

Tratamiento global del riesgo cardiovascular en el paciente hipertenso

Pilar Mazón-Ramos, Vicente Bertomeu-Martínez, José L. Palma-Gámiz, Juan Quiles-Granado, José Guindo-Soldevilla y José R. González-Juanatey

Sección de Hipertensión Arterial y Grupo de Trabajo de Diabetes y Corazón. Santiago de Compostela. España.

A lo largo del año 2006 han aparecido nuevas evidencias sobre la necesidad del tratamiento global del riesgo cardiovascular en el paciente hipertenso. Cada vez es mayor la certeza de que no basta con buscar un óptimo control de las cifras de presión arterial, lo que además no es fácil lograr, sino que es imprescindible tratar todos los factores de riesgo cardiovascular mediante la utilización de los fármacos de demostrado beneficio, incluso más allá de sus efectos principales, y evitando, o dejando para último recurso, los que puedan resultar perjudiciales o, simplemente, menos beneficiosos, como parece ser el caso de atenolol (extensivo a los bloqueadores beta en general), que ya ha sido retirado de la primera línea de tratamiento en las recomendaciones de algunas sociedades científicas.

En la reducción del riesgo es fundamental la prevención de algunas enfermedades como la diabetes, que sabemos ensombrece de forma alarmante el pronóstico de nuestros pacientes. Recientemente hemos conocido los resultados del estudio DREAM, que se analizarán con detalle en este artículo y que pueden suponer un cambio en la estrategia terapéutica de los pacientes en los que es previsible la aparición de diabetes.

También a lo largo del presente año hemos recibido amplia información sobre un nuevo fármaco antihipertensivo, aliskiren, primer inhibidor de la renina disponible por vía oral. Pendiente de aprobación por las agencias internacionales de medicamentos (Food and Drug Administration [FDA] y Agencia Europea de Evaluación de Medicamentos [EMA]), es una herramienta muy prometedora en el difícil control de la hipertensión arterial.

A pesar de todos los avances en el tratamiento farmacológico de la hipertensión arterial, persiste un escaso control de las cifras tensionales, sobre todo en los pacientes de mayor edad, en los que la prevalencia es más elevada. En estos pacientes influyen también factores sociales y la dificultad en el cumplimiento terapéutico, que precisan medidas sociosanitarias dirigidas a mejorar su control.

Palabras clave: *Tratamiento global del riesgo. Prevención de diabetes. Inhibidores de renina: aliskiren. Cumplimiento terapéutico.*

Global Treatment of Cardiovascular Risk in the Hypertensive Patient

During 2006, new evidence supporting the need to adopt a global approach to the treatment of cardiovascular risk in hypertensive patients has been reported. It is increasingly clear that it is not sufficient to aim for optimum blood pressure control, which in any case is not easy to achieve, and that it is essential to treat all cardiovascular risk factors by using drugs with proven benefits, even when those benefits are supplementary to the drug's principal effects. In addition, drugs that could have a detrimental effect or that are, merely, less beneficial should be avoided or kept as a last resort. This appears to have happened with atenolol, and with beta-blockers in general, which have been withdrawn as first-line treatment in the recommendations of some professional societies.

To lower cardiovascular risk, it is essential to prevent the development of conditions like diabetes, which are known to have drastic effect on the patient's prognosis. Recently, the results of the DREAM study, which are discussed in detail in this article, have been reported. They could lead to a change in therapeutic strategy in patients who are expected to develop diabetes.

In addition, this year has seen the publication of substantial data on a new antihypertensive agent, aliskiren, the first oral renin inhibitor. It is awaiting approval by the international medicine agencies (i.e., the FDA and the EMA), but should provide a very promising tool in the difficult area of high blood pressure management.

Despite numerous advances in the pharmacologic treatment of high blood pressure, control is very difficult to achieve, principally in the elderly, in whom the prevalence of hypertension is high. In these patients, social factors and difficulties with treatment compliance also have an influence and must be dealt with by public health measures aimed at improving blood pressure control.

Key words: *Global risk treatment. Diabetes prevention. Renin inhibitor: aliskiren. Treatment compliance.*

Full English text available at: www.revespcardiol.org

Correspondencia: Dra. P. Mazón Ramos.
Servicio de Cardiología y Unidad Coronaria. Hospital Clínico Universitario.
Travesía A Choupana, s/n. 15706 Santiago de Compostela. España.
Correo electrónico: pilarmazon@yahoo.es

ABREVIATURAS

ARA-II: antagonistas de los receptores de la angiotensina II.
 DM: diabetes mellitus.
 ECA: enzima de conversión de la angiotensina.
 HTA: hipertensión arterial.
 IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina.
 IAM: infarto agudo de miocardio.
 PA: presión arterial.
 PAS: presión arterial sistólica.
 PAD: presión arterial diastólica.
 PRA: actividad renina plasmática.
 RGTZ: rosiglitazona.
 SRAA: sistema renina-angiotensina-aldosterona.
 TZD: tiazolidinodionas.

INTRODUCCIÓN

Los pacientes hipertensos, especialmente los que ya han desarrollado enfermedad cardiovascular, deben ser tratados con diversos fármacos con el objetivo de alcanzar un control global de los factores de riesgo y no sólo un adecuado control de las cifras de presión arterial (PA). En este sentido, los fármacos más utilizados son los que bloquean el sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) para el control de la presión arterial, las estatinas para el control de las cifras elevadas de colesterol y los antidiabéticos y/o la insulina para controlar la glucemia de los pacientes diabéticos, junto con otros fármacos de probado beneficio en prevención primaria y secundaria. Conforme aumenta nuestro conocimiento de la enfermedad cardiovascular hemos descubierto que ciertos fármacos ejercen un efecto beneficioso más allá de su efecto principal. Éste es el caso de las estatinas, las cuales, además de reducir las cifras de colesterol, o precisamente por esto, ejercen una serie de efectos pleiotrópicos como la mejoría de la función endotelial, la reducción de la progresión de la aterosclerosis coronaria o los efectos antiinflamatorios.

