

Actualización Médica Periódica

Número 127

www.ampmd.com

Diciembre 2011

PREGUNTAS Y RESPUESTAS

Dr. Orlando Quesada Vargas, F.A.C.P.

HIPERTENSIÓN ARTERIAL

LO QUE TODOS DEBEMOS SABER DE LOS ESTUDIOS MÁS IMPORTANTES

1. AASK (African American Study of Kidney Disease). Estudio en factorial 3x2 diseñado para evaluar tres fármacos, representantes de familias de antihipertensivos (ramipril, metoprolol y amlodipina) y 2 metas de presión arterial (<140/90 o <125/75 mmHg) en nefrópatas crónicos hipertensos. La meta inferior fue beneficiosa al evaluar objetivos de la función renal únicamente en aquellos que presentaron cuál factor; señale el enunciado correcto:
 - a. Diabetes mellitus
 - b. Insuficiencia renal terminal
 - c. Proteinuria > 2.2 g/gramo de creatinuria
 - d. Antecedentes de infarto de miocardio
 - e. Antecedentes de ICC

R/c

Estudios diseñado para evaluar metas de presión arterial en nefrópatas crónicos.

Se evaluaron 1094 pacientes nefrópatas crónicos hipertensos no diabéticos afroamericanos con filtración glomerular entre 20 – 65 mL/min/1.73 m², portadores de nefroesclerosis.

Los objetivos a evaluar relacionados con la función renal comprendían el cambio en la filtración glomerular a través del tiempo o el conglomerado de 50% reducción de la filtración glomerular, inicio de nefropatía terminal o muerte.

A 4 años los promedios de presión arterial fueron: 128/78 y 141/85 mmHg respectivamente.

Los resultados a 4 años plazo no mostraron diferencias en el objetivo primario al comparar las 2 cifras de presión arterial (GFR-2.21 vs 1.95 mL/min/1.73m²/año); no hubo diferencias en los objetivos cardiovasculares.

Las diferencias en el objetivo primario solo se observaron en aquellos con un nivel basal de proteinuria significativa > 0.22 g/mg de creatinuria, cuando alcanzaron la meta inferior de presión arterial.

Ramipril fue inicialmente superior, pero en un seguimiento a > 10 años la pérdida de filtración glomerular continuó en todos los pacientes a pesar de recibir o no IECAs.

La meta propuesta de TA <130/80 es beneficiosa en la nefropatía proteinúrica (GFR < 50 mL/min/1.73 m² y > 500 mgs proteinuria) avanzada pero no en todos los nefrópatas crónicos.

La meta de presión arterial en estos pacientes depende del grado de proteinuria basal.

Al estudio si la han reconocido las siguientes limitaciones:

- resultados se limitan a población afroamericana
- estudios no fue a ciegas
- no tenía en su diseño poder para evaluar eventos cardiovasculares
- no hubo un control global relacionado con la presión arterial ambulatoria

Wright JT Jr, Bakris G, Greene T, et al. African American Study of Kidney Disease and Hypertension Study Group. Effect of blood pressure lowering and antihypertensive drug class on progression of hypertensive kidney disease: results from the AASK trial. JAMA 2002;288:2421-2431.

Norris K, Bourgoigne J, Gassman J, et al. AASK Study Group. Cardiovascular outcomes in the African American Study of Kidney Disease and Hypertension (AASK) Trial. Am J Kidney Dis 2006;48:739-751.

Appel LJ, Wright JT Jr, Greene T, et al. Long-term effects of renin-angiotensin system-blocking therapy and a low blood pressure goal on progression of hypertensive chronic kidney disease in African Americans. Arch Int Med 2008;168:832-839.

2. ACCOMPLISH (Avoiding Cardiovascular Events through Combination Therapy in Patients living with Systolic Hypertension). La terapia óptima combinada para la HTA se desconoce; con el fin de dilucidar esa decisión, se diseñó el estudio ACCOMPLISH. ¿Cuáles combinaciones de drogas se evaluaron en estos pacientes de alto riesgo?
 - a. Bloqueador de calcio más diurético vs bloqueador de calcio más ARA2.
 - b. IECA con diurético vs ARA2 más diurético.
 - c. IECA con bloqueador de calcio vs IECA más diurético.
 - d. Betabloqueador con diurético vs bloqueadores de calcio más diurético.
 - e. ARA2 con IECA vs ARA2 más diurético.

R/c

Se desconoce cuál es la combinación óptima para los hipertensos de alto riesgo, aunque la mayoría de las guías internacionales recomiendan la inclusión de un diurético. Los autores del ensayo evaluaron la hipótesis de si la combinación de un IECA (inh. enzima conversión de angiotensina) con un bloqueador de los canales de calcio, sería más efectiva en reducir los eventos cardiovasculares, que la combinación del mismo IECA con un diurético tiazídico.

Se aleatorizaron más de 11,500 pacientes hipertensos de alto riesgo. La edad promedio fue de 62 años, 41% eran mayores de 70 años. Solamente 35% de los pacientes habían alcanzado la meta de presión arterial < 140/90 mmHg previo al inicio del estudio. Lo anterior, a pesar de que un 38% recibían tres o más antihipertensivos. La muestra se considera de alto riesgo ya que un 60% eran diabéticos, el índice de masa corporal promedio 31 y un 67% de los pacientes estaban en tratamiento con agentes hipolipemiantes. La presión arterial promedio en un inicio fue de 145/80 mmHg.

Los objetivos primarios de análisis fueron la combinación de muerte de origen cardiovascular, tasa de infarto del miocardio no fatal, ictus no fatal, hospitalización por angina de pecho, resucitación posterior a paro cardiorespiratorio y necesidad de revascularización coronaria.

Este es el estudio de mejor diseño y mayor impacto para evaluar cuál es la combinación óptima inicial de antihipertensivos en pacientes de alto riesgo.

ACCOMPLISH trial investigators. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high risk patients. N Eng J Med 2008;359:2417-28.

3. ACCOMPLISH (Avoiding Cardiovascular Events through Combination Therapy in Patients living with systolic hypertension). Todos los siguientes objetivos evaluados en el estudio ACCOMPLISH, favorecieron la combinación IECA más el calcio antagonista con valores estadísticamente significativos; señale el enunciado falso:
- a. Muerte de origen cardiovascular.
 - b. Tasa de infartos del miocardio no fatales.
 - c. Tasa de ictus no fatal.
 - d. Hospitalización por angina del pecho.
 - e. Hospitalización por insuficiencia cardiaca.

R/e

El ensayo se suspendió a los 36 meses, por especificaciones previas del protocolo conforme los resultados eran analizados por un comité específico. La presión arterial promedio después de los ajustes en las dosis de los diferentes medicamentos fue prácticamente idéntica en los dos grupos (131/73 mmHg).

Los resultados favorecieron al grupo asignado a benazepril y amlodipina con una reducción del riesgo absoluto de 2.2% y del riesgo relativo de 19.6%, valores estadísticamente significativos ($p < 0.001$) con respecto a los objetivos primarios. Dentro de los mismos, no se incluyó hospitalización por insuficiencia cardiaca congestiva.

Es conveniente señalar, que la dosis de benazepril podía incrementarse en los 2 grupos hasta 40 mg diarios en el primer mes después de la aleatorización. Los investigadores podían aumentar la amlodipina hasta alcanzar 10 mg diarios e hidroclorotiazida hasta 25 mg diarios.

En relación con el punto anterior, las dosis promedio fueron de 36.3 mg de benazepril y 7.7 mgs de amlodipina y para el segundo grupo 36.1 mg de benazepril y 19.3 mg de hidroclorotiazida.

Esta última, fue considerada por algunos editorialistas como relativamente baja, inferior a la empleada en varios ensayos de terapia combinada. Además, clortalidona posee el doble de potencia con respecto a la hidroclorotiazida y una vida media más prolongada.

Las conclusiones de este estudio deben de tener en cuenta que la muestra era de una edad avanzada, portadores de hipertensión arterial estadio II y con los pacientes de alta prevalencia de enfermedad cardiovascular previa y diabetes mellitus..

