



Sociedad Española de Medicina Interna

PROTOSCOLOS

HIPERTENSIÓN ARTERIAL

Coordinador
Pedro Armario García

CAPÍTULO VII

Avances en el tratamiento de la hipertensión arterial

MARIANO DE LA FIGUERA VON WICHMANN
EAP Sardenya. CatSalut. Barcelona.

Introducción

Las guías de práctica clínica (GPC) sobre hipertensión arterial (HTA) basan sus recomendaciones en las mejores pruebas científicas disponibles. Los resultados de los grandes estudios epidemiológicos y de los ensayos clínicos, de manera especial los de morbilidad cardiovascular (CV), son algunos de los elementos de mayor influencia en el contenido práctico de las GPC. A lo largo del año 2008 se publicaron varios ensayos clínicos cuyos objetivos eran tratar de determinar la eficacia de determinadas intervenciones farmacológicas sobre la incidencia de eventos relacionados con las enfermedades CV. Sus resultados todavía no se han incorporado a las GPC más utilizadas, tanto de ámbito nacional como internacional, si bien en algunos foros ya se han planteado posibles modificaciones de algunas recomendaciones.

En este capítulo se analizarán, de forma breve, los ensayos clínicos de morbilidad en los que se han utilizado fármacos antihipertensivos y que, presumiblemente, incidirán en las próximas GPC.

Estudio ONTARGET

El estudio ONTARGET (The Ongoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial), realizado con el Antagonista de Receptores de Angiotensina II (ARA II) telmisartán y considerado como el ensayo clínico de morbilidad y mortalidad más importante llevado a cabo con este grupo de fármacos hasta la actualidad, nos han proporcionado una información muy relevante sobre el tratamiento del paciente de alto riesgo CV¹. El diseño del ONTARGET pretendía contestar a una serie de preguntas relacionadas con la prevención CV y renal. Una de ellas, y sin duda la que suscitó *a priori* más expectativas, era evaluar los beneficios potenciales de una doble inhibición del sistema renina-angiotensina (SRA) mediante la combinación de telmisartán y ramipril, este último como paradigma de los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA), cuyos beneficios fueron tan evidentes en el estudio HOPE. Los pacientes con alto riesgo cardiovascular constituyen un porcentaje considerable de los sujetos incluidos en diferentes estudios epidemiológicos y registros realizados en nuestro país², por lo que, con esta premisa, los resultados del ONTARGET podrían ser aplicables a la práctica clínica, con las reservas que supone la selección de pacientes de un ensayo clínico. En este sentido, un análisis detallado de la muestra del estudio ONTARGET revela que un elevado porcentaje de pacientes (74%) tenía antecedentes de enfermedad coronaria.

En este ensayo participaron investigadores del ámbito hospitalario y la atención primaria de 40 países de los 5 continentes. Más de 25.000 pacientes de alto riesgo con antecedentes de enfermedad CV aterosclerótica establecida o diabetes mellitus (DM) con afectación sobre órganos diana fueron aleatorizados para recibir, durante casi 5 años, telmisartán 80 mg/día, ramipril 10 mg/día o la combinación de ambos fármacos, en un diseño doble ciego. Durante 3 semanas todos

los pacientes recibieron, en un diseño simple ciego, ramipril 5 mg/día y telmisartán 40 mg/día con objeto de evaluar la tolerabilidad y la función renal. En esta fase se excluyeron 3.399 casos (1.123 por incumplimiento terapéutico, 597 por abandono voluntario del estudio, 492 por síntomas de hipotensión, 223 por hiperpotasemia, 64 por elevación de la creatinina, 27 fallecieron y 872 por razones diversas). Finalmente, 25.620 pacientes fueron aleatorizados mediante un sistema centralizado. Unos 8.500 pacientes fueron asignados a cada uno de los grupos mencionados. El seguimiento se prolongó durante 56 meses y sólo 43 pacientes se perdieron durante el seguimiento.

La variable primaria combinada de eficacia fue la incidencia de muerte CV, infarto de miocardio, ictus y hospitalización por insuficiencia cardíaca.

En relación con la reducción de las cifras de presión arterial (PA), la diferencia entre el grupo asignado a la combinación IECA + antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA II) y la monoterapia con ramipril fue discreta (2,4/1,4 mmHg para la presión arterial sistólica [PAS] y diastólica [PAD], respectivamente). La incidencia de la variable principal fue del 16,5% ($n = 1.412$ casos) en el grupo de ramipril en comparación con el 16,7% ($n = 1.423$) en el grupo de telmisartán (riesgo relativo [RR] = 1,01; intervalo de confianza [IC] del 95%, 0,94-1,09). El grupo asignado a telmisartán tuvo una menor incidencia de tos en comparación con ramipril (el 1,1 frente al 4,2%; $p < 0,001$). En el grupo de combinación, la incidencia de la variable primaria fue del 16,3% ($n = 1.386$) y hubo un mayor número de casos de hipotensión (el 4,8 frente al 1,7%; $p < 0,001$) y síncope (el 0,3 frente al 0,2%; $p = 0,03$).