En este sentido, en el año 2006 nos encontramos con novedades muy interesantes que desafían los esquemas de tratamiento establecidos en pacientes con enfermedad coronaria. En estos pacientes se intentan reducir las concentraciones de colesterol (principalmente con estatinas) para disminuir la progresión de la enfermedad coronaria y se emplean fármacos antihipertensivos principalmente que bloquean el sistema renina-angiotensina, para el control de las cifras de PA en pacientes hipertensos o cuando hay disfunción ventricular. Pero, ¿son capaces los fármacos antihipertensivos de detener la progresión de la enfermedad coronaria?, ¿el tratamiento con estatinas reduce las cifras de PA? o ¿es suficiente con reducir las cifras de PA?

PRESIÓN ARTERIAL Y PROGRESIÓN DE LA ENFERMEDAD CORONARIA

Los objetivos de control de la PA en pacientes con enfermedad coronaria están fijados por las actuales guías de actuación en cifras inferiores a 140/90 mmHg¹. Sin embargo, un subanálisis del estudio CAMELOT publicado recientemente cuestiona este objetivo.

El CAMELOT² estudió el efecto del tratamiento antihipertensivo con amlodipino (hasta 10 mg/día) o enalapril (hasta 20 mg/día) añadido al tratamiento de base del paciente con enfermedad coronaria documentada angiográficamente y cifras de PA diastólica (PAD) < 100 mmHg. En este estudio, el objetivo combinado de eventos cardiovasculares no alcanzó diferencias significativas entre ambos fármacos o placebo; sin embargo, el grupo tratado con amlodipino tuvo cifras menores de hospitalizaciones por angina y de necesidad de revascularización comparado con el de enalapril. En el subestudio publicado este año en el *Journal of the American College of Cardiology*³ se seleccionó a 247 pacientes con una o más lesiones coronarias angiográficamente superiores al 20%. Estas lesiones fueron analizadas mediante la técnica de IVUS (ecografía intracoronaria) al inicio del estudio y de nuevo la misma lesión tras 24 meses de tratamiento con enalapril, amlodipino o placebo. Al analizarlos por subgrupos, los pacientes tratados con placebo mostraron progresión de sus lesiones coronarias, los tratados con enalapril una tendencia a la progresión y los tratados con amlodipino una ausencia de progresión, con una relación continua entre el grado de progresión y el valor de PA alcanzado. Pero los datos más importantes de este estudio se obtienen cuando se divide a los pacientes en 3 grupos en función de sus cifras basales de PA: PA normal (< 120/80 mmHg; n = 76), prehipertensos (120-139/80-89 mmHg; n = 157) o hipertensos (\geq 140/90 mmHg; n = 41). En el momento basal no se encontraron diferencias en el volumen de ateroma entre los 3 grupos; sin embargo, se hallaron diferencias significativas en la tasa de progresión de la enfermedad coronaria. Los pacientes hipertensos experimentaron un incremento en el volumen de ateroma de 12 μ l (p = 0,001 comparado con el valor basal), los prehipertensos no experimentaron cambios en el volumen de ateroma (0,9 μ l; p = NS) y en los pacientes con tensión normal el volumen de la placa se redujo 4,6 μ l (p < 0,08 comparado con el valor basal). Estos resultados no tienen relación con el tipo de tratamiento recibido por parte del paciente, sino que hay una relación continua entre la PA sistólica (PAS) y la progresión de la enfermedad coronaria (pero no de la PAD).

Los resultados de este estudio señalan que los beneficios de la reducción de la PA se extienden más allá de los límites actualmente establecidos para estos pacientes, y llegan incluso a valores < 115/75 mmHg.

Por tanto, reducir las cifras de PA desde un estado prehipertenso hasta cifras normales puede ser tan importante como lo es el tratamiento intensivo con estatinas para reducir la progresión de la enfermedad coronaria. Estos resultados, no obstante, deberán ser confirmados mediante estudios aleatorizados que definan cuál es el objetivo óptimo de control de la PA, así como si estos cambios en el volumen de ateroma se traducen en una reducción de los eventos cardiovasculares.

CONCENTRACIONES DE COLESTEROL Y CIFRAS DE PRESIÓN ARTERIAL

Respecto al posible efecto antihipertensivo de las estatinas, no disponemos todavía de una evidencia clara al respecto y, además, los datos son contradictorios. Por un lado, datos no publicados del estudio ASCOT indican que la atorvastatina reduce las cifras de PAS, pero un reciente subanálisis del estudio CARE contradice esta evidencia⁴. En el estudio CARE se comparó la pravastatina 40 mg frente a placebo en pacientes con antecedentes de infarto. Las cifras de PA se midieron cada 3 meses y los autores del subanálisis miden la evolución de la PA tras 3 meses de tratamiento con pravastatina. Después de este período, los autores no encuentran diferencia en las cifras de PA a pesar de ajustar por distintas variables. Además, el tratamiento con pravastatina no redujo la aparición de nuevos casos de hipertensión arterial (HTA) comparado con placebo. Este estudio tiene la limitación de la falta de estandarización de las mediciones de PA. Además, los resultados distintos de los encontrados en el estudio ASCOT podrían deberse a las diferencias en el grado de reducción de colesterol alcanzado o el tipo de paciente estudiado. Dos pequeños estudios publicados también este año apoyan esta teoría. En el primer estudio, la pravastatina consigue disminuir la PA solamente en el grupo de pacientes hipertensos, pero no en el de normotensos⁵, y esto puede deberse a la modulación por parte de las estatinas de la sensibilidad incrementada a la angiotensina II que parece haber en pacientes hipertensos⁶. En conclusión, parece que las estatinas pueden reducir las cifras de PA, especialmente cuando se utilizan dosis elevadas, mediante la mejora de la función endotelial o la disminución de la sensibilidad a la angiotensina II, y este efecto es más apreciable en aquellos pacientes de bajo riesgo en los cuales la función endotelial es más fácil de normalizar.

ESTRATEGIA TERAPÉUTICA INICIAL DEL TRATAMIENTO ANTIHIPERTENSIVO

Clásicamente se consideraba que en el tratamiento de la HTA más que la estrategia terapéutica empleada, lo importante era reducir las cifras de PA hasta acercarlas el máximo posible al objetivo terapéutico. De

los múltiples avances que se han producido en el tratamiento de la HTA, el más trascendental ha sido, sin lugar a dudas, la indicación de los datos actuales de que lo más importante no es únicamente reducir las cifras de PA, sino que lo que hay que conseguir es disminuir el riesgo cardiovascular global del paciente.