El NNT (número de pacientes que ameritan tratarse para observar beneficio) fue de 45.

Un 32% de los pacientes en cada brazo terminaron requiriendo terapia triple.

No puede afirmarse si los resultados se deben a beneficios de la amlodipina o efectos negativos de la hidroclorotiazida; o ambos.

Es importante señalar que a un mismo nivel de reducción de la presión arterial, se observaron diferencias en los objetivos primarios (incluyendo mortalidad) a 36 meses plazo.

ACCOMPLISH trial investigators. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high risk patients. N Eng J Med 2008;359:2417-28.

Quesada O. HTA. Terapia combinada. Énfasis en hipertensión resistente, artículo de revisión nº 120, mayo 2011; ampmd.com

Quesada O. Hipertensión arterial (HTA). Terapia combinada. Avances 2011, artículo de revisión nº 126, noviembre 2011; ampmd.com

4. ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes). Este es el estudio más reciente y de mayor impacto para evaluar metas de presión arterial a través de objetivos cardiovasculares. ¿En qué grupo de pacientes hipertensos se llevó a cabo?
- Hipertensos con historia de ictus
 - Hipertensos nefrópatas crónicas
 - Hipertensos con historia de ICC
 - Hipertensos estadio I sin terapia previa
 - Hipertensos diabéticos tipo 2

R/e

Estudio diseñado para evaluar diferentes metas de presión arterial a través de objetivos cardiovasculares en hipertensos diabéticos.

Se evaluaron 4,733 pacientes, las metas de presión arterial a evaluar fueron presión sistólica < 120 mmHg vs 140 mmHg.

Además de DM-2, los pacientes eran portadores de enfermedad cardiovascular o al menos 2 factores de riesgo adicionales.

La meta propuesta en diferentes guías para hipertensos diabéticos de < 130/80 mmHg no posee evidencias disponibles de estudios aleatorizados.

El estudio fue aleatorizado, no ciegas, con el auspicio del National Heart, Lung and Blood Instituto (NHLBI).

Las estrategias relacionadas con la terapia antihipertensiva fueron las disponibles y aprobadas por la FDA.

El grupo que recibió terapia intensiva, con el fin de alcanzar la meta inferior, recibió casi el doble de terapia diurética.

El seguimiento fue a 4.7 años.

En resumen, el estudio pretendía revisar la meta de las guías vigentes, para pacientes diabéticos hipertensos de < 130/80 mmHg.

ACCORD Study Group, Cushman WC, Evans GW, Byington RP, et al. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. N Engl J Med 2010;362:1575-1585.

5. ACCORD – Resultados. De acuerdo con los resultados del estudio ACCORD, ¿cuál fue el objetivo cardiovascular que se benefició con la meta estricta de presión sistólica < 120 mmHg?; señale el enunciado correcto:
- Tasa de infarto de miocardio no fatal
 - Tasa de infarto de miocardio fatal
 - Tasa de muerte cardiovascular
 - Tasa de ICC
 - Tasa de ictus no fatal

R/e

A pesar de diferencias significativas en las presiones arteriales de los 2 grupos: presión sistólica 119.3 vs 133.5 mmHg, no hubo diferencias en los objetivos primarios (A,B,C) (1.87% vs 2.09% anual para los 2 grupos respectivamente, p = 0.20).

La tasa anual de ictus, un objetivo secundario fue de 0.32% y 0.53% respectivamente (HR, 0.59; 95% CI 0.39 – 0.89; p = 0.01).

Los eventos coronarios fueron 5 veces más frecuentes que los cerebrovasculares.

La incidencia de eventos adversos atribuidos a la terapia antihipertensiva fue más alta en el grupo tratado intensivamente (3.3% vs 1.3%, p < 0.081).

En el grupo tratado intensivamente a una meta < 120 mmHg hubo una menor progresión del grado de albuminuria.

Para los pacientes que cumplen con los criterios de inclusión de este estudio, los resultados indican que los riesgos y problemas para alcanzar la meta < 120 mmHg (visitas, costos, efectos secundarios) sumados a la inexperiencia de la mayoría de los médicos para alcanzar esa cifra no están justificados a pesar del beneficio (1/89 pacientes) de disminución en la tasa de ictus.

Tal meta podría considerarse para sujetos jóvenes, bien motivado con DM-2 de inicio reciente. Los resultados han suscitado comentarios de diversa índole, incluyendo debate y comentarios editoriales.

La mayoría parece apoyar la posición de Bakris (1) en el sentido de que permanecemos sin evidencias que respalden la meta < 130 mmHg de presión sistólica en los diabéticos tipo 2 hipertensos.

De acuerdo con este estudio, entre más baja la meta, mejor el resultado no parece cumplirse. Una cifra cercana a 133 mmHg de presión sistólica parece apropiada.

Bakris G. CON: Blood pressure treatment goal for patients with diabetes should be < 130/80 mmHg. J Clin Hyperten 2011;13:263-64-268-69.

ACCORD Study Group, Cushman WC, Evans GW, Byington RP, et al. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. N Engl J Med 2010;362:1575-1585.

6. ALLHAT (Antihypertensive and Lipid Lowering Treatment to prevent Heart Attack Trial). Este es el principal estudio realizado por una institución de salud pública empleando el mayor número de pacientes para comparar 3 fármacos en la terapia inicial de la HTA. ¿Cuáles fueron esos fármacos?
- Hidroclorotiazida, benazepril, amlodipina
 - Hidroclorotiazida, ramipril, nifedipina
 - Hidroclorotiazida, perindopril, amlodipina
 - Clortalidona, lisinopril, amlodipina
 - Indapamida, verapamil, metoprolol

R/c

El estudio fue auspiciado por el Instituto Nacional de Salud de EEUU.

Es un ensayo aleatorizado que incluyó más de 42,000 pacientes con seguimiento promedio a 4.9 años.

Los pacientes eran de alto riesgo, y que tenían la presencia de otro factor de riesgo o la manifestación clínica de enfermedad cardiovascular previa.

La estrategia fue mantener una meta menor de 140/90 mmHg para lo cual se podían incrementar las dosis iniciales e ir agregando los fármacos de segunda elección.

No hubo diferencia en el objetivo primario que incluía tasa de mortalidad cardiovascular e infarto del miocardio no fatal entre los 3 grupos.

Clortalidona tuvo un RR 38% menor de ICC en relación con amlodipina y de 19% con respecto a lisinopril, a pesar de las evidencias positivas de los IECA's en este síndrome.

Los efectos benéficos de clortalidona se disipaban cuando se asoció con hipokalemia.

Terapia triple fue requerida en 24 – 41% de los pacientes asignados a lisinopril y clortalidona respectivamente.

En los grupos que permanecieron con monoterapia no hubo diferencias en los objetivos primarios (20% casos).

La dosis empleada de clortalidona de 25 mgs, equivale a 37.5 – 50 mgs de hidroclorotiazida.

La incidencia de ictus fue mayor en la raza negra en el grupo asignado a lisinopril y revascularización coronaria en comparación con clortalidona, atribuido a un control menos estricto de la presión arterial.

En este estudio clortalidona (no hidroclorotiazida) disminuyó la tasa de eventos coronarios en igual magnitud que el IECA o el calcio antagonista.

El estudio sirvió de base para la recomendación de la terapia inicial sugerida en el JNC-7.

Cutler JA, Piller LB, Pressel S, et al. Results of monotherapy in ALLHAT: on treatment analyses. Am J Hypertens 2004;17:30A.

ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. 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.

7. ASCOT. ¿Cuáles objetivos favorecieron al régimen amlodipina con perindopril versus atenolol con bendroflumetazida?; señale el enunciado falso:
- Menor mortalidad cardiovascular
 - Menor incidencia de ictus fatal y no fatal
 - Menor debut de diabetes mellitus
 - Menor incidencia de enfermedad vascular periférica sintomática
 - Menor incidencia de infarto no fatal y enfermedad coronaria fatal

R/e

En el objetivo primario consignado en el inciso E, no se observaron diferencias estadísticamente significativas.

Es un estudio aleatorizado multicéntrico llevado a cabo en el norte de Europa.

