Práctica Clínica de Síndrome Coronario Agudo (SCA) de ESSALUD recomienda que como parte de la intervención farmacológica temprana en pacientes con SCA, todos los pacientes deben mantenerse en terapia con aspirina y estatinas a largo plazo (fuerte a favor); esta conducta terapéutica fue ampliamente observada en los pacientes que tuvieron el antecedente de cardiopatía isquémica sujetos de este estudio (46). Es así que al relacionar el antecedente de cardiopatía isquémica con el riesgo de EVCi se obtuvo un OR de 0,218 (IC 95%: 0,113 – 0,423; $p=0,000$). Diversos estudios han demostrado la efectividad de la aspirina para prevención del EVC isquémico, tal como fue evidenciado por Hong Lei et al. (47) en su metaanálisis de 7 estudios acerca de la eficacia de la aspirina en la prevención primaria del EVCi donde resultó en un OR de 0,83 (IC 95%: 0,74–0,93), lo que indica una reducción significativa en la incidencia de EVCi en los pacientes que tomaban aspirina respecto a los que no. El factor protector para EVCi evidenciado en la terapia con aspirina a largo plazo, adicionado al uso de estatinas, explica lo encontrado en el presente estudio, donde los pacientes que tuvieron un antecedente de diagnóstico y tratamiento por cardiopatía isquémica presentaron un menor riesgo de EVCi.

En esta investigación se han identificado diversas limitaciones. El acceso a los archivos de las historias clínicas de los pacientes fallecidos fue limitado por las restricciones impuestas por la pandemia de COVID-19. La presencia de historia clínicas con datos incompletos condujo a un sesgo en la selección de pacientes sujetos de estudio. Del mismo modo, el número reducido de pacientes con EVCi impidió hacer un muestreo probabilístico para los casos, por lo cual ingresaron al estudio todos los casos diagnosticados en el intervalo de tiempo y al ser un estudio retrospectivo, no fue posible verificar la exactitud y veracidad de los datos consignados en la historia clínica.

V. CONCLUSIONES

- El amlodipino no es un factor protector para EVCi en pacientes con HTA.
- La frecuencia de amlodipino en el esquema de tratamiento para la HTA en pacientes con EVCi fue de 17.9% y de 14.5% en los pacientes sin EVCi.
- Los factores asociados a EVCi fueron el sexo masculino y el antecedente de cardiopatía isquémica.

VI. RECOMENDACIONES

- Se recomienda realizar un ensayo clínico aleatorizado sobre este tema con una muestra de un tamaño mayor a fin de lograr una mayor validez externa en los resultados obtenidos.
- Recalcar al personal de salud la importancia del llenado de la historia clínica a fin de facilitar la toma de datos para futuros trabajos de investigación.
- Investigar sobre el posible efecto protector para EVCi de otros medicamentos antihipertensivos.

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2018;392(10159):1736-88. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32203-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32203-7)
2. Guillén-López OB, Casas Castañeda JA, Guillén-López OB, Casas Castañeda JA. Mortalidad en el Perú. Cambios entre los años 2010 y 2018. *Revista Medica Herediana*. 2022;33(3):221-4. DOI: <http://dx.doi.org/10.20453/rmh.v33i3.4344>
3. Salcedo ADR, Saab NGJ, Rojas JAP. Escala de Siriraj vs escala modificada en el diagnóstico de enfermedad vascular cerebral. *Med Int Mex* [Internet]. 2010 [citado 7 de mayo de 2023];26(6). Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/medintmex/mim-2010/mim106c.pdf>
4. Murphy SJX, Werring DJ. Stroke: causes and clinical features. *Medicine (Abingdon)*. 2020;48(9):561-6. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.mpmed.2020.06.002>
5. GBD 2019 Stroke Collaborators. Global, regional, and national burden of stroke and its risk factors, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Neurol*. 2021;20(10):795-820. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(21\)00252-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(21)00252-0)
6. Stroke: Etiology, classification, and epidemiology - UpToDate [Internet]. [citado 7 de mayo de 2023]. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/stroke-etiology-classification-and-epidemiology>