Por lo tanto, telmisartán demostró ser tan eficaz como ramipril, pero con una mejor tolerabilidad y menor tasa de abandonos. La doble inhibición del SRA con ambos fármacos no aportó benefi-

cios, en términos de reducción del riesgo, y fue peor tolerada que cada una de las monoterapias.

Variables renales del ONTARGET

Uno de los subanálisis preestablecidos del ONTARGET tuvo como objetivo investigar los efectos renales de ramipril, telmisartán y la combinación de ambos en pacientes de alto riesgo vascular³. La variable primaria fue la combinación de diálisis, duplicación de la creatinina sérica y muerte. También se analizaron los cambios de marcadores intermedios como el filtrado glomerular (FG), estimado a través de la ecuación MDRD, y la excreción urinaria de albúmina (EUA).

La incidencia de la variable primaria fue similar en los pacientes del grupo telmisartán ($n = 1147$; 13,4%) y ramipril ($n = 1150$; 13,5%) y mayor con la combinación ($n = 1.233$; 14,5%; *hazard ratio* [HR] = 1,09; IC del 95%, 1,01-1,18; $p = 0,037$). En relación con las variables renales, la incidencia fue similar con telmisartán ($n = 189$; 2,21%) y ramipril ($n = 174$; 2,03%) y, como en el caso anterior, superior con la combinación ($n = 212$; 2,49%; HR = 1,24; 1,01-1,51; $p = 0,038$). El FG disminuyó más con la combinación ($-6,11$ ml/min/1,73 m²) que con ramipril ($p < 0,0001$). El incremento de la EUA fue menor con la combinación y con telmisartán en comparación con ramipril ($p = 0,004$ y $p = 0,001$, respectivamente). Un total de 784 pacientes abandonaron el estudio por hipotensión arterial (406 con la combinación, 229 con telmisartán y 149 con ramipril).

Estudio TRASCEND

En el ensayo TRASCEND (Telmisartán Randomised Assessment Study in ACE intolerant subjects) se analizó la eficacia de telmi-

sartán en la prevención CV en pacientes de alto riesgo (con un perfil similar al ONTARGET) con intolerancia previa a IECA⁴. Tras 3 semanas de lavado, 5.926 pacientes fueron aleatorizados para recibir telmisartán 80 mg/día ($n = 2.954$) o placebo ($n = 2.972$). La variable primaria de eficacia fue la misma que en el ONTARGET.

Tras un seguimiento medio de 56 meses, la PA media fue inferior en el grupo telmisartán que en el grupo placebo (4,0/2,2 mmHg). La incidencia de la variable primaria fue del 15,7% ($n = 465$) en el grupo de telmisartán, en comparación con el 17% ($n = 504$) en el grupo placebo (HR = 0,92; IC del 95%, 0,81-1,05; $p = 0,216$). Una de las variables secundarias (compuesta por muerte CV, infarto de miocardio o ictus) se observó en el 13% ($n = 384$) de los pacientes asignados a telmisartán en comparación con el 14,8% ($n = 440$) en el grupo placebo (HR = 0,87; IC del 95%, 0,76-1,00; $p = 0,048$ no ajustado y $p = 0,068$ tras el ajuste por otras variables). El 30,3% ($n = 894$) de los pacientes asignados a telmisartán fue hospitalizado por causas CV en comparación con el 33% ($n = 980$) del grupo placebo (RR = 0,92; IC del 95%, 0,85-0,99; $p = 0,025$). Hubo menos abandonos del tratamiento en el grupo telmisartán.

Implicaciones prácticas de los ensayos ONTARGET y TRASCEND

Considerando que ramipril es el IECA de referencia en la reducción del riesgo CV, el ARA II telmisartán se perfila como una excelente alternativa en pacientes de alto riesgo. La doble inhibición del SRA con IECA + ARA II no aporta beneficios y aumenta el riesgo de acontecimientos adversos, especialmente hipotensión y complicaciones renales, por lo que su uso debe cuestio-

narse en pacientes de alto riesgo con el perfil de los incluidos en estos estudios.