En un subanálisis del estudio, hubo una menor reducción de la presión arterial central en el grupo asignado a amlodipina

Los principales resultados del estudio fueron los siguientes:

- En su mayoría se trataba de pacientes blancos del sexo masculino. Las características basales entre los grupos eran similares.
- El estudio fue suspendido prematuramente. El seguimiento promedio fue de 5.5 años, para un total acumulado de 106.153 años paciente.
- No se pudo continuar el seguimiento en cerca de 2% de los pacientes incluidos.
- Al final del seguimiento 53% del total de los pacientes había alcanzado la cifra de presión meta de presión arterial (32% de los diabéticos y 60% de los que no tenían esa condición).
- En todo el estudio, las cifras de presión arterial sistólica y diastólica fueron 2.7/1.9 mm Hg menores en el grupo cuyo tratamiento se basó en amlodipina ($p < 0.0001$ para ambas presiones). Las diferencias fueron mayores en los 3 primeros meses del estudio.
- Al final del estudio 78% de los pacientes estaban tomando al menos dos fármacos antihipertensivos. El número promedio de antihipertensivos fue de 2.2 en el grupo basado en amlodipina y de 2.3 en el grupo basado en atenolol.
- En promedio durante el tiempo total 83% de los asignados a amlodipina tomaron el fármaco, 79% tomaron atenolol, 59% perindopril y 66% bendroflumetiazida. De los asignados originalmente a amlodipina, 16% recibieron un fármaco incluido en el otro grupo, mientras que esa cifra fue de 26% en el grupo asignado a atenolol.

- Al final del estudio, los pacientes en el grupo de amlodipina tenían valores significativamente mayores de frecuencia cardíaca y de colesterol HDL, y menores de índice de masa corporal, triglicéridos, creatinina sérica y glucosa. No hubo diferencias entre los grupos en cuanto a las concentraciones de colesterol total o LDL.
- Se encontró una disminución no significativa del 10% en el objetivo primario (infarto de miocardio no fatal + mortalidad por enfermedad coronaria) en el grupo con tratamiento basado en amlodipina en comparación con el grupo de atenolol.
- Excepto por insuficiencia cardíaca, hubo disminuciones estadísticamente significativas con amlodipina en los restantes objetivos secundarios del estudio.
- Se realizaron dos análisis post-hoc: la combinación del evento primario con los procedimientos de revascularización coronaria (debido a los cambios en la práctica cardiológica ocurridos desde el inicio del estudio), y la combinación de muerte cardiovascular, infarto de miocardio y accidente vascular cerebral (para permitir la comparación con otros ensayos clínicos controlados con fármacos antihipertensivos). En ambos análisis se detectaron beneficios con el régimen basado en amlodipina (*Cuadro 2*).
- En el análisis de subgrupos para los eventos y procedimientos cardiovasculares totales se encontró beneficios con el régimen basado en amlodipina independientemente de si los pacientes tenían o no diabetes, tabaquismo, hipertrofia ventricular izquierda, enfermedad vascular previa, disfunción renal, síndrome metabólico, sexo masculino o femenino, edad mayor o menor de 60 años.
- Cerca de 25% de los pacientes suspendieron la terapia debido a eventos adversos, sin diferencia entre los grupos; sin embargo, sí hubo diferencia en la suspensión por eventos adversos serios que fue de 2% en el grupo basado en amlodipina y de 3% en el grupo basado en atenolol ($p < 0.0001$). El grupo tratado con base en amlodipina tuvo menor incidencia de bradicardia, dolor torácico, diarrea, mareos, disnea, disfunción eréctil, fatiga, letargia, frialdad periférica y vértigo, y mayor incidencia de tos, dermatitis, hinchazón de articulaciones y edemas periféricos.

Con base en esos resultados, los autores concluyen que el régimen de terapia antihipertensiva basado en amlodipina y complementado con perindopril previno un mayor número de eventos cardiovasculares y se relacionó con una menor incidencia de diabetes que el régimen basado en atenolol. Esos beneficios parecen ser mayores de lo esperado por un mejor control de la presión arterial. Además, que los resultados tienen implicaciones sobre la combinación óptima de fármacos antihipertensivos.

En un subanálisis del estudio, hubo una menor reducción de la presión arterial en el grupo asignado a amlodipina.

Arguedas JA. ASCOT – BPLA. Artículo del mes nº 54, ampmd.com

Gradman AH. Rationale for triple combination therapy for management of high blood pressure. J Clin Hypertens. 2010;12:869-78.

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 multicenter randomised controlled trial. Lancet 2005;366:895-906.

8. ADVANCE. (Effects of a fixed combination of perindopril on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type2 diabetes). ¿Cuál fue la meta de presión sistólica alcanzada en este estudio que justifique esa cifra en diabéticos hipertensos?

- a. Presión sistólica de 140 mmHg
- b. Presión sistólica de 138 mmHg

- c. Presión sistólica de 134.5 mmHg
- d. Presión sistólica de 130.2 mmHg
- e. Presión sistólica de < 120 mmHg

R/c

El estudio incluyó 11,140 pacientes diabéticos tipo 2, con al menos otro factor de riesgo, con presión arterial promedio inicial de 145/88 mmHg.

Los pacientes fueron aleatorizados a recibir una combinación fija de perindopril más indapamida versus placebo más terapia adicional antihipertensiva.

El grupo asignado a perindopril – indapamida tuvo una mayor reducción de la presión arterial (5.6 mms Hg sistólica y 2.2 mmHg diastólica) en relación con el grupo control.

Lo anterior se asoció a un disminución del riesgo relativo de 9% de complicaciones macro y microvasculares; 1.3% de reducción del riesgo absoluto ($p = 0.04$).

El riesgo relativo de muerte se redujo en un 14%, en el grupo activo al cabo de 4.3 años ($p = 0.03$).

La cifra alcanzada en este estudio 134.5/74 mmHg le brinda soporte a la meta < 140/90 mmHg, pero no < 130/80 mmHg.

Aquellos con una presión sistólica menor de 120 mmHg presentaron una reducción en la progresión de la disfunción renal (macroalbuminuria).

Kaplan NM. Vascular outcome in type 2 diabetes: an ADVANCE? Lancet 2007;370:804-05.

Patel A, ADVANCE Collaborative Group, MacMahon S, et al. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. Lancet 2007;370(9590):829-840.

Zoungas S, de Galan BE, Ninomiya T, et al. Combined effects of routine blood pressure lowering and intensive glucose control on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes: new results from the ADVANCE trial. Diabetes Care 2009;32(11):2068-2074.

9. HOT (Hypertension Optimal Treatment). Estudio diseñado para evaluar metas de presión arterial en base a la incidencia de eventos cardiovasculares. ¿En cuál subgrupo que alcanzó la presión diastólica menor, 81 mmHg, se observó una reducción de los eventos cardiovasculares?
 - a. Afroamericanos
 - b. Latinos
 - c. Diabéticos
 - d. Nefrópatas crónicos
 - e. Mujeres

R/c

18,790 pacientes fueron aleatorizados a 3 metas de presión arterial diastólica: < 80, < 85, < 90 mmHg. Las presiones diastólicas al inicio eran de 100 – 115 mmHg. En los 3 grupos se alcanzaron las siguientes presiones promedio: 140/81 vs 141/83 vs 144/85 mmHg, al cabo de 3.8 años de seguimiento.

No hubo diferencia entre los grupos en la incidencia del objetivo primario compuesto por infarto del miocardio, ictus de todo tipo y muerte cardiovascular. Las conclusiones en cuanto a las metas se disipan por la escasa diferencia de presión arterial entre los 3 grupos.

Hubo 1,501 diabéticos y en ellos la incidencia de objetivos primario fue 50% menor en los asignados a la meta < 80 mmHg vs la meta < 90 mmHg (cifra alcanzada promedio 81 vs 85 mmHg).

33% de los pacientes se mantuvieron con monoterapia.

Verapamil fue el fármaco inicial; todos iniciaron con monoterapia.

Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. HOT Study Group. Lancet 1998;351:1755-1762.