El paciente hipertenso no suele morir por un pico hipertensivo, sino que lo que realmente compromete su supervivencia es la enfermedad vascular aterotrombótica: el infarto agudo de miocardio (IAM) y el ictus. Está sobradamente demostrado que la HTA no es un fenómeno aislado y que la mayoría de los pacientes hipertensos presentan múltiples factores de riesgo asociados, el conjunto de los cuales incrementa exponencialmente las probabilidades de presentar un evento cardiovascular.

Por todo ello, en la actualidad se ha aceptado que, en el paciente hipertenso, a la vez que intentamos controlar la PA, debemos estudiar y tratar el resto de factores de riesgo coronario, en especial el tabaquismo, la diabetes y la dislipidemia, para conseguir el objetivo principal: la reducción del riesgo cardiovascular global. En este sentido, en los últimos años, tanto el estudio HPS⁷ como el estudio ASCOT-LLA⁸ han demostrado que el beneficio del tratamiento con estatinas en los pacientes hipertensos es independiente de las cifras de colesterol basales. En el estudio ASCOT-LLA en pacientes con HTA y cifras de colesterol «normal» se observó que la adición de dosis bajas de atorvastatina reducía el objetivo primario (muerte coronaria + IAM no fatal) un 36% ($p = 0,0005$), el IAM fatal y no fatal un 29% ($p = 0,0005$) y el ictus un 27% ($p = 0,0005$).

Otro hecho importante que está cambiando la estrategia terapéutica inicial en el tratamiento antihipertensivo es la demostración de que no todos los fármacos consiguen la misma eficacia clínica, a pesar de alcanzar una eficacia similar en el control de las cifras tensionales. En el estudio ASCOT-BPLA⁹ se demostró que la combinación de amlodipino + perindopril tenía unos resultados clínicos superiores a la asociación de atenolol más tiacida. Ambas estrategias mostraron una similar reducción de la PA (137,7/79,2 frente a 136,1/77,4 mmHg). Sin embargo, en comparación con el tratamiento clásico (tiacida más atenolol), con la asociación de amlodipino más perindopril se observó una reducción significativa de la mortalidad global (11%), la mortalidad cardiovascular (24%) y la incidencia de ictus fatal o no fatal (23%). Como posibles explicaciones a estas notables diferencias de eficacia clínica ante un mismo control tensional en el estudio ASCOT se señalan 2 posibilidades. En primer lugar, en el subestudio CAFE¹⁰ se ha demostrado que hay un discordancia entre las cifras de PA medidas en la arteria braquial y la PA central; la combinación amlodipino más perindopril obtiene una significativa mayor reducción de la PA central que el tratamiento con atenolol más tiacida. Por otra parte, podría haber una cierta interacción en-

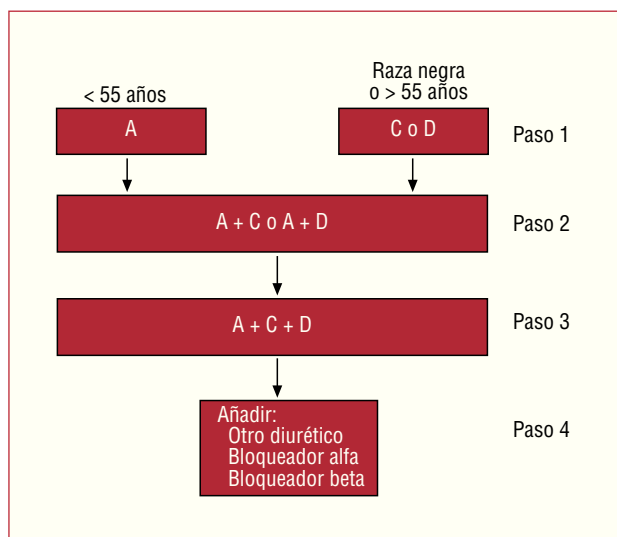


Fig. 1. Algoritmo de tratamiento de la hipertensión arterial propuesto por la British Society of Hypertension (BHS) y el National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE).

A: inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA) o antagonistas de los receptores de la angiotensina II (en caso de intolerancia a IECA); C: antagonistas del calcio; D: diurético tiazídico. Tomada de NICE¹¹.

tre ambas estrategias terapéuticas y el tratamiento con estatinas ya que en el ASCOT-LLA⁸ se ha demostrado que el beneficio del tratamiento hipolipidemiante es significativamente mayor en los pacientes tratados con amlodipino más perindopril (reducción del IAM fatal y no fatal de un 53%; $p < 0,001$) frente a atenolol más tiazida (reducción de IAM fatal y no fatal de un 16%; $p = 0,30$).

Según todos estos nuevos datos, se está cambiando el antiguo concepto de que «lo importante es reducir la PA», con independencia del fármaco administrado. Hoy día sabemos que no todas las estrategias antihipertensivas tienen la misma eficacia clínica a pesar de un similar control tensional. Esto ha motivado, por ejemplo, que en las recientemente publicadas guías NICE sobre el tratamiento antihipertensivo, los bloqueadores beta hayan desaparecido de la primera línea de tratamiento¹¹.

BLOQUEADORES BETA EN LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL: UNA DUDA RAZONABLE

Los bloqueadores beta se han mantenido en la primera línea de tratamiento de la HTA durante las últimas 5 décadas y las guías de práctica clínica los habían mantenido en esta relevante posición. Además de su validez antihipertensiva, este hecho se basa en ensayos clínicos que han demostrado su eficacia en el tratamiento de esta enfermedad. Sin embargo, en fechas recientes se ha planteado la duda en relación con una posible menor eficacia en términos de protección

cardiovascular respecto al resto de los grupos de antihipertensivos y las nuevas guías NICE¹¹ los han excluido de las primeras líneas de tratamiento de la HTA, reservándolos como tercera o cuarta opción en la estrategia de terapia combinada (fig. 1).

Los datos de un metaanálisis reciente que incluye los resultados de los estudios ASCOT-BPLA, LIFE, MRC, UKPDS, INVEST y ELSA cuestionan la eficacia de los bloqueadores beta en relación con otros grupos de antihipertensivos, en particular en la reducción del riesgo de ictus¹². Así, se observa un incremento del 16% en el riesgo de esta complicación al analizar el conjunto de estudios con bloqueadores beta, que se eleva al 26% cuando se consideran tan sólo los estudios con atenolol; en ambos casos el aumento alcanzaba significación estadística; en el caso de este concreto bloqueador beta se observa también un incremento significativo del 8% del riesgo de mortalidad total.