7. Ruiz-Mejía AF, Pérez-Romero GE, Ángel-Macías MA. Ataque cerebrovascular isquémico: fisiopatología desde el sistema biomédico y su equivalente en la medicina tradicional china. Revista de la Facultad de Medicina. 2017;65(1):137-44. DOI: <https://doi.org/10.15446/revfacmed.v65n1.57508>
8. Caprio FZ, Sorond FA. Cerebrovascular Disease: Primary and Secondary Stroke Prevention. Medical Clinics of North America. 2019;103(2):295-308. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2018.10.001>
9. Zarranz Imirizaldu. Neurología. 6°. Barcelona, España: ELSEVIER; 2018. 864 p.
10. Guzik A, Bushnell C. Stroke Epidemiology and Risk Factor Management. CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology. 2017;23(1):15. DOI: <https://doi.org/10.1212/CON.0000000000000416>
11. Ferreira JP, Girerd N, Gregson J, Latar I, Sharma A, Pfeffer MA, et al. Stroke Risk in Patients With Reduced Ejection Fraction After Myocardial Infarction Without Atrial Fibrillation. Journal of the American College of Cardiology. 2018;71(7):727-35. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.12.011>
12. Kleindorfer DO, Towfighi A, Chaturvedi S, Cockroft KM, Gutierrez J, Lombardi-Hill D, et al. 2021 Guideline for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke and Transient Ischemic Attack: A Guideline From the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke. 2021;52(7):e364-467. DOI: <https://doi.org/10.1161/STR.0000000000000375>
13. Fang Q, Tian M, Wang F, Zhang Z, Du T, Wang W, et al. Amlodipine induces vasodilation via Akt2/Sp1-activated miR-21 in smooth muscle cells. Br J Pharmacol. 2019;176(13):2306-20. DOI: <https://doi.org/10.1111/bph.14679>

14. Guía ESC/ESH 2018 sobre el diagnóstico y tratamiento de la hipertensión arterial. Rev Esp Cardiol. 2019;72(2):160.e1-160.e78. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.recesp.2018.12.005>
15. Lozano Jiménez YY, Sánchez Mora RM. Canales de calcio como blanco de interés farmacológico. nova. 2020;18(34):57-76. DOI: <https://doi.org/10.22490/24629448.3926>
16. Balligand Jean-Luc, Godfraind Theophile. Amlodipine and Stroke Prevention. Hypertension. 2007;50(4):e71-e71. DOI: <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.096610>
17. Berkels R, Taubert D, Bartels H, Breitenbach T, Klaus W, Roesen R. Amlodipine Increases Endothelial Nitric Oxide by Dual Mechanisms. PHA. 2004;70(1):39-45. DOI: <https://doi.org/10.1159/000074241>
18. Research Group TAO and C for the AC. Major Outcomes in High-Risk 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(23):2981-97. DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.288.23.2981>
19. Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR, Wedel H, Beevers DG, Caulfield M, et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. Lancet. 2005;366(9489):895-906. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)67185-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)67185-1)
20. Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, Dahlöf B, Pitt B, Shi V, et al. Benazepril plus Amlodipine or Hydrochlorothiazide for Hypertension in High-Risk

Patients. N Engl J Med. 2008;359(23):2417-28. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0806182>