10. HYVET. Este fue el primer estudio que mostró una disminución de la mortalidad de pacientes hipertensos mayores de cuál edad?; señale el enunciado correcto:

- a. Mayores de 50 años
- b. Mayores de 60 años
- c. Mayores de 70 años
- d. Mayores de 80 años
- e. Mayores de 90 años

R/d

En un 40% de los adultos hipertensos, esta entidad se origina de una hipertensión arterial clásica que se inicia en la cuarta o quinta década de la vida y en el 60% los casos representa un síndrome “de novo”, con la aparición de HTA sistólica aislada sin haber presentado previamente hipertensión diastólica.

Hace más de 20 años, con los resultados de estudios trascendentales como fueron el SHEP, SYST – EUR, STOP y el SYS – China, el tratamiento de la HTA de predominio sistólico cambió radicalmente.

Se logró disminuir los diferentes índices de morbimortalidad con el tratamiento farmacológico.

Los ensayos demostraron que el principal beneficio se alcanzaba con la protección del árbol cerebrovascular, y una disminución significativa de todos los tipos de ictus.

Las diferentes asociaciones internacionales, respaldaron la intervención farmacológica en estos grupos etarios, los beneficios eran mayores en los individuos ancianos, con presión arterial sistólica superior a 160 mm/Hg. Se fueron fijando las metas correspondientes y la recomendación es una cifra de presión sistólica máxima de 140 mm/Hg para aquellos de bajo riesgo y 130 mm/Hg para pacientes de riesgo mayor, incluyendo los diabéticos y portadores de nefropatía crónica.

No pasó mucho tiempo para que los clínicos se percataran de que alcanzar esas metas representaba un verdadero desafío, los pacientes frecuentemente ameritaban tratamiento combinado, suministrado con enorme cautela por los efectos secundarios a los fármacos. Pudo apreciarse que los hipertensos de la tercera edad, son sumamente sensibles a la sal y que dosis bajas de diuréticos son de enorme utilidad aisladas o combinadas para favorecer el mecanismo de acción de las otras familias de antihipertensivos.

El objetivo del tratamiento farmacológico radica en tratar de reducir la presión arterial sistólica, mientras se minimiza la caída de la presión diastólica; dicho en otras palabras se pretende disminuir el incremento en la presión diferencial.

Cuando se revisa la literatura, en sujetos mayores de 80 años, los datos son escasos y menos precisos, no existen metas definidas y las controversias numerosas.

Los octogenarios representan el grupo poblacional de mayor crecimiento en algunos países industrializados. En ellos, la prevalencia de HTA es elevada y la misma es con frecuencia tratada de manera inapropiada.

De hecho, no existían evidencias concluyentes del beneficio, de tratar la HTA en pacientes mayores de 80 años. Algunos estudios poblacionales epidemiológicos muestran de manera consistente que la presión arterial y el riesgo de muerte se relacionan de manera inversa en individuos de esta edad, posiblemente reflejando un incremento en los riesgos a la terapia antihipertensiva ocasionada por condiciones asociadas incluyendo demencia, infarto del miocardio previo, enfermedad maligna e insuficiencia cardíaca congestiva.

Un meta – análisis de 6 ensayos que incluyó a más de 1600 pacientes mayores de 80 años de edad, orientó a que el tratamiento antihipertensivo era beneficioso. Los resultados demostraron que la terapia se asociaba con una reducción de 34% con respecto a los eventos cerebrovasculares, 39% de reducción en la tasa de insuficiencia cardíaca congestiva y 22% de disminución de los eventos cardiovasculares globales. Sin embargo, los eventos coronarios no se reducían de manera significativa y se reportaba un incremento de 6% en la mortalidad global. Las conclusiones de este meta – análisis no eran precisas ya que la mayoría de los resultados no estaban respaldados por el estudio con el mejor diseño. La mayoría de los estudios incluidos emplearon regímenes farmacológicos a base de diuréticos tiazídicos y beta bloqueadores. Muchos de los pacientes cursaron con hipokalemia, y se postuló que desórdenes electrolíticos podrían estar contribuyendo con el incremento en la mortalidad.

Con la intención de contribuir a resolver esta controversia, se diseñó el estudio piloto Hyvet, un ensayo abierto con 1283 sujetos, aleatorizados a recibir diuréticos, inhibidores de la ECA o placebo con un seguimiento promedio de 13 meses. Los resultados confirmaron un 53% de reducción de los eventos cerebrovasculares y 43% disminución de la mortalidad relacionada a estos eventos en los grupos que recibieron tratamiento activo. Sin embargo, hubo un 6% de incremento del riesgo relativo en la mortalidad general, lo que era concordante con los resultados del meta – análisis aludido.

Por todo lo anteriormente expuesto, se diseñó y se llevó a cabo el estudio Hyvet formal, un ensayo aleatorizado, a doble ciego, controlado con placebo que incluyó 3845 pacientes mayores de 80 años con hipertensión arterial. El estudio evaluó el efecto de la terapia escalonada, iniciando con indapamida y agregando perindopril si fuese necesario. El brazo activo de tratamiento fue comparado contra los placebos correspondientes y los autores reportaron que el tratamiento activo se asoció con un 21% de reducción del riesgo relativo de muerte de cualquier causa, un 64% la reducción del riesgo correlativo de insuficiencia cardíaca y 30% reducción del riesgo relativo para los eventos cerebrovasculares.

Los pacientes admitidos en este ensayo presentaban una presión arterial sistólica mantenida mayor a 160 mmHg. La dosis de indapamida fue de 1.5 mgs de liberación prolongada y la de perindopril de 2 a 4 mgs diarios; la meta era alcanzar una presión arterial de 150/80 mmHg y el objetivo primario de análisis fue la aparición de ictus fatal.

Los resultados se obtuvieron con un seguimiento promedio de 1.8 años cuando el estudio fue detenido por razones éticas (una vez que se interpretaron sus resultados por un comité independiente).

Es importante tener presente las exclusiones de este estudio, ya que los pacientes eran relativamente sanos en comparación con la población general. Se excluyeron aquellos pacientes que tenían una contraindicación para recibir los medicamentos programados, los que presentaban hipertensión acelerada o de tipo secundario, antecedente de ictus hemorrágico en los seis meses previos, insuficiencia cardíaca con tratamiento farmacológico, niveles de creatinina superiores a 1.7 mg por decilitro o presencia de hipo o hiperkalemia, así como el diagnóstico clínico de demencia o la necesidad de un cuidado permanente de enfermería.

La edad promedio fue de 83.6 años y la presión arterial promedio al inicio era 173/90. 8 mmHg; únicamente el 11. 8% tenían historia de enfermedad cardiovascular. A los dos años, cuando el ensayo se suspendió, la presión arterial en posición sentada fue 15/6.1 mmHg menor en el grupo con tratamiento activo que en aquellos que recibieron placebo.

La meta de presión arterial fue alcanzada en el 20% de los pacientes asignados a placebo y en un 48% de los pacientes en el grupo activo de tratamiento. A su vez, los pacientes que asignados a tratamiento farmacológico, recibían indapamida de manera aislada, asociada con perindopril a la dosis de 2 mg o con este mismo fármaco a la dosis de 4 mg en el 14.2 %, 13.4% y 71.8% respectivamente (aproximadamente las tres cuartas partes de los pacientes terminaron con terapia combinada utilizando la dosis completa del inhibidor de la ECA). Los resultados consignados mostraron homogeneidad en cuanto al análisis por género, edad, nivel basal de la presión arterial, antecedente previo de enfermedad cardiovascular, niveles de potasio, ácido úrico, glucosa o creatinina.

Antes de señalar las implicaciones potenciales, deben resaltarse algunas características de la muestra en este ensayo. Por ejemplo, llama la atención que únicamente un 3.1%, tenían el antecedente de infarto del miocardio y 2.9% insuficiencia cardíaca. Solamente 6.8% eran diabéticos y el índice de masa corporal promedio fue de 24.7.

La reducción de la mortalidad global es el principal hallazgo, al ser el primer estudio en reportar este resultado. El mismo parece aclarar la duda que propició el meta-análisis previo. Es importante resaltar que en este ensayo la proporción de eventos cerebrovasculares fatales fue superior a los reportados en ensayos previos.