En concreto, merecen un comentario especial los resultados de los estudios LIFE¹³, ASCOT-BPLA⁹ y del subestudio ASCOT-CAFE¹⁰. En el estudio LIFE, que incluyó a hipertensos con hipertrofia ventricular izquierda en el electrocardiograma (ECG), se observó que una estrategia antihipertensiva basada en atenolol más una tiazida frente a otra que combinaba losartán y tiazida, se acompañó de un 25% de incremento en el riesgo de ictus; este aumento de riesgo no podía explicarse por las mínimas diferencias en el control de la PA braquial. Un subanálisis del estudio LIFE¹⁴ indica que el riesgo de ictus tan sólo se encuentra aumentado en el subgrupo de pacientes con una presión de pulso > 67 mmHg aleatorizado para recibir tratamiento con el bloqueador beta, mientras que el subgrupo de pacientes aleatorizados para recibir losartán con una elevada presión de pulso el riesgo de ictus es similar al de los subgrupos con presiones de pulso < 67 mmHg.

Los resultados del estudio ASCOT-BPLA⁹ son en cierta medida similares a los observados en el LIFE¹³. En ASCOT, los hipertensos de alto riesgo cardiovascular fueron aleatorizados a una estrategia terapéutica basada en atenolol más una tiazida o amlodipino más perindopril. El grupo de pacientes que recibió el bloqueador beta mostraba un mayor riesgo de complicaciones cardiovasculares que el tratado con el antagonista del calcio y, al igual que en el estudio LIFE, las diferencias en el control de presión entre ambos grupos de tratamiento no justificaban dichas diferencias en el riesgo. Los datos del subestudio ASCOT-CAFE¹⁰ aportan una posible explicación de las diferencias en la protección cardiovascular cuando un bloqueador beta constituye la base del tratamiento de la HTA. En dicho subestudio, para un mismo grado de control de la PA braquial, el grupo de pacientes tratados con el bloqueador beta mostraba una presión aórtica central significativamente mayor que el grupo aleatorizado al antagonista del calcio. El mayor índice de aumento en el grupo con bloqueadores beta era el causante de esta

diferencia; este índice está determinado por la presión desde la incisura anácrota hasta el ápex de la curva de presión aórtica central, y se debe a la velocidad de las ondas de reflexión aórticas. La velocidad de las ondas de reflexión está determinada por la elasticidad de la pared aórtica, e indica que dicha velocidad no se modifica en pacientes tratados con bloqueadores beta y se reduce con otros grupos de antihipertensivos.

Estas diferencias en el control de la presión aórtica central entre los bloqueadores beta y los demás grupos de antihipertensivos podrían también ayudar a justificar los resultados del estudio LIFE¹³. Aunque no disponemos de datos del comportamiento de la presión aórtica central, es posible que la mayor protección frente al riesgo de ictus del grupo losartán se deba a un mejor control de la presión central, que constituye el principal determinante del riesgo de complicaciones macrovasculares.

Aunque los bloqueadores beta deben su eficacia al bloqueo betaadrenérgico, hay fármacos de este grupo de última generación con acciones complementarias; en concreto, carvedilol, nebivolol, y quizá bisoprolol, en comparación con los bloqueadores beta más clásicos, han demostrado efectos favorables en la biodisponibilidad de óxido nítrico, el metabolismo de los hidratos de carbono, la presión aórtica central, la función pulmonar, etc. En ausencia de ensayos clínicos comparativos directos, estos datos indican que quizá estos nuevos bloqueadores beta no deberían reservarse tan sólo para las últimas fases de la terapia combinada en HTA y que quizá podrían constituir la terapia de elección cuando se deba incluir un bloqueador beta en la estrategia terapéutica, como en los pacientes con insuficiencia cardíaca, cardiopatía isquémica y fibrilación auricular crónica con respuesta ventricular rápida. Por tanto, debemos ser cautos en la difusión de estas recomendaciones, ya que muchos hipertensos precisan un bloqueador beta como tratamiento de primera línea y hay riesgos asociados a su retirada rápida, en particular en pacientes con alto riesgo de coronariopatía.

PREVENCIÓN DE DIABETES Y DISMINUCIÓN DE RIESGO CARDIOVASCULAR. ESTUDIO DREAM (DIABETES REDUCTION ASSESSMENT WITH RAMIPRIL AND ROSIGLITAZONE MEDICATION)

Se estima que la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) podría afectar al 5% de la población mundial con un incremento progresivo en su prevalencia¹⁵. Este rápido aumento es debido, fundamentalmente, a modificaciones nocivas en el estilo de vida, destacándose como elementos más importantes el sedentarismo y una dieta inadecuada. En el curso de los próximos 15 años se alcanzará una cifra superior a los 350 millones de diabéticos en todo el mundo, de los cuales unos 4 o 5 millones serán españoles. Por otro lado, más del 8% de la

población mundial adulta muestra alguna variante de intolerancia a los hidratos de carbono o glucemia basal alterada. Anualmente, entre un 5 y un 10% de esta población acabará desarrollando DM2 con todas sus consecuencias. De ahí el extraordinario valor clínico que la comunidad científica concede a la prevención de la enfermedad¹⁶.

Algunos datos clínicos previos indicaban que las modificaciones en el estilo de vida (ejercicio físico y dieta) podrían reducir la incidencia de DM2 o retrasar en años su aparición hasta en un 50%¹⁷. Por otro lado, agentes antidiabéticos como la acarbosa o la metformina^{18,19} podrían influir en los mismos hechos, aunque esta reducción fuese algo más modesta (25-30%).

