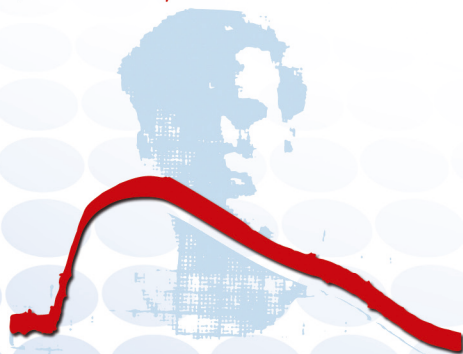


HIPERTENSIÓN

BOLETÍN OFICIAL SOCIEDAD CHILENA DE HIPERTENSION

Volumen 16, año 2009



- Analizando el estudio MRC en hipertensión "leve" a 24 años de su publicación.
- Estudio de prevención de la hipertensión TOPH II.
- Estudio TROPHY: el primer estudio clínico con fármacos para la prevención de la hipertensión.
- Estudio HOPE: Heart Outcomes Prevention Evaluation.
- Estudio RENAAL: Reduction of Endpoints in NIDDM with the Angiotensin II Antagonist Losartan.
- Estudio ALLHAT: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial.
- Estudio LIFE: The Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study.
- Estudio VALUE: The Valsartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation Trial.
- Estudio ASCOT: Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial.
- Uso de bloqueadores de receptor de aldosterona en el tratamiento de la hipertensión arterial resistente: evidencias del estudio ASCOT.
- Uso de bloqueadores de receptor de aldosterona en el tratamiento de la hipertensión arterial resistente y potencial protección del daño renal.
- Hipertensión arterial en el adulto mayor .
- Estudio HYVET: Tratamiento de la hipertensión en pacientes de 80 y más años.

VALAXAM

VALSARTAN / AMLODIPINO / SAVAL

VALAX[®]

VALSARTAN / SAVAL

*Una buena noticia para su
paciente hipertenso*

- Una semana más de tratamiento...

*con calidad **SAVAL***



www.saval.cl

Presentaciones:

Valaxam[®] 160/5
(160 mg Valsartán / 5 mg Amlodipino)

Valaxam[®] 160/10
(160 mg Valsartán / 10 mg Amlodipino)

Valax[®] 160
(160 mg Valsartán)

Valax[®] 80
(80 mg Valsartán)

BOLETÍN DE HIPERTENSIÓN

Volumen 16, año 2009

Boletín Oficial de la Sociedad Chilena de Hipertensión

Editor: Dr. Walter Passalacqua R.

CONTENIDOS:

- Analizando el estudio MRC en hipertensión “leve” a 24 años de su publicación.
- Estudio de prevención de la hipertensión TOPH II.
- Estudio TROPHY: el primer estudio clínico con fármacos para la prevención de la hipertensión.
- Estudio HOPE: Heart Outcomes Prevention Evaluation.
- Estudio RENAAL: Reduction of Endpoints in NIDDM with the Angiotensin II Antagonist Losartan.
- Estudio ALLHAT: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial.
- Estudio LIFE: The Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study.
- Estudio VALUE: The Valsartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation Trial.
- Estudio ASCOT: Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial.
- Uso de bloqueadores de receptor de aldosterona en el tratamiento de la hipertensión arterial resistente: evidencias del estudio ASCOT.
- Uso de bloqueadores de receptor de aldosterona en el tratamiento de la hipertensión arterial resistente y potencial protección del daño renal.
- Hipertensión arterial en el adulto mayor .
- Estudio HYVET: Tratamiento de la hipertensión en pacientes de 80 y más años.

Dirección: Bernarda Morin 488, Piso 3°, Providencia, Santiago, Chile

Fono-Fax: (562) 753 5560

e-mail: hipertension@smschile.cl

www.hipertension.cl

Sociedad Chilena de Hipertensión

Presidente: Dr. Rodrigo Tagle

Vice-Presidente: Dr. Luis Michea

Past-President: Dr. Hernán Borja

Secretaria: E.U. Patricia Morgado

Directores:

Dr. Walter Passalacqua

Dr. Jorge Jalil

E.U. Patricia Morgado

Tesorera: Dra. María Eugenia Sanhueza

Editor: Dr. Walter Passalacqua R.

Socios Colaboradores 2009

Laboratorios Astra Zeneca

Laboratorios Bayer

Laboratorios Boeringer Ingelheim

Laboratorios Grünenthal

Laboratorios Labomed

Laboratorios SAVAL

Laboratorios Merck SA.

Laboratorios Pfizer

Laboratorios Merck Sharp Dohme Corp.

Laboratorios Recalcine

Laboratorios Novartis

Laboratorios Nutrapharm

ANALIZANDO EL ESTUDIO MRC EN HIPERTENSIÓN “LEVE” A 24 AÑOS DE SU PUBLICACIÓN

GLORIA VALDÉS S.

Departamento de Nefrología y
Centro de Investigaciones Médicas
Escuela Medicina
Pontificia Universidad Católica

INTRODUCCIÓN

He querido analizar el estudio del MRC con los criterios que debieran emplearse para revisar críticamente todos los estudios clínicos. Me parece que estos criterios para definir la confiabilidad son especialmente relevantes en tiempos en que la evidencia acumulada se incorpora a las decisiones médicas tanto individuales como grupales. Para esto he incorporado las preguntas que debemos contestarnos frente a los estudios clínicos.

¿Cuál era la información disponible?

Para analizar este estudio pionero ⁽¹⁾ en una época en que disponemos de una amplia gama de antihipertensivos, es importante situarlo en los primeros años de la década de los setenta. Se diseñó cuando sólo se conocían los efectos del tratamiento hipotensor en hombres con presiones diastólicas sobre 115 mm Hg ⁽²⁾, en sobrevivientes de AVE ⁽³⁾, y cuando existían sólo sugerencias de que hombres con diastólicas entre 90 y 114 pudieran beneficiarse del descenso tensional ⁽⁴⁾. Por esta razón el estudio incluyó un grupo placebo que equivale a la suma de ambos grupos de tratamiento; en la actualidad el placebo ha sido descartado en los estudios que prueban nuevos agentes antihipertensivos, y estos deben ser comparados en eficacia y seguridad con antihipertensivos probadamente beneficiosos.

En esos momentos no existían estudios controlados sobre los beneficios del tratamiento hipotensor en mujeres con hipertensión leve. Fuera de los medicamentos en estudio los antihipertensivos disponibles eran reserpina, guanetidina, metildopa e hidralazina, y si bien para las tiazidas existía experiencia desde 1958 ⁽⁵⁾, el propranolol había sido incorporado como antihipertensivo 9 años antes del inicio del estudio ⁽⁶⁾. Esto significaba además que no se disponía de antihipertensivos con efectos beneficiosos agregados a los asociados al descenso tensional, como los son la acciones antifibróticas y antiproliferativas de los bloqueadores del sistema renina-angiotensina, y los potenciales efectos sobre la acumulación de calcio y colesterol de los bloqueadores de canales de calcio.

Antes de realizar el estudio se efectuó un piloto, que demostró factibilidad y seguridad 1977, 1437-1440. Los resultados del Australian Trial for the Treatment of Mild Hypertension ⁽⁷⁾, el Hypertension Detection and Followup Program (HDFP ⁽⁸⁾), el Oslo study ⁽⁹⁾ y el Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT[10]) se publicaron una vez iniciado el estudio MRC.

¿Quiénes fueron los responsables del estudio?

Es importante considerar que el estudio fue diseñado y monitorizado por el *Medical Research Council* (MRC), organismo se inició en Inglaterra como *Medical Research Committee* en 1913, con el objetivo principal de distribuir los fondos para la investigación médica. Nació por recomendación de la *Royal Commission on Tuberculosis* para crear una instancia permanente para su estudio, pero su mandato no se limitó a la TBC. Este estudio fue planificado por un comité en que destacan entre otros los profesores Stanley Peart, Colin Dollery, Anthony Lever, Geoffrey Rose, quienes han realizado contribuciones señeras en la investigación clínica en hipertensión arterial y la epidemiología; ninguno de ellos tenían conflictos de interés con empresas farmacéuticas.

¿Cuál fue la población estudiada?

Entre 1973 y 1982 se incluyeron 17.354 pacientes predominantemente blancos, entre 34 y 64 años, con presiones sistólicas menores a 200 mm Hg y diastólicas entre 90 y 109 mm Hg, reclutados y tratados por *general practitioners* de 176 consultorios. Ellos fueron seguidos por 5,5 años y acumularon 85.572 pacientes años de observación. Previamente se había calculado un tamaño muestral de 18.000 pacientes y una observación de 90.000 pacientes año. Los pacientes fueron asignados a bendrofluazida, propranolol o placebo, agregándose a los que pacientes no alcanzaban una diastólica menor a 90 mm Hg metildopa prácticamente en todos los casos que requirieron suplementar el placebo/medicamento asignado. El principal objetivo del estudio fue determinar si el tratamiento de la hipertensión leve reduce la incidencia de AVE, muertes por hipertensión y eventos coronarios. Como objetivos secundarios se evaluó el curso de la respuesta a ambos hipotensores, y la incidencia de efectos adversos. El análisis se realizó acuerdo a la intención de tratamiento. Si bien los tratantes de los pacientes conocían el tratamiento recibido, el uso de un esfigmomanómetro con 0 al azar (*random cero*) no permitió sesgos en la apreciación del efecto hipotensor. Las causas de muerte fueron analizadas por un árbitro ciego al tratamiento indicado, quien tuvo acceso a las historias clínicas, hospitalizaciones, electrocardiogramas, certificados de defunción y protocolos de autopsia.

¿Cuáles fueron sus principales resultados?

Sus principales resultados analizados por 1.000 personas año de tratamiento fueron la reducción de los AVE, no observándose efecto significativo sobre los infartos ni sobre la mortalidad general. Sin embargo una cuidadosa descomposición de los grupos (Figura 1, adaptada de la publicación original ⁽¹⁾ demostró que:

- 1) La tiazida logró reducir los AVE en ambos sexos, tanto en fumadores como no fumadores, mientras que el propranolol sólo lo logró en hombres y mujeres no fumadores,
- 2) Los infartos disminuyeron en los hombres no fumadores que recibieron propranolol, mientras que en las mujeres no fumadoras ninguno de los medicamentos logró superar significativamente al placebo.
- 3) Los hallazgos anteriores determinan la ausencia de una clara ventaja de un antihipertensivo sobre el otro.
- 4) No fumar se asoció a un beneficio sobre los AVE y sobre los eventos cardiovasculares mayor que el tratamiento antihipertensivo.
- 5) Se redujo la mortalidad masculina, mientras que la femenina aumentó.

Pero más importante que analizar los resultados extrapolados a personas año de tratamiento es hacerlo por número, o porcentaje de pacientes, como se expresan en la Tabla 1. Este es un análisis más directo, y especialmente útil cuando las complicaciones son escasas, y pequeñas variaciones pueden traducirse en grandes diferencias entre los grupos. Creo que esta forma de presentar los resultados permite a los clínicos decidir el tratamiento específico para sus pacientes.

¿Cuáles son sus limitaciones?

En primer lugar es importante señalar que la definición de hipertensión leve no es válida en la actualidad, ya que la etapa 1 (su equivalente) alcanza sólo los 149 y 100 mm Hg para sistólica y diastólica respectivamente (JNC). Por lo tanto los resultados de este estudio no pueden extrapolarse a la hipertensión leve.

En cuanto a los medicamentos empleados, el propranolol ha sido abandonado para el tratamiento antihipertensivo por su vida media que obliga a administrarlo cada 8 a 12 horas, y por la falta de selectividad. Para bendrofluazida 2.5 mg se ha demostrado un efecto hipotensor similar al de hidroclorotiazida 12.5 mg, al igual que para kalemia, uricemia, y parámetros metabólicos ⁽¹¹⁾. Ha sido remplazada en el armamentario habitual por hidroclorotiazida, e incluso se discute si esta debe ser remplazada por clortalidona, tiazida de vida media más prolongada y respaldada por el estudio ALLHAT ⁽¹²⁾ que desgraciadamente no está disponible en Chile.

La dosis fija de 10 mg para bendrofluazida es elevada. Esta dosis ha demostrado efectos deletéreos sobre potasio, ácido úrico, glicemia, colesterol total y apolipoproteína B, mientras que 1.25 mg sólo elevaron el ácido úrico ⁽¹³⁾. Se ha observado que distintas dosis de bendrofluazida reducen la presión diastólica dentro de un rango similar (10-11 mm Hg). Para propranolol no se detalla la dosis inicial, si su dosis máxima de 240 mg, cuando en la actualidad se recomiendan 40 a 160 mg/día ⁽¹⁴⁾, siendo frecuente observar reducción de la perfusión periférica y bradicardia con las dosis altas. A esto debemos agregar que los pacientes chilenos tienen peor tolerancia a dosis elevadas que los norteamericanos. A los efectos deletéreos de las dosis elevadas de propranolol se agrega su acción sobre receptores β_1 y β_2 . Los receptores β_2 provocan vasodilatación arteriolar, especialmente en músculo, y si esta acción se bloquea se produce una vasoconstricción no balanceada, como la que se ha observado en feocromocitomas (Wark 1978;1;1395-1396, Briggs 1978;1:1045-1046; Feek 1980; 281.387). ⁽¹⁵⁾ Este efecto puede explicar el efecto negativo de propranolol en hombres fumadores, especialmente marcado para AVE, ya que el cigarrillo provoca una liberación de catecolaminas ⁽¹⁶⁾. Esto hace que para los β selectivos los resultados de este estudio son sólo aplicables para las dosis más elevadas, en que se pierde la selectividad absoluta.

El análisis basado en intención de tratamiento, y no del tratamiento recibido, introduce un importante sesgo. Por ejemplo, incluyó en el grupo placebo a pacientes que debieron recibir tratamiento activo. Al excluir en un estudio posterior a estos pacientes y a los que mostraron reducción de la presión arterial con placebo el número necesario para tratar (NNT) para prevenir un AVE en 1 año se redujo de 850 en el análisis original a 556. Cuando a estos criterios se sumaron los pacientes con diastólicas ≥ 100 mm Hg el NNT bajó a 360 pacientes ⁽¹⁷⁾.

Finalmente es necesario considerar que un tratamiento adecuadamente individualizado según las características de cada paciente (e.g. edad, alteraciones metabólicas, perfil hemodinámico, patologías concomitantes) puede superar los beneficios observados en estudios clínicos ⁽¹⁸⁾. A la elección de fármacos hay que agregar el beneficio de una reducción cuidadosa y progresiva de las cifras tensionales, vigilando la perfusión tisular y la hipotensión ortostática.

Conclusión:

El estudio MRC es un precursor del tratamiento individualizado, al ser el primero en demostrar heterogeneidad de la respuesta antihipertensiva según sexo y hábito tabáquico, cuyas conclusiones tienen en la actualidad un valor relativo. Sin embargo el prestigio de quienes lo diseñaron y controlaron, su falta de asociación con laboratorios farmacéuticos, la descomposición de los grupos, la cuidadosa identificación de las causas de muerte, hace que este estudio ponga un alto nivel de exigencia a la confiabilidad y el análisis de los estudios clínicos posteriores.

REFERENCIAS

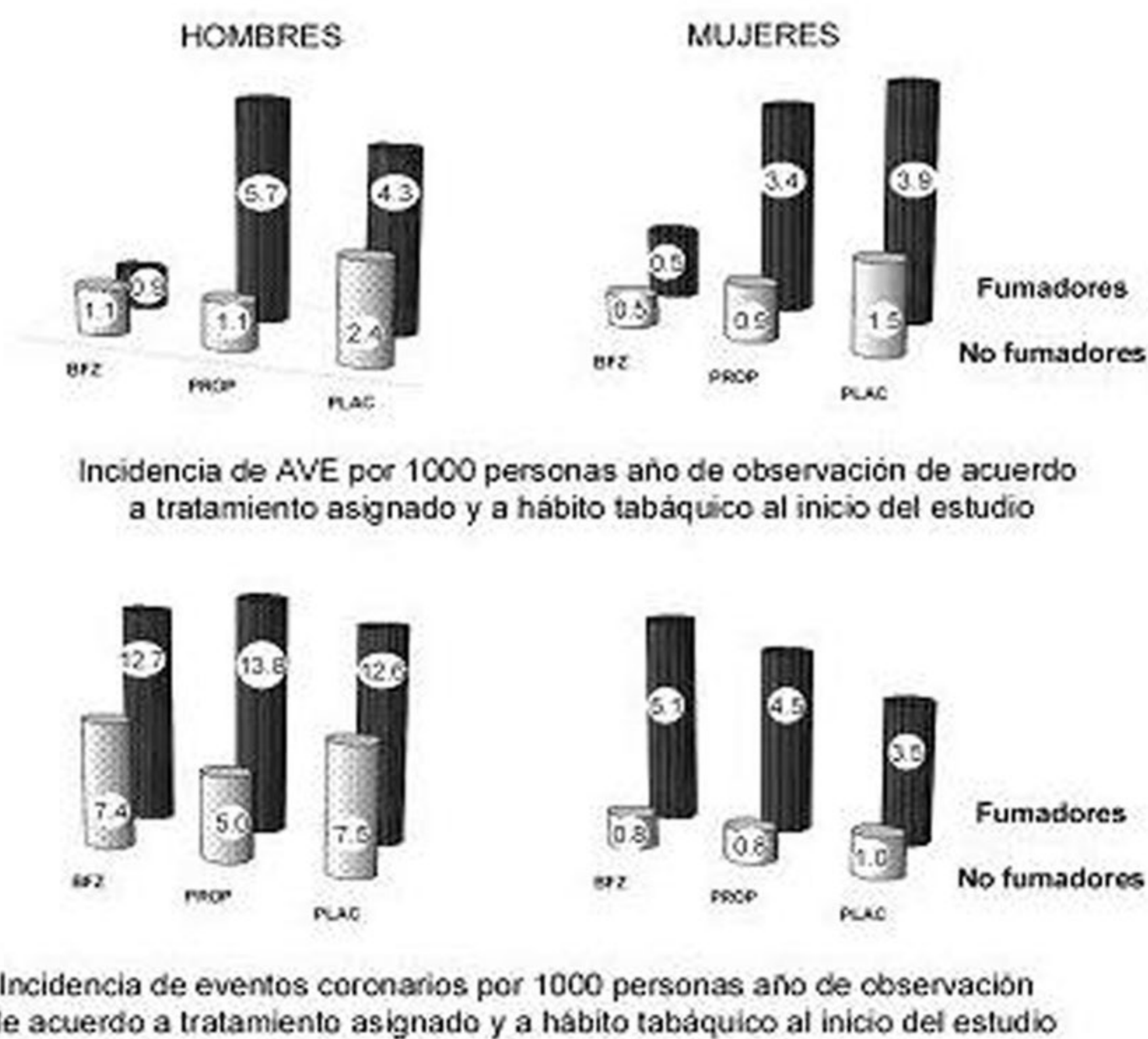
1. Medical Research Council Working Party. MRC trial of treatment of mild hypertension: principal results. *BMJ* 1985, 291:97-104.
2. Veterans Administration Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents.. Effects of treatment on morbidity in hypertension. Results in patients with diastolic blood pressures averaging 115 through 129 mm Hg. *JAMA* 1967, 202:1028-1034.
3. Carter AB: Hypotensive therapy in stroke survivors. *Lancet* 1970, 1:485-489.
4. Veterans Administration Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents.. Effects of treatment on morbidity in hypertension. II. Results in patients with diastolic blood pressure averaging 90 through 114 mm Hg. *JAMA* 1970, 213:1143-1152.
5. Freis E: Treatment of essential hypertension with chlorothiazide. *JAMA* 1958, 166:137-141.
6. Prichard BN, Gillam PM: Use of Propranolol (Inderal) in Treatment of Hypertension. *Br Med J* 1964, 2:725-727.
7. Doyle AE: Cardiovascular morbidity and mortality in mild hypertension: the Australian Trial. *J Cardiovasc Pharmacol* 1985, 7 Suppl 2:S10-13.
8. Hypertension Detection and Follow-up Program Cooperative Group. Five-year findings of the hypertension detection and follow-up program. I. Reduction in mortality of persons with high blood pressure, including mild hypertension. *JAMA* 1979, 242:2562-2571.
9. Helgeland A: Treatment of mild hypertension: a five year controlled drug trial. The Oslo study. *Am J Med* 1980, 69(5):725-732.
10. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. Multiple risk factor intervention trial. Risk factor changes and mortality results. *JAMA* 1982, 248:1465-1477.
11. Petersson B, Ekberg M, Stakeberg H, Hedelin G, Jernfält P, Jäverfalk T, Linnarsson I, Westerström P: Hydrochlorothiazide and bendroflumethiazide in low doses--a comparative trial. *Acta Pharmacol Toxicol* 1984, 54 Suppl 1:47-51.

12. ALLHAT Research Group: 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, 288:2981-2997.
13. Carlsen JE, Kober L, Torp-Pedersen C, Johansen P: Relation between dose of bendrofluazide, antihypertensive effect, and adverse biochemical effects. *BMJ* 1990, 300:975-978.
14. Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 2003, 289:2560-2572.
15. Brunton L, Lazo J, Parker K: Goodman and Gillmans's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 11 edn: McGraw-Hill Companies; 2005.
16. Baer L, Radichevich I: Cigarette smoking in hypertensive patients. Blood pressure and endocrine responses. *Am J Med* 1985, 78:564-568.
17. Millar JA, Lever AF: Adjustment of the apparent benefits of treatment on stroke risk in the MRC mild hypertension trial using data from the placebo-treated group. *J Hum Hypertens* 1995, 9:409-412.
18. ESH-ESC Task Force on the Management of Arterial Hypertension. 2007 ESH-ESC Practice Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: *J Hypertens* 2007, 25:1751-1762.

TABLA 1

	PLACEBO N= 8381	BENDROFLUAZIDA N= 4297	PROPRANOLOL N= 4403
Pacientes con diastólicas < 90 mm Hg %	(hombres/mujeres)	(hombres/mujeres)	(hombres/mujeres)
1 año	38/42	66/71	60/64
5 años	43/50	72/78	71/76
Tratamiento suplementario 5 años (%)		34/24	25/19
Infartos (n)	234	119	103
AVE (n)	109	18	42
Mortalidad CV (n)	114	59	55
Mortalidad total (n)	253	128	120

FIGURA 1



ESTUDIO DE PREVENCIÓN DE LA HIPERTENSIÓN TOPH II.

DR. RODRIGO TAGLE

Departamento de Nefrología.

Pontificia Universidad Católica de Chile.

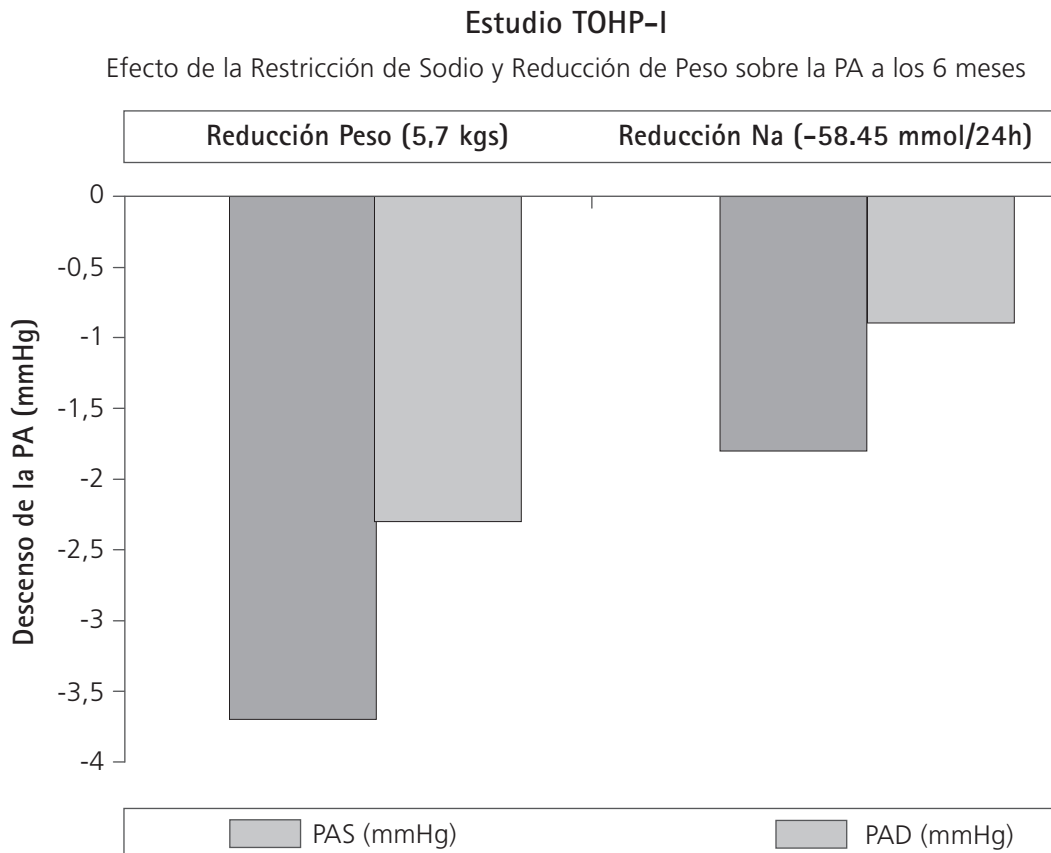
INTRODUCCIÓN

En varios estudios experimentales de corto plazo, tanto en humanos como en animales, se había demostrado que la ingesta de sodio muestra una relación directa con las cifras de presión arterial (PA), tanto en los pacientes con hipertensión (HTA) como en aquellos individuos con “prehipertensión”. Más aún, estudios epidemiológicos también habían detectado una asociación positiva entre ingesta de sodio y cifras de PA. Así por ejemplo, el mayor estudio epidemiológico internacional, el INTERSALT, en que participaron un total de 10.079 sujetos de 32 países, concluyó que una variación de 100 mEq en la ingesta de sodio modifica la PA sistólica (PAS) en 2,2 mmHg, mientras que el efecto sobre la PA diastólica (PAD) es menos importante ^(1, 2).

Sin embargo, entre las dudas que se tenían sobre de la restricción de sodio (Na) se encontraban por ejemplo: a) que los sujetos no perdurasen en el tiempo (años) con este tipo de intervención, ya que los estudios fueron de corto plazo, y b) que dicha intervención pudiese tener efectos deletéreos e incluso elevar la PA, ya que en restricciones muy estrictas, ≤ 10 mEq/día de sodio, se puede producir una estimulación del eje renina-angiotensina-aldosterona y, en menor grado del sistema nervioso simpático.

Por otro lado, se había demostrado que la reducción de peso es una modalidad terapéutica no farmacológica efectiva en bajar la PA y en evitar el desarrollo de HTA, pero en estudios también de corto plazo. En el estudio clínico de prevención de HTA, el estudio TOHP-I (Trials of Hypertension Prevention)⁽³⁾, en que se comparó los efectos en forma individual sobre la PA de las distintas intervenciones no farmacológicas, se observó que la reducción de peso produjo las mayores disminuciones en la PA, incluso que la restricción de sodio como se muestra en la Figura 1(4). Sin embargo, el estudio TOHP-I tuvo una duración de sólo 18 meses ⁽³⁾.

FIGURA 1



En consecuencia, parecía necesario efectuar un estudio a más largo plazo, de 3 a 4 años, sobre el efecto en la PA y en la incidencia de HTA de la restricción de sodio como de la reducción de peso, tanto separadamente como combinadas, en una población con riesgo de HTA, similar a aquella del estudio TOHP-I ⁽⁵⁾. Esto entonces motivó el estudio TOPH-II (Trials of Hypertension Prevention phase II) ⁽⁶⁾. (Tabla 1)

TABLA 1:

Criterios e Intervenciones de los estudios TOPH-I y TOPH-II.