Los resultados del Hyvet nos indican que nunca es tarde para comenzar el tratamiento antihipertensivo y que este principio se extiende a los pacientes mayores de 80 años. La combinación de indapamida con perindopril ha probado conseguir este beneficio; hallazgos similares se observaron en el estudio Progress, en la prevención del ictus, en sujetos hipertensos de menor edad.

La reducción significativa del riesgo de insuficiencia cardíaca que se reporta en este ensayo es muy importante, dada la alta prevalencia en estos sujetos. La combinación de un diurético con un inhibidor de la ICA es concordante con los resultados del estudio ALLHAT.

Debo señalar que la reducción de la mortalidad global se toma con cautela, porque en personas de esta edad es frecuente que el clínico enfrente una enorme dificultad para precisar la causa exacta de muerte, ya que muchos pacientes no están hospitalizados durante las últimas horas o días y las autopsias excepcionalmente se realizan en la actualidad.

Quesada O. La hipertensión arterial en personas mayores de 65 años de edad. Artículo de Revisión nº 65, octubre 2006; ampmd.com

Kostis JB. Treating hypertension in the very old. N Eng J. Med 2008;358:1958-60.

Beckett NS, Peters R, Fletcher A, et al. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. N Eng J. Med 2008;358:1887-98.

Arguedas JA. La hipertensión arterial en el adulto de 80 o más años. Tópicos en Atención Primaria nº 125, octubre 2009; ampmd.com

Quesada O. Hipertensión arterial en el adulto mayor. Comentario Editorial nº 97, junio 2007; ampmd.com

11. IDNT. ¿Cuál fue el ARA – 2 (antagonista del receptor de angiotensina II) empleado en este estudio en nefrópatas diabéticos?

- a. Valsartán
- b. Irbesartán
- c. Candesartán
- d. Losartán
- e. Olmesartán

R/b

Aquellos que cursaron con una presión sistólica < 120 mmHg presentaron mejoría en los índices funcionales renales a pesar de una mayor mortalidad.

En el mismo estudio Berl et al reportaron que a mayor descenso de la presión diastólica, mayor era el riesgo de infarto del miocardio.

El estudio se llevó a cabo en nefrópatas crónicos diabéticos.

Se incluyeron 1,715 pacientes y sus resultados, junto con los de los estudios RENAAL (empleando losartan), propiciaron su aprobación por el FDA para el tratamiento de la nefropatía diabética establecida.

La dosis de irbesartan fue de 300 mg diarios, amlodipina 10 mg diarios o placebo por 2.6 años; otras drogas fueron permitidas para alcanzar una meta de < 130/85 mmHg.

El objetivo primario fue duplicación del nivel de creatinina sérica, desarrollo de insuficiencia renal terminal o muerte. El mismo se redujo un 20% con irbesartan vs placebo y 23% vs amlodipina, pero no diferencias en la mortalidad global o cardiovascular.

Se señaló que irbesartán (y losartán en RENAAL) eran efectivos para cambiar el curso natural de la nefropatía crónica independiente de sus efectos sobre la presión arterial.

En ambos estudios ha sido evidente que a mayor cifra de presión sistólica y presión diferencial del pulso, mayor el riesgo de progresión de la nefropatía, a su vez define la población con mayor beneficio potencial cuando la presión sistólica desciende < 140 mmHg.

La recomendación de las guías debe por lo tanto adaptarse con cautela, < 130/80 mmHg; evitando llegar a presión sistólica cercana a los 120 mmHg, especialmente en pacientes con presión diferencial ensanchada, sospechosa de su coronariopatía.

Bakris GL, Weir MR, Shanifar S, et al. Effects of blood pressure level on progression of diabetic nephropathy: results from the RENAAL study. Arch Intern Med. 2003;163:1555-1565.

Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. N Engl J Med 2001;345:851-860.

Pohl MA, Blumenthal S, Cordonnier DJ. Independent and additive impact of blood pressure control and angiotensin II receptor blockade on renal outcomes in the irbesartan diabetic nephropathy trial: clinical implications and limitations. J Am Soc Nephrol 2005;16:3027-3037.

Berl T, Hunsicker LG, Lewis JB. Impact of achieved blood pressure on cardiovascular outcomes in the Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial. J Am Soc Nephrol 2005;16:2170-2179.

12. INVEST (International Verapamil SR and Trandolapril Study). El mensaje fundamental que se obtiene de este estudio, es el peligro potencial (curva en J), con el descenso de la presión sistólica en ¿cuál población?; señale el enunciado correcto:

- a. Hipertensos diabéticos
- b. Hipertensos afroamericanos
- c. Hipertensos japoneses
- d. Hipertensos nefrópatas crónicos
- e. Hipertensos coronariópatas

R/e

En hipertensos portadores de coronariopatía, el descenso de la presión arterial puede asociarse con una mayor incidencia de eventos coronarios.

En este estudio el mayor beneficio se notó al descender la presión sistólica a un nivel de 140 – 150 mmHg.

Entre los sujetos incluidos había un número importante de pacientes mayores de 80 años, y en un análisis secundario de ese grupo, se detectó un riesgo importante con el control estricto de

la presión arterial, ya que al graficar la mortalidad se obtuvo una curva en J, en la que la tasa de mortalidad empezaba a aumentar a medida que la presión sistólica descendía a valores menores de 145 mmHg.

El estudio incluyó pacientes coronariópatas con una presión promedio de 150/86 mmHg.

Fueron asignados a recibir inicialmente monoterapia: verapamil de liberación prolongada versus atenolol. Se agregaron trandolapril e hidroclorotiazida respectivamente.

A un mismo nivel de presión arterial, no hubo diferencias en los objetivos cardiovasculares entre los 2 grupos (mortalidad total, infarto del miocardio ni tasa de ictus).

Mensaje práctico: hipertensos con enfermedad coronaria y presión sistólica > 160 mmHg: tratar con cautela, alcanzar una meta inicial cercana a 145 mmHg.

La mitad de los pacientes terminaron recibiendo 3 antihipertensivos al cabo de los 2 años de seguimiento.

Los resultados de este estudio corroboran los hallazgos del ACCORD (vide supra).

La tasa de infartos de miocardio mayor en aquellos en quienes además del descenso de la presión sistólica (<145 mmHg) presentaron una caída significativa de la presión diastólica.

Pepine CJ, Handberg EM, Cooper-DeHoff RM. A calcium antagonist vs a non-calcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease. The International Verapamil-Trandolapril Study (INVEST): a randomized controlled trial. JAMA 2003;290:2805-2816.

Messerli FH, Mancia G, Conti CR. Dogma disputed: can aggressively lowering blood pressure in hypertensive patients with coronary artery disease be dangerous? Ann Intern Med 2006;144:884-893.

Bavry AA, Anderson RD, Gong Y, et al. Outcomes among hypertensive patients with concomitant peripheral and coronary artery disease: findings from the International Verapamil-SR Trandolapril Study. Hypertension 2010;55:48-53.

13. JATOS. Estudio diseñado para evaluar diferentes metas de presión arterial empleando parámetros de evaluación cardiovasculares. ¿En cuál población se llevó a cabo?

- a. Suecos diabéticos
- b. Afroamericanos
- c. Jamaicanos viviendo en New York
- d. Japoneses adultos mayores
- e. Jóvenes de Sur África

R/d

La muestra consistió en 4,418 adultos mayores de 65 a 85 años. La meta era comparar < 140 mmHg de presión sistólica versus 140 – 160 mmHg.

Las cifras promedio alcanzadas fueron 136/75 vs 146/78 mmHg.

Al cabo de 2 años y a pesar de las diferencias de presión arterial consignadas (9.7/3.3 mmHg), no hubo diferencias en el objetivo primario que incluía incidencia de enfermedad cerebrovascular, enfermedad cardíaca y vascular periférica e insuficiencia renal (22.6 vs 22.7).

Hubo mayor mortalidad en el grupo tratado más intenso, pero sin significado estadístico.

La meta de presión arterial en esta población se mantendrá en < 140/90 mmHg.