Otros fármacos, como las tiazolidinodionas (TZD), han demostrado acciones beneficiosas en el tratamiento de la DM2 y en los estados prediabéticos, por lo que fueron recientemente aprobadas como agentes para el tratamiento de la hiperglucemia²⁰. Las TZD activan el receptor gamma del proliferador del peroxisoma nuclear, lo que incrementa la sensibilidad a la acción de la insulina, tanto en el músculo esquelético como en el hígado y el tejido graso, lo que da como resultado un notable descenso de las cifras de glucemia, tanto en condiciones basales como tras la sobrecarga de glucosa. Diversos estudios han señalado que estos agentes podrían, además, mejorar la secreción pancreática de insulina al proteger y activar las células beta. Además, como efectos pleiotrópicos, no del todo bien conocidos, la rosiglitazona (RGTZ) podría ejercer una suave acción antihipertensiva, así como determinadas modificaciones favorables en los habituales estados protrombóticos que suelen estar presentes en la DM2. Otras acciones, como el aumento en la producción de adiponectina o la reducción de las concentraciones de citocinas proinflamatorias, han sido igualmente observadas tras la administración de RGTZ.

Los resultados del Estudio DREAM fueron presentados en el curso del 42.º Congreso de la Sociedad Europea para el Estudio de la Diabetes (EASD) en septiembre de 2006²¹. Fue diseñado para responder básicamente a una cuestión²²: ¿sería posible que la RGTZ, con dosis de 8 mg/día, previniera o retrasara la aparición de DM en individuos altamente predispuestos a desarrollarla? Entre los objetivos secundarios destacan: *a*) efectos sobre la glucemia basal y a las 2 h de la sobrecarga oral de glucosa, considerándose como valores normales de referencia 6,1 mmol/l (110 mg/dl) y 7,8 mmol/l (140 mg/dl), respectivamente; *b*) disminución de eventos cardiovasculares determinados por la presencia aislada o simultánea de infarto de miocardio, ictus, muerte cardiovascular, necesidad de revascularización, fallo ventricular izquierdo, evidencias de isquemia de reciente aparición determinada por presencia de angina y arritmia ventricular severa con necesidad de maniobras de resucitación; *c*) eventos renales de nueva aparición, y *d*) concentraciones plasmáticas de glucosa.

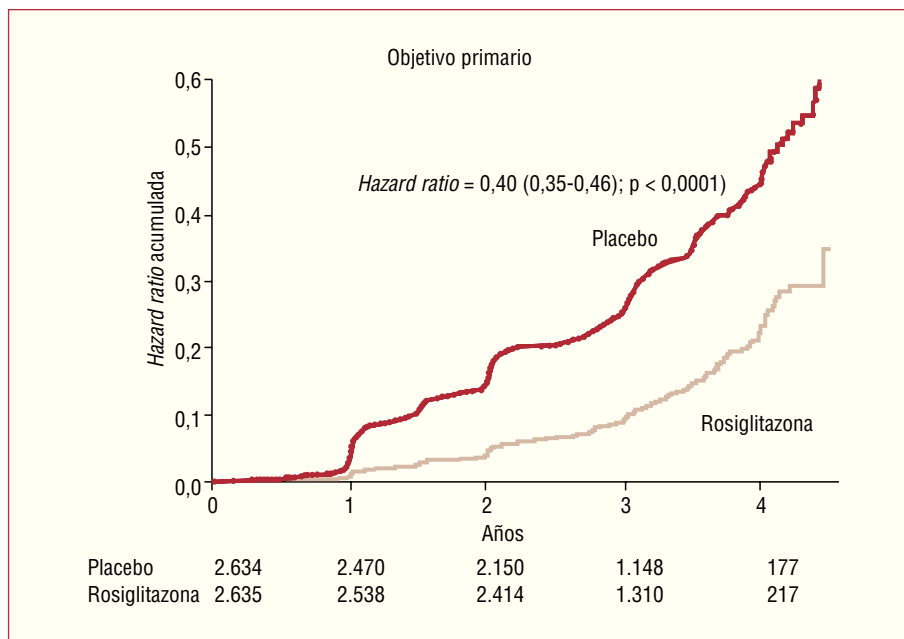


Fig. 2. Los efectos de la rosiglitazona frente a placebo respecto del objetivo primario combinado se observan desde el primer año de seguimiento manteniéndose la separación de las curvas de Kaplan-Meier a lo largo de los 4 años con resultados altamente significativos ($p < 0,0001$). Tomada de DREAM²¹.

Habida cuenta los resultados de otros ensayos previos (HOPE, PEACE, EUROPA) llevados a cabo con bloqueadores del sistema renina-angiotensina, el estudio DREAM trató igualmente de responder otra pregunta: ¿podría el ramipril, con dosis de 15 mg/día, prevenir o retrasar la aparición de DM2 en individuos altamente predispuestos a desarrollarla?

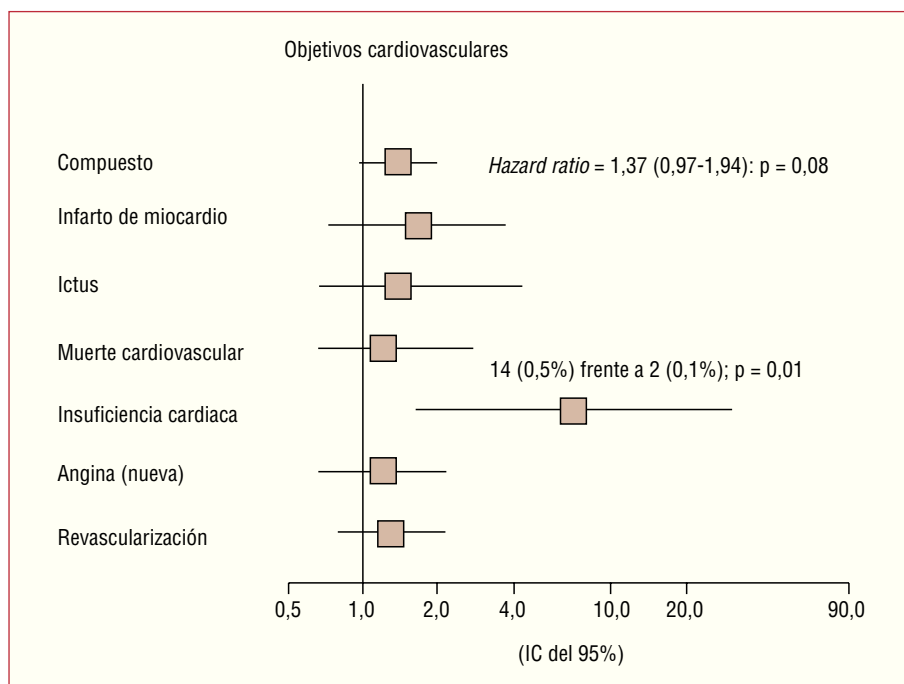
Entre los meses de julio de 2001 y agosto de 2003, 191 centros médicos de 21 países de Norteamérica, Sudamérica, Europa, India y Australia investigaron a 24.592 sujetos de más de 30 años de edad y de ambos sexos como potencialmente elegibles para el ensayo. El criterio de inclusión fundamental se basaba en una glucemia basal alterada (glucemia en ayunas $\geq 6,1$ mmol/l [110 mg/dl] y $< 7,0$ mmol/l [126 mg/dl] y/o un glucemia a las 2 h de una sobrecarga oral $< 11,1$ mmol/l [200 mg/dl]). Se excluyó a los pacientes con DM2 manifiesta (excepto la gestacional), enfermedad cardiovascular con baja fracción de eyección o intolerancia a los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA) o las TZD. Si los sujetos cumplían estos criterios, eran asignados a un período de placebo durante 17 días. Posteriormente fueron aleatorizados y asignados para recibir: a) placebo; b) una dosis inicial de 4 mg/día de RGTZ durante los primeros 2 meses, que fue posteriormente incrementada a 8 mg diarios durante todo el ensayo, o c) una dosis progresivamente titulada de ramipril hasta los 15 mg/día. Si a lo largo del ensayo un paciente era diagnosticado como diabético necesitado de medicación específica, no era desalojado del estudio, sino que continuaba en el mismo grupo asignado inicialmente, pero recibiendo otros antidiabéticos prescritos por su médico. De los