	TOHP-I	TOHP-II
Criterios de inclusión	PAD 80-89 sin antihipertensivos.	PAD 83-89 y PAS <140 sin antihipertensivos.
Medidas estudiadas	Restricción de Na. Reducción de peso. Manejo del stress. Suplementos nutricionales (calcio, magnesio, potasio y aceite de pescado).	Restricción de Na. Reducción de peso.
Reclutamiento	1987-1988.	1990-1992.
Seguimiento	18 meses.	36 meses.

Diseño del estudio:

Este estudio clínico fue randomizado, controlado, multicéntrico, con un diseño de tipo 2 x 2, y la medición de la PA fue realizada por observadores "ciegos" a la intervención. Nueve centros de los Estados Unidos reclutaron 2.382 individuos, hombres y mujeres, de edad entre 30 a 54 años, que no recibían antihipertensivos, con valores de PA diastólicas entre 83 a 89 mmHg, y de sistólica menores de 140 mmHg, y con IMC elevados, de 26 a 37 en hombres y de 24 a 37 en mujeres, teniendo los participantes una ingesta promedio de sodio de 180 mmol/día.

Los criterios de exclusión fueron: HTA, uso de antihipertensivos, evidencia clínica o de laboratorio de enfermedad cardiovascular (ECV), creatinina plasmática ≥ 1.7 mg/dL en hombres y ≥ 1.4 mg/dL en mujeres, deseo de embarazo, o la presencia de alguna enfermedad.

Las intervenciones, enseñadas por nutricionistas, psicólogos y consejeros de salud, fueron dirigidas a lograr una reducción de peso de a lo menos 4,5 Kg. o llegar a su peso ideal, y a lograr una ingesta de sodio máxima de 80 mmol/d. Así, los grupos fueron:

- I. Reducción de peso.
- II. Restricción de sodio.
- III. Combinación de reducción de peso y restricción de sodio.
- IV. Control.

TABLA 2:

Diseño del estudio.

Total n=2382		Intervención Restricción de sodio	
		SI n=1191	NO n=1191
Intervención Reducción de peso	SI n=1192	Combinado n=597	Reducción de peso n=595
	NO n=1190	Restricción de sodio n=594	Control n=596

Los objetivos primarios fueron cambios en la PAD respecto al inicio, y los objetivos secundarios fueron cambios en la PAS respecto al inicio e incidencia de HTA. Esta última fue definida como PAS \geq 140 mmHg o PAD \geq 90 mmHg y/o uso de antihipertensivos.

RESULTADOS:

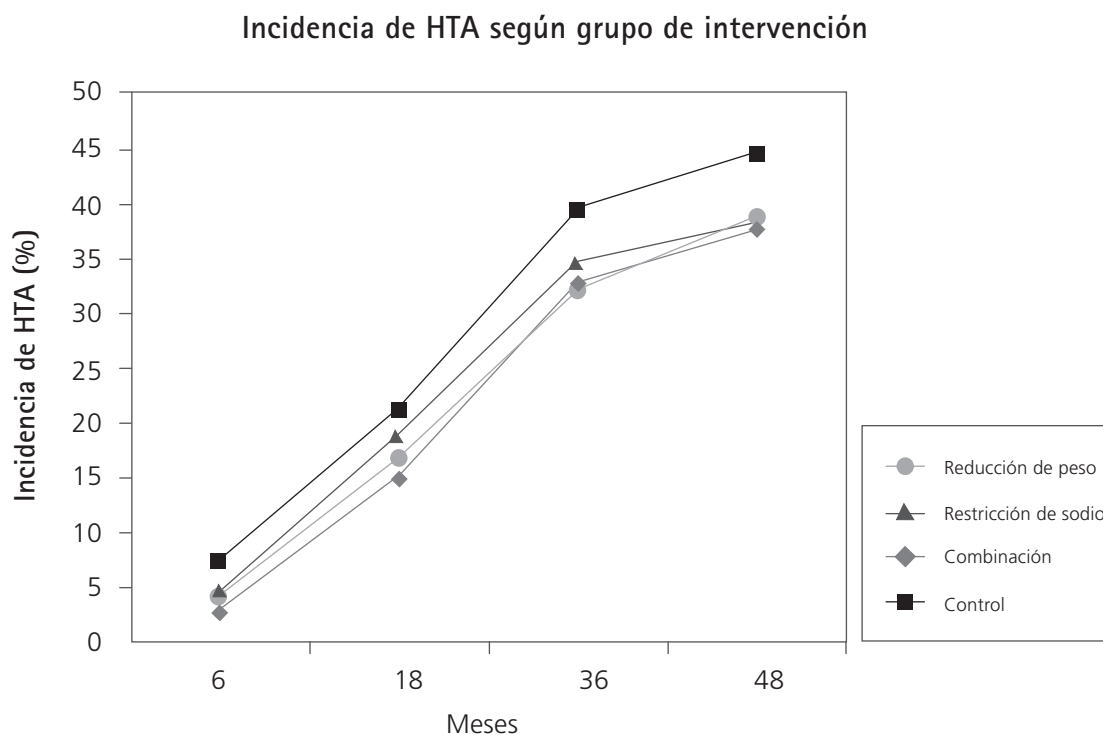
Los individuos de los grupos I y III disminuyeron de peso desde el inicio un promedio de 4.3 Kg. (grupo I) a 4.5 Kg. (grupo III) a los 6 meses, y 2 Kg. a los 36 meses (grupos I y II), lo que fue significativo respecto al grupo control ($P < .001$).

Comparado con el inicio, la excreción de sodio en los individuos del grupo II disminuyó un promedio de 50 y 40 mmol/d a los 6 y 36 meses, respectivamente. Respecto al grupo control, el grupo III presentó 15 mmol/d menos de excreción de sodio a los 6 y 36 meses ($P < .01$).

Comparados con el grupo control, la PA en el grupo I disminuyó 3.7/2.7 mmHg, 2.9/1.6 mmHg en el grupo II, y 4.0/2.8 mmHg en el grupo III a los 6 meses ($P < .001$). A los 36 meses, respecto al grupo control, la PA fue 1.3/0.9 mmHg menor en el grupo I, 1.2/0.7 mmHg menor en el grupo II, y 1.1/0.6 mmHg menor en el grupo III. Las diferencias fueron significativas en PAS y PAD para el grupo I y sólo en PAS para el grupo II.

En los 48 meses del estudio, la incidencia de HTA fue similar en los tres grupos de intervención, (38%), pero menor que el control (44%) con un riesgo relativo promedio de 0.78-0.82 y una significancia límite ($P=.02$ a $.06$). En la figura 2 se compara la evolución en el tiempo sobre la incidencia de HTA de cada intervención.

FIGURA 2



CONCLUSIONES:

En adultos con sobrepeso y PA en rango normal alta, la reducción de peso y la restricción de la ingesta de sodio, combinadas o separadamente, son efectivas en disminuir la PA especialmente en los primeros 6 meses ⁽⁶⁾.

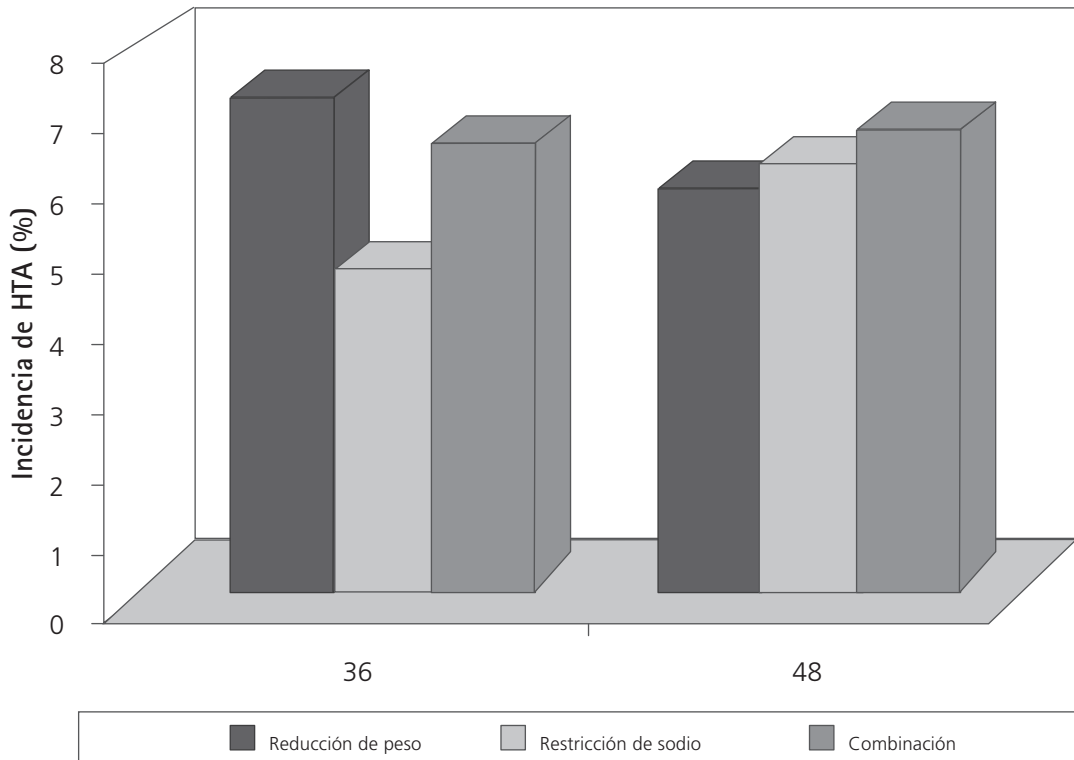
Sin embargo, los efectos sobre la PA declinan a través del tiempo, tanto de la reducción de peso como de la restricción de sodio, combinadas o separadamente. Parece entonces, que estas intervenciones son difíciles de mantener en el tiempo, aún con el apoyo de enfermeras, nutricionistas y psicólogos.

Por otro lado, estas intervenciones de manera combinada tienen muy poca ventajas respecto a estas mismas intervenciones separadamente. Así, para los clínicos sería más razonable privilegiar una de estas dos intervenciones, ya sea la reducción de peso o la restricción de sodio.

Aunque el efecto de estas intervenciones declina a través del tiempo, en los 4 años del estudio TOHP-II, se logró una reducción con una significación estadística límite de la incidencia de HTA entre los grupos de intervención comparados con el grupo control, siendo la reducción absoluta de aproximadamente un 6%. (Figura 3)

FIGURA 3

**Disminución del Riesgo Absoluto de la Incidencia de HTA
a los 36 y 48 meses.**



La declinación del efecto de las intervenciones de reducción de peso y restricción de sodio, tiene múltiples causas dependientes del sujeto mismo, pero también de la sociedad, como por ejemplo: la elaboración de alimentos ricos en calorías y sodio, que dificultan la obtención de las metas de peso e ingesta de sodio, afectando así la PA.

REFERENCIAS

1. Elliott P, Stamler R. Manual of operations for "INTERSALT", an international cooperative study on the relation of sodium and potassium to blood pressure. *Control Clin Trials* 1988;9:15-117S.
2. Intersalt: an international study of electrolyte excretion and blood pressure. Results for 24 hour urinary sodium and potassium excretion. Intersalt Cooperative Research Group. *BMJ* 1988;297:319-28.
3. The effects of nonpharmacologic interventions on blood pressure of persons with high normal levels. Results of the Trials of Hypertension Prevention, Phase I. *JAMA* 1992;267:1213-20.
4. Whelton PK, Kumanyika SK, Cook NR, et al. Efficacy of nonpharmacologic interventions in adults with high-normal blood pressure: results from phase 1 of the Trials of Hypertension Prevention. Trials of Hypertension Prevention Collaborative Research Group. *Am J Clin Nutr* 1997;65:652S-60S.
5. Whelton PK, Hebert PR, Cutler J, et al. Baseline characteristics of participants in phase I of the Trials of Hypertension Prevention. *Ann Epidemiol* 1992;2:295-310.
6. Effects of weight loss and sodium reduction intervention on blood pressure and hypertension incidence in overweight people with high-normal blood pressure. The Trials of Hypertension Prevention, phase II. The Trials of Hypertension Prevention Collaborative Research Group. *Arch Intern Med* 1997;157:657-67.

ESTUDIO TROPHY: EL PRIMER ESTUDIO CLÍNICO CON FÁRMACOS PARA LA PREVENCIÓN DE LA HIPERTENSIÓN.

DR. RODRIGO TAGLE.

Departamento de Nefrología.

Pontificia Universidad Católica de Chile.

INTRODUCCIÓN

En Estados Unidos, en el año 2000 alrededor de 25 millones de personas podían ser catalogadas de presentar prehipertensión (pre-HTA), definidas como cifras de presión arterial (PA) entre 130-139/80-89 mmHg, según el JNC7 ⁽¹⁾. [Tabla 1]

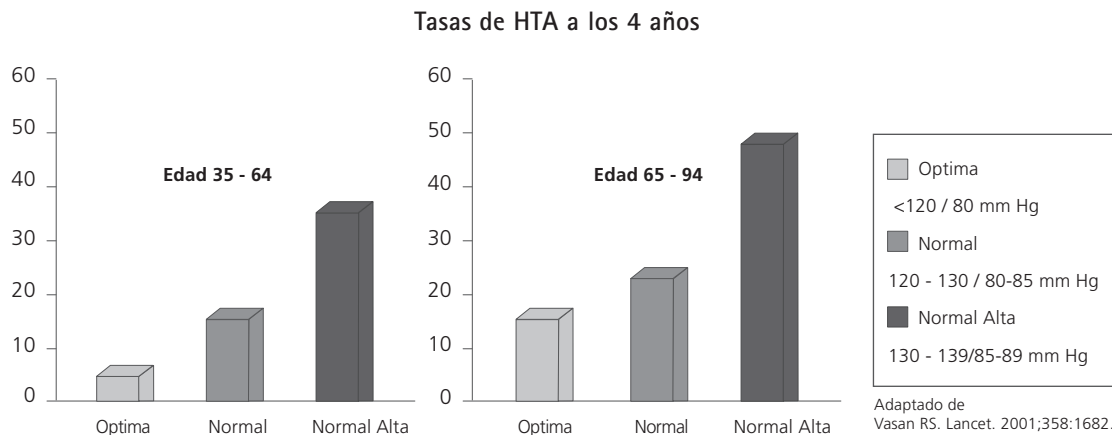
TABLA 1:

Clasificación de la Presión Arterial JNC7

Clasificación	PAS mmHg		PAD mmHg
Normal	< 120	y	<80
Prehipertensión	120-139	o	80-89
Hipertensión Estadio 1	140-159	o	90-99
Hipertensión Estadio 2	≥160	o	≥100

La prehipertensión es un precursor del estadio I de la hipertensión (HTA), teniendo significativamente mayor riesgo que aquellos con PA normal [Figura 1] ⁽²⁾.

ESTUDIO FRAMINGHAM OFFSPRING RIESGO DE HTA SEGUN PA INICIAL



Por otro lado, en las ratas de la cepa espontáneamente hipertensas, si son tratadas precozmente en su vida con drogas bloqueadoras del sistema renina angiotensina, se les retarda la aparición de la HTA; y diversos estudios en animales experimentales han demostrado, que si se les infunde angiotensina II por un periodo acotado, luego de un tiempo, ya sin la infusión de angiotensina II, estos animales se vuelven hipertensos al alimentarlos con una dieta abundante en sodio. Más aún, en humanos con pre-HTA se ha detectado niveles elevados de noradrenalina y renina en el plasma ⁽³⁾. Estas observaciones sugirieron, que el bloqueo en etapas precoces de la enfermedad hipertensiva pudiese ser una herramienta útil para evitar su progresión.

Se planteó entonces como hipótesis si el tratamiento farmacológico temprano con bloqueadores del sistema renina-angiotensina pudiese interrumpir determinados mecanismos hipertensógenos, y así prevenir o retrasar el comienzo de la HTA. Sin embargo, como no existía, ni aún existe, una recomendación universal del uso de terapia farmacológica en la prevención de la HTA, fue necesario el uso de drogas que fuesen muy bien toleradas ⁽⁴⁾ y conocidas para testear esta hipótesis eligiendo para ello, los bloqueadores del receptor de angiotensina II.

El estudio Trophy (Trial of Preventing Hipertension) ⁽⁵⁾, evaluó si el tratamiento farmacológico, candesartan 16 mgr./día por sólo dos años comparado con placebo, prevenía a los 2 y 4 años el desarrollo de hipertensión (HTA) en sujetos con pre-HTA y otros factores de riesgo CV, estando ambos grupos con cambios del estilo de vida.

Este fue un estudio que comenzó en el año 1999, planeado por un investigador, apoyado por la industria farmacéutica, multicéntrico, de cuatro años de duración, aleatorizado, doble ciego, controlado contra placebo, realizado sólo en los Estados Unidos ⁽⁶⁾.

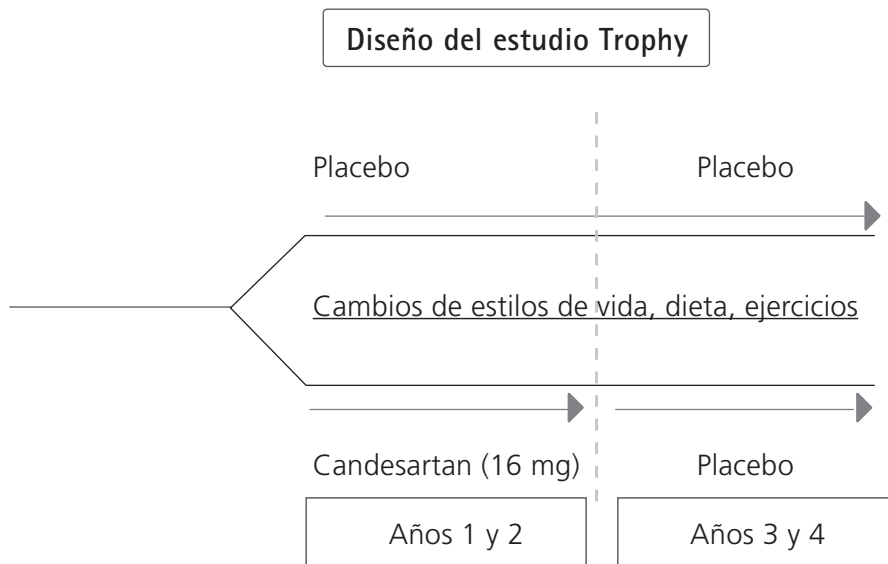
Los objetivos del estudio fueron determinar si el tratamiento farmacológico con un bloqueador del receptor de angiotensina, candesartan, en individuos con pre-HTA podría suprimir la aparición de HTA durante los dos años de tratamiento y/o retrasar el comienzo de ella.

Diseño del estudio:

El estudio comprendió un período inicial de tres visitas semanales consecutivas durante las cuales se midió la PA de los individuos seleccionados. Los pacientes que cumplieron los criterios de inclusión fueron aleatorizados a 4 años de placebo o 2 años de candesartan de 16 mgr. seguidos de 2 años de placebo [Figura 2]. En ambos casos, se aconsejaron cambios en el estilo de vida, ejercicios y dieta.

La PA fue medida con un equipo automático, el HEM-705CP, Omron, previamente validado por la sociedad británica de hipertensión (www.bhsoc.org), en posición sentada, luego de 5 minutos de reposo. Además se midió la PA en la clínica con el aparato de mercurio, medición standard, y en el hogar con el equipo Omron HEM-705CP.

FIGURA 2:

**Características de la población:**

Los participantes elegibles para este estudio, debían tener una edad entre 30 y 65 años, con PA en el ingreso en el rango de pre-HTA, según la clasificación del JNC7, o en el rango normal-alto según el JNC6. Los participantes no debían estar bajo tratamiento para la HTA.

Así mismo, para ingresar al estudio debían presentar valores promedio de PA sistólica de 130 a 139 mmHg y PA diastólica de ≤ 89 mmHg, o PA sistólica de ≤ 139 mmHg y PA diastólica entre 85 a 89 mmHg.

De los 1904 individuos evaluados, 862 no cumplieron los criterios de inclusión, 201 se perdieron en el seguimiento o retiraron el consentimiento y 32 tuvieron eventos adversos.

809 individuos (edad promedio 48.5 años, 60% hombres, PA promedio de 134/85 mmHg E IMC promedio de 29.9 Kg. /m²) ingresaron en la aleatorización y fueron considerados para el análisis según intención de tratamiento [Tabla 2]; luego se excluyó un centro (24 pacientes) y, de 13 individuos, no se registraron datos post-basales. Finalmente 772 sujetos fueron incluidos: 391 fueron asignados a candesartan y 381 a placebo.

TABLA 2:
Características basales de la población

Pacientes randomizados, n	809
Hombres, n	482
Mujeres, n	326
Edad, años	49 \pm 14
IMC, kg/m ²	30 \pm 5
Presión Arterial, mmHg	
Clínica automática	134 \pm 4/85 \pm 4
Clínica standard	133 \pm 5/85 \pm 4
Hogar (mmHg)	134 \pm 9/83 \pm 10

Las características basales en ambos grupos fueron similares en cuanto a edad, raza, índice de masa corporal y valores de laboratorio, entre otros [Tablas 3 y 4].

TABLA 3:
Características basales de la población según grupo.

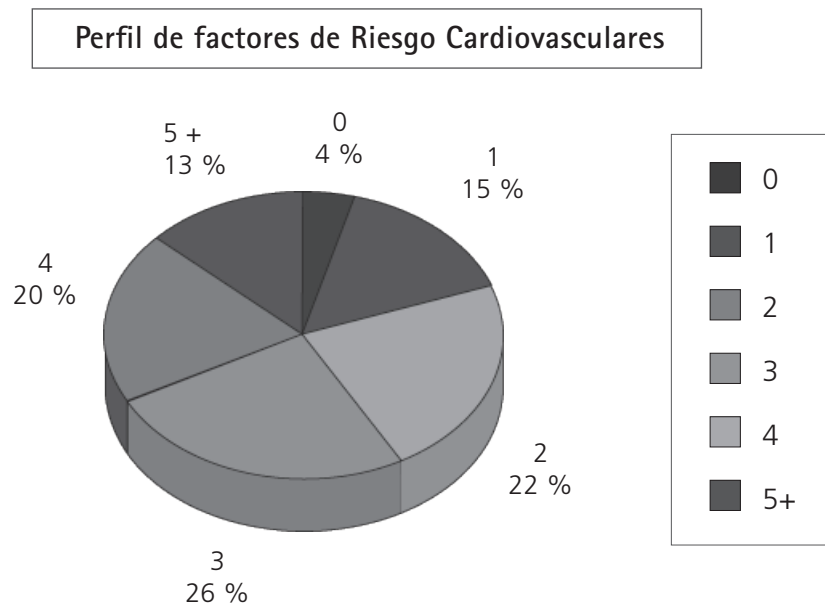
	Candesartan N=391	Placebo N=381
Edad (años)	48.6 \pm 7.9	48.3 \pm 8.2
Hombres	231 (59.1%)	229 (60.1%)
Raza		
Caucásicos	312 (79.8%)	321 (84.3%)
Afroamericanos	48 (12.3%)	31 (8.1%)
Otros	31 (7.9%)	29 (7.6%)
Peso (Kg)	89.0 \pm 17	88.8 \pm 17.7
IMC (kg/m ²)	30.0 \pm 5.5	29.9 \pm 5.5
PA Clínica automática (mmHg)	133.9 \pm 4.3 / 84.8 \pm 3.8	134.1 \pm 4.2 / 84.8 \pm 4.1
PA Clínica standard (mmHg)	130.9 \pm 7.2 / 85.0 \pm 4.8	131.5 \pm 7.1 / 84.9 \pm 5.6
PA Hogar (mmHg)	133.9 \pm 8.5 / 82.7 \pm 5.9	133.9 \pm 8.5 / 82.7 \pm 5.9

TABLA 4:
Características basales de laboratorio de la población según grupo.

	Candesartan N=391	Placebo N=381
Colesterol	202.9 \pm 34.9	205.7 \pm 39.1
Col \geq 200 (mg/dL)	53.6 %	57.5%
Triglicéridos	145.8 \pm 86.1	159.8 \pm 110.8
Trig \geq 150 (mg / dL)	34.9 %	41.2%
HDL (mg / dL)	48.9 \pm 13.7	49.2 \pm 14.5
<40 hombres / < 50 mujeres	36.3 %	36.8%
Glicemia (mg / dL)	95.5 \pm 11.2	95.9 \pm 18.2
Creatinina (mg/dL)	0.84 \pm 2	0.85 \pm 2

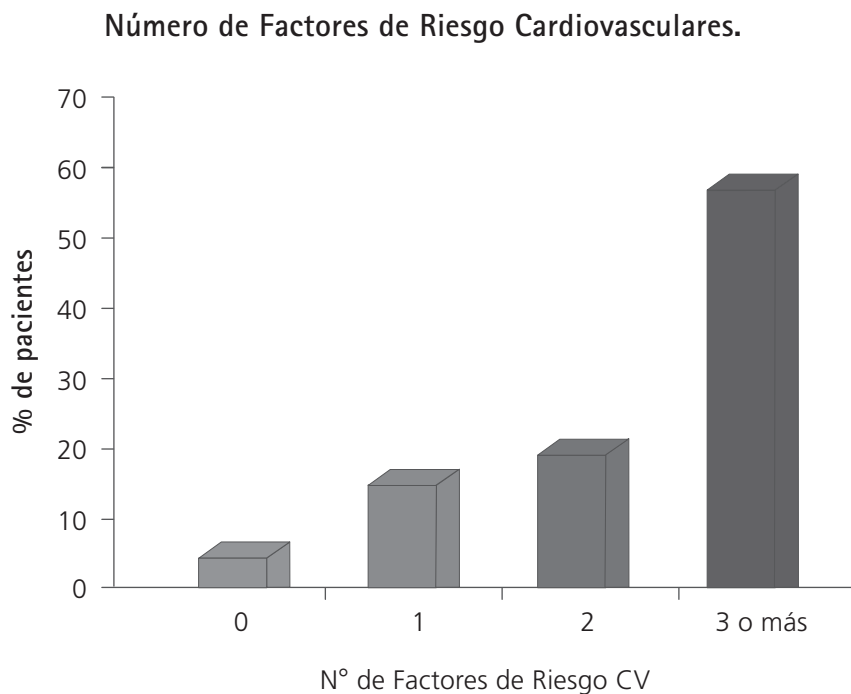
En los dos grupos, destacaba que los participantes tenían sobrepeso, alta incidencia a la dislipidemia, 81 % tenían 2 o más factores de riesgo cardiovasculares, y 59 % tenían 3 o más factores de riesgo cardiovasculares [Figuras 3 y 4] (7, 8, 9).

FIGURA 3:



Adaptado Nesbitt S. Am J Htn. 2005; 18:980.