Estudio HYVET

Hasta la publicación de este ensayo, los beneficios del tratamiento antihipertensivo en pacientes mayores de 80 años no estaban bien establecidos. Datos previos indicaban que dicho tratamiento reducía el riesgo de ictus, pero también podría provocar un aumento de la mortalidad total.

En el HYVET⁵ (Hypertension in the Very Elderly Trial) participaron más de 3.800 pacientes hipertensos procedentes de diferentes países europeos, China, Australasia y Túnez. La edad ≥ 80 años y la PAS ≥ 160 mmHg fueron 2 de los criterios de inclusión. Los pacientes fueron aleatorizados para recibir un diurético (indapamida de liberación retardada 1,5 mg/día) o bien placebo. El objetivo de control fue la reducción de la PA $< 150/80$ mmHg, para lo cual podía añadirse, en caso necesario, un IECA (perindopril 2-4 mg/día). El objetivo primario del ensayo fue la incidencia de ictus mortal o no mortal.

La media de edad de los pacientes fue de 83,6 años (el 73% tenía 80-84 años y el 4,5%, ≥ 90 años). Un 90% tenía el diagnóstico previo de HTA (el 32% con HTA sistólica aislada), sólo el 11,8 % tenía antecedentes de enfermedad CV previa y el 7% era diabético, lo que indica que se seleccionó a pacientes muy ancianos, pero con un aceptable estado de salud. La PA basal, medida en sedestación, fue de 171/90,8 mmHg (PA 168,0/88,7 mmHg medida en ortostatismo). El seguimiento medio fue de 1,8 años y, al final de éste, la PA en el grupo con tratamiento activo fue 15,0/6,1 mmHg inferior a la del grupo placebo. Un 48% de pacientes alcanzó el objetivo de PA

< 150/80 mmHg y 3 de cada 4 recibieron la asociación indapamida + perindopril (el 50% con 4 mg/día de este último).

La disminución del ictus mortal y no mortal fue del 30% (IC del 95%, -1 a 51; $p = 0,06$) y la del ictus mortal del 39% (IC del 95%, 1-62; $p = 0,05$). La mortalidad global (variable secundaria) se redujo un 21% (IC del 95%, 4-35; $p = 0,02$). La mortalidad de origen CV se redujo un 23% ($p = 0,06$) y la incidencia de insuficiencia cardíaca un 64% (IC del 95%, 42-78; $p < 0,001$). Los efectos adversos fueron significativamente más bajos en el grupo con tratamiento activo ($p = 0,001$).

Implicaciones prácticas

Los pacientes muy ancianos se benefician del tratamiento antihipertensivo, en este caso, con un diurético como indapamida en combinación con el IECA perindopril. Los objetivos de control en pacientes mayores de 80 años podrían establecerse en cifras de PA < 150/80 mmHg.

Estudio ADVANCE

El estudio ADVANCE⁶ (Action in Diabetes and Vascular disease: preterAx and diamicroN-MR Controlled Evaluation) tenía como objetivo evaluar la utilización de un IECA (perindopril) en combinación un diurético (indapamida) sobre la incidencia de eventos vasculares en pacientes con diabetes mellitus (DM), fueran hipertensos o no. Además, este ensayo también analiza el impacto del tratamiento hipoglucemiante con una sulfonilurea.

Se trata de un ensayo multicéntrico realizado en un total de 215 centros de 20 países. Tras un período previo de 6 semanas,

11.140 pacientes con DM2 fueron asignados, de manera aleatoria, a recibir un tratamiento con una combinación fija de perindopril + indapamida o placebo, asociados al tratamiento que ya recibían los pacientes. La variable primaria fue un combinado de eventos macrovasculares y microvasculares (muerte de causa CV, ictus e infarto de miocardio no fatales e incidencia o empeoramiento de enfermedad renal y ocular).

Tras un seguimiento medio de 4,3 años, la reducción de la PA fue mayor en el grupo de pacientes asignados al tratamiento activo en comparación con grupo placebo (PAS 5,6 mmHg y PAD 2,2 mmHg). La reducción del riesgo relativo de complicaciones macrovasculares y microvasculares fue un 9% mayor en el grupo de tratamiento activo. La tasa absoluta de eventos fue de 861 (15,5%) en el grupo de tratamiento frente a 938 (16,8%) en el grupo placebo (HR = 0,91; IC del 95%, 0,83-1,00; $p = 0,04$) sin diferencias al analizar por separado las complicaciones macrovasculares o microvasculares. La reducción relativa del riesgo (RRR) de muerte CV fue de un 18% en el grupo de tratamiento ($n = 211$ [3,8%] frente a $n = 257$ [4,6%]; $p = 0,03$). La mortalidad total en el grupo de tratamiento se redujo un 14% ($n = 408$ [7,3%] frente a $n = 471$ [8,5%]; $p = 0,03$). En el momento de redactar esta revisión, los resultados sobre la sinergia del tratamiento antihipertensivo e hipoglucemiante en la prevención de las complicaciones macrovasculares y microvasculares está pendiente de publicación.