24.592 sujetos examinados inicialmente, 5.269 fueron aleatorizados, de los cuales 2.635 fueron asignados a RGTZ y 2.634 a placebo. No se observaron diferencias significativas en aspectos tales como la edad, el sexo, la diabetes gestacional, el consumo de tabaco, el alcohol, el sedentarismo, el peso, el índice de masa corporal, el perímetro de cintura, la PAS y la PAD, la hipertrofia ventricular izquierda valorada por electrocardiograma o los valores de glucemia basal o tras la sobrecarga oral.

Los participantes fueron seguidos durante una media de 3 años (rango 2,5-4,7 años). En total, 306 individuos (11,6%) del grupo de RGTZ y 686 (26,0%) del grupo placebo desarrollaron el objetivo primario combinado, es decir, DM2 o muerte (*hazard ratio* [HR] = 0,40; IC del 95%, 0,35-0,46; $p < 0,0001$) (fig. 2). Fallecieron 63 individuos (1,2%) y 938 (17,8%) desarrollaron DM2. Del resto, 1.330 (50,5%) individuos asignados a RGTZ y 798 (30,3%) del grupo placebo se hicieron normoglucémicos (HR = 1,71; IC del 95%, 1,57-1,87; $p < 0,0001$). No hubo diferencias significativas en cuanto a eventos cardiovasculares en los 2 grupos, aunque 14 sujetos (0,5%) en el grupo RGTZ desarrollaron fallo ventricular izquierdo frente a 2 (0,1%) en el grupo placebo (fig. 3). Al final del ensayo, 59 individuos en el grupo RGTZ y 46 en el grupo placebo habían abandonado el estudio.

Las razones más comunes para suspender el tratamiento con RGTZ (18,9%) o con placebo (16,7%) fueron: a) el edema (el 4,8 frente al 1,6%); b) el consejo médico (el 1,9 frente al 1,5%), y c) la ganancia ponderal (el 1,9 frente al 0,6%). Un paciente en RGTZ y 3 en el grupo placebo suspendieron el ensayo por hipoglucemia.

Fig. 3. Eventos cardiovasculares detectados durante el ensayo en el grupo tratado con rosiglitazona. Sólo la mayor incidencia de fallo ventricular izquierdo resulta significativa, mientras que no lo son el infarto de miocardio, el ictus, la muerte cardiovascular, los episodios de nueva angina o la necesidad de revascularización²¹.



No se observaron diferencias estadísticamente significativas de interacción alguna entre los grupos de ramipril o RGTZ por lo que se refiere al objetivo primario combinado o a alguno de los componentes del objetivo secundario. Las curvas para el objetivo primario combinado divergen claramente entre RGTZ y placebo desde los resultados observados tras el primer año de tratamiento. Un paciente en RGTZ falleció por infarto agudo de miocardio, pero no se observaron fracasos ventriculares izquierdos que condujeran a muerte cardiovascular.

Los efectos de RGTZ para todos los objetivos fueron análogos en todos los sujetos, independientemente de su peso inicial, la distribución grasa, la etnia, el sexo y la edad, pero mientras el peso inicial fue altamente predictivo para el desarrollo de DM2 en los sujetos del grupo placebo, este efecto no tuvo valor significativo en los individuos asignados a RGTZ.

COMENTARIOS AL ESTUDIO DREAM

Aspectos positivos

Los autores partían con ventaja en el planteamiento de los objetivos primarios del Estudio DREAM. Ensayos clínicos previos, de menor alcance, con troglitazona ya habían demostrado que tanto en sujetos predispuestos a DM2 como en la diabetes gestacional, esta TZD reducía la tendencia a la DM2 manifiesta²³. Cabría esperar, por tanto, que una nueva TZD (RGTZ), por efecto de clase, se comportara de un modo similar.

A primera vista, los buenos resultados del Estudio

DREAM resultan elocuentes, concluyentes y convincentes. En efecto, la RGTZ en dosis de 8 mg/día junto con los cambios en el estilo de vida reducen sustancialmente el riesgo de aparición de DM esperada o muerte en un 60% de los individuos predispuestos (14,4% en RR respecto del grupo placebo). Además, la RGTZ aumenta la probabilidad de regresar a un estado de normoglucemia a más del 70% de los individuos tratados frente a los que recibieron placebo. El dato resulta extremadamente interesante puesto que, en estudios previos, tanto la acarbosa como la metformina^{18,19} no habían obtenido ventajas tan significativas, es más, la reducción de DM2 esperada que se ha obtenido en otros ensayos con tan sólo modificaciones en el estilo de vida (50%) ha sido inferior a los resultados obtenidos en el estudio DREAM.