JATOS Study Group. Principal results of the Japanese trial to assess optimal systolic blood pressure in elderly hypertensive patients (JATOS). Hypertens Res 2008;31:2115-2127.

Verdaecchia P, Staessen JA, Angeli F, et al. Cardio-Sis investigators. Usual versus tight control of systolic blood pressure in non-diabetic patients with hypertension (Cardio-Sis): an open-label randomised trial. Lancet 2009;374:525-533.

14. LIFE. Este fue el estudio en que por primera vez un ARA – 2 (losartán) disminuyó la mortalidad en hipertensos que presentaron, cuál afección de órgano blanco; señale el enunciado correcto:

- a. HTA + ateromas carotídeos
- b. HTA + hipertrofia ventricular izquierda
- c. HTA + microalbuminuria
- d. HTA + elevación de PCR
- e. HTA + coronariopatía

R/b

La hipertrofia ventricular izquierda (HVI) es un factor de riesgo cardiovascular bien reconocido. Se asocia con un incremento significativo de la morbimortalidad.

La hipótesis de estudio era si losartán sería más efectivo que atenolol en reducir la morbimortalidad cardiovascular en hipertensos con HVI.

A un mismo nivel de reducción de presión arterial, losartán alcanzó una reducción de los objetivos señalados en la hipótesis.

A través de ecocardiografía se detectó una mayor regresión de la HVI con losartán. A su vez, el grupo asignado a este fármaco mostró una reducción de la tasa de eventos cardiovasculares, especialmente ictus isquémico.

Un análisis post hoc demostró una relación continua entre la magnitud de la proteinuria y la tasa de eventos cardiovasculares en diabéticos y no diabéticos y en los 2 brazos de los estudios.

Un 90% de los pacientes en ambos grupos requirieron al menos 2 agentes antihipertensivos. Hidroclorotiazida fue el agente de segunda elección.

En un subanálisis de los 1195 pacientes diabéticos en el estudio, el objetivo primario (muerte cardiovascular, ictus o infarto del miocardio) ocurrió en 103 de los 586 asignados a losartán y 139 de los 609 en el grupo de atenolol (RR de 24% $p = 0.031$). En el estudio global las diferencias a favor del ARA – 2 fueron de únicamente un 13%. La incidencia de muerte súbita fue menor en el grupo asignado a losartán.

Lindholm LH, Ibsen H, Dahlof B, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002;359:1004-1010.

Lindholm LH, Dahlof B, Edelman JM, et al. Effect of losartan on sudden cardiac death in people with diabetes: data from the LIFE study. *Lancet* 2003;362:619-620.

Dahlof B, Devereux RB, Kjeldsen SE, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002;359:995-1003.

Okin PM, Devereux RB, Jern S, et al. Regression of electrocardiographic left ventricular hypertrophy by losartan versus atenolol: the Losartan Intervention For Endpoint Reduction in Hypertension (LIFE) Study. *Circulation* 2003;108:684-690.

Wachtell K, Ibsen H, Olsen MH, et al. Albuminuria and cardiovascular risk in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy: the LIFE study. *Ann Intern Med* 2003;139:901-906.

15. MDRD. (Modification of Diet in Renal Disease). Estudio diseñado para evaluar metas de presión arterial en nefrópatas crónicos severos no diabéticos empleando objetivos de evaluación relacionadas con la función renal. La principal interacción del objetivo primario ocurrió con; señale el enunciado correcto:

- a. Nivel de proteinuria
- b. Magnitud del descenso de la presión sistólica
- c. Magnitud del descenso de la presión diastólica
- d. Presencia o no de hipertrofia ventricular izquierda
- e. Edad (mayores de 60 años)

R/a

El estudio incluyó 840 pacientes nefrópatas crónicas con filtración glomerular entre 13 – 55 mL/min/1.73 m² y > 500 mg/día de proteinuria.

La meta al aleatorizarlos era una TA media < 92 mmHg (< 98 si era mayor de 60 años) versus < 107 (< 113 mmHg si era mayor de 60 años).

Las diferencias finales entre los 2 grupos fue de 4.7 mmHg de presión arterial media a 2.2 años plazo.

El cambio en el descenso de la filtración glomerular fue de -3.7 versus -4.1 mL/min/1.73 m² por año (diferencia estadísticamente no significativa).

A 12 años plazo, aquellos con un nivel de proteinuria > 1g/día aleatorizados al grupo de presión arterial menor (media 92 mmHg), manifestaron un descenso significativo en el grado de proteinuria y en la caída de la filtración glomerular.

La presión arterial sistólica promedio de este grupo fue 126.2 más menos 13.6 mmHg.

Los pacientes fueron tratados inicialmente con restricción de sal, proteínas y un IECA (inhibidor de la enzima de conversión de angiotensina I).

Resultados favorables se vieron (post hoc analisis) a 8 meses en el grupo asignado a la meta inferior de presión arterial si la proteinuria basal > 3g/día. El beneficio se observó a los 12 meses en aquello con proteinuria de 1-3g/día.

Para aquellos con proteinuria < 1g, no hubo ventajas al reducir la presión arterial < 140/90 a 3 años plazo.

Klahr S, Levey AS, Beck GJ, et al. The effects of dietary protein restriction and blood-pressure control on the progression of chronic renal disease. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. N Engl J Med 1994;330:877-884.

Sarnak MJ, Greene T, Wang X, et al. The effect of a lower target blood pressure on the progression of kidney disease: long-term follow-up the modification of diet in renal disease study. Ann Intern Med 2005;142:342-351.

Peterson JC, Adler S, Burkart JM, et al. Blood pressure control, proteinuria, and the progression of renal disease. The Modification of Diet in Renal Disease Study. Ann Intern Med 1995;123:754-762.

16. ONTARGET. En este estudio se comparó un ARA – 2 versus un IECA o la combinación de ambos en pacientes de alto riesgo. ¿Cuáles fueron los agentes empleados?

- a. Telmisartán versus ramipril
- b. Valsartán versus enalapril
- c. Irbesartán versus captopril
- d. Olmesartán versus trandolapril
- e. Azilsartán versus lisinopril

R/a

Ensayos aleatorizados y controlados, involucrando a más de 150 mil pacientes, han demostrado de una manera convincente que los inhibidores del enzima de conversión de angiotensina I (IECAs), reducen la tasa de mortalidad global, de infarto del miocardio, ictus cerebral, insuficiencia cardiaca y disfunción ventricular izquierda en pacientes vasculópatas y diabéticos de alto riesgo.

Los investigadores del estudio ONTARGET llevaron a cabo un importante proyecto del que se reportan algunos de los resultados preliminares. La misión de este estudio ha sido comparar a un IECA a dosis plena, versus un ARA II (antagonista del receptor de angiotensina II) o la combinación de ambos en pacientes de alto riesgo, pero sin historia de insuficiencia cardiaca congestiva.

El estudio incluyó a más de 25 mil pacientes, los cuales fueron distribuidos de una manera aleatoria y a doble ciego, para recibir dosis plenas de termisartán, un ARA II hasta la dosis de 80 mg diarios, ramipril (un IECA) hasta una dosis de 10 mg diarios o la combinación de ambos, procurando mantener la dosis máxima consignada del IECA. El 83% de la muestra fue del género masculino y el 73% de origen europeo. Se estudió una población de alto riesgo cuya edad promedio era de 66 años y el 75% eran coronariópatas conocidos, aproximadamente la mitad habían sufrido un infarto del miocardio y un 25% tenían historia de ictus cerebral. Un 70% eran pacientes hipertensos y un 38% diabéticos con daño en órganos blanco.

La población incluida es muy similar a la que fue estudiada en el estudio HOPE, y de hecho este estudio sirvió como base para diseñar el ensayo ONTARGET, en el cual se pretende analizar la no inferioridad del termisartán versus el ramipril, fármaco empleado en el estudio HOPE. Es de llamar la atención la adherencia muy alta al tratamiento que se mantuvo durante los cuatro años y medio de seguimiento, superando la del ensayo HOPE. La misión por lo tanto, era demostrar la no inferioridad de un ARA II en el escenario clínico donde los IECAs habían demostrado una utilidad significativa.