FIGURA 4:

**Objetivo primario:**

El objetivo primario fue el desarrollo de HTA, definida por:

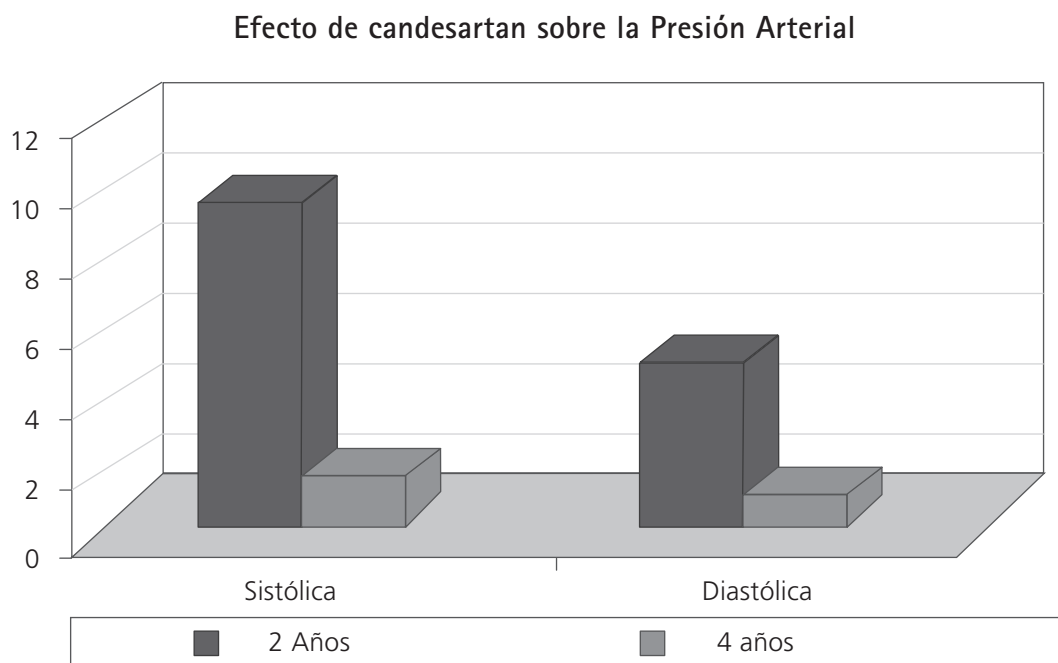
- a) PA sistólica ≥ 140 mmHg y/o PA diastólica ≥ 90 mmHg en tres visitas, no necesariamente consecutivas, durante los 4 años del estudio.
- b) PA sistólica ≥ 160 mmHg y/o PA diastólica ≥ 100 mmHg en alguna visita durante el estudio.
- c) Un hallazgo por parte del investigador de daño de órgano blanco u otra razón para iniciar tratamiento farmacológico.
- d) PA sistólica ≥ 140 mmHg o PA diastólica ≥ 90 mmHg en la última visita (mes 48).

RESULTADOS:

En los primeros dos años, la PA fue inferior en el grupo que recibió candesartan. La PA sistólica y diastólica fueron 10,4 y 5,9 mmHg respectivamente, menores en el grupo tratado. No obstante, en el tercer año, después de discontinuar el tratamiento, la presión se incrementó más en el grupo

que había recibido candesartan. Al final del estudio, la presión sistólica fue 2.0 mmHg menor en el grupo candesartan, que en el grupo placebo ($P<0.037$) [Figura 5]. La presión diastólica no fue diferente, de 1.1 mmHg, $P=0.073$. El efecto sobre la PA de candesartan fue independiente de la edad, sexo e IMC basal.

FIGURA 5:



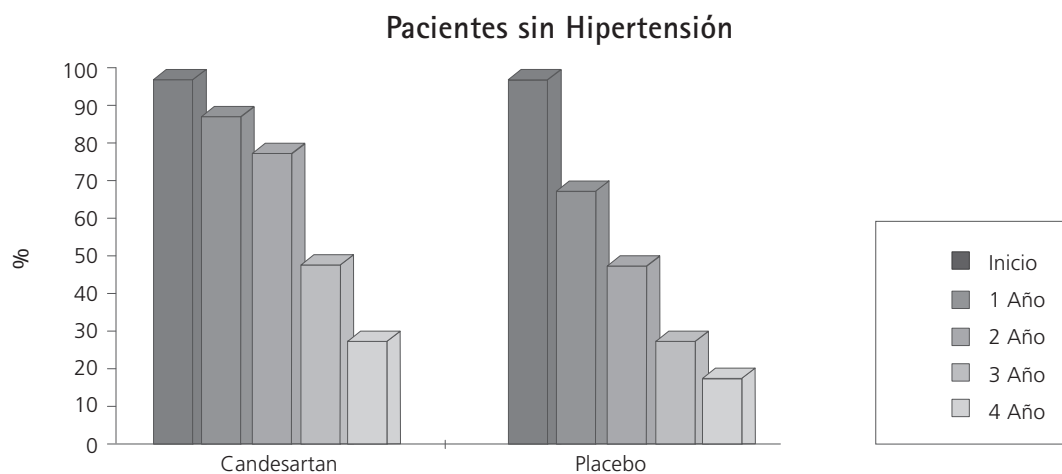
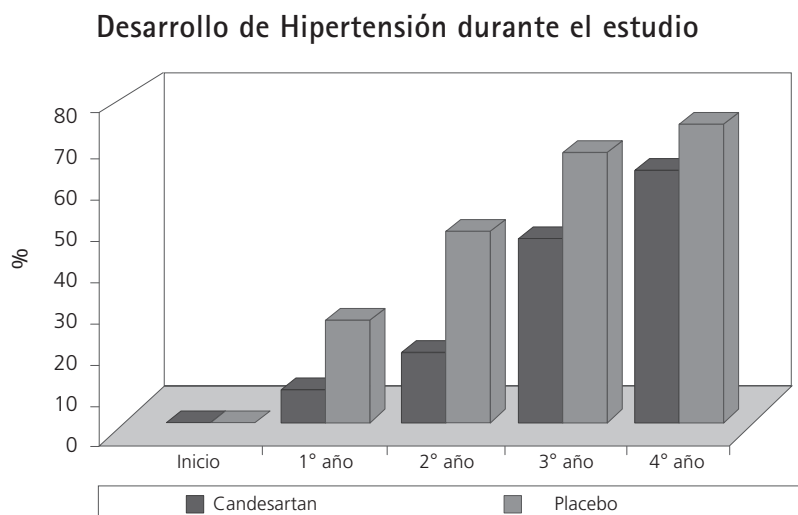
Analizados según intención de tratamiento, la cantidad de pacientes que desarrolló HTA fue significativamente menor en el grupo que recibió candesartan, a los dos años ($P<0.001$) y a los cuatro años ($P=0.0069$), en comparación con el grupo placebo. A los dos años, con candesartan, se observó una reducción del riesgo relativo del 66.3 %, y a los 4 años, dos años después de discontinuar el tratamiento con candesartan, una reducción relativa en el riesgo de un 15.6%. Las diferencias absolutas entre ambos grupos fueron de 26.8% a los 2 años y de 9.6 % a los 4 años.

En cambio, en la tabla 5 y figura 6 , se muestran el número y porcentaje de pacientes que se mantuvieron sin HTA, y así como el porcentaje de pacientes que desarrolla HTA en la figura 7, según los pacientes con seguimiento completo. La mediana de tiempo para el desarrollo de HTA fue de 2,2 años para el grupo placebo y 3,3 años para el grupo tratado.

TABLA 5

Número de pacientes que se mantiene sin HTA.

N° pacientes sin HTA	Inicio	1° año	2° año	3° año	4° año
Candesartan	391	356	309	191	128
Placebo	381	269	184	118	85

FIGURA 6:**FIGURA 7:**

Bioseguridad:

En relación con la seguridad, la tasa de graves eventos adversos fue del 3.5% en el grupo tratado con candesartan versus 5.9% del grupo placebo ($P=NS$). No hubo diferencias significativas en los exámenes de laboratorio entre ambos grupos durante el periodo de los 2 primeros años del estudio. No hubo un cambio significativo en la glicemia ni en la función renal, entre ambos grupos.

CONCLUSIONES:

- Luego de un período de cuatro años, dos tercios de los individuos del grupo placebo desarrollaron HTA, tasa mucho mayor que lo observado en estudios Framingham ($\approx 40\%$).
- En los pacientes con pre-HTA, dos años de tratamiento con candesartan 16 mgr. /día:
 - Retrasó el comienzo del estadio I de HTA, incluso después de 2 años de discontinuar el tratamiento.
 - Fue bien tolerado. Durante el período de tratamiento activo, los eventos adversos graves fueron infrecuentes y similares entre ambos grupos

Enseñanzas:

Aún no se puede recomendar el tratamiento de los pacientes con pre-HTA ni tampoco aplicar una terapia farmacológica intermitente a este grupo de individuos. Sin embargo, estos pacientes deben ser evaluados más seriadamente, ya que a lo menos 2 de 3 de ellos serán hipertensos en 4 años más.

Estos pacientes pueden presentar múltiples factores de riesgo cardiovascular asociados, como se observó en este estudio en que un 59 % tenían 3 o más factores de riesgo cardiovasculares.

Se necesitan nuevos estudios para recomendar el tratamiento farmacológico en estos pacientes. No obstante, puede mencionarse que la pre-HTA puede ser tratada con candesartan basado en su seguridad y que la reducción absoluta de un 9.6 % a los 4 años, fue superior a estudios con intervenciones no-farmacológicas de similar duración (8%)(¹⁰).

REFERENCIAS

1. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 2003;289:2560-72.
2. Vasan RS, Larson MG, Leip EP, Kannel WB, Levy D. Assessment of frequency of progression to hypertension in non-hypertensive participants in the Framingham Heart Study: a cohort study. *Lancet* 2001;358:1682-6.
3. Esler M, Julius S, Zweifler A, et al. Mild high-renin essential hypertension. Neurogenic human hypertension? *N Engl J Med* 1977;296:405-11.
4. Law MR, Wald NJ, Morris JK, Jordan RE. Value of low dose combination treatment with blood pressure lowering drugs: analysis of 354 randomised trials. *BMJ* 2003;326:1427.
5. Julius S, Nesbitt SD, Egan BM, et al. Feasibility of treating prehypertension with an angiotensin-receptor blocker. *N Engl J Med* 2006;354:1685-97.
6. Bloch MJ, Basile J. Analysis of recent papers in hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2006;8:534-7.
7. Nesbitt SD, Julius S, Leonard D, Egan BM, Grozinski M. Is low-risk hypertension fact or fiction? cardiovascular risk profile in the TROPHY study. *Am J Hypertens* 2005;18:980-5.
8. Egan BM, Papademetriou V, Wofford M, et al. Metabolic syndrome and insulin resistance in the TROPHY sub-study: contrasting views in patients with high-normal blood pressure. *Am J Hypertens* 2005;18:3-12.
9. Giles TD. The Trial of Preventing Hypertension (TROPHY) as seen through the eyes of the Hypertension Writing Group's expanded definition of hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2006;8:441-3.
10. Meltzer JL. A specialist in clinical hypertension critiques the TROPHY trial. *Am J Hypertens* 2006;19:1098-100.
11. Whelton PK, He J, Appel LJ, et al. Primary prevention of hypertension: clinical and public health advisory from The National High Blood Pressure Education Program. *JAMA* 2002; 228:1882-8

ESTUDIO HOPE: HEART OUTCOMES PREVENTION EVALUATION.

DR. FERNANDO LANAS ZANETTI

Universidad de La Frontera

La racionalidad del estudio HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation) ⁽¹⁾ fue la evidencia epidemiológica y datos experimentales que sugerían que el sistema renina–angiotensina–aldosterona tenía un rol importante en aumentar el riesgo cardiovascular y de ensayos clínicos con inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (I-ECA) que demostraban el beneficio de estos fármacos en individuos con mala función ventricular izquierda. En un meta-análisis de más de 9 mil pacientes con fracción de eyección baja hubo una reducción del riesgo de infarto del miocardio de 23%. Se planteó entonces que los I-ECA pudieran retardar la aparición de insuficiencia cardíaca y el desarrollo de aterosclerosis en individuos sin evidencia de disfunción sistólica de ventrículo izquierdo.

El objetivo fue evaluar el efecto del I-ECA, ramipril, en una población de alto riesgo, usando un evento compuesto que incluía muerte de causa cardiovascular, infarto del miocardio y accidente vascular encefálico (AVE). Entre otros eventos secundarios se consideró el empeoramiento de insuficiencia cardíaca y el desarrollo de diabetes mellitas

Pacientes: Participaron países de Norteamérica, Europa y en nuestra región Argentina y Brasil. Para ser incluidos los pacientes debían tener al menos 55 años y tener historia de enfermedad coronaria, vascular periférica o AVE, o tener diabetes mellitus y otro factor de riesgo (hipertensión, colesterol total elevado, colesterol HDL bajo, tabaquismo o microalbuminuria). Fueron excluidos los pacientes con fracción de eyección < 40%, si estaban tomando I-ECA o vitamina E, y si tenían hipertensión no controlada, nefropatía o un infarto o AVE reciente.

Diseño: el estudio HOPE fue un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, en que los pacientes recibieron ramipril (10 mg/día, n=4645) o placebo (n=4652). En un diseño factorial los pacientes fueron también randomizados a recibir vitamina E, 400 IU (n=4761) o placebo (n=4780).

RESULTADOS:

- La discontinuación permanente de medicamentos ocurrió en 28.9% del grupo ramipril y 27.3% del grupo placebo

- La presión arterial al inicio fue 139/79 mm Hg en ambos grupos, y al final de estudio fue 136/76 mm Hg en aquellos asignados a ramipril y 139/77 mm Hg, en el grupo placebo.
- El evento compuesto primario se observó en 651 pacientes asignados a ramipril (14.0 %) en comparación a 826 pacientes asignados a placebo (17.8 %) (riesgo relativo 0.78; IC 0.70 - 0.86; $P < 0.001$).
- Los componentes individuales del evento principal también fueron menos frecuentes en el grupo asignado a ramipril: muerte CV (6.1 % en el grupo ramipril vs 8.1 % en el grupo placebo; riesgo relativo 0, 0.74; $P < 0.001$); infarto del miocardio (9.9% vs 12.3%, RR 0.80, $p < 0.001$); y AVE (3.4% vs 4.9%, RR 0.68, $p < 0.001$).
- El uso de vitamina E no tuvo diferencias con placebo en eventos cardiovasculares ni cáncer.

Subestudios HOPE

Subestudios del HOPE han demostrado resultados interesantes en reducción de la progresión de aterosclerosis ⁽²⁾, niveles de glicemia en ayunas ⁽³⁾ y eventos alejados ⁽⁴⁾, entre otros.

Progresión de aterosclerosis

En un subgrupo de 732 pacientes se evaluó el efecto de ramipril y vitamina E en la progresión de aterosclerosis usando el grosor de íntima media medido con ultrasonido carotídeo modo B, al inicio y fin del estudio ⁽²⁾. La pendiente de progresión del grosor de íntima-media fue 0.0217 mm/año en el grupo placebo y 0.0180 mm/año con ramipril 10 mg/ día y 0.0137 mm/año en el grupo ramipril 10 mg/día ($P = 0.033$). No hubo diferencias en la progresión de aterosclerosis en los pacientes con vitamina E o placebo.

Diabetes mellitus

Con el propósito de evaluar el efecto del uso de ramipril en la incidencia de diabetes se analizaron 5.720 pacientes incluidos en el estudio HOPE, mayores de 55 años, que no eran diabéticos al ingreso. En el grupo asignado a ramipril 102 (3.6%) de los individuos desarrolló diabetes en comparación con 155 (5.4%) en el grupo placebo (riesgo relativo 0.66; 95% IC: 0.51-0.85, $P < .001$) ⁽³⁾.

Seguimiento alejado

Para evaluar el efecto alejado del uso de ramipril en eventos cardiovasculares se hizo un seguimiento pasivo de los sujetos luego de terminar la administración de ramipril/placebo en el ensayo clínico.

El uso de I-ECA fue similar en quienes fueron originalmente asignados a ramipril o placebo (68% versus 67% al comienzo), entre los I-ECA usados en la mayoría de los casos el medicamento

fue ramipril 10 mg/día. Las presiones al final del seguimiento fueron similares en ambos grupos, 136/74 mm Hg.

Durante el periodo total de seguimiento de 7.2 años desde la randomización, hubo una reducción significativa del evento compuesto infarto del miocardio, AVE y muerte cardiovascular de 699 [20.6%] pacientes en el grupo ramipril a 820 [24.2%] en el grupo placebo; RR 0.83; 95% CI, 0.75 a 0.91; $P=0.0002$ ⁽⁴⁾, demostrando que el efecto beneficioso del periodo de uso de ramipril durante el ensayo clínico se prolonga en el tiempo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med*. 2000;342:145–153
2. Lonn E, Yusuf S, Dzavik V, Doris C, Yi Q, Smith S, Moore-Cox A, Bosch J, Riley W, Teo K, Secure Investigators. Effects of ramipril and vitamin E on atherosclerosis: the study to evaluate carotid ultrasound changes in patients treated with ramipril and vitamin E (SECURE). *Circulation*. 2001;3:919 –925.
3. Yusuf S, Gerstein H, Hoogwerf B, Pogue J, Bosch J, Wolffenbuttel BH, Zinman B, Hope Study Investigators. Ramipril and the development of diabetes. *JAMA*. 2001;286:1882–1885.
4. HOPE/HOPE-TOO Study Investigators. Long-Term Effects of Ramipril on Cardiovascular Events and on Diabetes: Results of the HOPE Study Extension. *Circulation* 2005;112:1339-134

EFFECTS OF LOSARTAN ON RENAL AND CARDIOVASCULAR OUTCOMES IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES AND NEPHROPATHY

BARRY M. BRENNER, M.D., MARK E. COOPER, M.D., PH.D., DICK DE ZEEUW, M.D., PH.D., WILLIAM F. KEANE, M.D., WILLIAM E. MITCH, M.D., HANS-HENRIK PARVING, M.D., GIUSEPPE REMUZZI, M.D., STEVEN M. SNAPINN, PH.D., ZHONXIN ZHANG, PH.D., AND SHAHNAZ SHAHINFAR, M.D., FOR THE RENAAL STUDY INVESTIGATORS

N Engl J Med. 2001 Sep 20;345(12):861-9.

EFFECTOS DE LOSARTÁN SOBRE DESENLACES RENALES Y CARDIOVASCULARES EN PACIENTES CON DIABETES TIPO 2 Y NEFROPATÍA

DR. HERNÁN BORJA REBOLLEDO

INTRODUCCIÓN

La prevención de la nefropatía terminal en diabetes tipo 2 (DM2) sigue siendo un desafío. El bloqueo del sistema renina-angiotensina (SRA) con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina-I (IECA) retarda la progresión de la nefropatía en la diabetes tipo 1 (DM1). Hasta la fecha del presente estudio ello no había sido demostrado en la DM2. En esta investigación se evalúa el rol del antagonista de receptor de angiotensina-II (ARA2) losartán, en pacientes con DM2 con nefropatía.

Métodos:

El estudio Reduction of Endpoints in NIDDM with the Angiotensin II Antagonist Losartán (RENAAL) consistió en un ensayo randomizado, doble ciego, controlado con placebo, para evaluar los efectos nefroprotectores de losartán en 1.513 pacientes portadores de DM2 con nefropatía, desarrollado en 250 centros de 28 países de Asia, Europa, y las tres Américas. El estudio comparó losartán (50 a 100 mg una vez al día) con placebo, agregado al tratamiento antihipertensivo (antiHT) convencional. El outcome primario fue la combinación de duplicación de creatinemia, nefropatía terminal, o muerte. Los end points secundarios incluyeron una combinación de morbilidad (infarto del miocardio, accidente cerebrovascular, primera hospitalización por insuficiencia cardiaca o angina inestable, revascularización coronaria o periférica) y mortalidad por causas cardiovasculares,

proteinuria, y velocidad de progresión de la nefropatía. El ensayo fue suspendido por el comité directivo antes del seguimiento promedio previsto de 4,5 años debido a evidencia de que los IECA, excluidos en el diseño del estudio, pueden disminuir la incidencia de eventos cardiovasculares en nefrópatas. Por lo tanto, los resultados representan un seguimiento promedio de 3,4 años (rango 2,3 a 4,6 años). RENAAL incluyó pacientes de ambos sexos, de 31 a 70 años, con DM2 y nefropatía, (definida por presencia en dos ocasiones de una relación albúmina/creatinina en orina matinal de ≥ 300 mg/g, o una proteinuria de $\geq 0,5$ g /día), y valores de creatininemia entre 1,3 y 3,0 mg/dL. Se excluyeron pacientes con DM1 o nefropatía no diabética, estenosis de arteria renal, infarto del miocardio o bypass coronario el mes anterior, accidente cerebrovascular o angioplastia transluminal percutánea coronaria en los seis meses previos, accidente isquémico transitorio en el año anterior, o historia de insuficiencia cardiaca antes del reclutamiento. Durante la fase de selección, los pacientes siguieron con su terapia antiHT habitual, y sólo si estaban tomando un IECA o un ARA2 estos fármacos fueron sustituidos por otros antiHTs. Los pacientes fueron estratificados en función de su proteinuria basal y asignados aleatoriamente a losartán (50 mg) o placebo una vez al día, junto con su terapia antiHT convencional. Después de cuatro semanas, si la presión arterial (PA) no alcanzaba una PA sistólica < 140 mm Hg y una PA diastólica < 90 mm Hg, el losartán se aumentó a 100 mg, o equivalente de placebo, una vez al día. Después de otras ocho semanas, se agregaron otros agentes antiHTs (no IECA o ARA-II) o se elevaron las dosis para alcanzar la meta de PA. Los pacientes recibieron atención convencional para el tratamiento de su DM2. Los controles fueron programados cada tres meses para verificar la PA y exámenes de laboratorio, determinar eventos adversos, o si se habían alcanzado los end points. Los análisis de los end points primarios y secundarios se realizaron de acuerdo al principio de intención de tratar. Los análisis de progresión de nefropatía y cambios en la proteinuria se hicieron en base a tratamiento efectivo.

RESULTADOS:

Las características basales en los dos grupos fueron similares. La dosis diaria de losartán varió de 50 a 100 mg, (71% de los pacientes recibieron 100 mg).

Presión Arterial

Al año la PA promedio fue 146/78 mmHg en el grupo con losartán y 150/80 mmHg en el grupo con placebo [$P < 0,001$]; a dos años, los valores eran 143/77 mmHg y 144/77 mmHg, respectivamente [$P = 0,38$]; y al final del estudio 140/74 mmHg y 142/74 mmHg, respectivamente [$P = 0,59$].

Outcome Primario

Según intención de tratar el principal end point combinado, duplicación de la creatininemia, nefropatía terminal, o muerte, se alcanzó en 327 pacientes con losartán (43,5%), versus 359 con placebo (47,1%). El tratamiento con losartán determinó 16% de reducción de riesgo del end point combinado principal ($P = 0,02$), que se mantuvo casi sin cambios (15%) después de ajuste según PA ($P = 0,03$). De acuerdo a tratamiento efectivo, el losartán confirió 22% de reducción de riesgo para el end point combinado principal ($P = 0,008$).

El riesgo de duplicación de la creatininemia fue 25% inferior con losartán que con placebo ($P = 0,006$). El losartán también redujo el riesgo de nefropatía terminal en 28% ($P = 0,002$). Hubo fallecimiento en aproximadamente 20% de los pacientes, sin diferencias significativas entre los dos grupos ($P = 0,88$). El riesgo de end point combinado de nefropatía terminal o muerte fue 20% inferior con losartán que con placebo ($P = 0,01$). Las reducciones de riesgo de nefropatía terminal y de nefropatía terminal o muerte variaron poco después de corrección según PA (26%, $P = 0,007$, y 19%, $P = 0,02$, respectivamente).

Outcomes Secundarios

No hubo diferencias significativas entre losartán y placebo en el end point combinado de morbilidad y mortalidad por causas cardiovasculares. Tampoco en la mayoría de los end points cardiovasculares, excepto la primera hospitalización por insuficiencia cardíaca (89 pacientes en el grupo con losartán [11,9%], en comparación con 127 en el grupo con placebo [16,7%]), con una reducción de riesgo de 32% ($P = 0,005$). El losartán disminuyó en 35% la proteinuria promedio, mientras que con el placebo la relación de albúmina-creatinina en orina tendió a aumentar ($P < 0,001$). El losartán redujo la velocidad de pérdida de función renal, según recíproco de creatininemia, en 18% (pendiente promedio $-0,056$ mg/dL por año con losartán, en comparación con $-0,069$ mg/dL con placebo, $P = 0,01$).

Igualmente, el losartán se asoció con un 15,2% de reducción en la disminución de la tasa de filtración glomerular ($4,4$ mL/min/ $1,73$ m² /año con losartán, en comparación con $5,2$ mL/min/ $1,73$ m² /año con placebo, $P = 0,01$).

Más pacientes abandonaron el estudio en el grupo con placebo (53,5%) que en el grupo con losartán (46,5%). Hubo suspensión debido a eventos adversos en 17,2% de los pacientes con losartán, y en 21,7% de los con placebo.

Discusión y Conclusiones:

Los autores plantean que este estudio establece que el losartán confiere fuerte protección renal

en pacientes con DM2 y nefropatía. El riesgo del end point principal: combinación de duplicación de la creatininemia, nefropatía terminal, o muerte por cualquier causa, se redujo en un 16% con losartán. El beneficio más importante pareció ser el efecto en los componentes renales de este end point combinado. El riesgo de nefropatía terminal se redujo en un 28% con losartán durante un seguimiento promedio de 3,4 años. La extrapolación de estos datos corresponde a un retraso promedio de dos años en la necesidad de diálisis o trasplante. El riesgo de duplicación de la creatininemia también se redujo en un 25% con losartán. La protección conferida al riñón por el losartán superó aquella atribuible a diferencias en la PA.

Este estudio amplió el conocimiento sobre la eficacia de la terapia antiHT en pacientes con DM2 y nefropatía. Estudios anteriores con IECA habían demostrado beneficios sobre la proteinuria, pero no habían demostrado superioridad del bloqueo del SRA para frenar la progresión a nefropatía terminal en comparación con terapias no bloqueantes. De hecho, los efectos de los IECA en la progresión de la nefropatía y de la insuficiencia renal terminal habían dado resultados contradictorios. Por lo tanto, a falta de una comparación directa entre la IECA y ARA-II, cualquier extrapolación resultaba especulativa.

Con respecto al end point combinado de morbilidad y mortalidad de causa cardiovascular, salvo diferencia significativa en favor de losartán para frecuencia de primera hospitalización por insuficiencia cardíaca, no hubo otras diferencias significativas entre losartán y placebo. Ello puede deberse a muestra más bien pequeña o a criterios estrictos de reclutamiento que excluyeron pacientes de alto riesgo cardiovascular. El losartán demostró tolerabilidad similar al placebo, y no aumentó la incidencia de eventos adversos.

Los autores concluyen que losartán confiere beneficios renales significativos en pacientes DM2 nefrópatas, siendo bien tolerado.

COMENTARIOS

Tener como objetivo al SRA es primordial en el manejo de la nefropatía crónica, pese a que actualmente no hay pruebas contundentes para el uso de IECA en pacientes con DM2 y nefropatía manifiesta. No obstante, varios ensayos clínicos han demostrado la eficacia de los ARA2 en estos pacientes. La importancia clínica de los beneficios de los ARA2 es reconocida en las guías clínicas actuales; así, las de la Asociación Americana de Diabetes abogan por el empleo de estos agentes en el manejo de pacientes con nefropatía avanzada, al igual que en aquellos con microalbuminuria.

Los ARA2 ejercen efecto beneficioso al reducir la presión arterial, y también al mejorar la función endotelial y disminuir el estrés oxidativo. Análisis post hoc de otro estudio, el Irbesartán in Diabetic Nephropathy Trial (IDNT), ha puesto de manifiesto la importancia de estos dos factores. [Pohl MA,

Blumenthal S, Cordonnier DJ, et al. Independent and additive impact of blood pressure control and angiotensin II receptor blockade on renal outcomes in the irbesartán diabetic nephropathy trial: clinical implications and limitations. *J Am Soc Nephrol.* 2005;16:3027–3037]. Durante un seguimiento promedio de 2,6 años, hubo 2,2 veces mayor riesgo de duplicar la creatininemia o nefropatía terminal en pacientes con PA sistólica >149 mm Hg en comparación con aquellos con PA sistólica <143 mm Hg, independientemente del tipo de tratamiento. Sin embargo, en pacientes que consiguieron reducciones comparables de PA sistólica, la incidencia de los end points renales fue menor en aquéllos que recibieron irbesartán en comparación con aquellos que recibieron amlodipino.