El ensayo desmonta, además, un argumento contra las glitazonas, y muy en especial contra la RGTZ, que se puso de relieve desde sus primeras aplicaciones clínicas. En efecto, se había recomendando la restricción en el uso de estos agentes en casos de tendencia al fallo ventricular izquierdo. La recomendación se basaba en la retención hidrosalina que pueden ejercer estos agentes a través de sus acciones selectivas en el túbulo colector renal, lo que desde un punto de vista clínico se traduce en una ganancia ponderal estable de 2-4 kg que puede observarse en los primeros meses de tratamiento y, en casos excepcionales, la aparición de síntomas y signos de insuficiencia cardiaca²⁴. Resulta, sin embargo, paradójico que, a pesar de esta ganancia ponderal, que en el caso del DREAM ha sido de 2,2 kg en promedio, no se haya observado una relación

entre obesidad y DM2 en el grupo RGTZ y, aun así, esta tendencia haya quedado constatada de manera fehaciente en el grupo placebo. Los autores han tratado de argumentar sus tesis en el hecho de que la redistribución grasa que puede observarse en los pacientes tratados con RGTZ se hace a expensas de su acumulación en el compartimiento no visceral (masa adipocítica subcutánea) y de otros efectos menos claros, entre los que cabría citar un aumento en la producción de adiponectina y una reducción en las concentraciones y la expresión de determinadas citocinas proinflamatorias.

La mayor incidencia, en cualquier caso modesta, de casos de fallo ventricular izquierdo que se ha podido observar en los pacientes propensos tratados con RGTZ ha sido poco relevante en el DREAM. Este efecto podría explicarse a través de las acciones renales del fármaco que han sido previamente comentadas.

Aspectos neutros

Se había especulado con la posibilidad de que las TZD pudieran reducir el riesgo cardiovascular en pacientes diabéticos, como ya había demostrado el ramipril. Sin embargo, esta eventualidad no ha podido ser demostrada en el DREAM, entre otras cosas porque los pacientes incluidos en el ensayo no debían manifestar signos o síntomas típicos de enfermedad cardiovascular. Por otro lado, la RGTZ no ha demostrado un efecto determinante sobre el objetivo primario cardiovascular, ya que no ha logrado demostrar un impacto significativo en la reducción de eventos cardiovasculares o muerte cardiovascular. De igual modo, sus posibles efectos deletéreos sobre la función ventricular izquierda no han podido ser puestos de relieve. En efecto, los 16 casos de fallo ventricular izquierdo observados en el grupo tratado con RTGZ deberían ser analizados con extrema cautela tratando de identificar todas las características de riesgo que mostraban estos pacientes. Quedan por conocerse los resultados de un subestudio del DREAM que analizará las posibles repercusiones de RGTZ en la placa aterosclerótica valorada mediante ultrasonidos.

Del mismo modo, tampoco la RGTZ ha mostrado un impacto significativo en los valores de PA, como se había indicado previamente en otros ensayos clínicos, y la diferencia de resultados entre esta TZD y el IECA ramipril está clara²⁵.

Conclusiones

1. Cada día se dispone de más datos acerca de la importante repercusión vascular de la DM2, con especial referencia a lechos tan vitales como el cerebral, renal o coronario. Ello obliga a aceptar la enfermedad como ya la definió la American Diabetes Association, es decir, como un proceso metabólico de eminente reper-

ción cardiovascular. El incremento en el número anual de nuevos casos de DM2 en sujetos predispuestos a presentarla obliga a forzar las medidas preventivas²⁶.

2. Una dosis de 8 mg/día de RGTZ reduce más de 60% la aparición esperada de DM2 en sujetos con intolerancia a los hidratos de carbono o glucemia basal alterada, con independencia del sexo, la edad, la raza o el lugar geográfico. El efecto observado con ramipril no es significativo.

3. La RGTZ facilita la normoglicemia en más del 70% de casos. Igualmente, el ramipril promueve la normoglicemia basal en un 16% de casos en el curso de 2 años de tratamiento.

4. DREAM demuestra la ausencia de relación entre la ganancia ponderal por RGTZ y el riesgo de DM2, lo que sí se observa con placebo.

5. La RGTZ tiene escaso o nulo impacto en la prevención de eventos cardiovasculares o en la reducción de la PA, mientras que ramipril demuestra una significativa reducción tensional en pacientes hipertensos con intolerancia a los hidratos de carbono o glucemia basal alterada.

6. La RGTZ en dosis de 8 mg/día debe de ser recomendada como tratamiento preventivo de la DM2 en pacientes proclives a presentarla, mientras que esta recomendación no sería universalmente extensiva al IECA ramipril, salvo en los pacientes con enfermedad cardiovascular manifiesta o hipertensión arterial.

7. La tendencia al fallo ventricular izquierdo obliga a realizar un análisis cardiovascular cuidadoso en los casos proclives a ello y que deban recibir tratamiento con TZD.

8. Por cada 1.000 sujetos tratados con RGTZ durante 3 años pueden prevenirse 144 casos nuevos de DM2, con un riesgo de 4 casos de fallo ventricular izquierdo no fatal.

UN NUEVO GRUPO FARMACOLÓGICO EN EL TRATAMIENTO DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL: INHIBIDORES DE LA RENINA. ALISKIREN

El sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) desempeña un papel central en la regulación de la PA y facilita el mantenimiento de la estabilidad hemodinámica mediante la regulación del volumen de fluido extracelular, el balance de sodio y la función cardiovascular. El SRAA se estimula en respuesta a amenazas que comprometen la estabilidad de la PA, como la pérdida sanguínea, la hipotensión y la pérdida excesiva de sodio y agua.