Aproximadamente 8,500 pacientes fueron asignados a cada uno de los tres grupos, y el objetivo primario de análisis fue la muerte de origen cardiovascular, la incidencia del infarto de miocardio, ictus o la hospitalización por insuficiencia cardiaca.

Al cabo de 56 meses, el punto primario de análisis ocurrió en un 16.5% en los tres grupos con mínimas variaciones sin significado estadístico. Estos resultados confirman sin lugar a dudas, que los ARA II no son mejores que los IECAs en reducir los eventos fatales o no fatales cardiovasculares en poblaciones de alto riesgo. Debo enfatizar que no se incluyeron a nefrópatas crónicos o diabéticos en insuficiencia renal.

Este es el cuarto estudio que analiza los efectos de la combinación de un IECA con un ARA II versus un IECA de manera aislada con resultados similares en los cuatro ensayos.

En cuanto a los efectos secundarios y a la tolerancia general, el ensayo confirmó los hallazgos de los estudios previos en el sentido de que la incidencia de tos y del angioedema es significativamente menor con los ARA II, aunque estos presentan una tendencia mayor a los episodios de hipotensión arterial (no sincopales). La combinación de los dos agentes si se acompañó de una disminución significativa en la presión arterial en el rango de 4.8% versus 1.7% (en los grupos con monoterapia) y de disfunción renal, 13.5% versus 10.2%, así como la tendencia a desarrollar hiperkalemia.

Los resultados de este estudio son muy similares al los del estudio VALIANT, en el que se estudió al valsartán en el escenario de infarto agudo del miocardio para establecer su no inferioridad con respecto al captopril en pacientes con disfunción ventricular izquierda o insuficiencia cardiaca. En el estudio VALIANT la combinación de los dos agentes, captopril y valsartán, no redujo significativamente la aparición del punto de análisis primario, pero si aumentó la incidencia de hipotensión arterial. Tomados de manera conjunta, estos dos ensayos muestran que no existe un efecto aditivo de protección al agregar un ARA II cuando se emplee una dosis plena de inhibidor de la ECA.

En conclusión, este importante ensayo deja el mensaje de que el termisartán es equivalente al ramipril en pacientes vasculópatas de alto riesgo, cursando con menos efectos secundarios y que la combinación de los dos fármacos acarrea mayores complicaciones sin incrementar su beneficio. Probablemente la escogencia de uno u otro se base en la tolerancia y en los costos. Para pacientes de menor riesgo, o cursando en fases tempranas, se desconoce cuál sería la mejor escogencia.

Estudios post hoc corroboran los hallazgos del ACCORD (vide supra). En los diabéticos incluidos en el estudio (37%) una presión sistólica < 130 mmHg se asoció con un mayor riesgo cardiovascular.

La terapia combinada redujo la magnitud de la proteinuria en comparación con los agentes aislados, pero se asoció con un mayor deterioro de la función renal.

Atlas SA. The renin-angiotensin aldosterone system: pathophysiological role and pharmacologic inhibitor. J Mang Care Pharm 2007;13:Suppl B9-20.

Pool JL, Schmieder RE, Azizi M, et al. Aliskiren, an orally effective renin inhibitor, provides antihypertensive efficacy alone and in combination with valsartan. Am J Hypertens 2007;20:11-20.

Uresin Y, Taylor AA, Kilo C, et al. Efficacy and safety of the direct renin inhibitor aliskiren and ramipril alone or in combination in patients with diabetes and hypertension. J Renin Angiotensin Aldosterone Syst 2007;8:190-8.

The ONTARGET investigators. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. N Engl J Med 2008;358:1547-59

Sleight P, Redon J, Verdecchia P. Prognostic value of blood pressure in patients with high vascular risk in the Ongoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial study. J Hypertens 2009;27:1360-1369.

17. PROGRESS, PROFESS, MOSES. Estudios diseñados a evaluar la terapia antihipertensiva en la prevención del ictus recurrente en adultos mayores. ¿En cuál de la terapia combinada de un IECA (perindopril) con diurético positivos?

- a. PROGRESS
- b. PROFESS
- c. MOSES
- d. Todos
- e. Ninguno

R/a

En PROGRESS (Perindopril Protection Against Recurrent Stroke) se demostró protección contra ictus recurrente usando perindopril. El beneficio fue mayor cuando se empleó terapia combinada, con indapamida; el mismo se observó en sujetos con y sin hipertensión arterial. El descenso de la presión arterial y la protección contra la recurrencia de ictus fueron notablemente mayores con la terapia combinada.

El estudio incluyó a más de 6,000 pacientes con historia de íctus o de isquemia cerebral transitoria. Después de un seguimiento a 4 años hubo una reducción estadísticamente significativa de 28% del riesgo relativo y de 4% y de 4% el absoluto en la incidencia de eventos cerebrovasculares en el grupo que recibió tratamiento activo (las cifras de presión arterial fueron menores en este grupo).

En un seguimiento a largo plazo, los pacientes que alcanzaron las menores cifras de presión arterial presentaron la menor incidencia de ictus recurrente.

Una vez más, el estudio mostró que no hay territorio más sensible a la elevación de presión arterial que el cerebrovascular.

Un 14% de los adultos mayores que recibieron terapia combinada abandonaron el tratamiento. En MOSES, se comparó eprosartán versus nitrendipina en pacientes con ictus previo. El grupo tratado con el ARA-2 tuvo un número significativamente menor de eventos cerebrovasculares, aunque no hubo diferencias en la incidencia del primer evento recurrente. El grupo asociado a eprosartán también tuvo una menor incidencia de eventos cardíacos.

Se incluyeron 1,405 pacientes hipertensos con historia de ictus durante los 2 años previos. En el seguimiento a 2.5 años, la reducción del objetivo primario fue del 21% en el grupo tratado con eprosartán (disminución global de la tasa de ictus).

El objetivo en PROFESS (Prevention Regimen for Effectively Avoiding Second Strokes) fue evaluar si la terapia con telmisartán reduciría el riesgo de un nuevo ictus en pacientes que han sufrido uno de estos eventos en los 4 meses previos.

Telmisartán se usó a dosis plena de 80 mgs diarios versus placebo (todos los pacientes recibieron medicamentos antihipertensivos para controlar la presión arterial). Se incluyeron algunos pacientes no hipertensos.

La muestra fue de 20,232 pacientes, la presión arterial promedio 144/84 mmHg, 74% eran hipertensos.

Al cabo de 30 meses, no hubo diferencia significativo entre los grupos en cuanto al objetivo primario (recurrencia de ictus). El grupo con telmisartán tuvo un promedio de 3.8/2 mmHg versus presión arterial.

No hubo una explicación conveniente de los resultados negativos, excepto por el periodo de seguimiento fue relativamente corto. Recordemos que en ONTARGET, telmisartán no superó a ramipril en pacientes de alto riesgo cardiovascular.

Yusuf S, Diener H-C, Sacco RL, et al. Termisartan to prevent recurrent stroke and cardiovascular events. N Engl J Med 2008;359:1225-1237.

Schrader J, Luders S, Kulschewski A, et al. Morbidity and mortality after stroke, eprosartan compared with nitrendipine for secondary prevention: principal results of a prospective randomized controlled study (MOSES). Stroke 2005;36:1218-1226.

Arima H, Chalmers J, Woodward M, et al. Lower target blood pressures are safe and effective for the prevention of recurrent stroke: the PROGRESS trial. J Hypertens 2006;24:1201-1208.

18. TROPHY (The Trial of Preventing Hypertension). En este estudio, la hipótesis era evaluar si un ARA – 2 podría prevenir o retardar el inicio de hipertensión arterial. ¿Cuál fue el ARA – 2, antagonista del receptor AT1 de angiotensina II, empleado?

- a. Candesartán
- b. Telmisartán
- c. Losartán
- d. Olmesartán
- e. Valsartán

R/a

Se incluyeron 772 pacientes, edad promedio 48 años que cumplieran con los criterios superiores de prehipertensión (valores de presión arterial 130 – 139/85 – 89 mmHg), con un índice de masa corporal promedio de 30 Kg/m² y que en su mayoría cumplieran con criterios del síndrome metabólico. Se usó candesartán a la dosis de 16 mg diarios versus placebo.