La precocidad de la respuesta al tratamiento es un predictor importante de protección a largo plazo. En un análisis del estudio RENAAL, después de 6 meses de tratamiento, una reducción del 50% en la albuminuria redujo el riesgo de los end points renales al término de los 3 a 4 años de seguimiento en 36%, y de la insuficiencia renal terminal en 45% (duplicación de la creatinina sérica o IRCT) [de Zeeuw D, Remuzzi G, Parving HH, et al. Albuminuria, a therapeutic target for cardiovascular protection in type 2 diabetic patients with nephropathy. *Circulation.* 2004;110:921–927]. Asimismo, el estudio RENAAL confirmó que la regresión de la nefropatía con intervención farmacéutica se relaciona con mejores resultados cardiovasculares. Por cada reducción del 50% en la albuminuria logrado por la intervención farmacológica en los primeros seis meses del estudio, el total de riesgo cardiovascular se redujo en un 18% y el riesgo de insuficiencia cardiaca en 27%.

ESTUDIO ALLHAT: THE ANTIHYPERTENSIVE AND LIPID-LOWERING TREATMENT TO PREVENT HEART ATTACK TRIAL.

DR. RODRIGO TAGLE VARGAS ⁽¹⁾ Y
DRA. MÓNICA ACEVEDO BLANCO ⁽²⁾.

Departamento de Nefrología⁽¹⁾ y Enfermedades Cardiovasculares ⁽²⁾.

Pontificia Universidad Católica de Chile.

INTRODUCCIÓN:

El estudio ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial) ⁽¹⁾, fue un estudio clínico controlado y aleatorio, de doble ciego, que se realizó sólo en Canadá, Puerto Rico y Estados Unidos. Este estudio fue financiado en su totalidad por el gobierno de los Estados Unidos, y no por compañías farmacéuticas. Se diseñó a principio de los 90, y el período de recolección de datos se realizó entre febrero de 1994 y marzo 2002.

El estudio ALLHAT estuvo orientado a estudiar el efecto sobre la morbi-mortalidad cardiovascular (CV): (a) del tratamiento antihipertensivo (sub-estudio hipertensión), y (b) el efecto de la terapia hipolipemiente (sub-estudio lípidos). Aproximadamente, 25 % de los pacientes de ALLHAT participaron también en el sub-estudio lípidos ⁽²⁾.

La rama hipertensión estuvo orientada a determinar si el tratamiento con los nuevos agentes tales como antagonistas de los canales del calcio (ACC), inhibidores del enzima convertidor de la angiotensina (IECA), o alfa bloqueadores (α B) disminuían más la incidencia de enfermedad coronaria o de enfermedad cardiovascular (CV) que el tratamiento convencional con agentes llamados "tradicionales" como los diuréticos (D) del tipo tiazidas.

El estudio no incluyó como agentes de primera línea a los beta bloqueadores (BB), debido a que hubiesen tenido que enrolar más pacientes, aproximadamente 10.000 pacientes más, aumentando el costo del estudio, y porque ya se consideraban como "tradicionales de segunda línea", ya que no habían demostrado ser superiores a los D ⁽³⁾ y porque un metanálisis de 18 estudios habían mostrado que los BB no prevenían un primer evento coronario ⁽⁴⁾.

Una de las motivaciones fundamentales de esta comparación ⁽¹⁾, entre drogas nuevas y tradicionales, se basó en que la tasa de reducción en los eventos coronarios en los diversos estudios era significativamente inferior a aquella observada en los eventos cerebrovasculares (AVE), y en esos estudios las drogas utilizadas habían sido D y BB, sugiriendo una relación no lineal entre la reducción

de los eventos coronarios con la reducción de la presión arterial (PA) en aquellos hipertensos tratados con D, posiblemente influenciada por los efectos de los D y BB sobre el potasio, lípidos, uricemia y glicemia. En consecuencia, era necesario un estudio comparativo entre D y drogas sin efectos metabólicos: ACC, IECA o β B.

Desde el punto de vista de la “medicina basada en evidencias” este estudio ha sido sin dudas uno de los mejores realizados en pacientes hipertensos, cumpliendo todos los criterios de validez, como por ejemplo: (a) su proceso de randomización fue con lista de randomización oculta, (b) tuvo con un porcentaje alto de seguimiento de los pacientes (97%), (c) fue analizado según intención de tratar, (d) fueron ciegos a la intervención no sólo los pacientes, sino también los médicos tratantes, los adjudicadores de la intervención y los analistas, y (e) finalmente los pacientes en los cuatro grupos de intervención tenían similares variables pronósticas conocidas. Más aún, posterior a la publicación de los principales resultados, criterios diagnósticos utilizados en los pacientes que presentaron eventos CV, han sido revisados nuevamente por grupos de expertos encontrándose una concordancia de un 85% entre los médicos del estudio y los grupos de expertos (5,6).

Aunque inicialmente se creyó que los resultados de este estudio ayudarían a determinar con qué droga debía iniciarse el tratamiento en un hipertenso, ello no fue así, ya que más de un 90% de los pacientes enrolados, estaba ya recibiendo antihipertensivos previo al inicio del estudio (7).

II. Características de los pacientes:

Pacientes hipertensos según JNC6, > 55 años de edad y con al menos un factor de riesgo CV adicional: IAM o AVE mayor a 6 meses, Hipertrofia Ventricular Izquierda (HVI) por ECG o ecocardiograma, Diabetes Mellitus tipo 2, Tabaquismo activo, Colesterol HDL < 35 mg %, u otra enfermedad aterosclerótica demostrada ⁽¹⁾.

Los criterios de exclusión fueron: IAM, Angina o AVE en últimos 6 meses, Insuficiencia Cardíaca (ICC), creatinina \geq 2 mg/dL, PA >180/110 mmHg, indicación perentoria de alguno de los fármacos del estudio y alergia a los fármacos del estudio.

Las características basales de la población ALLHAT se indican en las tablas 1 y 2.

TABLA 1:
Características básicas de la población ALLHAT

N° pacientes	33,357
PAS/PAD promedios, mmHg	145 / 83
Edad promedio, años	67
Afroamericanos, %	35
Mujeres, %	47
Fumadores activos, %	22
Enfermedad CV, %	47
Diabetes %	36
HVI en ECG, %	3
IMC promedio, Kg./m2	30

Tabla 2:
Características metabólicas básicas de la población ALLHAT

Creatinina plasmática, mg/dL	1.02
Glicemia ayunas, mg/dL	125
Colesterol Total, mg/dL	216
Colesterol-LDL, mg/dL	136
Colesterol-HDL, mg/dL	47
Triglicéridos, mg/dL	172

III. Intervención:

Los 42.418 participantes se distribuyeron de forma aleatoria en 4 grupos de tratamiento y se siguieron por un período entre 4 y 8 años. Los grupos de tratamiento fueron: (I) clortalidona, en dosis de 12.5 a 25 mgr. /día (n=15.255); (II) amlodipino, en dosis de 2,5 a 10 mgr. /día (n=9.048); (III) lisinopril, en dosis de 10 a 40 mgr. /día (n=9.054), y (IV) doxazosina, entre 1 y 8 mgr. /día (n=9061).

Si la meta de PA <140/90 mmHg no se lograba, se debían adicionar antihipertensivos predeterminados, de segundo y tercer paso (tabla 3). Ninguna droga de la familia de las drogas de los grupos de estudio se podía utilizar en el segundo y tercer paso ⁽¹⁾.

TABLA 3:
Protocolo de segundo y tercer paso de tratamiento.

Paso 2 / fármaco:	Dosis 1	Dosis 2	Dosis 3
Reserpina (mg/día)	0.05	0.1	0.2
Clonidina (mg/12 hrs.)	0.1	0.2	0.3
Atenolol (mg/día)	25	50	100
Paso 3:			
Hidralazina (mg/12 hrs.)	25	50	100

IV. Objetivos Primarios y Secundarios:

Los objetivos primarios de este estudio fueron la combinación de muertes por cardiopatía coronaria (CC) y episodios no fatales de CC, analizados según intención de tratar. Los objetivos secundarios fueron: muerte por cualquier causa, AVE, CC combinada (objetivo primario, revascularización coronaria, o angina con hospitalización) y enfermedad CV combinada: combinación de CC, AVE, angina tratada sin hospitalización, ICC, y enfermedad arterial periférica.

También, se especificaron otros objetivos como: cáncer y diferentes medidas de deterioro de la función renal: desarrollo de insuficiencia renal crónica terminal (IRct) y 50% de la filtración glomerular (FG) estimada según formula MDRD-4.

Para el diagnóstico de ICC ⁽⁵⁾, se consideró tener al menos un criterio A y un criterio B (Tabla 2).

TABLA 2:
Criterios diagnósticos de ICC.

Categoría "A"	Categoría "B"
Disnea Paroxística Nocturna	Crepitaciones
Disnea de reposo	Edema maleolar
Estadio III de la clasificación NYHA	Taquicardia
Ortopnea	Cardiomegalia radiológica
	Congestión pulmonar radiológica
	Tercer ruido cardíaco
	Ingurgitación yugular

Para los diferentes eventos, se pre-especificaron los siguientes subgrupos: ≥ 65 años, mujeres, diabéticos, afroamericanos, hipertensos no tratados previamente, o con antecedentes previos de CC.

V. Sub-estudio Lípidos:

En el sub-estudio lípidos, a los 4.8 años de seguimiento, la tasa de reducción de colesterol total fue 17% en el grupo pravastatina y 8% en el grupo control (cuidado standard). Sin embargo, las tasas de CC y muertes por cualquier causa fueron similares. La explicación para estos resultados fue que un 1/3 de aquellos asignados al grupo control estaban recibiendo una droga hipolipemiente al momento de finalizar el estudio y que la diferencia entre ambos grupos en cuanto colesterol total y colesterol LDL fueron sólo marginales ⁽⁸⁾.

VI. Resultados de la Rama Doxazosina:

El año 2000 un comité independiente recomendó parar el grupo que comparaba doxazosina con clortalidona por la ausencia de beneficio en el objetivo primario y por un aumento del 25% en la incidencia de eventos cardiovasculares combinados en los pacientes tratados con doxazosina ⁽⁹⁾. Se aleatorizaron 9.067 pacientes a tratamiento con doxazosina y 15.268 a tratamiento con clortalidona. El crossover entre ambos grupos fue para doxazosina 10.2% y para clortalidona 1.1% a los 48 meses. Ambos grupos tenían similares características al ingreso, con edad promedio de 67 años y PA promedio basal de 146/84 mmHg. Cerca del 90% de los pacientes estaba recibiendo terapia antihipertensiva previo a la randomización. El promedio de seguimiento fue de 3.3 años (Tabla 3).

TABLA 3:

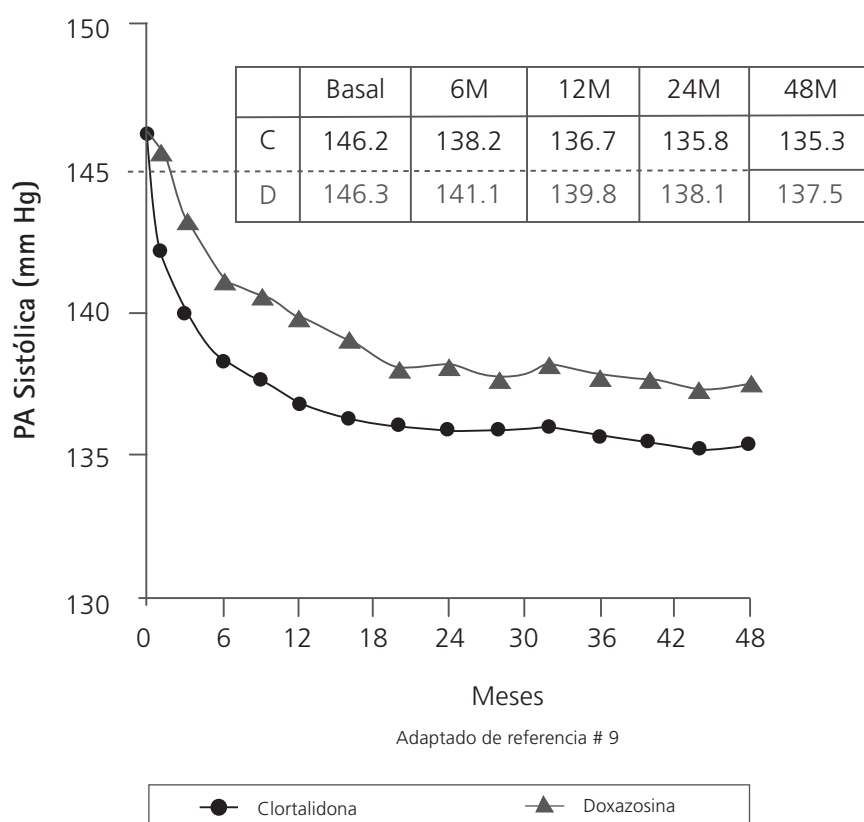
Características Básales Rama Clortalidona versus Doxazosina

	Clortalidona	Doxazosina
PA (mmHg)	146 / 84	146 / 84
Edad promedio (años)	67	67
Afroamericanos %	32	33
Mujeres %	47	46
Fumadores Activos %	22	22
Enfermedad CV %	45	46
Diabetes Mellitus %	36	35

Durante la realización del estudio, la PA sistólica fue 2 a 3 mmHg mayor en el grupo doxazosina. A los 4 años de seguimiento, la PA sistólica promedio fue para: doxazosina = 137 mmHg y para clortalidona = 135 mmHg. La PA diastólica promedio fue similar en ambos grupos. (Figura 1).

FIGURA 1:

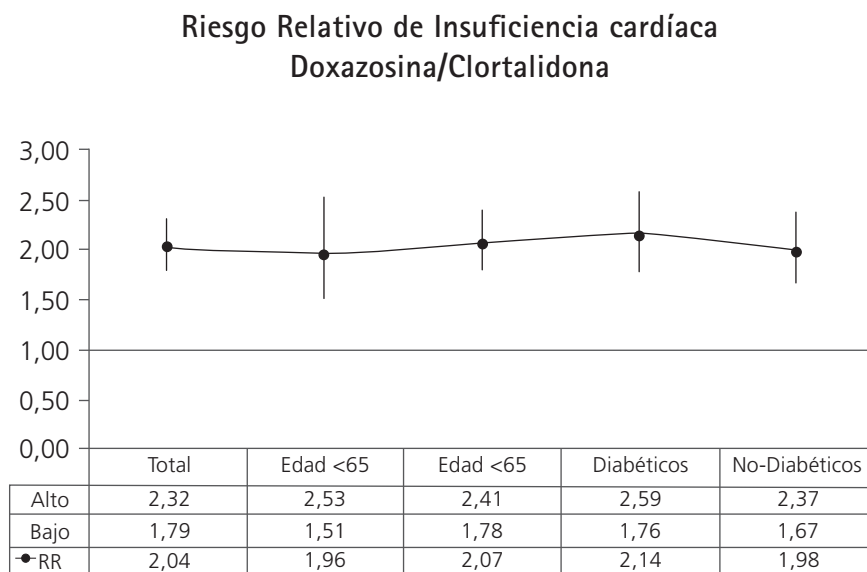
Evolución de la presión Arterial Sistólica



No hubo diferencias significativas en el objetivo primario (RR 1,03; IC del 95%, 0,90-1,17). Sin embargo, el riesgo relativo de eventos cardiovasculares combinados para doxazosina fue 1,25 (IC del 95%, 1,17-1,33, $p < .001$), debido fundamentalmente a un incremento en el riesgo relativo de ICC (2,04; IC del 95%, 1,79-2,32, $p < .001$). Excluyendo la ICC de los eventos combinados cardiovasculares, persistía aún un aumento significativo de eventos de un 13%. También, la incidencia de AVE fue superior en los pacientes tratados con doxazosina (RR = 1,19; IC del 95%, 1,01-1,4, $p = 0.04$). Así mismo, no se demostraron diferencias en los riesgos relativos de eventos en

los diversos subgrupos pre-especificados como: ≥ 65 años, mujeres, diabéticos, afroamericanos, hipertensos no tratados previamente, o con antecedentes previos de CC. El aumento en la incidencia de ICC se observó desde el primer año de seguimiento, y se mantuvo hasta el final del estudio (Figura 2)

FIGURA 2:



Adaptado de referencia # 9

El riesgo de hospitalización y muerte por ICC fue también mayor con doxazosina que con clortalidona (RR, 1.83; IC 95%, 1.58-2.13). La sobrevida de aquellos que presentaron ICC fue de 80% a 2 años. Un factor de riesgo para desarrollar ICC fue tener historia previa de CC.

No se encontraron diferencias entre el grupo doxazosina y clortalidona en los objetivos no CV, tales como, cáncer y deterioro de la función renal.

En resumen, doxazosina respecto a clortalidona tuvo un: a) peor control de la PA sistólica, (b) más de 20% de riesgo de eventos CV combinados, (c) el doble de riesgo de ICC, y (d) un 20% más de riesgo de AVE (10). No hubo diferencias en las tasas de CC ni mortalidad total.

VII. Control de la PA:

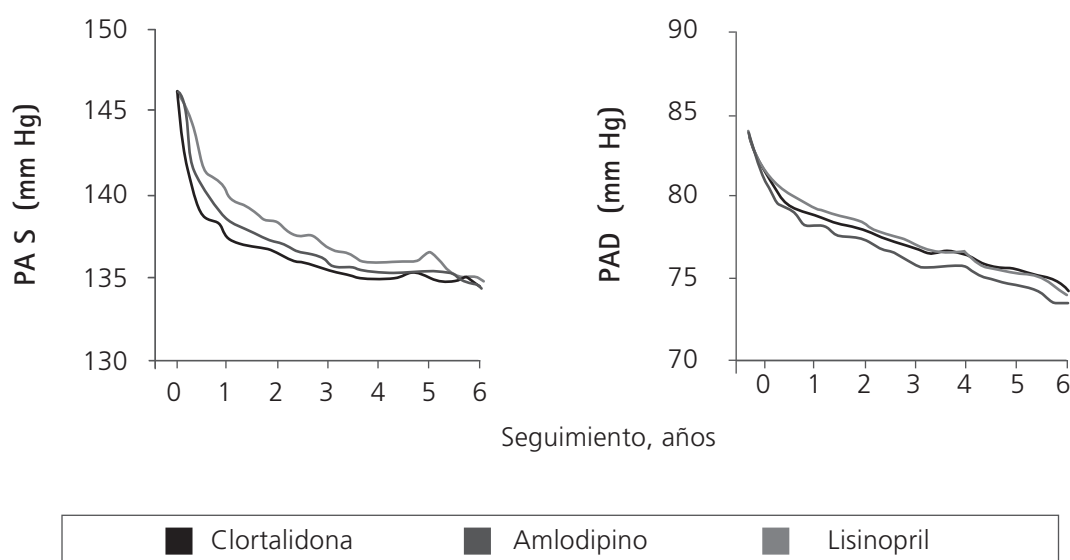
La presión arterial sistólica fue significativamente más alta en los grupos amlodipino (0,8 mmHg., $p=0.03$) y lisinopril (2 mmHg., $p<0.01$) versus el grupo clortalidona (Figura 3). La presión arterial

diastólica a los 5 años de seguimiento tratamiento fue significativamente más baja con amlodipino (0,8 mmHg., $p < .001$) versus amlodipino y lisinopril.

El 40% de los pacientes requirió drogas de segundo o tercer paso a los 5 años. Este porcentaje fue similar entre los tres grupos. La distribución de las drogas de segundo o tercer paso, como atenolol, reserpina, clonidina e hidralazina, fue similar en los tres grupos.

FIGURA 3:

Evolución de la Presión Arterial Sistólica y Diastólica



Adaptado de referencia # 11

El control de la PA ⁽¹¹⁾, definido por el porcentaje de sujetos con PA <140/90, fue significativamente mayor con D (68%), que con ACC (66%) y IECA (61%) ($p < .001$). La diferencia entre los tres grupos estuvo dada por el control de la PAS.

El promedio de drogas en los sujetos con PA controlada fue de 2. Sólo un 25% de los pacientes con PA controlada estaba con 1 droga a los 5 años de seguimiento.

Los factores asociados con mal control de la PA fueron: raza afroamericana, diabetes, IMC >30, tratamiento antihipertensivo previo, HVI al ECG, mayor edad y PAS elevada basal.

VIII. Resultados según objetivo primario:

Los eventos del objetivo primario ocurrieron en 2.956 participantes de 33.357 sujetos

(8.8%), y no hubo diferencias significativas entre los tres grupos de tratamiento ⁽¹²⁾. Comparado con clortalidona (tasa a los 6 años de 11,5%), el riesgo relativo de amlodipino (tasa a los 6 años = 11,3%) fue de 0,98 (IC: 0,9-1,07), y de 0,99 (IC: 0,91-1,08) para lisinopril (tasa a los 6 años 11,4%). Tampoco, hubo diferencias significativas entre los tres grupos de tratamiento según los subgrupos pre-especificados previamente.

IX. Resultados según objetivos secundarios:

La tasa de eventos a los 6 años en relación a los objetivos secundarios (Tabla 4) fueron semejantes entre el grupo amlodipino y clortalidona, excepto en cuanto a la mayor tasa de ICC del grupo amlodipino (10,25 vs. 7,7%; RR 1,38. IC: 1,25-1,52). La mayor tasa de ICC se observó en todos los subgrupos: \geq o < 65 años, diabéticos o no diabéticos, caucásicos, etc. No se demostró interacción entre la terapia antihipertensiva previa al estudio (Ej. D) y los diferentes grupos de tratamiento en los eventos de ICC durante el primer año, y a lo largo del estudio ⁽¹³⁾.

TABLA 4:
Tasas según Eventos a los 6 años.

Tasas según Eventos	Amlodipino	Lisinopril	Clortalidona	C vs. L	C vs. A
Objetivo primario	11,3%	11,4%	11,5%	NS	NS
Mortalidad total	16,8%	17,2%	17,3%	NS	NS
AVE	5,4%	6,3%	5,6%	0.02	NS
ICC	10,2%	8,7%	7,7%	0.001	0.001
ECV combinada	32%	33,3%	30,9%	0.001	NS

Al comparar los grupos lisinopril con clortalidona, el primero tuvo tasas más altas a los 6 años de: enfermedad CV combinada (33,3% vs. 30,9%, RR 1,10. IC: 1,05-1,16); AVE (6,3% vs. 5,6%; RR 1,15. IC: 1,02-1,30) e ICC (8,7% vs. 7,7%, RR 1,19. IC al 95%: 1,07-1,31).

Las tasas de objetivos secundarios fueron diferentes según los diversos subgrupos pre-especificados (12,14) (Tabla 5).

TABLA 5:
Comparación entre Lisinopril y Clortalidona según subgrupos.

Subgrupos	AVE	CC combinada	ECV combinada	ICC
Total	C>L	C=L	C>L	C>L
< 65 años	C=L	C=L	C=L	C>L
≥ 65 años	C=L	C>L	C>L	C>L
Hombre	C=L	C=L	C>L	C>L
Mujer	C>L	C=L	C>L	C>L
Afroamericanos	C>L	C>L	C>L	C>L
Caucásicos	C=L	C=L	C=L	C>L
Diabéticos	C=L	C=L	C=L	C>L
No-diabéticos	C>L	C=L	C>L	C>L

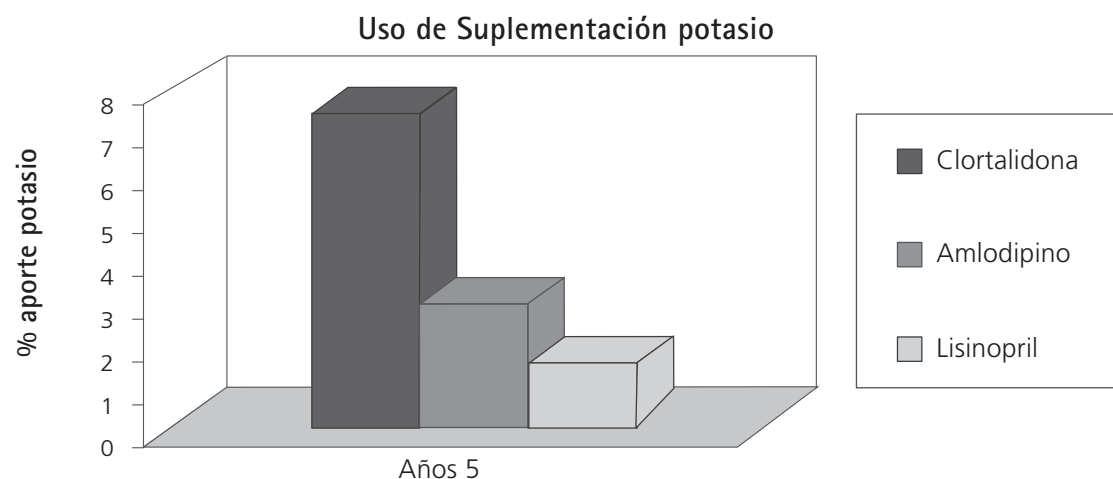
X. Objetivos intermedios metabólicos:

En la población ALLHAT se compararon los niveles sanguíneos de: colesterol total, potasio y glicemia, al ingreso y a los 4 años de seguimiento, según los grupos de tratamiento y los objetivos primarios ⁽¹²⁾.

El colesterol total fue significativamente mayor con D que con IECA y ACC a los 4 años de seguimiento ($p<0.05$), aunque la diferencia fue de sólo 2 mg/dL.

El potasio fue significativamente menor con D que con IECA y ACC a los 4 años ($p<0.05$), y la tasa de hipokalemia (<3.5 mEq/Lt) a los 4 años fue de 8.5 % para D, 1.9% para ACC y 0.8% para IECA. La suplementación con potasio fue mayor con D. (Figura 4)

FIGURA 4:



En los sujetos no-diabéticos (glicemia < 126 mg/dL), la incidencia de diabetes a los 4 años fue mayor con D: 11.6%, que ACC 9.8% y IECA 8.1% ($p < 0.05$). Pero, en aquellos con síndrome metabólico, a los 4 años, la incidencia de diabetes de reciente comienzo (glicemia ≥ 126 mg/dL) fue de 17.1% para D, 16.0% para ACC, ($P = 0.49$, clortalidona vs. amlodipino) y 12.6% para ACEI ($P < 0.05$, lisinopril vs. clortalidona).

La filtración glomerular promedio estimada disminuyó desde 78 ml/min., a 70 ml/min. con D, a 75 ml/min. con ACC y a 70 ml/min. con IECA a los 4 años. El grupo con ACC presentó un menor deterioro de la FG.

Las tasas de IRCt y la caída de un $\geq 50\%$ de la FG fueron similares entre los tres grupos, tanto en diabéticos como no-diabéticos.

A pesar de los cambios metabólicos descritos anteriormente para D, éstos no se tradujeron en más eventos CV, incluso en aquellos con síndrome metabólico y/o diabetes.

XI. Efectos colaterales y bioseguridad:

La tasa de angioedema fue significativamente mayor con IECA (0.41%), que con D (0.05%), ACC (0.03%) y D B (0.06%). Los afroamericanos presentaron mayores eventos de angioedema con IECA que los caucásicos. Insólitamente, este evento se presentó no sólo precozmente, si no también después de un período de terapia, incluso después de un año.