Implicaciones prácticas

En pacientes diabéticos, la reducción de las cifras de PA con una combinación de indapamida + perindopril comporta beneficios CV. Los resultados de este estudio avalan el tratamiento antihipertensivo en los pacientes con DM, sean hipertensos o no.

Estudio ACCOMPLISH

El ACCOMPLISH⁷ (Avoiding Cardiovascular Events through Combination Therapy in Patients Living with Systolic Hypertension) es un ensayo clínico aleatorizado y doble ciego, realizado en los Estados Unidos, en el participaron más de 11.500 pacientes hipertensos de riesgo alto CV (diabéticos 60%, cardiopatía isquémica 30-40%, enfermedad renal crónica 18%, ictus 13%). Los pacientes fueron aleatorizados a 2 grupos de fármacos en combinación fija: benazepril (20-40 mg) + amlodipino (5-10 mg) o benazepril (20-40 mg) + hidroclorotiacida (12,5-25 mg), con el objetivo de reducir la PA < 140/90 mmHg o < 130/80 mmHg si tenían diabetes o enfermedad renal.

El objetivo primario fue una variable compuesta por muerte de origen CV, infarto de miocardio no mortal, ictus no mortal, resucitación tras parada cardíaca y revascularización coronaria.

Las características basales de ambos grupos fueron similares (media de edad: 68 años, 60% varones y media de PA 145/80 mmHg). A los 3 meses, las tres cuartas partes de los pacientes tenían las cifras de PA controladas. El estudio fue interrumpido tras 36 meses de seguimiento al haber alcanzado el número de eventos CV necesarios. En el grupo benazepril + amlodipino (B + A), la PA final fue de 131,6/73,3 mmHg y de 132,5/74,5 mmHg en el grupo de benazepril + hidroclorotiacida (B + H). Los objetivos de control tensional se alcanzaron en el 75% de los pacientes con B + A y en el 72% de B + H. En relación con la variable primaria, hubo 552 eventos (9,6%) con B + A y 679 (11,8%) con B + H (RR = 0,80; IC del 95%, 0,72-0,90; $p < 0,001$). Entre los objetivos secundarios, la reducción del riesgo de eventos CV no mortales fue del 17% (RR = 0,83; IC del 95%, 0,73-0,93; $p = 0,02$).

Implicaciones prácticas

A pesar de las limitaciones del ensayo y de las críticas que ha recibido —de manera especial se ha llegado a cuestionar la eficacia de los diuréticos tiazídicos en beneficio de los antagonistas del calcio—, los resultados avalan la utilización de las combinaciones fijas de bloqueadores del SRA y antagonistas del calcio en el tratamiento de la HTA.

Bibliografía

1. Telmisartán, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. The ONTARGET Investigators. *N Engl J Med.* 2008;358:1547-59.
2. Martín-Baranera M, Campo C, Coca A, De la Figuera M, Marín R, Ruilope LM, en representación del Grupo de Investigadores DICOPRESS. Estratificación y grado de control del riesgo cardiovascular en la población hipertensa española. Resultados del estudio DICOPRES. *Med Clin (Barc).* 2007;129:247-51.
3. Mann JFE, Schmieder RE, McQueen M, Dyal L, Schumacher H, Pogue J, et al on behalf of the ONTARGET investigators. Renal outcomes with telmisartán, ramipril, or both, in people at high vascular risk (the ONTARGET study): a multicentre, randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet.* 2008;372:547-53.
4. Yusuf S, Teo K, Anderson C, Pogue J, Dyal L, Copland I, et al, Telmisartán Randomised Assessment Study in ACE intolerant subjects with cardiovascular Disease (TRANSCEND) Investigators, Effects of the angiotensin-receptor blocker telmisartán on cardiovascular events in high-risk patients intolerant to angiotensin-converting enzyme inhibitors: a randomised controlled trial. *Lancet.* 2008;372:1174-83.
5. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, Staessen JA, Liu L, Dumitrascu D, et al. HYVET Study Group. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med.* 2008;358:1887-98.
6. ADVANCE Collaborative Group. 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;370:829-40.

7. Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, Dahla B, Pitt B, Shi VS, et al, for the ACCOMPLISH trial investigators. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. N Engl J Med. 2008;359:2417-28.