21. Rothwell PM, Howard SC, Dolan E, O'Brien E, Dobson JE, Dahlöf B, et al. Effects of β blockers and calcium-channel blockers on within-individual variability in blood pressure and risk of stroke. *The Lancet Neurology*. 2010;9(5):469-80. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(10\)70066-1](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(10)70066-1)
22. Lee S-A, Choi H-M, Park H-J, Ko S-K, Lee H-Y. Amlodipine and cardiovascular outcomes in hypertensive patients: meta-analysis comparing amlodipine-based versus other antihypertensive therapy. *Korean J Intern Med*. 2014;29(3):315-24. DOI: <https://doi.org/10.3904/kjim.2014.29.3.315>
23. Chan L, Chen C-H, Hwang J-J, Yeh S-J, Shyu K-G, Lin R-T, et al. Cost-effectiveness of amlodipine compared with valsartan in preventing stroke and myocardial infarction among hypertensive patients in Taiwan. *Int J Gen Med*. 2016;9:175-82. DOI: <https://doi.org/10.2147/IJGM.S102095>
24. Sukrong S. Utilization of Amlodipine Drug in Hypertensive Patients Reduces Stroke Outcomes at Srithep Hospital, Petchabun Province. *Journal of The Department of Medical Services [Internet]*. 2019 [citado 7 de mayo de 2023];44(1). Disponible en: <https://he02.tci-thaijo.org/index.php/JDMS/article/view/247042>
25. Kalar I, Xu H, Secnik J, Schwertner E, Kramberger MG, Winblad B, et al. Calcium channel blockers, survival and ischaemic stroke in patients with dementia: a Swedish registry study. *Journal of Internal Medicine*. 2021;289(4):508-22. DOI: <https://doi.org/10.1111/joim.13170>
26. Iyengar SS, Mohan JC, Ray S, Rao MS, Khan MY, Patted URH, et al. Effect of Amlodipine in Stroke and Myocardial infarction: A Systematic Review and

- Meta-analysis. *Cardiol Ther.* 2021;10(2):429-44. DOI:
<https://doi.org/10.1007/s40119-021-00239-1>
27. Zhu J, Chen N, Zhou M, Guo J, Zhu C, Zhou J, et al. Calcium channel blockers versus other classes of drugs for hypertension. *Cochrane Database Syst Rev.* 2022;2022(1):CD003654. DOI:
<https://doi.org/10.1002/14651858.CD003654.pub6>
28. Adams H P, Bendixen B H, Kappelle L J, Biller J, Love B B, Gordon D L, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. *Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. Stroke.* 1993;24(1):35-41. DOI:
<https://doi.org/10.1161/01.STR.24.1.35>
29. Pathophysiology of ischemic stroke - UpToDate [Internet]. [citado 7 de mayo de 2023]. Disponible en:
<https://www.uptodate.com/contents/pathophysiology-of-ischemic-stroke/>
30. Connor RJ. Sample Size for Testing Differences in Proportions for the Paired-Sample Design. *Biometrics.* 1987;43(1):207-11. DOI:
<https://doi.org/10.2307/2531961>
31. EISayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D, et al. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Care in Diabetes—2023. *Diabetes Care.* 2023;46(Supplement_1):S19-40. DOI:
<https://doi.org/10.2337/dc23-S002>
32. Canalizo-Miranda E, Favela-Pérez EA, Salas-Anaya JA, Gómez-Díaz R, Jara-Espino R. Diagnóstico y tratamiento de las dislipidemias. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* [Internet]. [citado 7 de mayo de 2023]. Disponible en:
<https://www.medigraphic.com/pdfs/imss/im-2013/im136t.pdf>

33. Rubio MA, Moreno C, Cabrerizo L. Guías para el tratamiento de las dislipemias en el adulto: Adult Treatment Panel III (ATP-III). *Endocrinol Nutr.* 2004;51(5):254-65. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1575-0922\(04\)74614-8](https://doi.org/10.1016/S1575-0922(04)74614-8)
34. Pedro-Botet J, Rodríguez-Padial L, Brotons C, Esteban-Salán M, García-Lerín A, Pintó X, et al. Homogeneización de los valores del perfil lipídico. *Clínica e Investigación en Arteriosclerosis.* 2018;30(1):36-48. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.arteri.2017.12.001>
35. Cardiopatía isquémica | Harrison. Principios de Medicina Interna, 21e | AccessMedicina | McGraw Hill Medical [Internet]. [citado 7 de mayo de 2023]. Disponible en: <https://accessmedicina.mhmedical.com/content.aspx?bookid=3118§ionid=268017036>
36. World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki: Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. *JAMA.* 2013;310(20):2191-4. DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.2013.281053>
37. Julius S, Kjeldsen SE, Weber M, Brunner HR, Ekman S, Hansson L, et al. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial. *The Lancet.* 2004;363(9426):2022-31. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(04\)16451-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(04)16451-9)
38. Muramatsu T, Matsushita K, Yamashita K, Kondo T, Maeda K, Shintani S, et al. Comparison Between Valsartan and Amlodipine Regarding Cardiovascular Morbidity and Mortality in Hypertensive Patients With Glucose Intolerance. *Hypertension.* 2012;59(3):580-6. DOI: <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.184226>