A 2 años plazo, la incidencia acumulativa de hipertensión arterial (>140/90 mmHg) ocurrió en 40% del grupo con placebo y 14% en aquellos con candesartán (p < 001). Durante los 2 años siguientes los 2 grupos recibieron placebo.

La incidencia acumulativa de hipertensión arterial ocurrió en 63% del grupo asignado a placebo y 53% de los que tomaron candesartán, p 0.007.

Un aspecto importante que este estudio aporta es en relación con la fisiopatología del estado llamado prehipertensión y las implicaciones de una terapia temprana con un ARA – 2. Los pacientes que recibieron candesartán presentaron una caída rápida de la presión arterial (10/4

mmHg a la primera visita de control) y cuando el ARA – 2 fue suspendido a los 2 años, la presión arterial rápidamente retornó a sus niveles basales.

Estas observaciones demuestran:

- a. **Una sobreactividad del sistema renina angiotensina aldosterona contribuye a la elevación de la presión arterial en sujetos con síndrome metabólico.**
- b. **El bloqueo del receptor AT1 de angiotensina II previene o controla pero no “cura” la HTA en los prehipertensos.**

Se acepta que el riesgo de los pacientes con síndrome metabólico es similar al de los hipertensos estadio I y que la terapia antihipertensiva sería beneficiosa (Levington et al).

En el artículo de revisión nº 126 en este sitio se publicaron avances relacionados con la HTA en el 2011. En la página 14 se resumió un meta – análisis de pacientes con prehipertensión arterial y el riesgo de presentar ictus.

El riesgo relativo de ictus se incrementa en las prehipertensos en 1.55 (95% CI 1.35 – 1.79; p < 0.01). Se incluyeron 12 estudios y esta revisión aporta los mejores datos disponibles para evaluar la relación entre prehipertensión e ictus.

Lee M, Saber JL, Chang B, et al. Presence of baseline prehypertension and risk of incident stroke: a meta – analysis. *Neurology* 2011;77:1330-37.

Julius S, Nesbitt SD, Egan BM, et al. Feasibility of treating prehypertension with an angiotensin-receptor blocker. *N Engl J Med* 2006;354:1685-1697.

Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, et al. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002;360:1903-1913.

Julius S, Nesbitt SD, Egan BM, et al. Feasibility of treating prehypertension with an angiotensin-receptor blocker. *N Engl J Med* 2006;354:1685-1697.

19. VALUE (Valsartan Antihypertensive Long Term Use Evaluation). ¿Cuál fue el fármaco antihipertensivo empleando inicialmente con el cual se comparó valsartán en este estudio de hipertensos de alto riesgo?

- a. Nifedipina
- b. Hidroclorotiazida
- c. Indapamida
- d. Amlodipina
- e. Losartán

R/d

VALUE fue un estudio aleatorizado, a doble ciego, multicéntrico que incluyó a 15,245 pacientes hipertensos de alto riesgo. Se diseñó para probar la hipótesis de que a un mismo nivel de control de la presión arterial, valsartán reduciría la morbimortalidad en mayor grado al compararlo con amlodipina.

En un seguimiento a 4.2 años, únicamente 30% terminaron con monoterapia, hidroclorotiazida fue el segundo fármaco en ambos grupos.

Si bien al final del estudio no hubo diferencias en los eventos cardiovasculares entre los grupos, en el transcurso del primer año se presentó una mayor incidencia de infarto del miocardio en el grupo tratado con valsartán asociado a un menor control de la presión arterial en ese grupo. **Este hallazgo respalda la importancia del control oportuno de la presión arterial en los primeros meses de terapia.** Por otro lado, y a pesar del mejor control de la presión arterial con amlodipina, una mayor proporción de pacientes tratados con este fármaco desarrollan insuficiencia cardíaca.

Independiente del control de la presión arterial, valsartán comparado con amlodipina redujo el riesgo de desarrollar diabetes mellitus o el debut de fibrilación auricular.

Esta variante de diabetes mellitus es de un riesgo intermedio al compararla con la ya establecida o los sujetos no diabéticos.

La disminución en la incidencia de ictus se hizo notoria en los primeros meses de terapia, respaldando la validez del control oportuno.

El estudio contribuyó a respaldar la meta de < 140/90 mmHg para la mayoría de los hipertensos.

Julius S, Weber MA, Kjeldsen SE, McInnes GT, et al. The Valsartan antihypertensive Long-Term Use Evaluation (VALUE) trial. Outcomes in patients receiving monotherapy. Hypertension 2006;48:385-91.

Kjeldsen SE, Julius S, Mancia G, et al. Effects of valsartan compared to amlodipine in preventing type 2 diabetes in high-risk hypertensive patients: the VALUE study. J Hypertens 2006;24:1405-12.

Kjeldsen SE, McInnes GT, Mancia G, et al. Progressive effects of valsartan compared with amlodipine in prevention of diabetes according to categories of diabetogenic risk in hypertensive patients: the VALUE trial. Blood Press 2008;17:170-177.

Schmieder RE, Kjeldsen SE, Julius S, et al. Reduced incidence of new-onset atrial fibrillation with angiotensin II receptor blockade: the VALUE trial. J Hypertens 2008;26:403-411.

20. UKPDS(UK Prospective Diabetes Study Group). Estudio diseñado para evaluar metas de presión arterial empleando objetivos cardiovasculares en diabéticos tipo 2, hipertensos. ¿Cuáles metas se compararon?

- a. < 150/85 mmHg vs < 180/105 mmHg
- b. < 140/80 mmHg vs < 170/100 mmHg
- c. < 135/85 mmHg vs < 165/90 mmHg
- d. < 130/80 mmHg vs < 160/90 mmHg
- e. < 120/80 mmHg vs < 140/90 mmHg

R/a

Este estudio, publicado en 1998 al igual que el HOT, fueron los primeros en evaluar metas de presión arterial empleando objetivos o eventos cardiovasculares.

En UKPDS se incluyeron 1,148 pacientes hipertensos con diabetes tipo 2. Fueron aleatorizados a las metas consignadas en el inciso A. Nótese las cifras que se empleaban hace poco más de una década para el control de la presión arterial en diabéticos, eran muy superiores a las vigentes.

A 8.4 años plazo, las metas obtenidas fueron de 144/82 versus 154/87 mmHg respectivamente. Esta diferencia se acompañó de beneficios significativos, incluyendo un 24% de reducción de riesgo relativo de cualquier objetivo relacionado con complicaciones propias de la diabetes, 32% menor mortalidad debido a diabetes y un 18% menor mortalidad global, no significativa estadísticamente.

Debido a la cifra inicial de presión sistólica en el segundo grupo (<180 mmHg), muchos no recibieron terapia inicial; ya calificaban. Al final del estudio, un 20% no recibió terapia antihipertensiva (vs 5% en el grupo más "estricto").

Más que una contribución para definir metas de presión arterial, el estudio sirve para respaldar el tratamiento activo.

En resumen, 144 mmHg de presión sistólica probó ser beneficiosa en hipertensos diabéticos versus 154 mmHg.

Basado en este resultado, así como en HOT y ADVANCE la TA < 140/90 sería la recomendable a estos pacientes y no < 130/80 mmHg señalan algunos guías. Los resultados del ACCORD, brindan respaldo a esta recomendación.

Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 39. UK Prospective Diabetes Study Group. BMJ 1998;317:703-713.

Holman RR, Paul SK, Bethel MA, et al. 10-year followup of intensive glucose control in type 2 diabetes. N Engl J Med 2008;359:1577-1589.

Palabras claves

cardiología nefrología neurología hipertensión HTA AASK ACCORD ACCOMPLISH UKPDS JATOS MDRD HOT SHEP LIFE HYVET benazepril amlodipina diabetes proteinuria atenolol candesartán ALLHAT ASCOT HCTZ hidroclorotiazida ADVANCE IDNT INVEST ONTARGET PROGRESS PROFESS MOSES TROPHY VALUE ramipril metoprolol nefropatía perindopril clortalidona ADVANCE irbesartán valsartán verapamil losartan