No hubo diferencias en las hospitalizaciones por hemorragia digestiva ni en la incidencia de cáncer entre los grupos de tratamiento.

XII. Análisis post-hoc entre Amlodipino y Lisinopril:

La comparación entre los grupos tratados con A y L origina variadas e interesantes observaciones⁽¹⁵⁾. El control de la PA fue similar, excepto en los afroamericanos, en los cuales fue mejor con A que L. Aunque no hubo diferencias significativas en los eventos del objetivo primario, sí hubo diferencias en los objetivos secundarios y en los efectos colaterales. Las tasas de AVE y de enfermedad CV combinada fueron significativamente menores con A que L, en cambio los episodios de ICC fueron mayores con A que con L (Tabla 6).

TABLA 6:
Comparación entre Amlodipino y Lisinopril según subgrupos.

Subgrupos	AVE	CC combinada	ECV combinada	ICC
Total	A>L	A=L	A=L	A<L
< 65 años	A>L	A=L	A=L	A<L
≥ 65 años	A>L	A=L	A>L	A=L
Hombre	A=L	A=L	A=L	A<L
Mujer	A>L	A=L	A=L	A=L
Afroamericanos	A>L	A=L	A>L	A=L
Caucásicos	A=L	A=L	A=L	A<L
Diabéticos	A=L	A=L	A=L	A<L
No-diabéticos	A>L	A=L	A>L	A=L
CC	A>L	A=L	A=L	A=L
Sin CC	A>L	A=L	A=L	A<L

*>: Mayor prevención & <: menor prevención.

En los objetivos metabólicos a los 4 años, no hubo diferencias en los niveles de colesterol ni de potasio. El porcentaje de diabetes de reciente comienzo a los 4 años fue similar en ambos grupos (A: 10.4 % vs. L: 9.4%, $P=0.30$), pero sí hubo diferencia si presentaban intolerancia a la glucosa al ingreso (A: 47 % vs. L: 41 %, $P=0.03$). En cambio, la FG a los 4 años fue mayor con A que L (75 ml/min. vs. 71 ml/min., $P<0.001$), pero las tasas de IRCt fueron similares.

En los efectos colaterales, los episodios de hospitalización por hemorragia digestiva y de angioedema fueron mayores con L ($P<0.01$). El uso de AAS no influyó en los resultados. La tasa de cáncer fue similar.

XIII. Conclusiones y mensajes:

Según este estudio, los D, drogas de bajo costo, deberían considerarse como drogas de primera línea en el tratamiento de un hipertenso con las características de la población ALLHAT, ósea,

BLOX[®]

CANDESARTAN CILEXETILO/SAVAL

BENEFICIOS MÁS ALLÁ DEL ÓPTIMO CONTROL
DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL



BLOX[®]
CANDESARTAN
Presentaciones:

Envase contiene 30 comp. por 32 mg.

Envase contiene 30 comp. por 16 mg.

Envase contiene 30 comp. por 8 mg.

BLOX[®]D
CANDESARTAN - HIDROCLOROTIAZIDA
Presentaciones:

Envase contiene 30 comp. por 32 / 12 mg.

Envase contiene 30 comp. por 16 / 12,5 mg.

Envase contiene 30 comp. por 8 / 12,5 mg.

En terapia antiagregante plaquetaria



Eurogrel®

CLOPIDOGREL / SAVAL

Garantía de Calidad Saval

Único con **5** semanas de tratamiento

- Mayor Adhesividad terapéutica
- **Envase de última generación tecnológica** que protege al principio activo
- **Blister calendario y cartilla** para el control de dosis por parte del paciente

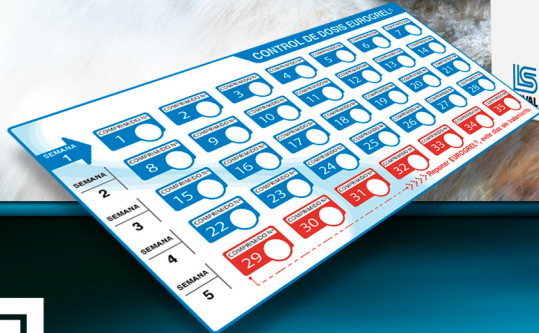


EUROGREL®

CLOPIDOGREL

Presentaciones:

Envase contiene 35 comp. por 75 mg.



www.saval.cl

> 55 años, que requiere terapia farmacológica y con a lo menos un factor de riesgo CV adicional, ya que no son inferiores en la prevención de CC respecto a IECA, ACC y ∂ B, y son superiores en la prevención de ICC y AVE que las otras drogas del estudio ^(2, 16).

El uso de tiazidas como clortalidona, comparado con ACC como amlodipino o IECA como lisinopril, disminuye la aparición de ICC en forma clara y contundente. El efecto significativo sobre AVE, angina y revascularización coronaria, es de menor magnitud.

Los ∂ B como doxazosina no pueden ser recomendados con fármacos de primera línea en el tratamiento de la hipertensión arterial, y en aquellos hipertensos que lo reciben por indicaciones tales como uropatía obstructiva, debiesen también recibir diuréticos en dosis bajas ⁽¹⁰⁾.

Los ACC como amlodipino demostraron ser seguros, y no tuvieron mayor riesgo de desarrollar IAM, muerte, cáncer ni hemorragias digestivas, como había sido planteado por un estudio caso-control ⁽¹⁷⁾.

El control de la PA, aún que mayor con clortalidona, fue clínicamente relevante en cualquiera de los grupos (>60% a los 5 años), siguiendo el algoritmo de terapia escalonada de este estudio ⁽¹⁸⁾.

La población ALLHAT, es un grupo muy amplio y variado de sujetos, por lo que con alta certeza, los resultados son extrapolables a gran parte de la población hipertensa que requiere tratamiento farmacológico.

Aunque ya finalizó el estudio ALLHAT, se sigue investigando y reanalizando los resultados de este, por seguro, memorable estudio.

XIV. Limitaciones:

Este estudio, tiene sin embargo, algunas limitaciones:

- a)** No se puede descartar completamente, aún ajustando por los valores de PA obtenidos, que las diferencias entre clortalidona y lisinopril, se debiesen fundamentalmente sólo a las diferencias en el control de la PA entre ambos grupos. No así entre clortalidona y amlodipino, en que no hubo diferencias en las PA ⁽¹⁶⁾.
- b)** Los pacientes fueron cambiados de terapia de un día para otro, sin un período de wash-out, y no se ha analizado el impacto de un cambio brusco de medicamentos ⁽¹⁹⁾.
- c)** No se consideró en todos los análisis, los medicamentos que estaban recibiendo al momento de su enrolamiento, ya que en algunos en los objetivos secundarios, la diferencia entre D y ACC o ∂ B, se observa ya en el primer año. Sin embargo posteriormente, fue analizado para ICC, no encontrándose asociación entre la terapia previa y el objetivo secundario de ICC ⁽¹³⁾.
- d)** Según las drogas de segunda línea, fundamentalmente BB, se podía suponer que los pacientes que se beneficiarían más del control de la PA serán aquellos con D o ACC, no aquellos con IECA ⁽²⁰⁾.

- e)** Las diferencias entre clortalidona y lisinopril en los eventos de ICC, se produjeron fundamentalmente en el primer año, no después del primer año ⁽²¹⁾.
- f)** Las diferencias entre los grupos de tratamiento, no fueron en los objetivos primarios, si no en los objetivos secundarios ⁽²²⁾.
- g)** Debe de tenerse en consideración, que la clortalidona es una droga de acción más larga (> 24 hrs.) que la hidroclorotiazida (HCTZ), tiazida más ampliamente usada, y que dosis de 12.5 mg de clortalidona equivalen a 25 mg de HCTZ. En consecuencia, quizás no todos los beneficios de la primera están en la segunda tiazida.

REFERENCIAS:

1. Davis, B.R., et al., Rationale and design for the Antihypertensive and Lipid Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). ALLHAT Research Group. Am J Hypertens, 1996. 9(4 Pt 1): p. 342-60.
2. Vidt, D.G., The ALLHAT Trial. Diuretics are still the preferred initial drugs for high blood pressure. Cleve Clin J Med, 2003. 70(3): p. 263-9.
3. Collins, R., R. Peto, et al. (1990). "Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 2, Short-term reductions in blood pressure: overview of randomised drug trials in their epidemiological context." Lancet 335(8693): 827-38.
4. Psaty, B.M., et al., Health outcomes associated with antihypertensive therapies used as first-line agents. A systematic review and meta-analysis. JAMA, 1997. 277(9): p. 739-45.
5. Piller, L.B., et al., Validation of Heart Failure Events in the Antihypertensive and Lipid Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT) Participants Assigned to Doxazosin and Chlorthalidone. Curr Control Trials Cardiovasc Med, 2002. 3(1): p. 10.
6. Rada G, G and Montero L, J. Análisis crítico de un artículo: El estudio ALLHAT: Diuréticos tipo tiazidas serían el fármaco de elección para iniciar tratamiento en hipertensión arterial. Rev. Méd. Chile 2004, 32 (4): 516-519
7. Julius, S., The ALLHAT study: if you believe in evidence-based medicine, stick to it! J Hypertens, 2003. 21(3): p. 453-4.
8. Major outcomes in moderately hypercholesterolemic, hypertensive patients randomized to pravastatin vs usual care: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT-LLT). JAMA, 2002. 288(23): p. 2998-3007.
9. Major cardiovascular events in hypertensive patients randomized to doxazosin vs chlorthalidone: the antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT). ALLHAT Collaborative Research Group. JAMA, 2000. 283(15): p. 1967-75.
10. Vidt, D.G., Alpha-blockers and congestive heart failure: early termination of an arm of the ALLHAT trial. Cleve Clin J Med, 2000. 67(6): p. 429-33.

11. Cushman, W.C., et al., Success and predictors of blood pressure control in diverse North American settings: the antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT). *J Clin Hypertens (Greenwich)*, 2002. 4(6): p. 393-404.
12. 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): p. 2981-97.
13. Moser, M., et al., The ALLHAT study revisited: do newer data from this trial and others indicate changes in treatment guidelines? *J Clin Hypertens (Greenwich)*, 2007. 9(5): p. 372-80.
14. Gonzalez-Juanatey, J.R., [After the ALLHAT trial, what do we know about treatment for hypertension that we did not know before?]. *Rev Esp Cardiol*, 2003. 56(7): p. 642-8.
15. Leenen, F.H., et al., Clinical events in high-risk hypertensive patients randomly assigned to calcium channel blocker versus angiotensin-converting enzyme inhibitor in the antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial. *Hypertension*, 2006. 48(3): p. 374-84.
16. Appel, L.J., The verdict from ALLHAT--thiazide diuretics are the preferred initial therapy for hypertension. *JAMA*, 2002. 288(23): p. 3039-42.
17. Furberg, C.D. and B.M. Psaty, Should calcium antagonists be first line drugs in hypertension? *Herz*, 1995. 20(6): p. 365-9.
18. Chalmers, J., All hats off to ALLHAT: a massive study with clear messages. *J Hypertens*, 2003. 21(2): p. 225-8.
19. Fagard, R.H., The ALLHAT trial: strengths and limitations. *J Hypertens*, 2003. 21(2): p. 229-32.
20. Laragh, J.H. and J.E. Sealey, Relevance of the plasma renin hormonal control system that regulates blood pressure and sodium balance for correctly treating hypertension and for evaluating ALLHAT. *Am J Hypertens*, 2003. 16(5 Pt 1): p. 407-15.

21. Davis, B.R., et al., Role of diuretics in the prevention of heart failure: the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. *Circulation*, 2006. 113(18): p. 2201-10.
22. Salvetti, A. and L. Ghiadoni, Guidelines for antihypertensive treatment: an update after the ALLHAT study. *J Am Soc Nephrol*, 2004. 15 Suppl 1: p. S51-4.

ESTUDIO LIFE

(The Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study)

Resumen:

DR. JORGE JALIL

Depto de Enfermedades Cardiovasculares, PUC

El **riesgo cardiovascular en los pacientes hipertensos** ⁽¹⁾ está determinado por 5 grupos de parámetros: niveles de presión arterial, número de factores de riesgo cardiovascular (FRCV), presencia de diabetes mellitus o de síndrome metabólico, compromiso o daño de órganos blanco (DOB) y presencia de enfermedad cardiovascular o renal. De acuerdo a esta categorización, son pacientes con **riesgo cardiovascular alto o muy alto** aquellos hipertensos con:

- ≥ 180 mmHg PAS y/o ≥ 110 mmHg PAD o,
- PAS >160 con PAD baja (<70 mmHg) o,
- Diabetes mellitus o Síndrome Metabólico o,
- ≥ 3 FRCV o,
- Presencia de DOB o,
- Enf. cardiovascular o renal

Constituye evidencia de daño de órganos blanco en estos pacientes la presencia de:

- HVI (por ECG o ECO) o,
- \uparrow leve de creatinina (hombres: $1.3 - 1.5$ mg/dl; mujeres $1.2 - 1.4$ mg/dl) o,
- \downarrow VFG o ClCreat (< 60 mL/min o < 60 mL/min/m²) con la fórmula de Cockcroft-Gault con o la fórmula MDRD o,
- Microalbuminuria ($30 - 300$ mg/24 hrs o albúmina/creatinina ≥ 30 mg/g)
- \uparrow del grosor de la íntima carotídea (IMT ≥ 0.9) o presencia de placas ateromatosas o,
- VOP carótida/femoral > 12 m/s
- Índice PA tobillo /brazo < 0.9

En el estudio LIFE (2) se probó la **hipótesis** de que en pacientes hipertensos esenciales con alto riesgo cardiovascular por hipertrofia ventricular izquierda - HVI - (por electrocardiograma, ECG) el antagonista del receptor tipo 1 de angiotensina II (ARAI) **losartán** reduciría la incidencia del **“end point” primario compuesto** de morbilidad y mortalidad cardiovascular (definida como

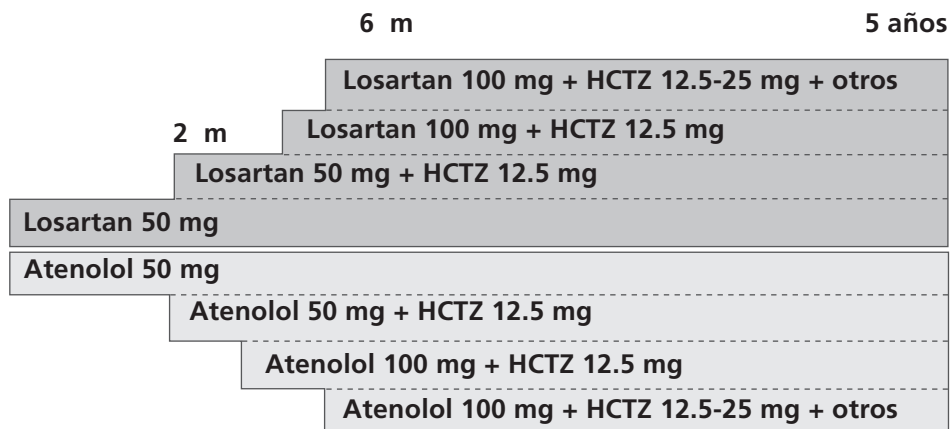
accidente vascular cerebral – AVC -, infarto agudo al miocardio – IAM - o muerte cardiovascular) más que **atenolol**.

Fue un estudio prospectivo, aleatorizado a doble-ciego, analizado con intención de tratar con 9193 pacientes hipertensos con HVI por electrocardiograma con edades entre 55-80 años. El **seguimiento promedio fue 4.8 años** (en 7 países) y 1096 pacientes presentaron un “end point” primario.

Criterios de Inclusión

- Edad 55–80 años
- Previamente tratados o pacientes no tratados
- PAD 95–115 mmHg o PAS 160–200 mmHg
- **Con HVI confirmada** por ECG (criterios)
 - Producto de Cornell (voltaje) > 2440 mm X mseg
 - Índice de Sokolow-Lyon > 38 mm

Diseño y Titulación de la dosis (después de un período con placebo de 2 semanas), para llevar la PA a cifras <140/90 mmHg



RESULTADOS PRINCIPALES

Al final del estudio, la PA fue 145.4 /80.9 mm Hg en el grupo tratado con atenolol y 144.1/81.3 mm Hg en el grupo tratado con losartan. La dosis en promedio de atenolol fue 79 mg y de losartan fue 82 mg. El 50% de los pacientes con losartan y el 43% de los pacientes con atenolol recibió

100 mg del fármaco respectivo, con o sin antihipertensivos adicionales. Hubo una incidencia significativamente mayor de eventos adversos y de abandono del estudio en los pacientes aleatorizados a atenolol.

En los pacientes aleatorizados a losartan hubo una **disminución relativa del “end point” primario compuesto cardiovascular (definida como AVC, IAM o muerte cardiovascular)** de 13% ($p = 0.021$, ajustada), de accidentes cerebrovasculares de 24.9 % ($p = 0.001$, ajustada). En los pacientes aleatorizados a losartan además **se observó una incidencia menor de DM, de 25%** ($p = 0.001$).

No hubo diferencias significativas en la incidencia de IAM, ni en la mortalidad CV o global.

Con ambos fármacos se observó **regresión de la HVI**, siendo significativamente mayor con losartan que con atenolol (15.3% vs 9%, respectivamente por índice de Sokolow-Lyon, $p < 0.0001$ y 10.2% vs 4.4% por el producto de Cornell, respectivamente, $p < 0.0001$).

Otro hallazgo muy interesante fue la **disminución en la incidencia de fibrilación auricular** en 33% con losartan respecto de atenolol ($p < 0.01$)⁽³⁾. Por otro lado, en pacientes con historia de FA, losartan redujo la incidencia de AVCs en 45% ($p < 0.01$), en particular de los AVCs oclusivos y de muerte cardiovascular en 42% ($p < 0.01$).

El porcentaje de pacientes que discontinuaron por efectos adversos fue significativamente mayor con atenolol que con losartán.

En **resumen**, en pacientes hipertensos con Alto Riego Cardiovascular agregado, como son los pacientes **con HVI por ECG**, el tratamiento antihipertensivo con losartan presentó importantes beneficios preventivos en relación al tratamiento antihipertensivo convencional con atenolol, efectos que parecen estar más allá del solo control de las cifras tensionales, ya que los niveles de presión arterial alcanzados fueron similares.

Este estudio representa una de las bases para utilizar preferencialmente este tipo de agentes antihipertensivos (antagonistas de receptores de receptores de angiotensina II) en pacientes hipertensos con alto riesgo cardiovascular asociado.

Comentario Nefrológico

Dr. Fernando González Fuenzalida,
Facultad de Medicina Oriente, Universidad de Chile,
Sección de Nefrología, Hospital del Salvador.

El resultado principal del estudio LIFE es que un tratamiento antihipertensivo basado en losartan es más eficaz que otro basado en atenolol para reducir el riesgo de sufrir un accidente vascular

encefálico o un infarto agudo al miocardio o de morir prematuramente aún cuando se alcance un control de presión arterial similar o, al menos, no estadísticamente diferente en pacientes adultos, hipertensos y portadores de hipertrofia ventricular izquierda al ECG.

La primera observación al respecto de estos resultados es que el mero control o aun la normalización de la presión arterial parece no ser suficiente para normalizar el riesgo incrementado de sufrir catástrofes cardiovasculares o morir prematuramente de pacientes hipertensos de alto riesgo. La segunda observación es, más bien una pregunta. ¿Qué característica secundaria puede tener losartan, respecto de atenolol, para conseguir una protección incremental?

Para responder estas y otras preguntas que se desprenden de los resultados principales de cualquier estudio clínico de la envergadura del LIFE es que se realizan análisis secundarios “post hoc” de los datos, muchas veces con herramientas estadísticas que se escapan del conocimiento de los no especialistas, como son los análisis multivariados, modelos de riesgos proporcionales, análisis de regresión de Cox y otros.

Al respecto, se ha descrito que:

- a)** A mejor control de presión arterial, mayor protección ⁽¹⁾: Esta explicación no es aplicable al LIFE, dado que ambos esquemas de tratamiento, basados en atenolol y losartan, redujeron similarmente las presiones arteriales de los pacientes: 123,3 y 123,4 mmHg de presión arterial media basal hasta 101,6 y 101,5 mmHg al mes 66 en los grupos atenolol y losartan, respectivamente ⁽²⁾.
- b)** Aunque la presión arterial de oficina puede ser similar con ambos tratamientos, pudiere ser que el perfil temporal sea diferente. Es decir, si se realiza monitoreos de presión (“holter”) pueden surgir diferencias no aparentes a primera vista. En realidad, esto tampoco ocurrió y las presiones arteriales medias de 24 horas al año de seguimiento y los perfiles de presión fueron estadísticamente no distintos entre ambos grupos: 134,7 vs 136,1 mmHg con atenolol y losartan, respectivamente ⁽⁴⁾.
- c)** La hipertrofia ventricular izquierda es una manifestación de un daño miocárdico subclínico y su regresión es una meta terapéutica ⁽¹⁾. En este punto, sí hubo diferencias en el estudio LIFE. El grupo que recibió losartan redujo la hipertrofia ventricular izquierda más que aquel que recibió atenolol, ya sea esto medido por electrocardiograma ⁽²⁾ o por ecocardiograma ⁽⁵⁾.
- d)** Otra manifestación de daño subclínico de órgano blanco de la hipertensión es la microalbuminuria ⁽¹⁾, la cual también se asocia a mal pronóstico. El bloqueo del eje renina angiotensina con losartan reduce la albuminuria al vasodilatar proporcionalmente en mejor medida la arteriola eferente glomerular. Atenolol puede reducir la albuminuria

sólo en virtud de su poder hipotensor inespecífico ⁽¹⁾. En el estudio LIFE, quienes recibieron losartan corrigieron en mejor medida sus albuminurias patológicas ⁽⁶⁾.

- e)** Del mismo modo, otros factores de riesgo cardiovascular, también se modificaron de manera no simétrica con los dos tratamientos testeados en el estudio LIFE. Por ejemplo, tanto la hipertrofia carotídea ⁽⁷⁾ como la sensibilidad a la insulina ⁽⁸⁾, los niveles de colesterol y sus subfracciones ⁽⁹⁾, los niveles de péptidos natriuréticos ⁽¹⁰⁾, la incidencia de fibrilación auricular ⁽³⁾, la incidencia de diabetes mellitus de novo ⁽¹¹⁾ y el efecto sobre la uricemia ⁽¹²⁾ fueron modificados de una manera más favorable por losartan.

Es cierto que todo lo anterior son observaciones a posteriori de los datos del LIFE y que, en rigor, son sólo generadores de hipótesis que debieren ser testeadas prospectivamente en otros estudios clínicos. Sin embargo, el modelo propuesto por los resultados del estudio LIFE es:

- 1.** El control de la presión arterial de pacientes de alto riesgo cardiovascular, como son aquéllos portadores de hipertrofia ventricular izquierda es mandatorio.
- 2.** Un esquema antihipertensivo basado en losartan es más eficaz que otro basado en atenolol para reducir el punto final primario del estudio (infarto miocárdico, accidente vascular encefálico o muerte prematura).
- 3.** El efecto beneficioso incremental del esquema antihipertensivo basado en losartan parece relacionarse a la modificación beneficiosa de varios otros marcadores biológicos correlacionados con el pronóstico cardiovascular.
- 4.** Los resultados del LIFE no necesariamente pueden ser extrapolados a otros agentes antihipertensivos de las clases terapéuticas testeados ya que, por ejemplo, el efecto uricosúrico de losartan es único dentro de los antagonistas del receptor de angiotensina II (13-15) y éste es responsable de un 29% de efecto protector de losartan (12).

REFERENCIAS

1. SEC/ SEH 2007 J Hypertension 2007; 25:1105-1187
2. Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE, Julius S, Beevers G, de Faire U, Fyhrquist F, Ibsen H, Kristiansson K, Lederballe-Pedersen O, Lindholm LH, Nieminen MS, Omvik P, Oparil S, Wedel H; LIFE Study Group. The Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study Lancet 2002; 359: 995-1003.
3. Wachtell K, Lehto M, Gerdtz E, Olsen MH, Horneftam B, Dahlöf B, Ibsen H, Julius S, Kjeldsen SE, Lindholm LH, Nieminen MS, Devereux RB. Angiotensin II Receptor Blockade Reduces New-Onset Atrial Fibrillation and Subsequent Stroke Compared to Atenolol: The LIFE Study. J Am Coll Cardiol 2005; 45: 712-719.
4. Bang LE, Wiinberg N, Wachtell K, Larsen J, Olsen MH, Tuxen C, Hildebrandt PR, Ibsen H. Losartan versus atenolol on 24-hour ambulatory blood pressure. A LIFE substudy. Blood Press. 2007; 16(6):392-7.
5. Devereux RB, Dahlöf B, Gerdtz E, Boman K, Nieminen MS, Papademetriou V, Rokkedal J, Harris KE, Edelman JM, Wachtell K. Regression of hypertensive left ventricular hypertrophy by losartan compared with atenolol: the Losartan Interventio for Endpoint Reduction in Hypertension (LIFE) trial. Circulation. 2004 Sep 14;110(11):1456-62
6. Ibsen H, Wachtell K, Olsen MH, Borch-Johnsen K, Lindholm LH, Mogensen CE, Dahlöf B, Devereux RB, de Faire U, Fyhrquist F, Julius S, Kjeldsen SE, Lederballe-Pedersen O, Nieminen MS, Omvik P, Oparil S, Wan Y; LIFE substudy. Does albuminuria predict cardiovascular outcome on treatment with losartan versus atenolol in hypertension with left ventricular hypertrophy? A LIFE substudy. J Hypertens. 2004; 22(9):1805-11.
7. Olsen MH, Wachtell K, Neland K, Bella JN, Rokkedal J, Dige-Petersen H, Ibsen H. Losartan but not atenolol reduce carotid artery hypertrophy in essential hypertension. A LIFE substudy. Blood Press. 2005; 14(3):177-83.
8. Olsen MH, Fossum E, Høiegggen A, Wachtell K, Hjerkin E, Nesbitt SD, Andersen UB, Phillips RA, Gaboury CL, Ibsen H, Kjeldsen SE, Julius S. Long-term treatment with losartan versus atenolol improves insulin sensitivity in hypertension: ICARUS, a LIFE substudy. J Hypertens. 2005 Apr; 23(4):891-8.
9. Olsen MH, Wachtell K, Beevers G, Dahlöf B, de Simone G, Devereux RB, de Faire U, Fyhrquist F, Ibsen H, Kjeldsen SE, Lederballe-Pedersen O, Lindholm LH, Lyle PA, Nieminen MS, Omvik P, Oparil S, Wedel H. Effects of losartan compared with atenolol on lipids in

- patients with hypertension and left ventricular hypertrophy: the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study. *J Hypertens*. 2009 Mar; 27(3):567-74.
10. Olsen MH, Wachtell K, Tuxen C, Fossum E, Bang LE, Hall C, Ibsen H, Rokkedal J, Devereux RB, Hildebrandt PR. Opposite effects of losartan and atenolol on natriuretic peptides in patients with hypertension and left ventricular hypertrophy: a LIFE substudy. *J Hypertens*. 2005 May; 23 (5):1083-90.
 11. Lindholm LH, Ibsen H, Borch-Johnsen K, Olsen MH, Wachtell K, Dahlöf B, Devereux RB, Beevers G, de Faire U, Fyhrquist F, Julius S, Kjeldsen SE, Kristianson K, Lederballe-Pedersen O, Nieminen MS, Omvik P, Oparil S, Wedel H, Aurup P, Edelman JM, Snapinn S; LIFE study group. Risk of new-onset diabetes in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study. *J Hypertens*. 2002; 20(9): 1879-86
 12. Høieggen A, Alderman MH, Kjeldsen SE, Julius S, Devereux RB, De Faire U, Fyhrquist F, Ibsen H, Kristianson K, Lederballe-Pedersen O, Lindholm LH, Nieminen MS, Omvik P, Oparil S, Wedel H, Chen C, Dahlöf B; LIFE Study Group. The impact of serum uric acid on cardiovascular outcomes in the LIFE study. *Kidney Int*. 2004; 65(3):1041-9.
 13. Puig JG, Torres R, Ruilope LM. AT1 blockers and uric acid metabolism: are there relevant differences? *J Hypertens Suppl*. 2002; 20(5):S29-31
 14. Würzner G, Gerster JC, Chiolerio A, Maillard M, Fallab-Stubi CL, Brunner HR, Burnier M. Comparative effects of losartan and irbesartan on serum uric acid in hypertensive patients with hyperuricaemia and gout. *J Hypertens*. 2001; 19(10):1855-60
 15. Monterroso VH, Rodriguez Chavez V, Carbajal ET, Vogel DR, Aroca Martinez GJ, Garcia LH, Cuevas JH, Lara Teran J, Hitzenberger G, Leao Neves P, Middlemost SJ, Dumortier T, Bunt AM, Smith RD. Use of ambulatory blood pressure monitoring to compare antihypertensive efficacy and safety of two angiotensin II receptor antagonists, losartan and valsartan. *Losartan Trial Investigators. Adv Ther*. 2000 Mar-Apr;17(2):117-31

ESTUDIO VALUE: THE VALSARTAN ANTIHYPERTENSIVE LONG-TERM USE EVALUATION TRIAL.