39. Iyengar SS, Mohan JC, Ray S, Rao MS, Khan MY, Patted URH, et al. Effect of Amlodipine in Stroke and Myocardial infarction: A Systematic Review and Meta-analysis. *Cardiol Ther.* 2021;10(2):429-44. DOI: <https://doi.org/10.1007/s40119-021-00239-1>
40. Schaefer JH, Bohmann FO, Lieschke F, Misselwitz B, Foerch C. Divergence and Convergence of Sex-Specific Time Trends in Ischemic Stroke: 10-Year Analysis of a State-Wide Registry in Germany. *J Am Heart Assoc.* 2022;11(20):e027130. DOI: <https://doi.org/10.1161/JAHA.122.027130>
41. Poorthuis MHF, Algra AM, Algra A, Kappelle LJ, Klijn CJM. Female- and Male-Specific Risk Factors for Stroke: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Neurology.* 2017;74(1):75-81. DOI: <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2016.3482>
42. Arbeláez-Quintero I, Palacios M. To Use or Not to Use Metformin in Cerebral Ischemia: A Review of the Application of Metformin in Stroke Rodents. *Stroke Res Treat.* 2017;2017:9756429. DOI: <https://doi.org/10.1155/2017/9756429>
43. Cheng YY, Leu HB, Chen TJ, Chen CL, Kuo CH, Lee SD, et al. Metformin-inclusive Therapy Reduces the Risk of Stroke in Patients with Diabetes: A 4-Year Follow-up Study. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases.* 2014;23(2):e99-105. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2013.09.001>
44. Pappan N, Rehman A. Dyslipidemia. En: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [citado 2 de mayo de 2023]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560891/>
45. Castilla-Guerra L, Fernandez-Moreno M del C, Colmenero-Camacho MA. Statins in Stroke Prevention: Present and Future. *Current Pharmaceutical*

Design.

22(30):4638-44.

DOI:

<https://doi.org/10.2174/1381612822666160510125229>

46. Instituto de evaluación de tecnologías en salud e investigación. Guía de práctica clínica de síndrome coronario agudo. [citado 01 de mayo de 2023].

Disponible en: https://ietsi.essalud.gob.pe/wp-content/uploads/2017/10/GPC_SCA_Version-extensa-y-anexos.pdf

47. Lei H, Gao Q, Liu SR, Xu J. The Benefit and Safety of Aspirin for Primary Prevention of Ischemic Stroke: A Meta-Analysis of Randomized Trials. Front Pharmacol. 2016;7:440. DOI: <https://doi.org/10.3389/fphar.2016.00440>

VIII. ANEXOS

ANEXO N° 1

FICHA DE RECOLECCION DE DATOS

Fecha: _____

1. DATOS GENERALES

1.1 Número de historia clínica: _____

1.2 Edad: _____

1.3 Sexo: Masculino () Femenino ()

2. DATOS DE LA VARIABLE EXPOSICIÓN

- Tratamiento para la HTA con amlodipino: Si () No ()

3. DATOS DE LA VARIABLE RESPUESTA

- Diagnóstico de EVC isquémico: Si () No ()

4. DATOS DE LAS VARIABLES INTERVINIENTES

- Diagnóstico de Diabetes mellitus tipo 2: Si () No ()
- Diagnóstico de Dislipidemia: Si () No ()
- Antecedente de tabaquismo: Si () No ()
- Antecedente de cardiopatía isquémica: Si () No ()

ANEXO N° 2

AUTORIZACIÓN DE PROYECTO DE INVESTIACIÓN – FACULTAD DE MEDICINA HUMANA



UPAO

Facultad de Medicina Humana
DECANATO

Trujillo, 04 de junio del 2021

RESOLUCION N° 1110-2021-FMEHU-UPAO

VISTO, el expediente organizado por Don (ña) **MANKAY LEÓN CHRISTIAN ANTONIO** alumno (a) de la Escuela Profesional de Medicina Humana, solicitando **INSCRIPCIÓN** de proyecto de tesis Titulado **"AMLODIPINO COMO FACTOR PROTECTOR PARA EVENTO VASCULAR CEREBRAL ISQUÉMICO EN PACIENTES CON HIPERTENSIÓN ARTERIAL"**, para obtener el **Título Profesional de Médico Cirujano**, y;

CONSIDERANDO:

Que, el (la) alumno (a) **MANKAY LEÓN CHRISTIAN ANTONIO** ha culminado el total de asignaturas de los 12 ciclos académicos, y de conformidad con el referido proyecto revisado y evaluado por el Comité Técnico Permanente de Investigación de la Escuela Profesional de Medicina Humana, de conformidad con el Oficio N° **0059-2021-CI-FMEHU-UPAO**;

Que, de la Evaluación efectuada se desprende que el Proyecto referido reúne las condiciones y características técnicas de un trabajo de investigación de la especialidad;

Que, de conformidad a lo establecido en la sección III – del Título Profesional de Médico Cirujano y sus equivalentes, del Reglamento de Grados y Títulos Artículo del 26 al 29, el recurrente ha optado por la realización del **Proyecto de Tesis**;

Que, habiéndose cumplido con los procedimientos académicos y administrativos reglamentariamente establecidos, por lo que el Proyecto debe ser inscrito para ingresar a la fase de desarrollo;

Estando a las consideraciones expuestas y en uso a las atribuciones conferidas a este despacho;

SE RESUELVE:

- Primero.-** **AUTORIZAR** la inscripción del Proyecto de Tesis Titulado **"AMLODIPINO COMO FACTOR PROTECTOR PARA EVENTO VASCULAR CEREBRAL ISQUÉMICO EN PACIENTES CON HIPERTENSIÓN ARTERIAL"**, presentado por el (la) alumno (a) **MANKAY LEÓN CHRISTIAN ANTONIO** en el registro de Proyectos con el **N° 3975** por reunir las características y requisitos reglamentarios declarándolo expedito para la realización del trabajo correspondiente.
- Segundo.-** **REGISTRAR** el presente Proyecto de Tesis con fecha **04.06.21** manteniendo la vigencia de registro hasta el **04.06.23**.
- Tercero.-** **NOMBRAR** como Asesor de la Tesis al profesor (a) **GUZMAN VENTURA WILMER VALDEMAR**
- Cuarto.-** **DERIVAR** al Señor Director de la Escuela Profesional de Medicina Humana para que se sirva disponer lo que corresponda, de conformidad con la normas Institucionales establecidas, a fin que el alumno cumpla las acciones que le competen.
- Quinto.-** **PONER** en conocimiento de las unidades comprometidas en el cumplimiento de lo dispuesto en la presente resolución.

REGÍSTRESE, COMUNÍQUESE Y ARCHÍVESE.