DR. RODRIGO TAGLE VARGAS ⁽¹⁾ Y
DRA. MÓNICA ACEVEDO BLANCO ⁽²⁾.

Departamento de de Nefrología⁽¹⁾ y de Enfermedades Cardiovasculares⁽²⁾.
Pontificia Universidad Católica de Chile.

I. INTRODUCCIÓN

El estudio VALUE, (Valsartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation Trial), corresponde a un estudio de evaluación a largo plazo en pacientes hipertensos con valsartan sobre los eventos cardiovasculares ⁽¹⁾. Comenzó en el 1997 y terminó en el 2004. Fue un estudio clínico, prospectivo, doble ciego, controlado, randomizado, multicéntrico, y de grupos paralelos. Enroló 15.313 pacientes con hipertensión arterial (HTA) y alto riesgo cardiovascular (CV). Utilizó, por un lado, un bloqueador del receptor angiotensina II (ARA II), valsartan, y por otro, un antagonista de los canales de calcio (ACC), amlodipino.

La idea que motivó el estudio, fue que el determinar si el tipo de antihipertensivo determinaba diferencias en la frecuencia y tipos de eventos CV. Esto se planteó porque ya que existían ciertas evidencias de que los eventos cerebrovasculares dependían principalmente de la magnitud de la PA, en cambio los eventos cardiovasculares parecían relacionarse, más a otros factores, como al exceso de angiotensina II. Así, la pregunta en el estudio Value fue a igualdad en las cifras de PA ¿será más efectivo valsartan, un ARA II, que amlodipino, un antihipertensivo sin efecto neurohumoral, en la prevención de los eventos coronarios y cardiovasculares?.

II. HIPÓTESIS

En los pacientes hipertensos de alto riesgo CV, para un mismo nivel de control de la PA, valsartan será más eficaz en reducir la morbilidad y mortalidad cardiovascular que amlodipino.

III. Características de los Pacientes:

La población de VALUE incluyó hombres y mujeres, mayores de 50 años, con HTA (tratada o no tratada), que tenían un riesgo CV alto. El riesgo CV alto fue definido teniendo más de 1 criterio

de inclusión, definidos en la tabla 1.

Los criterios de inclusión y exclusión se incluyen en la siguiente tabla.

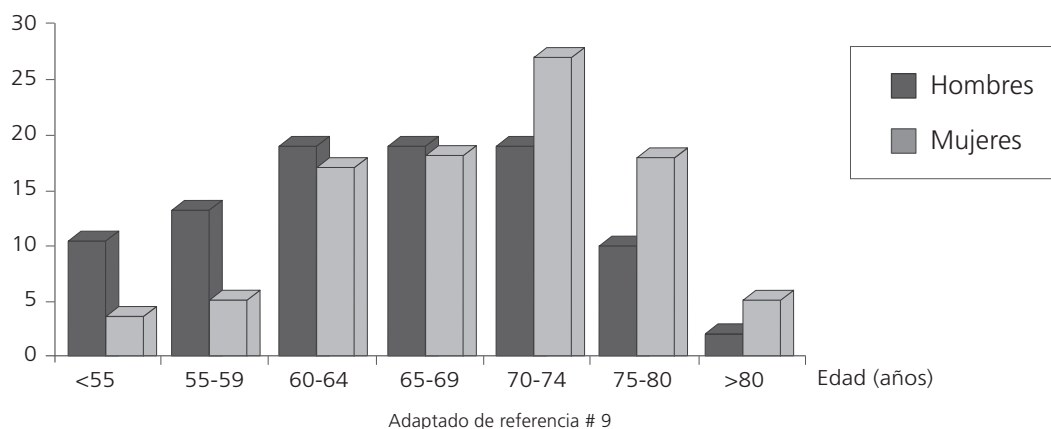
TABLA N° 1:

VALUE: Criterios de Inclusión y Exclusión.		
CRITERIOS DEL ESTUDIO VALUE		
Criterios de Inclusión.		Exclusiones
Factores de Riesgo	Enfermedades	Evento coronario o AVE en últimos 3 meses
Tabaquismo	Historia de Enfermedad Coronaria	
Hipercolesterolemia	Historia de AVE	Valvulopatía clínica
Diabetes Mellitus	Enfermedad Vascular Periférica.	Estenosis Arteria Renal
Proteinuria		Enfermedad CV que requiera IECA o BB
Hipertrofia Ventricular Izquierda en ECG	Hipertrofia Ventricular Izquierda en ECG con sobrecarga ventricular	Enfermedad Hepática
Creatinina elevada 1.7 – 3.0 mgr/dL		Creatinina elevada > 3.0 mgr/dL

Un total de 15,313 pacientes, de 31 países, fueron randomizados a uno de dos tipos diferentes de tratamientos, entre septiembre de 1997 y noviembre de 1999. El mayor número de pacientes fueron reclutados en Alemania, Italia y Estados Unidos. Se incluyó a 8817 Hombres, (57.6%) y 6497 Mujeres, (42.4%), con una edad promedio de 67 años ^(2,3). (Figura 1) La mayoría eran caucásicos, y sólo un pequeño porcentaje (< 5 %) eran afroamericanos. El seguimiento promedio del estudio fue 4.2 años.

FIGURA 4:

Datos demográficos de los Pacientes: Edad y Género (%)



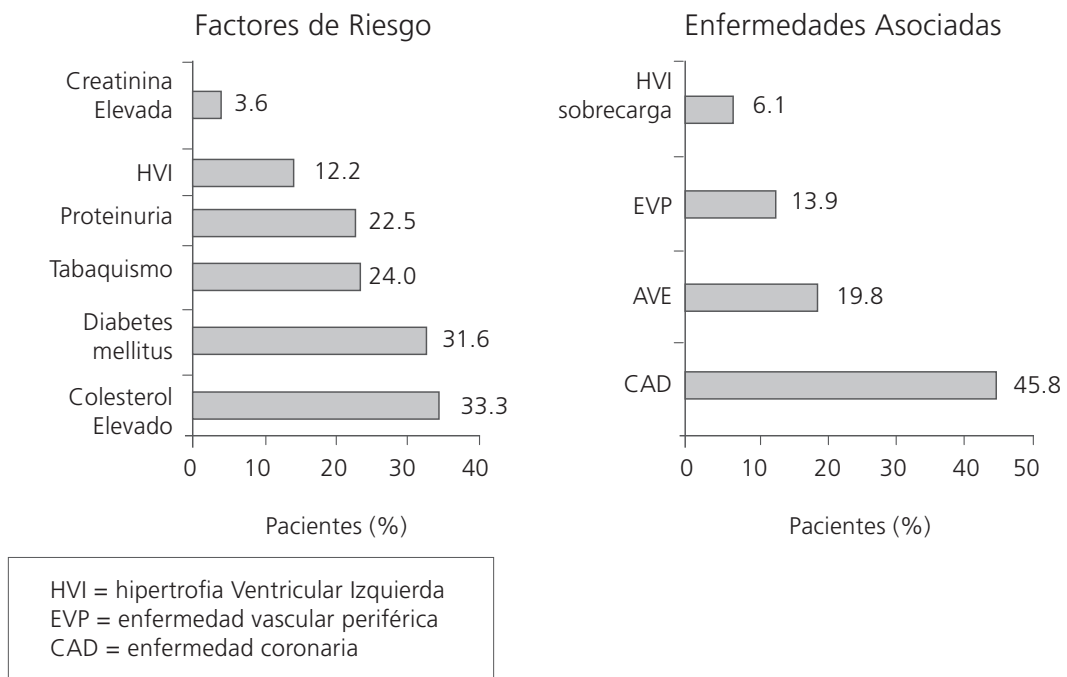
Los pacientes con HTA no tratada debían de tener PA sistólica de 160-210 mm Hg. y PA diastólica 95-105 mm Hg.

En aquellos con HTA tratada, que constituyeron el 92% del total de los pacientes, debían tener rangos menores que los señalados, y en su enrolamiento fueron cambiados de su medicación previa por las drogas de prueba, sin un período de lavado ("wash out") ni de placebo. Un 56% de ellos recibía más de dos drogas, antes del estudio.

El 45.8 % de los pacientes reclutados tenía historia de enfermedad coronaria (Figura 2)

FIGURA 2:

Características de los Pacientes



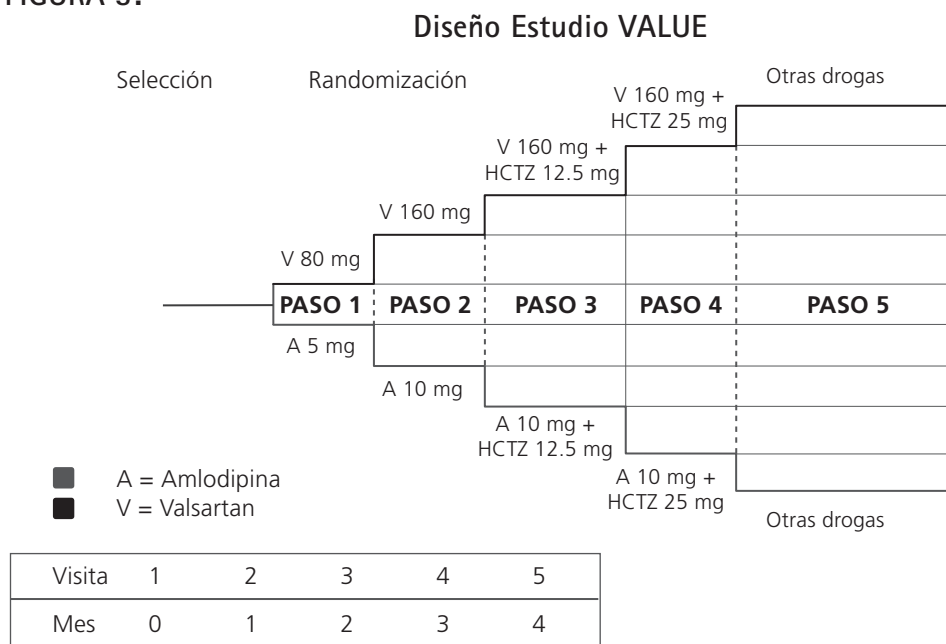
Adaptado de Kjeldsen SE. Julius S et al. Blood Press. 2001;10:83 - 91

IV. Intervención

El tratamiento designado consistió en amlodipino 5 mgr/ día (7.649 pacientes) o valsartan 80 mgr/ día (7.596 pacientes). El objetivo de PA era de menos de 140/90 mm Hg. Si en una primera etapa, el control de PA no se lograba con estas dosis, se debía aumentar las dosis de droga, valsartan subirlo a 160 mgr/día o amlodipino a 10 mgr/día. Si en una segunda etapa, aún no se lograba el control de PA, se agregaba hidroclorotiazida (HCTZ) en dosis de entre 12.5 mgr. a 25 mgr, para

lograr una PA < 140/90 mm Hg. Si el control de PA no era logrado con estas combinaciones, otros antihipertensivos aún podían agregarse, exceptuando ARA II, IECA o ACC, para alcanzar la PA objetivo. (Figura 3)

FIGURA 3:



Adaptado de Mann J. Julius S. Blood Press. 1998;7:176-183

V. Objetivos Primarios y Secundarios

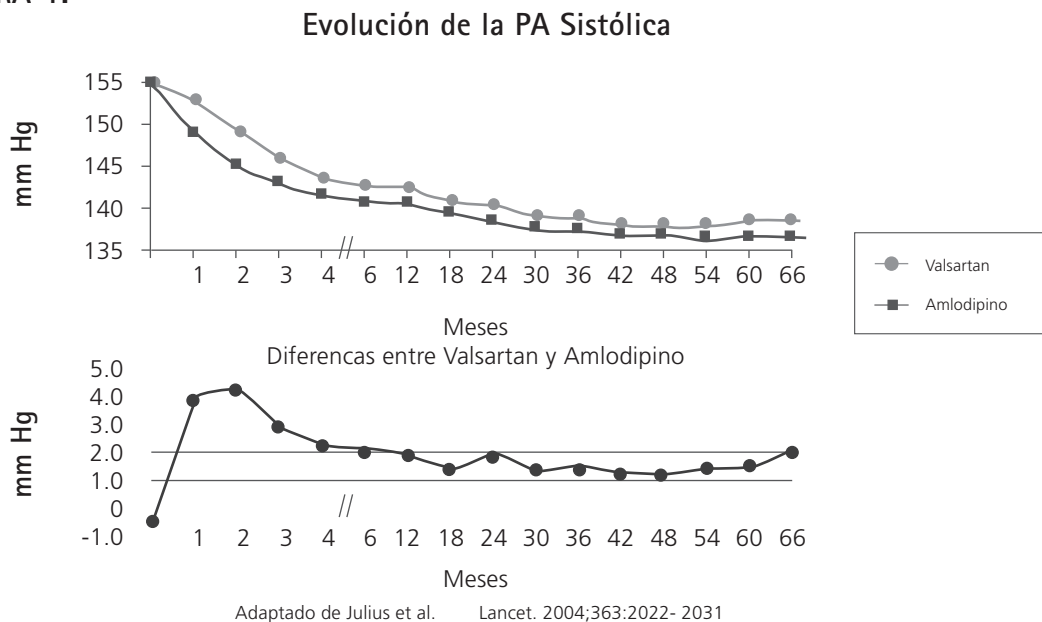
Los objetivos, primarios y secundarios fueron definidos basados en la supuesta mayor dependencia de los eventos CV de la angiotensina II que de la PA. Los objetivos primarios incluían: infarto al miocardio (IAM) fatal y no fatal, muerte súbita, procedimiento de revascularización coronaria (PRC) de urgencia, muerte durante o posterior a PRC, y hospitalización o muerte debida a Insuficiencia Cardíaca (ICC). Los secundarios incluían: IAM fatal y no fatal, accidente vascular encefálico (AVE) fatal y no fatal, ICC fatal y no fatal. Para el análisis además, se determinaron previamente, como objetivos predefinidos: Diabetes Mellitus de novo y muerte por cualquier causa. El análisis estadístico se realizó según "intención de tratar".

VI. Resultados: Control de la PA

Los 2 regímenes de tratamiento en el VALUE lograron un control de la PA de 58 % valsartan y 64 % amlodipino, diferencias no significativas. Sin embargo, los niveles logrados de PA, especialmente

de PA sistólica, fueron consistentemente menores en el grupo tratado con amlodipino, sobretudo durante las primeras fases del estudio. Entre el inicio y el fin del estudio, se logró una reducción de PA de 15.2/8.2 mm Hg en el grupo con valsartan y de 17.3/9.9 mm Hg en el grupo de amlodipino. (Figura 4)

FIGURA 4:



VII. Resultados: Objetivos primarios y secundarios

No se encontraron diferencias significativas entre los 2 grupos de tratamiento con respecto al objetivo primario ni en las muertes por cualquier causa (Tabla N° 2). La incidencia de IAM fue significativamente inferior en el grupo del amlodipino ($P = .02$), siendo esta diferencia dada especialmente por los IAM no fatales. La incidencia de AVE fue inferior, pero no en forma significativa, en el grupo amlodipino. Hubo una tendencia de menos ICC con valsartan, pero no alcanzó grado de significación. Se demostró una tasa significativamente inferior de Diabetes Mellitus de novo en el grupo del valsartan comparado con el grupo del amlodipino.

TABLA N° 2:

Resultados Objetivos Primarios y Secundarios

	Valsartan	Amlodipino	HR	IC 95 %	P value
Objetivos Primarios	10.6 %	10.4 %	1.04	0.94-1.14	NS
Muerte por cualquier causa	11.0 %	10.8 %	1.04	0.94-1.14	NS
IAM fatal y no fatal	4.8 %	4.1 %	1.19	1.02-1.8	0.02
AVE fatal y no fatal	4.2 %	3.7 %	1.15	0.98-1.35	NS
Hospitalización o muerte por ICC	4.6 %	5.3 %	0.89	0.77-1.03	NS
Diabetes de reciente comienzo	13.1 %	16.4 %	0.77	0.69-086	< .0001

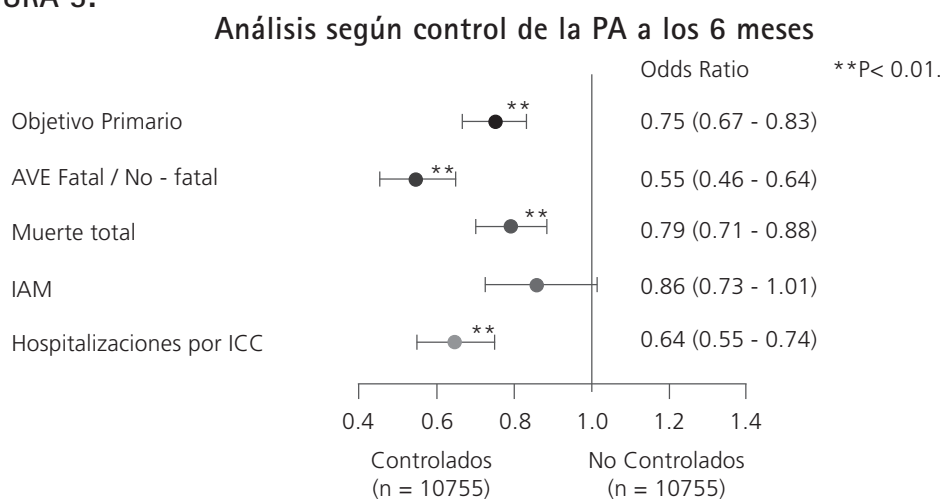
VIII. Efectos Adversos

En el grupo del amlodipino se registró más ocurrencia de edema, con una frecuencia de un 32.9% versus 14.9% ($p<.0001$). Hubo más cefalea en el grupo valsartan, 15.2% versus 12.9 % ($p<.0001$). Hubo más hipokalemia en el grupo amlodipino, 6.2% versus 3.5 % ($p<.0001$). No se registraron diferencias en las tasas de ocurrencia de fibrilación auricular.

IX. Análisis post-hoc

El análisis de los resultados mostró que el control de la PA, más que el tipo de droga, fue el factor más determinante en los resultados de este estudio, o sea, en la tasa de eventos CV. Estos hallazgos fueron aún más notorios, cuando se consideró el control de la PA sistólica (menor de 140 mmHg) a los 6 meses del estudio. (Figura 5)

FIGURA 5:



Adaptado de Weber MA et al. Lancet. 2004;363:2047 - 49

Más aún, los riesgos relativos para los eventos CV, ya sean IAM, AVE o muerte, fueron significativamente menores en los pacientes que respondieron inmediatamente al tratamiento antihipertensivo comparados con aquellos “no respondedores”. Los pacientes definidos como “respondedores” fueron aquellos en que básicamente la PA sistólica disminuyó ≥ 10 mm Hg. en el primer mes de tratamiento.

Para intentar responder la pregunta inicial, se utilizó una técnica estadística conocida como “serial median matching”, que permite analizar la relación entre los eventos y los valores seriados de la PA lograda, que permitió parear a los pacientes del grupo del valsartan con pacientes del grupo amlodipino por PA sistólica alcanzada a los 6 meses, para luego ajustar por edad, género, y la presencia y/o ausencia de enfermedad coronaria, AVE, y Diabetes. De este modo, una nueva base de datos fue creada de 5006 pacientes por cada grupo, es decir 10,012 pacientes en total. La comparación de los objetivos del estudio, primarios y secundarios, en estos pares de pacientes demostró que la mayoría de resultados fueron similares para ambos grupos, excepto para hospitalizaciones por ICC, lo cual fue significativamente menor en el grupo del valsartan ⁽⁴⁾. (Tabla N° 3)

TABLA N° 3:

VALUE: Resultados según técnica “serial median matching”.

Objetivos	HR	IC 95 %	P value
Eventos cardiacos totales	0.90	0.79-1.03	NS
AVE fatal y no fatal	1.02	0.81-1.28	NS
Muerte total	0.96	0.84-1.10	NS
IAM fatal y no fatal	0.97	0.90-1.19	NS
ICC	0.81	0.66-0.99	.040

X. Enseñanzas del estudio VALUE

Los resultados del estudio VALUE enfatizan:

- En primer lugar, la necesidad del control de la PA en los primeros meses, por lo menos antes de los 6 meses de terapia, en aquellos pacientes hipertensos de alto riesgo CV.
- En segundo lugar, la seguridad de los ACC, en particular acerca del riesgo de aumentar la incidencia de IAM, que había sido sugerido por estudios caso-control.
- En tercer lugar, que la reducción de la PA es lo realmente importante en vez del mecanismo de acción de la droga en pacientes hipertensos de alto riesgo CV, como aquellos de este estudio ⁽⁵⁾.

Referencias

1. Julius S, Kjeldsen SE, Weber M, for the VALUE trial group. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomized trial. *Lancet*. 2004;363:2022-2031.
2. Mann J, Julius S. The Valsartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation (VALUE) trial of cardiovascular events in hypertension. Rationale and design. *Blood Press*. 1998;7:176-183.
3. Kjeldsen SE, Julius S, Brunner H, et al. Characteristics of 15,314 hypertensive patients at high coronary risk. The VALUE trial. The Valsartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation. *Blood Press*. 2001;10(2):83-91.
4. Weber MA, Julius S, Kjeldsen SE, et al. Blood pressure dependent and independent effects of antihypertensive treatment on clinical events in the VALUE Trial. *Lancet*. 2004;363:2049-2051.
5. Lindholm LH. Valsartan treatment of hypertension – does VALUE add value? *Lancet*. 2004;363:2010-2011.

ESTUDIO ASCOT: ANGLO-SCANDINAVIAN CARDIAC OUTCOMES TRIAL.

DR. RODRIGO TAGLE

Departamento de Nefrología

Pontificia Universidad Católica de Chile

I. INTRODUCCIÓN:

Basado en que la incidencia de la cardiopatía coronaria (CC) permanecía como uno de los mayores problemas no resueltos en el manejo de la hipertensión arterial (HTA) utilizando la terapia tradicional con diuréticos (D) y beta bloqueadores (BB), el estudio ASCOT (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial)¹ fue diseñado entonces para responder dos preguntas. La primera pregunta se relacionaba a cuál debe ser la terapia antihipertensiva, considerando que ya se tienen nuevos fármacos antihipertensivos no testeados en un estudio a largo plazo, comparando entonces las drogas "nuevas y/o tradicionales", como los BB y D, con las nuevas drogas tales como antagonistas de los canales del calcio (ACC) e inhibidores de la enzima convertidora (IECA), en la tasa de diversos eventos cardiovasculares (CV), particularmente de CC. La segunda pregunta se relacionaba a si los pacientes hipertensos se beneficiaban o no de una terapia hipolipemiente teniendo niveles de colesterol total (CoLT) levemente elevados, o sea niveles de CoLT entre 200 a 240 mgr. /dL, situación donde no se recomendaba, una terapia hipolipemiente. Así entonces, se tuvieron dos ramas orientadas a estudiar el efecto sobre la morbi-mortalidad CV, una del tratamiento antihipertensivo (rama hipertensión), y otra del efecto de la terapia hipolipemiente (rama lípidos).

En la rama hipertensión se comparó la efectividad de la combinación de nuevas drogas, ACC e IECA, como amlodipino y perindopril, versus el tratamiento tradicional usando de BB y D tiazídicos, como atenolol y bendroflumetiazida.

En la rama lípidos se comparó el efecto de una estatina, atorvastatina en dosis de 10 mgr., comparada con placebo en hipertensos con valores de CoLT <250 mgr. /dL.

En este estudio se definieron objetivos primarios, secundarios y terciarios. El objetivo primario fue comparar el efecto sobre la tasa de infarto del miocardio (IMio) no-fatal y eventos coronarios fatales. Los objetivos secundarios fueron: muerte por cualquier causa, tasa de accidente cerebrovascular (AVE), eventos coronarios totales (ECorT) y procedimientos, eventos cardiovasculares totales (ECVT) y procedimientos, mortalidad cardiovascular, insuficiencia cardiaca (ICC) fatal y no fatal. Finalmente, los objetivos terciarios fueron: desarrollo de Diabetes Mellitus (DM de novo), deterioro

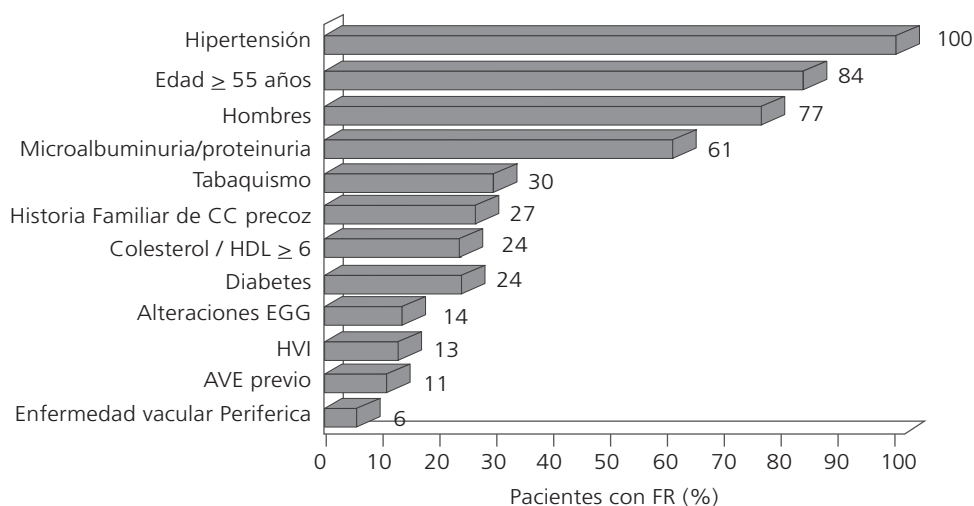
de la función renal (IRC), angina crónica, arritmias, enfermedad vascular periférica (EVP).

Inesperadamente, el estudio ASCOT debió ser suspendido prematuramente en 2 ocasiones: en el año 2002 la rama hipolipemiante por la reducción del 36% de eventos fatales e infarto no-fatal a favor de atorvastatina⁽²⁾; y en el año 2004 la rama antihipertensiva debido a la reducción del 11% en la mortalidad total a favor del régimen basado en ACC e IECA ⁽³⁾.

II. Características de los pacientes:

Se incluyeron 19.257 pacientes hipertensos, con presión arterial (PA) $\geq 160/100$ mmHg no tratados o $\geq 140/90$ mmHg en tratamiento con una o más drogas, de edad entre 40 y 79 años, sin antecedentes de IMio o CC clínica, pero con 3 o más factores de riesgo CV tradicionales. Los factores de riesgo CV aceptados fueron: tabaquismo, DM, Hipertrofia ventricular izquierda (HVI) por ECG o ecocardiograma, historia de AVE, EVP, historia familiar de CC precoz, edad > 55 años, sexo masculino, microalbuminuria y/o proteinuria, razón ColT/HDL > 6 . La frecuencia de éstos en la población ASCOT se muestra en la figura 1⁽³⁾.

Población del estudio ASCOT



Los criterios de exclusión fueron: historia de CC: IMio o Angina, AVE en últimos 3 meses, ICC, IRC, PA $> 180/110$ mmHg, alergia y/o indicación perentoria de alguno de los fármacos del estudio ⁽¹⁾.

III. Protocolo del estudio

Este estudio en la rama hipertensión, comparando 2 tipos de tratamientos antihipertensivos, fue prospectivo, randomizado, no ciego en la droga asignada, pero ciego en los objetivos ("end

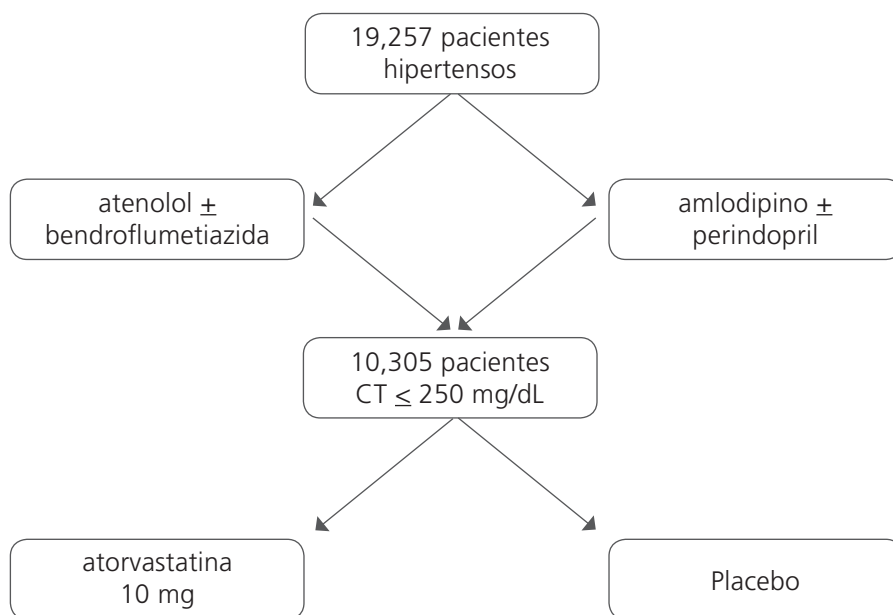
points”), tipo de diseño que se abrevia en inglés con la sigla PROBE. En cambio, la rama lípidos fue doble ciego, controlado y comparado con placebo.

Los pacientes fueron aleatorizados a amlodipino 5 a 10 mgr. /día o atenolol 50 a 100 mgr. /día. Si no alcanzaban cifras de PA adecuadas (<140/90 mmHg no-diabéticos y <130/80 mmHg en diabéticos) se adicionaba perindopril 4 a 8 mgr. /día a la rama amlodipino y bendroflumetiazida 1,25 a 25 mgr. /día a la rama atenolol. Si con este tratamiento no alcanzaban las cifras de PA deseadas se asociaba doxazosina 4 a 8 mgr. /día en ambas ramas. Si con triple terapia, se mantenía con cifras de PA elevadas, se adicionaba espironolactona o moxonidina (Figura 2 y 3).

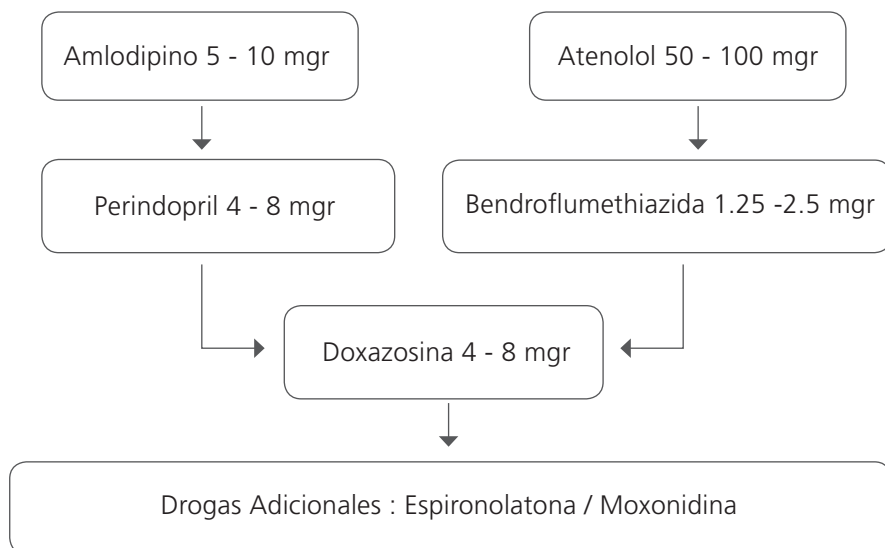
Por otro lado, a un grupo de estos pacientes, 10.350, con valores de colesterol total <250 mgr. / dL fueron aleatorizados a atorvastatina o placebo (rama lípidos).

La PA fue medida por primera vez en un estudio clínico randomizado con un equipo automático, el OMRON 705CP, previamente validado por la sociedad británica de hipertensión (www.bhsoc.org).

Protocolo del Estudio Ascot



Protocolo del Estudio Ascot Rama Hipertensión



IV. Resultados de la Presión Arterial

La presión descendió significativamente en ambos grupos desde un promedio de 164/95 mmHg, llegando en el grupo atenolol a 138/79 y en el grupo amlodipino a 136/77 mmHg. Las diferencias en las PA obtenidas, 2 mmHg, al final del estudio entre ambos grupos fueron significativas, tanto para PAS como PAD ($P < 0.0001$) ⁽³⁾.

V. Resultados Rama Hipertensión

El objetivo primario de IMio no fatal y enfermedad coronaria fatal no mostró diferencias significativas entre ambas ramas de tratamiento.

En cambio en los objetivos secundarios, se observaron diferencias en todos, excepto en ICC. Llamó la atención que la tasa de AVE fatal y no-fatal y la mortalidad CV fueron un 23% y un 24% menores con el régimen basado en amlodipino (Tabla 1)⁽³⁾.

En los objetivos terciarios destacó la diferencia en el desarrollo de DM de novo, con un 30% menos con el régimen basado en amlodipino.

TABLA 1:
Resultados Rama Hipertensión.

Eventos/N° eventos	Atenolol	Amlodipino	Diferencia	Valor P
Objetivo primario	429	474	10%	NS
Mortalidad total	820	738	11%	0.02
AVE	422	327	23%	<0.0001
Muerte CV	342	263	24%	=0.001
ECVT y procedimientos	1602	1363	16%	<0.0001
Angina Inestable	106	73	32%	0.01
ICC	159	134	16%	NS
DM de novo	799	567	30%	<0.0001
EVP	202	133	35%	<0.0001
IRC	469	403	15%	=0.01

Resultados Rama Lípidos

El CoLT y LDL colesterol disminuyeron en el grupo tratado desde 212 a 163 mgr. /dL (23%) y desde 133 a 90 mgr. /dL (32%), respectivamente. En el grupo placebo ambos disminuyeron en un 5%.

El grupo que recibió atorvastatina presentó comparado con placebo: un 36% menos de objetivos primarios ($P=0.0005$), un 27% menos de AVE ($P=0.0236$), un 29% menos de eventos coronarios totales ($P=0.0005$), un 21% menos de ECVT y procedimientos. No hubo diferencias en los otros objetivos secundarios⁽²⁾.

Además, no hubo diferencias en los eventos adversos mayores entre ambos grupos.

En un análisis post hoc, se observó un beneficio similar al comparar aquellos que presentaban CoLT mayor o menos que la mediana de 216 mgr. /dL⁽²⁾.

En esta rama del estudio, al comparar con el grupo que recibió placebo, aquellos asignados a atorvastatina + amlodipino presentaron una disminución de un 53% ($P<0.001$), mientras aquellos asignados a atorvastatina + atenolol sólo una disminución de un 16% ($P=NS$) en el objetivo primario (Tabla 2). La tasa de AVE no mostró diferencias sustanciales entre ambos grupos (31% vs 24%).

Tabla 2:
Resultados Rama Lípidos según antihipertensivos.

Eventos	Amlodipino+Atorvastatina	Atenolol + Atorvastatina
	vs. Amlodipino+placebo	vs. Atenolol+placebo
Objetivos Primarios	↓53 % ($P<0.001$)	↓ 16 % ($P=NS$)
AVE	↓ 31 % ($P<0.09$)	↓24 % ($P<0.13$)
ECVT + procedimientos	↓ 27 % ($P<0.001$)	↓15 % ($P<0.08$)

Conclusiones

El estudio ASCOT mostró que el tratamiento con ACC e IECA fue eficaz y seguro, al igual que el uso de atorvastatina en dosis de 10 mgr.

La adición de estatinas produjo una reducción muy importante de los eventos coronarios, respecto a la no utilización de estatinas en pacientes hipertensos con 3 o más factores de riesgo CV, con ColT entre 200 a 230 mgr. /dL, que no tenían historia de CC clínica. Los resultados de la rama hipolipemiente, al año 2009, ya han producido un impacto en las recomendaciones de las guías de tratamiento.

El esquema basado en AAC e IECA es igualmente seguro que los BB y D, pero confiere claramente mayor protección CV, en lo que concierne a AVE, EVP, angina inestable y ECVT y procedimientos. Más aún, reduce el riesgo de desarrollar DM de novo, comparado con las terapias tradicionales.

Referencias

1. Sever PS, Dahlof B, Poulter NR, et al. Rationale, design, methods and baseline demography of participants of the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial. ASCOT investigators. J Hypertens 2001;19:1139-47.
2. Sever PS, Dahlof B, Poulter NR, et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial--Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. Lancet 2003;361:1149-58.
3. Dahlof B, Sever PS, Poulter NR, 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;366:895-906.

USO DE BLOQUEADORES DE RECEPTOR DE ALDOSTERONA EN EL TRATAMIENTO DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL RESISTENTE: EVIDENCIAS DEL ESTUDIO ASCOT.

DR. LUIS MICHEA.

ICBM, Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

La hipertensión arterial resistente se define como la persistencia de presión arterial sobre el blanco terapéutico, en pacientes con adherencia al tratamiento de al menos tres antihipertensivos de clase diferente, combinados en dosis óptimas ⁽¹⁾. La combinación de antihipertensivos incluye un diurético. Entre los otros antihipertensivos encontramos bloqueadores del Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona (inhibidores de la enzima convertidora o bloqueador de receptores de angiotensina), bloqueadores de canales de calcio y/o un beta-bloqueador. La hipertensión resistente tendría una prevalencia de fluctúa entre 20%-30% de la población de hipertensos, la que aumentaría con la edad y el sobrepeso ⁽¹⁾.

El diagnóstico de hipertensión arterial resistente es difícil, y debe descartarse problemas de medición, hipertensión de delantal blanco, no-adherencia a la terapia y tratamiento sub-óptimo ⁽²⁾. Entre los factores fisiopatológicos que contribuyen al desarrollo de hipertensión resistente se encuentran la hipervolemia y el uso de anti-inflamatorios no-esteroidales ⁽³⁾. La obesidad, edad, apnea obstructiva del sueño y desconocimiento de hipertensión arterial secundaria (enfermedad renal crónica, hiperladosteronismo primario), son factores que también pueden contribuir y deben ser considerados para el diagnóstico y tratamiento ^(1, 3).

Además de un buen diagnóstico, el tratamiento de la hipertensión arterial resistente requiere la identificación y tratamiento de factores relacionados con el estilo de vida y del uso de un esquema terapéutico efectivo, que incluya múltiples drogas.

Uso de Espironolactona en el tratamiento de la Hipertensión Arterial Resistente

Estudios recientes indican que el uso de bloqueadores del receptor de aldosterona (receptor de mineralocorticoides, MR), como espironolactona, podrían representar una alternativa a para el tratamiento de Hipertensión arterial resistente. Los bloqueadores del MR han demostrado un 20% de disminución de la mortalidad por toda causa en pacientes post-infarto al miocardio y en pacientes con insuficiencia cardíaca avanzada ^(4, 5). Pequeños estudios clínicos no controlados sugirieron que espironolactona podía ser de utilidad para el tratamiento de la de la hipertensión arterial

resistente ⁽⁶⁻⁸⁾. En el estudio de Nishizaka y cols., se evaluó el efecto de espironolactona (titulada desde 12,5 mg/día a 50 mg/día) en pacientes que estaban siendo tratados con un diurético, mas un inhibidor de la enzima convertidora o un receptor del receptor de angiotensina II (Ang II). En el grupo de estudio (76 pacientes) espironolactona redujo significativamente la presión arterial (25/12 mmHg) a los seis mese de tratamiento. El estudio de Sharabi y cols evaluó retrospectivamente 42 pacientes que recibieron espironolactona vs 298 que recibieron otro antihipertensivo. Aunque ambos grupos demostraron una reducción significativa de la presión arterial, espironolactona fue más efectiva, logrando una reducción de 23,2/12,5 mmHg ($P<0,05$).

Los estudio mencionados sugirieron que la adición del bloqueador del MR era efectiva, sentando las bases para que se evaluara el efecto de espironolactona entre los participantes del *Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm* (ASCOT-BPLA), un estudio clínico de terapia antihipertensiva a gran escala, randomizado y controlado ⁽⁹⁾. El estudio ASCOT-BPLA fue multicéntrico, internacional, randomizado, etiqueta abierta. Se compararon dos regímenes antihipertensivos (basado en Amlodipino vs basado en Atenolol), para la prevención de la enfermedad coronaria en 1.9257 pacientes hipertensos sin antecedentes previos. En forma sucesiva y para lograr las presiones meta, el grupo Amlodipino recibió además prindopril y doxazocina; el grupo Atenolol recibió flumetiazida y dosaxocina. Finalmente, 1.411 recibieron espironolactona, debido a que no se logró presión $< 140/90$ mmHg o $130/80$ mmHg (dibéticos) mediante la combinación de antihipertensivos descrita para cada grupo. Espironolactona (media=25 mg/día) fue prescrita en promedio por 3.2 años. Se observó una caída de la presión arterial de 21,9/9,5 mmHg (sistólica/diastólica, $P<0,001$) desde valores previos a la adición de espironolactona= 156,9/85,3. En general, espironolactona fue bien tolerada por los pacientes, reportándose que un 6% de los pacientes abandonaron el tratamiento por efectos adversos, siendo ginecomastia (6%) e hiperkalemia (2%) los principales. Este estudio demuestra que espironolactona en bajas dosis reduce en forma efectiva la hipertensión arterial pacientes con hipertensión arterial resistente.

Los resultados del estudio ASCOT fueron consistentes y corroboraron los estudios previos, aunque al momento de la publicación no se reportó si efectivamente la reducción de la presión arterial se traducía en una disminución de los outcomes cardiovasculares. Además, el estudio ASCOT fue observacional y carente de un grupo control placebo. Sin embrago, a su favor se encuentra el tamaño y diversidad del grupo muestral, la existencia de tratamiento por un periodo relativamente largo, y la existencia de al menos 10 registros de presión para cada paciente estudiado.

La evidencia disponible indica que los antagonistas del MR pueden representar una alternativa terapéutica en ciertos grupos de pacientes hipertensos. Sin embargo, es importante destacar que junto con el desarrollo de ginecomastia, poseen un riesgo importante, la hiperkalemia, que puede

ser fatal ⁽¹⁰⁾. El aumento de los niveles plasmáticos de potasio se han atribuido tradicionalmente al bloqueo de la excreción renal de potasio, y los estudios clínicos disponibles muestran que este riesgo se hace más relevante en pacientes con disminución de la función renal ⁽¹¹⁾. Mas aun, estudios recientes indican que el doble bloqueo de RAAS afecta el metabolismo extrarenal del potasio, disminuyendo la captación de potasio por los tejidos además de reducir la excreción renal de potasio ⁽¹²⁾. En este contexto, el uso de espironolactona debe restringirse a casos seleccionados y con adecuado control de las posibles complicaciones, y debe evitarse el uso de espironolactona en combinación con inhibidores ECA o bloqueadores del receptor de Ang II para la prevención del daño renal, hasta que exista mayor evidencia que demuestre la utilidad y seguridad de agregar espironolactona al tratamiento ⁽¹³⁾.

Referencias

1. Calhoun DA, Jones D, Textor S et al. Resistant hypertension: diagnosis, evaluation, and treatment: a scientific statement from the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research. *Circulation*. 2008;117:e510-26.
2. Viera AJ, Hinderliter AL. Evaluation and management of the patient with difficult-to-control or resistant hypertension. *Am Fam Physician*. 2009;79:863-869.
3. Pimenta E, Gaddam KK, Oparil S. Mechanisms and treatment of resistant hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2008;10:239-244.
4. Ezekowitz JA, McAlister FA. Aldosterone blockade and left ventricular dysfunction: a systematic review of randomized clinical trials. *Eur Heart J*. 2009;30:469-477.
5. Pitt B, Zannad F, Remme WJ et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med*. 1999;341:709-717.
6. Nishizaka MK, Pratt-Ubunama M, Zaman MA, Cofield S, Calhoun DA. Validity of plasma aldosterone-to-renin activity ratio in African American and white subjects with resistant hypertension. *Am J Hypertens*. 2005;18:805-812.
7. Ouzan J, Perault C, Lincoff AM, Carre E, Mertes M. The role of spironolactone in the treatment of patients with refractory hypertension. *Am J Hypertens*. 2002;15:333-339.
8. Sharabi Y, Adler E, Shamis A, Nussinovitch N, Markovitz A, Grossman E. Efficacy of

- add-on aldosterone receptor blocker in uncontrolled hypertension. *Am J Hypertens.* 2006;19:750-755.
9. Chapman N, Dobson J, Wilson S et al. Effect of spironolactone on blood pressure in subjects with resistant hypertension. *Hypertension.* 2007;49:839-845.
 10. Sica DA. The risks and benefits of therapy with aldosterone receptor antagonist therapy. *Curr Drug Saf.* 2007;2:71-77.
 11. Palmer BF. Managing hyperkalemia caused by inhibitors of the renin-angiotensin-aldosterone system. *N Engl J Med.* 2004;351:585-592.
 12. Preston RA, Afshartous D, Garg D, Medrano S, Alonso AB, Rodriguez R. Mechanisms of impaired potassium handling with dual renin-angiotensin-aldosterone blockade in chronic kidney disease. *Hypertension.* 2009;53:754-760.
 13. Epstein M. Re-examining RAS-blocking treatment regimens for abrogating progression of chronic kidney disease. *Nat Clin Pract Nephrol.* 2009;5:12-13.

USO DE BLOQUEADORES DE RECEPTOR DE ALDOSTERONA EN EL TRATAMIENTO DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL RESISTENTE Y POTENCIAL PROTECCIÓN DEL DAÑO RENAL.

DR. LUIS MICHEA.

ICBM, Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

La hipertensión arterial resistente se define como la persistencia de presión arterial sobre el blanco terapéutico, en pacientes con adherencia al tratamiento de al menos tres antihipertensivos de clase diferente, combinados en dosis óptimas ⁽¹⁾. La combinación de antihipertensivos incluye idealmente un diurético. Entre los otros antihipertensivos encontramos bloqueadores del Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona (inhibidores de la enzima convertidora o bloqueador de receptores de angiotensina), bloqueadores de canales de calcio y/o un beta-bloqueador. La hipertensión resistente tendría una prevalencia de fluctúa entre 20%-30% de la población de hipertensos, la que aumentaría con la edad y el sobrepeso ⁽¹⁾.

El diagnóstico de hipertensión arterial resistente es difícil, y debe descartarse problemas de medición, hipertensión de delantal blanco, no-adherencia a la terapia y tratamiento sub-óptimo ⁽²⁾. Entre los factores fisiopatológicos que contribuyen al desarrollo de hipertensión resistente se encuentran la hipervolemia y el uso de anti-inflamatorios no-esteroidales ⁽³⁾. La obesidad, edad, apnea obstructiva del sueño y desconocimiento de hipertensión arterial secundaria (enfermedad renal crónica, hiperaldosteronismo primario), son factores que también pueden contribuir y deben ser considerados para el diagnóstico y tratamiento ^(1, 3).

Además de un buen diagnóstico, el tratamiento de la hipertensión arterial resistente requiere la identificación y tratamiento de factores relacionados con el estilo de vida y del uso de un esquema terapéutico efectivo, que incluya múltiples drogas.

Uso de Espironolactona en el tratamiento de la Hipertensión Arterial Resistente

Estudios recientes indican que el uso de bloqueadores del receptor de aldosterona (MR), como espironolactona, podrían representar una alternativa a para el tratamiento de Hipertensión arterial resistente. Los bloqueadores del MR han demostrado un 20% de disminución de la mortalidad por toda causa en pacientes post-infarto al miocardio y en pacientes con insuficiencia cardíaca avanzada ^(4, 5). Pequeños estudios clínicos no controlados sugirieron que espironolactona podía ser de utilidad para el tratamiento de la de la hipertensión arterial resistente ⁽⁶⁻⁸⁾. En el estudio

de Nishizaka y cols., se evaluó el efecto de espironolactona (titulada desde 12,5 mg/día a 50 mg/día) en pacientes que estaban siendo tratados con un diurético, mas un inhibidor de la enzima convertidora o un receptor del receptor de angiotensina II (Ang II). En el grupo de estudio (76 pacientes) espironolactona redujo significativamente la presión arterial (25/12 mmHg) a los seis meses de tratamiento. El estudio de Sharabi y cols evaluó retrospectivamente 42 pacientes que recibieron espironolactona vs 298 que recibieron otro antihipertensivo. Aunque ambos grupos demostraron una reducción significativa de la presión arterial, espironolactona fue más efectiva, logrando una reducción de 23,2/12,5 mmHg ($P<0,05$).

Los estudio mencionados sugirieron que la adición del bloqueador del MR era efectiva, sentando las bases para que se evaluara el efecto de espironolactona entre los participantes del *Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm* (ASCOT- BPLA), un estudio clínico de terapia antihipertensiva a gran escala, randomizado y controlado ⁽⁹⁾. El estudio ASCOT-BPLA fue multicéntrico, internacional, randomizado, etiqueta abierta. Se compararon dos regímenes antihipertensivos (basado en Amlodipino vs basado en Atenolol), para la prevención de la enfermedad coronaria en 19.257 pacientes hipertensos sin antecedentes previos. En forma sucesiva y para lograr las presiones meta, el grupo Amlodipino recibió además prindopril y doxazocina; el grupo Atenolol recibió flumetiazida y dosaxocina. Finalmente, 1.411 recibieron espironolactona, debido a que no se logró presión $< 140/90$ mmHg o $130/80$ mmHg (dibéticos) mediante de la combinación de antihipertensivos descrita para cada grupo. Espironolactona (media=25 mg/día) fue prescrita en promedio por 3.2 años. Se observó una caída de la presión arterial de 21,9/9,5 mmHg (sistólica/diastólica, $P<0,001$) desde valores previos a la adición de espironolactona=156,9/85,3. En general, espironolactona fue bien tolerada por los pacientes, reportándose que un 6% de los pacientes abandonaron el tratamiento por efectos adversos, siendo ginecomastia (6%) e hiperkalemia (2%) los principales. Este estudio demuestra que espironolactona en bajas dosis reduce en forma efectiva la hipertensión arterial en este grupo de pacientes.

Los resultados del estudio ASCOT fueron consistentes y corroboraron los estudios previos, aunque al momento de la publicación no se reportó si efectivamente la reducción de la presión arterial se traducía en una disminución de los outcomes cardiovasculares. Además, el estudio ASCOT fue observacional y carente de un grupo control placebo. Sin embargo, a su favor se encuentra el tamaño y diversidad del grupo muestral, la existencia de tratamiento por un periodo relativamente largo, y la existencia de al menos 10 registros de presión para cada paciente estudiado.

Estudios posteriores han analizado el potencial efecto beneficioso del tratamiento con espironolactona sobre el daño tisular desarrollado con la hipertensión arterial, particularmente los potenciales efectos beneficiosos que podría tener en la disminución de la proteinuria en pacientes diabéticos. Un estudio

en 20 de pacientes hipertensos diabéticos con proteinuria mostró una disminución significativa de la proteinuria al agregar espironolactona al tratamiento habitual (dos meses de seguimiento)⁽¹⁰⁾. Yoneda y cols., estudiaron el efecto del “escape de aldosterona” en pacientes hipertensos y con diabetes mellitus, en tratamiento con antagonistas del receptor de Ang II. El escape a aldosterona consiste en que a pesar de la caída en la aldosteronemia al inicio del tratamiento con inhibidores de la ECA o del receptor de Ang II, se observa un aumento de los niveles de aldosterona plasmática en el largo plazo. El escape de aldosterona es fisiopatológicamente importante, ya que diversos estudios clínicos y experimentales indican que la activación del MR por aldosterona tiene efectos deletéreos, aumentando la inflamación, la fibrosis y la proteinuria incluso en forma independiente de la hipertensión⁽¹¹⁾⁽¹²⁾. El estudio de Yoneda y cols., siguió en forma prospectiva a 95 pacientes diabéticos e hipertensos durante 15 meses. Los pacientes estaban recibiendo tratamiento con Valsartán (80 mg/día, n=48) o Candesartán (8 mg/día, n=47). El tratamiento con antagonistas del receptor de Ang II redujo significativamente la aldosteronemia a los seis meses de tratamiento. Sin embargo, después de 15 meses, 21 pacientes mostraron escape de aldosterona. La albuminuria disminuyó significativamente en ambos grupos a los seis meses de tratamiento, pero retornó a niveles pre-tratamiento en aquellos pacientes que presentaron escape a aldosterona. Finalmente, al agregar espironolactona (25 mg/día) durante tres meses a 9 pacientes con escape a aldosterona por otros tres meses, se observó una marcada reducción de la albuminuria. Aunque estos estudios son limitados por el bajo número de pacientes analizados y el corto periodo de seguimiento luego de la adición de espironolactona al esquema terapéutico, son sugerentes de que el bloqueo del MR podría tener un efecto beneficioso, disminuyendo la proteinuria en hipertensos diabéticos. Resultados similares han sido reportados en pacientes que presentaban nefropatía diabética, en tratamiento con inhibidores de la ECA y que recibieron dosis bajas de espironolactona al presentar evidencia de escape a aldosterona⁽¹³⁾.

La evidencia disponible indica que los antagonistas del MR pueden representar una alternativa terapéutica en ciertos grupos de pacientes hipertensos. Sin embargo, es importante destacar que junto con el desarrollo de ginecomastia, poseen un riesgo importante, la hiperkalemia, que puede ser fatal⁽¹⁴⁾. El aumento de los niveles plasmáticos de potasio se han atribuido tradicionalmente al bloqueo de la excreción renal de potasio, y los estudios clínicos disponibles muestran que se hace más relevante en pacientes con disminución de la función renal⁽¹⁵⁾. Mas aun, estudios recientes indican que el doble bloqueo de RAAS afecta el metabolismo extrarrenal del potasio, disminuyendo la captación de potasio por los tejidos además de reducir la excreción renal de potasio⁽¹⁶⁾. En este contexto, el uso de espironolactona debe restringirse a casos seleccionados y con adecuado control de las posibles complicaciones, y debe evitarse el uso de espironolactona en combinación con inhibidores ECA o bloqueadores del receptor de Ang II para la prevención del

daño renal, hasta que exista mayor evidencia que demuestre la utilidad y seguridad de agregar espironolactona al tratamiento ⁽¹⁷⁾.