R. Ulloa Deza
Dr. Ramel Ulloa Deza

Decano de la Facultad de Medicina Humana



Elena Adela Caceres Andonaire

SECRETARÍA DE FACULTAD
DRA. ELENA ADELA CACERES ANDONAIRE
Secretaría de Facultad

c.c. Facultad de Medicina Humana
Escuela de Medicina Humana
Asesor(a)
Intermedic(a)
Expediente
Archivo

ANEXO N° 3

RESOLUCIÓN DE COMITÉ DE BIOÉTICA UPAO



UPAO

VICERRECTORADO DE INVESTIGACION
Comité de Bioética

RESOLUCIÓN COMITÉ DE BIOÉTICA N°0157-2023-UPAO

Trujillo, 24 de abril de 2023

VISTO, la solicitud de fecha 24 de abril de 2023 presentada por el (la) alumno (a) MANKAY LEÓN CHRISTIAN ANTONIO, quien solicita autorización para realización de investigación, y;

CONSIDERANDO:

Que por solicitud, el (la) alumno (a) MANKAY LEÓN CHRISTIAN ANTONIO solicita se le de conformidad a su proyecto de investigación, de conformidad con el Reglamento del Comité de Bioética en Investigación de la UPAO.

Que en virtud de la Resolución Rectoral N°3335-2016-R-UPAO de fecha 7 de julio de 2016, se aprueba el Reglamento del Comité de Bioética que se encuentra en la página web de la universidad, que tiene por objetivo su aplicación obligatoria en las investigaciones que comprometan a seres humanos y otros seres vivos dentro de estudios que son patrocinados por la UPAO y sean conducidos por algún docente o investigador de las Facultades, Escuela de Posgrado, Centros de Investigación y Establecimiento de Salud administrados por la UPAO.

Que en el presente caso, después de la evaluación del expediente presentado por el (la) alumno (a), el Comité Considera que el proyecto no contraviene las disposiciones del mencionado Reglamento de Bioética, por tal motivo es procedente su aprobación.

Estando a las razones expuestas y de conformidad con el Reglamento de Bioética de investigación;

SE RESUELVE:

PRIMERO: APROBAR el proyecto de investigación: AMLODIPINO COMO FACTOR PROTECTOR PARA EVENTO VASCULAR CEREBRAL ISQUÉMICO EN PACIENTES CON HIPERTENSIÓN ARTERIAL.

SEGUNDO: DAR cuenta al Vicerrectorado de Investigación.

REGÍSTRESE, COMUNÍQUESE Y ARCHÍVESE.

*Dr. José Guillermo González; Cabeza
Presidente del Comité de Bioética
UPAO*



ANEXO N° 4

RESOLUCIÓN DE COMITÉ DE INVESTIGACIÓN DE LA RED ASISTENCIAL LA LIBERTAD - ESSALUD



PERÚ

Ministerio
de Trabajo
y Promoción del Empleo

Seguro Social de Salud
EsSalud



"Año del fortalecimiento de la soberanía nacional"

RED ASISTENCIAL LA LIBERTAD
OFICINA DE CAPACITACION, INVESTIGACION Y DOCENCIA
COMITÉ DE INVESTIGACIÓN Y ÉTICA

PI N° 23 CIYE- O.C.I.Y D-RALL-ESSALUD-2022

CONSTANCIA N° 29

El presidente del Comité de Investigación de la Red Asistencial La Libertad – ESSALUD, ha aprobado el Proyecto de Investigación Titulado:

**" AMLODIPINO COMO FACTOR PROTECTOR PARA EVENTO
VASCULAR CEREBRAL ISQUÉMICO EN PACIENTES CON
HIPERTENSIÓN ARTERIAL "**


CHRISTIAN ANTONIO MANKAY LEÓN

Al finalizar el desarrollo de su proyecto deberá alcanzar un ejemplar del trabajo desarrollado vía virtual al email (capacitacionrall@gmail.com), según Directiva N° 04-IETSI-ESSALUD-2016, a la Oficina de Capacitación, Investigación y Docencia - GRALL, caso contrario la información del Trabajo de Investigación no será avalada por ESSALUD.

Trujillo, 06 de mayo del 2022


.....
Dr. Andrés Sánchez Reyni
PRESIDENTE
Comité de Investigación
Red Asistencial La Libertad



.....
Dr. Daniel Escerrá Koom
A.P. 800 - RALL


NIT: 9070-2022-1109



www.essalud.gob.pe

Trujillo - Trujillo
La Libertad

 **Siempre**
con el pueblo