Referencias

1. Calhoun DA, Jones D, Textor S et al. Resistant hypertension: diagnosis, evaluation, and treatment: a scientific statement from the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research. *Circulation*. 2008;117:e510-26.
2. Viera AJ, Hinderliter AL. Evaluation and management of the patient with difficult-to-control or resistant hypertension. *Am Fam Physician*. 2009;79:863-869.
3. Pimenta E, Gaddam KK, Oparil S. Mechanisms and treatment of resistant hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2008;10:239-244.
4. Ezekowitz JA, McAlister FA. Aldosterone blockade and left ventricular dysfunction: a systematic review of randomized clinical trials. *Eur Heart J*. 2009;30:469-477.
5. Pitt B, Zannad F, Remme WJ et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med*. 1999;341:709-717.
6. Nishizaka MK, Pratt-Ubunama M, Zaman MA, Cofield S, Calhoun DA. Validity of plasma aldosterone-to-renin activity ratio in African American and white subjects with resistant hypertension. *Am J Hypertens*. 2005;18:805-812.
7. Ouzan J, Perault C, Lincoff AM, Carre E, Mertes M. The role of spironolactone in the treatment of patients with refractory hypertension. *Am J Hypertens*. 2002;15:333-339.
8. Sharabi Y, Adler E, Shamis A, Nussinovitch N, Markovitz A, Grossman E. Efficacy of add-on aldosterone receptor blocker in uncontrolled hypertension. *Am J Hypertens*. 2006;19:750-755.
9. Chapman N, Dobson J, Wilson S et al. Effect of spironolactone on blood pressure in subjects with resistant hypertension. *Hypertension*. 2007;49:839-845.
10. Schjoedt KJ, Rossing K, Juhl TR et al. Beneficial impact of spironolactone on nephrotic range albuminuria in diabetic nephropathy. *Kidney Int*. 2006;70:536-542.
11. Brown NJ. Aldosterone and vascular inflammation. *Hypertension*. 2008;51:161-167.
12. Sato A, Saruta T. Aldosterone breakthrough during angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy. *Am J Hypertens*. 2003;16:781-788.

13. Sato A, Hayashi K, Naruse M, Saruta T. Effectiveness of aldosterone blockade in patients with diabetic nephropathy. *Hypertension*. 2003;41:64-68.
14. Sica DA. The risks and benefits of therapy with aldosterone receptor antagonist therapy. *Curr Drug Saf*. 2007;2:71-77.
15. Palmer BF. Managing hyperkalemia caused by inhibitors of the renin-angiotensin-aldosterone system. *N Engl J Med*. 2004;351:585-592.
16. Preston RA, Afshartous D, Garg D, Medrano S, Alonso AB, Rodriguez R. Mechanisms of impaired potassium handling with dual renin-angiotensin-aldosterone blockade in chronic kidney disease. *Hypertension*. 2009;53:754-760.
17. Epstein M. Re-examining RAS-blocking treatment regimens for abrogating progression of chronic kidney disease. *Nat Clin Pract Nephrol*. 2009;5:12-13.

HIPERTENSIÓN ARTERIAL EN EL ADULTO MAYOR .

DR. OSCAR ROMÁN A.

Socio titular Sociedad Chilena de Hipertensión arterial.

INTRODUCCIÓN.

La hipertensión arterial esencial o primaria se desarrolla a cualquier edad, desde los niños hasta los adultos con edades mayores de 65 años. La incidencia es mayor a medida que avanza la edad, de modo que su prevalencia alcanza al 5% en los niños, al 8 a 10% en los adolescentes, aumentando al 20% en los adultos jóvenes (entre 20 y 60 años) y llegando a más del 50 a 60 % en los adultos mayores.

Las características clínicas, factores de riesgo y complicaciones de la enfermedad en el adulto mayor son básicamente similares a las de los adultos jóvenes. Las diferencias se deben a la acción de algunos mecanismos fisiopatológicos, a la presencia de daño en los órganos blanco, incidencia de complicaciones y otras condicionantes que influyen el tratamiento

1. Epidemiología. Arbitrariamente se ha establecido la edad de 65 años para separar la población adulta de aquella que denominamos adulta mayor. Generalmente el hipertenso adulto mayor presenta elevación de ambas presiones sistólica y diastólica ^(1,2) y rigen para él los mismos límites de normalidad definidos para la población adulta en los dos últimos consensos ^(3,4). Sin embargo, en un porcentaje reducido de adultos mayores se observa una elevación de la PA sistólica aisladamente, con diastólica normal, bajo 90 mmHg ^(3,4,5). La frecuencia de esta hipertensión sistólica aislada varía en las diferentes estadísticas, entre un 10 y un 30% ^(1,5,6,7).

En relación a la frecuencia de complicaciones y mortalidad cardiovascular, ellas aumentan progresivamente a medida que aumenta la edad, tanto en hombres como mujeres ^(1,2). En la experiencia nacional ⁽⁸⁾ las complicaciones alcanzan al 35% y la mortalidad, al 21%, cifras significativamente mayores que las de hipertensos menores de 65 años. En cuanto a cada una de las complicaciones cardiovasculares, sus tasas son mayores que las de los hipertensos menores de 65 años.

La hipertensión sistólica aislada, en cambio, presenta una frecuencia de morbilidad y mortalidad 1½ a 2 veces mayor que la de los hipertensos sistó-diastólicos ⁽⁶⁾.

En cuanto a los factores de riesgo, estos se presentan con similar frecuencia a la de los hipertensos de menor edad, aunque en la experiencia nacional la hipercolesterolemia fue menos frecuente en ambos sexos, y la obesidad, en las mujeres añosas ⁽⁸⁾.

2. Fisiopatología. En los adultos mayores los mecanismos de control de la presión arterial juegan el mismo rol que en los adultos menores. Por tanto, las alteraciones del sistema simpático, del sistema renina-angiotensina-aldosterona y de los factores vasoactivos endoteliales determinan los cambios hemodinámicos que caracterizan a la enfermedad. Estos, que ocurren a medida que avanza la edad, son reducción del gasto cardíaco, disminución de la circulación periférica por aumento de la resistencia vascular y reducción de la capacidad funcional.

Sin embargo, existe un mecanismo fisiopatológico, que aunque presente en los hipertensos de menor edad, es más severo en la hipertensión sistólica aislada.: se trata de la pérdida de la distensibilidad de la aorta, que se hace menos elástica, con lo que se intensifica la onda de reflexión aórtica, lo que eleva significativamente a la presión sistólica, sin cambiar el nivel de la diastólica ⁽⁶⁾.

3. Sintomatología. Los hipertensos mayores de 65 años son también asintomáticos cuando se descubre su afección sobre esa edad. Pero experimentan en forma anamnésica o concomitantemente los síntomas derivados de las complicaciones cardiovasculares, como angina de pecho, infarto miocárdico, accidente cerebrovascular, insuficiencia cardíaca y aterotrombosis periférica. Sabemos que los hipertensos, a cualquier edad, presentan antecedentes de daño orgánico pre-existente de órganos blanco, lo que constituye un factor pronóstico conocido de la enfermedad ⁽⁹⁾. Pero los hipertensos mayores presentan daño orgánico previo en el 64% en comparación al 46% de los menores ⁽⁸⁾.

En cuanto a la incidencia de complicaciones durante el seguimiento y a pesar del tratamiento establecido, estas son significativamente mayores en los pacientes de más edad. Al respecto, algunos autores reconocen que por muy efectiva que sea la terapia en reducir la PA, no alcanza a influir significativamente en la progresión del daño vascular, como podría hacerlo si el tratamiento se iniciase en edades más tempranas ^(9,10,11).

La observación anterior esta avalada por estudios que han observado que en etapas tempranas de la vida, con presiones en cifras de pre-hipertensión o poco elevadas, se pueden reconocer alteraciones en diversos parénquimas y órganos blanco, como engrosamiento de las paredes de las carótidas al estudio ecográfico, alteraciones del fondo de ojo, hipertrofia septal inicial en el corazón, presiones en la noche similares a las diurnas y microalbuminuria aumentada a nivel renal ^(10,11).

4. Diagnóstico. El reconocimiento de las cifras de PA elevadas en el adulto mayor sigue las normas clásicas de exploración y además rigen los valores establecidos por los últimos consensos, siendo el límite de normalidad <130/85 mmHg. Sin embargo, para algunos autores la cifra adecuada es de 140/90 con el objeto de evitar efectos adversos o reducciones marcadas de la PA si se usan dosis algo elevadas de los fármacos o sin titulación adecuada ^(5,7). Respecto a la hipertensión

sistólica aislada, las cifras de sistólica son >140 mmHg.y diastólica <90 mmHg.

5. Tratamiento. Antes de establecer los esquemas farmacológicos, es preciso hacer algunas consideraciones especiales. En primer lugar, los hipertensos mayores presentan frecuentemente otras patologías asociadas que obligan a restringir o limitar el uso de algunos medicamentos. Además, el envejecimiento ocasiona cambios que pueden influir en la terapia, como la reducción de la frecuencia cardíaca, el endurecimiento de las paredes arteriales que causa reducción de su distensibilidad, disminución de la velocidad de los reflejos y por ende mayor sensibilidad al ortostatismo, y reducción del número de nefrones con una insuficiencia renal limítrofe. Otra preocupación condicionante del tratamiento la constituyen las complicaciones pre-existentes con el resultante daño de órganos blanco.

Además, se ha reconocido la alta frecuencia de incumplimiento de la terapia a medida que avanza la edad y el envejecimiento. Se produce olvido de ingerir los fármacos si son varios, se pierden los horarios y se abandona frecuentemente la terapia, confundiéndola con la de enfermedades concomitantes que hubiesen ya mejorado ⁽¹³⁾.

A pesar de estas limitantes, el tratamiento sigue las mismas normas generales establecidas para la enfermedad. Así, el tratamiento no farmacológico es igualmente exigente en cuanto a suspender el hábito de fumar, reducir la ingesta de sodio a 6 grs de NaCl, limitar el consumo de alcohol a 2 tragos de vino, reducir el peso si hay obesidad con dieta saludable que además contemple normalización de los niveles de colesterol y triglicéridos, tratar la diabetes si está asociada y hacer actividad física reglada y vigilada ^(4,5,12)

El tratamiento farmacológico debe seguir los esquemas recomendados por los Consensos, Guías terapéuticas y Programas ministeriales. Sin embargo, hay factores que influyen la elección de los fármacos, sus dosis y que deben tenerse en cuenta. Estos son:

- utilizar las menores dosis posibles para evitar efectos adversos derivados de la sensibilidad reducida de los barorreceptores y de la insuficiencia renal relativa;
- preferir fármacos con vida media larga o unión fuerte a receptores, con el objetivo de utilizar monodosis.
- usar fármacos con menos efectos adversos, para asegurar mayor adhesividad al tratamiento.
- tratar de utilizar asociaciones con un número no mayor de 2 o 3 fármacos.

En hipertensos adultos mayores sin alteraciones previas, sean sistodistólicos como sistólicos aislados, se puede iniciar el tratamiento con

- hidroclorotiazida en dosis de 12,5 a 25 mg 1 vez al día;

- enalapril 10mg x 2 veces al día
- nifedipino 20 mg (liberación lenta) x 2 veces al día

Variantes:

- a)** preferir monodosis con Losartan 50 a 100 mg x 1 vez si hay tos con los IECA o amlodipino 5 a 10 mg x 1 vez
- b)** si no hay buen efecto: asociar diurético (HCT) con enalapril o losartan.
- c)** si hay función renal límite, no utilizar enalapril.
- d)** si hay bradicardia , no usar beta.bloqueadores (atenolol)
- e)** si se trata de un hipertenso coronario, preferir antagonistas del Ca++ (nifedipino, felodipino, amlodipino)
- f)** si se requiere utilizar asociaciones, preferir HCT +inhibidores ECA (enalapril), o HCT + betabloqueadores (atenolol, carvedilol, bisoprolol).
- g)** en pacientes diabéticos, la primera elección son los IECA (enalapril, lisinopril)

En todos los casos se deben acompañar con las medidas no farmacológicas necesarias según el riesgo valorado para cada paciente de acuerdo a la tabla de Framhingam.

Referencias.

1. SCHOENBERG J E. Epidemiology of systolic and diastolic systemic blood pressure elevation in the elderly. Am J Cardiol 1986 57; 45C-51C .
2. FASCE E. Hipertensión arterial y enfermedad hipertensiva: aspectos epidemiológicos, En "Enfermedades del corazón y de los vasos" F. Rojas Villegas Ed. Mediterraneo 2000, pags 542-46. Santiago, Chile.
3. JOINT NATIONAL COMMITTEE ON PREVENTION,DETECTION, EVALUATION AND TREATMENTOF HIGH BLOOD PRESSURE. The sixth report of the Joint National Committee. Arch Intern Med 1997;157:2413-45.
4. JOINT NATIONAL COMMITTEE ON PREVENTION, DETECTION , EVALUATION AND TREATMENT OF HIGH BLOOD PRESSURE. The seventh report. 2003 NIH Publication N° 03-5233.
5. 1999 OMS-SOCIEDAD INTERNACIONAL DE HIPERTENSION. Guías para el manejo de la hipertensión. J.Hypertens 1999; 17:151.183.
6. GIFFORD R W. Isolated systolic hypertension in the elderly. J A M A 1982; 247:781-85.

7. SMITH W M S. The Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP) Experience. In "Elderly Individuals in Clinical Trials". 1993, Marion Merrel Ed. Kansas USA, pags 111-118.
8. ROMAN O, BADILLA M, VALENZUELA M A, CUMSILLE F, RODRIGUEZ N. Perfil del hipertenso adulto mayor tratado. Rev Med Chile 2002; 130: 616-22.
9. ROMAN O, CUEVAS G, BADILLA M, VALENZUELA M A, CUMSILLE F, VALVERDE L ET AL. Factores predictores de riesgo de morbi-mortalidad en hipertensos esenciales seguidos 25 años. Rev Med Chile 2001; 129:1253-61.
10. DAHLOF B, LINDHOLM L H, HANSSON LH, SHERSTEN B, EKBOM T, WESRER P O , Morbidity and mortality in the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension (STOP. Hypertension) Lancet 1991; 338:1281-5.
11. GILES T D, BERK B C, BLACK H R, COHN J R, KOSTIS B J, IZZO J L, ET AL. Expanding the definition and classification of hypertension. J Clin Hypertens 2005; 7:505-12.
12. MINISTERIO DE SALUD. Normas de Hipertensión arterial 1999.
13. MENDOZA S, MUÑOZ M, MERINO J M, BARRIGA O A. Factores determinantes del cumplimiento terapéutico en adultos mayores hipertensos. Investigación de la Dirección de Investigación de la Universidad de Concepción (DIUC) 2007.

TREATMENT OF HYPERTENSION IN PATIENTS 80 YEARS OF AGE OR OLDER

Nigel S. Beckett, M.B.,Ch.B., Ruth Peters, Ph.D., Astrid E. Fletcher, Ph.D., Jan A. Staessen, M.D., Ph.D., Lisheng Liu, M.D., Dan Dumitrascu, M.D., Vassil Stoyanovsky, M.D., Riitta L. Antikainen, M.D., Ph.D., Yuri Nikitin, M.D., Craig Anderson, M.D., Ph.D., Alli Belhani, M.D., Françoise Forette, M.D., Chakravarthi Rajkumar, M.D., Ph.D., Lutgarde Thijs, M.Sc., Winston Banya, M.Sc., and Christopher J. Bulpitt, M.D., for the HYVET Study Group*

N Engl J Med 2008;358.

Estudio HYVET: Tratamiento de la hipertensión en pacientes de 80 y más años.

DR. HERNÁN BORJA REBOLLEDO

INTRODUCCIÓN

El estudio HYVET busca resolver la incertidumbre sobre los beneficios y riesgos del tratamiento antihipertensivo en pacientes de 80 y más años. En algunos estudios a esta edad se ha señalado una relación inversa entre presión arterial y mortalidad, debido a los riesgos de la terapia o a efectos de causalidad inversa. Además, datos de un meta-análisis de tratamiento de la hipertensión en este grupo reveló que la disminución de accidentes cerebrovasculares (ACVs) era contrarrestada por un aumento de riesgo de muerte por cualquier causa.

Métodos

El HYVET es un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, que incluye pacientes de 80 y más años con hipertensión arterial persistente (definida como PAS ≥ 160 mmHg sostenida). Fueron criterios de exclusión la contraindicación de los medicamentos de prueba, hipertensión acelerada o secundaria, hemorragia cerebral en los últimos 6 meses, insuficiencia cardíaca con requerimiento de medicamentos antihipertensivos, creatinina sérica superior a 1,7 mg/dl, potasio sérico $<3,5$ mmol por litro ó $>5,5$ mmol por litro, gota, demencia, y necesidad de cuidados de enfermería. Luego de suspender su tratamiento antihipertensivo y pasar por un período de run-in de 2 meses con placebo, aquellos con PAS 160 a 199 mmHg fueron sometidos a aleatorización. La PAD inicialmente debía ser 90 a 109 mmHg, pero luego se corrigió a menos de 110 mmHg para incluir pacientes con hipertensión sistólica aislada. Un riesgo conocido en el anciano es la hipotensión ortostática, por lo que en este estudio la PA se midió tanto en posición sentado como después de 2 minutos de pie.

En el brazo activo los pacientes recibieron indapamida 1,5 mg de liberación sostenida, agregándose

el inhibidor de ECA perindopril (2 mg ó 4 mg), en caso necesario, para alcanzar la meta de presión arterial. Esta se estableció como PAS menor de 150 mmHg y PAD inferior a 80 mmHg. Los pacientes que debieron usar adicionalmente otros agentes antihipertensivos por más de 3 meses, y aquellos que, pese a recibir dosis máximas de las drogas en estudio, acusaban PAS \geq 220 mmHg o PAD \geq 110 mmHg en dos visitas consecutivas, fueron retirados del seguimiento doble e ingresados al seguimiento abierto.

Puntos finales

El punto final primario fue cualquier accidente cerebrovascular (mortal o no mortal), excluyendo CITs. Los puntos finales secundarios comprendieron muerte por cualquier causa, muerte por causas cardiovasculares, muerte por causas cardíacas (infarto de miocardio fatal, insuficiencia cardíaca fatal, muerte súbita), y muerte por accidente cerebrovascular.

RESULTADOS

El HYVET fue diseñado para detectar una reducción de 35% en la tasa de cualquier ACVs, con una potencia estadística del 90% en el 1% de nivel de significación, y suponiendo una tasa de 40 eventos por cada 1000 pacientes-años. Se calculó que se requerían 10.500 pacientes-años de seguimiento, con igual número de pacientes asignados al grupo de tratamiento activo y el grupo placebo.

Un total de 4.761 pacientes entraron la fase de run-in con placebo. De ellos, finalmente 3.845 fueron asignados al azar a uno de los dos grupos de estudio.

Los pacientes fueron reclutados en Europa occidental (86 pacientes), Europa oriental (2144), China (1526), Oceanía (19), y Túnez (70). El grupo con tratamiento activo (1.933 pacientes) y el grupo con placebo (1.912 pacientes) estaban bien equiparados (edad promedio 83.6 años, PA promedio sentados 173.0/90.8 mmHg). El rango de edad en la entrada fue 80 a 105 años, con 73,0% de los pacientes con 80 a 84 años, 22,4% con 85 a 89 años, y 4,6% con 90 y más años. Historia de enfermedad cardiovascular había en 11,8%, y diabetes en 6,9%. La mediana de duración de seguimiento fue 1,8 años (promedio 2,1 años, rango, de 0 a 6,5 años). El número de pacientes-años de seguimiento fue de 3.964 en el grupo placebo y 4.159 en el grupo de tratamiento activo.

En julio de 2007, después que se habían informado 140 ACVs (sobre un total de 7.399 pacientes-años de seguimiento), el estudio se dio por terminado, por razones éticas. El análisis primario se realizó de acuerdo al principio de intención de tratar. Además, se realizó análisis por protocolo. De acuerdo al análisis por intención de tratar, a 2 años, el promedio de PA sentados fue 15.0/6.1 mmHg menor en el grupo activo que en el grupo placebo.

Las PAS y PAD sentadas habían caído en promedio (DE) 14.5 \pm 18.5 mmHg y 6.8 \pm 10.5 mmHg,

respectivamente, en el grupo placebo, y 29.5 ± 15.4 mmHg y 12.9 ± 9.5 mmHg, respectivamente, en el grupo con tratamiento activo. Las PAS y PAD de pie habían caído en promedio (DE) 13.6 ± 18.9 mmHg y 7.0 ± 10.9 mmHg, respectivamente, en el grupo placebo, y 28.3 ± 16.5 mmHg y 12.4 ± 10.3 mmHg, respectivamente, en el grupo con tratamiento activo. La meta de PA se alcanzó en 19,9% de los pacientes en el grupo placebo y en 48,0% en el grupo de tratamiento activo ($P < 0,001$). El 25,8%, 23,9% y 49,5% de los pacientes en el grupo de tratamiento activo recibieron indapamida sola, indapamida y perindopril (2 mg), e indapamida y perindopril (4 mg), respectivamente.

Con relación al punto final principal (ACVs mortales o no mortales), ocurrieron 51 eventos en el grupo de tratamiento activo en comparación con 69 eventos en el grupo placebo, esto es una reducción de 30% (IC de 95%, -1 a 51, $P = 0,06$).

Hubo un total de 431 muertes durante el estudio, con una tasa global de mortalidad de 53,1 por 1000 pacientes-año, con una reducción del 21% (IC de 95%, de 4 a 35; $P = 0,02$) en la tasa de muerte por cualquier causa en el grupo activo. La tasa de accidentes cerebrovasculares fatales se redujo en 39% (IC del 95%, de 1 a 62; $P = 0,05$).

La tasa de muerte por causas cardíacas no se redujo significativamente en el grupo de tratamiento activo.

La tasa de muerte por causa cardiovascular se redujo en 23% (IC de 95%, -1 a 40; $P = 0,06$). La tasa de insuficiencia cardíaca mortal o no mortal se redujo en 64% (IC de 95%, 42 a 78, $P < 0,001$), y la tasa de cualquier evento cardiovascular (muerte por causa cardiovascular o accidente cerebrovascular, infarto de miocardio o insuficiencia cardíaca) disminuyó en 34% (IC de 95%, 18 a 47; $P < 0,001$).

Según análisis por protocolo, en el grupo de tratamiento activo en comparación con el grupo placebo, la tasa de accidente cerebrovascular se redujo en 34% (IC de 95%, 5 a 54, $P = 0,03$), la tasa de insuficiencia cardíaca en 72% (IC de 95%, 52 a 83; $P < 0,001$), y la tasa de muerte por causas cardiovasculares en 27% (IC de 95%, 3 a 45; $P = 0,03$). Además, la tasa de muerte por cualquier causa disminuyó en 28% (IC de 95%, 12 a 41; $P = 0,001$) y la tasa de muerte por accidente cerebrovascular en 45% (IC del 95%, 7 a 67; $P = 0,02$).

No se apreciaron diferencias significativas entre los dos grupos con respecto a cambios en niveles séricos de potasio, ácido úrico, glucosa, o creatinina.

El número de eventos adversos graves fue 448 en el grupo placebo y 358 en el grupo de tratamiento activo ($P = 0,001$). Sólo cinco de estos eventos (tres en el grupo de placebo y dos en el grupo de tratamiento activo) fueron clasificados como posiblemente debidos a la medicación.

TABLA**Resultados fatales y no fatales en pacientes de 80 años o más tratados con antihipertensivos:**

	HR no ajustado (IC 95%)	
ACV fatal o no fatal	0,70	(0,49-1,01)
Muerte por cualquier causa	0,79	(0,65-0,95)
Muerte por ACV	0,61	(0,38-0,99)
Muerte por causa cardiovascular	0,77	(0,60-1,01)
Muerte por insuficiencia cardiaca	0,48	(0,18-1,28)

Discusión

Los resultados del HYVET indican que el tratamiento antihipertensivo en base a indapamida 1,25 mg de liberación sostenida, con o sin 2 a 4 mg de perindopril, reduce significativamente el riesgo de muerte por accidente cerebrovascular y muerte por cualquier causa en pacientes muy ancianos. El resultado para ACV es consistente con lo observado en el meta-análisis INDANA

La reducción en el riesgo de muerte por ACV con el tratamiento activo fue significativa tanto en el análisis por intención de tratar como en el análisis por protocolo, así como la reducción en el riesgo de cualquier ACV en este último análisis.

Un hallazgo inesperado de este estudio, y en contradicción con los resultados del meta-análisis INDANA, fue la reducción en el riesgo de muerte por cualquier causa con el tratamiento activo, haciendo de HYVET uno de los pocos estudios que muestra los beneficios de reducción de la presión sanguínea en la mortalidad a esta edad.

La gran reducción en el riesgo de insuficiencia cardiaca en HYVET es importante, pues es común en personas mayores de 70 años de edad, y la hipertensión es un importante factor de riesgo para ella. La combinación de un diurético y un inhibidor de ECA pueden ser responsables del beneficio.

Finalmente, los resultados apoyan una meta de presión arterial de 150/80 mmHg, ya que este objetivo se alcanzó en casi un 50% de los pacientes en el HYVET después de 2 años.

Comentario

Si bien los resultados del HYVET son muy alentadores, se ha discutido que la muestra del estudio representa un grupo relativamente saludable dada la estrictez de los criterios de exclusión y la baja prevalencia de diabetes mellitus y enfermedad coronaria. Por ello la relación entre beneficios y riesgos del tratamiento en ancianos con múltiples patologías no se aclara en este estudio.

Por otro lado, la meta de PA del HYVET fue superior a la recomendada por las pautas de tratamiento actuales. Esto deja en cuestión si acaso una reducción ulterior de PA por debajo de 150/80 mmHg sería recomendable, sobre todo teniendo en cuenta que ello puede aumentar los efectos adversos.

No obstante, debido a que la insuficiencia cardiaca es una causa muy común de ingreso hospitalario en este grupo etario y a que los ACVs alteran significativamente la vida, un tratamiento antihipertensivo moderado puede ser la mejor manera de evitar estos daños.

Por último, tener 80 ó más años de edad no debe ser motivo para impedir un tratamiento antihipertensivo o, por lo menos, el tratamiento ya no está contraindicado por falta de evidencia.



EL ÚNICO
BETABLOQUEADOR
CON EFECTO ALFA-1 VASODILATADOR

Dualten®

CARVEDILOL / SAVAL



DUALTEN®
CARVEDILOL
Presentaciones:

Envase contiene 30 comp. por 12,5 mg.

Envase contiene 30 comp. por 25 mg.

Envase contiene 30 comp. por 6,25 mg.

www.savall.cl



Línea Cardiológica
SAVAL



Pertium®

NEBIVOLOL / SAVAL

Un betabloqueador
lleno de vida

- **Betabloqueador de Primera elección en el tratamiento de la Hipertensión Arterial**
- **Único con 6 semanas de tratamiento: envase con 42 comprimidos birranurados**
- **Mayor adhesividad a la terapia**



PERTIUM®
NEBIVOLOL
Presentaciones:

Envase contiene 42 comp. por 5 mg.

Línea Cardiológica Saval

■ www.saval.cl

Elaborado y distribuido por
Laboratorios Saval S.A.

SAVAL

X5508