La activación del sistema ocurre con la liberación de la enzima renina, predominantemente por el aparato yuxtglomerular del riñón. La liberación de renina se controla por diversos factores: aporte de sodio a la mácula densa, concentraciones de angiotensina II, PA en las arterias aferentes del glomérulo y la activación

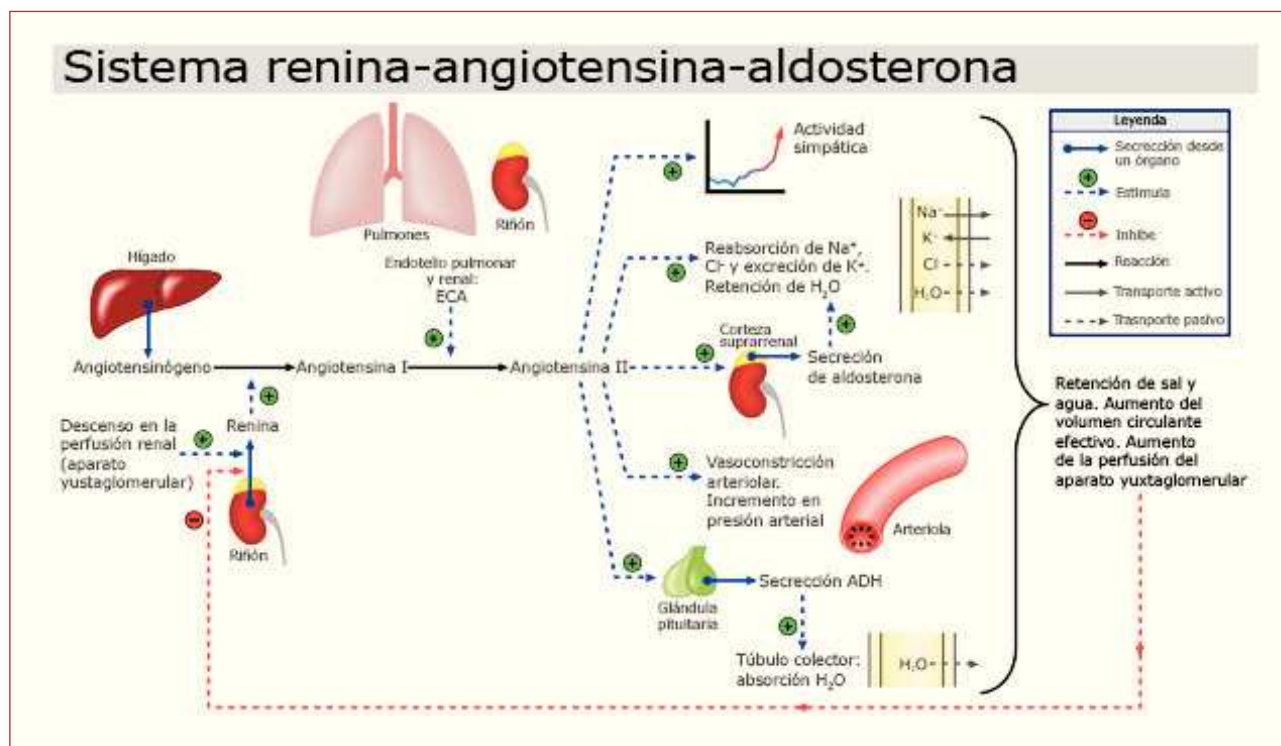


Fig. 4. Cascada del sistema renina-angiotensina-aldosterona. Su activación se inicia con la liberación de renina en el riñón. Tomada de Rad A et al²⁷.

simpática de los receptores beta-1-adrenérgicos en el aparato yuxtaglomerular. La actividad enzimática de la renina cataliza la conversión de angiotensinógeno en angiotensina I, que subsecuentemente se convierte en angiotensina II por la enzima de conversión de la angiotensina (ECA). La renina es predominantemente una hormona circulante, pero también puede ser generada o activada en ciertos tejidos. La renina y la angiotensina II circulantes provocan vasoconstricción y, por el estímulo en la secreción de aldosterona, incrementan la reabsorción de sodio y agua (fig. 4)²⁷.

Tanto la renina activa como su precursor inactivo, la prorenina, están presentes en el plasma. La actividad de la renina plasmática (PRA) se mide como la capacidad de la renina activa circulante para transformar angiotensinógeno en angiotensina I. En ausencia de fármacos que actúen en el SRAA, tanto la PRA como la cantidad de renina pueden utilizarse como medida de la actividad del sistema, pues un aumento de renina provoca un incremento en la generación de angiotensina II. La supresión de la renina plasmática suele indicar la presencia de un exceso de sodio en el organismo. En algunos estudios se han relacionado las concentraciones elevadas de PRA con un mayor riesgo de presentar infarto de miocardio en los pacientes hipertensos.

El SRAA es una cascada que se inicia con la renina, seguida de la angiotensina I y finalmente la angiotensina II. El SRAA es la diana de varias clases de fárma-

cos antihipertensivos bien establecidos: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARA-II) y bloqueadores beta, y ahora también de los inhibidores directos de la renina. En la cascada del sistema, los IECA y los ARA-II actúan *aguas abajo*, disminuyendo la angiotensina II y/o el estímulo de los receptores AT-1 y, por tanto, reduciendo la vasoconstricción, la liberación de aldosterona y la PA.

Como la actividad de los receptores AT-1 ejerce un efecto de *feedback* negativo en la liberación de renina, la menor estimulación de los AT-1 debida a la acción de los IECA y los ARA-II provoca un aumento compensatorio en la liberación de renina, aunque el SRAA por sí mismo esté inactivado. En cambio, los antagonistas del calcio y los diuréticos causan una verdadera, aunque modesta, activación del sistema secundaria al descenso de la presión en la arteriola aferente renal y del filtrado de sodio. De los fármacos disponibles en la actualidad, únicamente los bloqueadores beta suprimen la secreción de renina por sí misma, pero los beneficios de estos fármacos se enfrentan a las consecuencias hemodinámicas de reducir la frecuencia cardíaca y el gasto cardíaco. Los inhibidores directos de la renina ofrecen la posibilidad de investigar los beneficios del bloqueo del SRAA en esta zona sin los efectos secundarios de los bloqueadores beta.

Se han necesitado más de 20 años de investigación para conseguir el primer inhibidor directo de la

TABLA 1. Diferencias bioquímicas entre los inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona en monoterapia o combinación

	IECA	ARA-II	IR	IECA + ARA-II	IR + ARA-II	IECA + IR*
Enzimas						
PRA	Aumentada	Aumentada	Inhibida	Efecto aditivo	Inhibida	Inhibida
PRC	Aumentada	Aumentada	Aumentada	Efecto aditivo	Efecto aditivo	Efecto aditivo
Prorenina plasma	Aumentada	Aumentada	Aumentada	Efecto aditivo	Efecto aditivo	Efecto aditivo
ECA plasma	Inhibida	No inhibida	No inhibida	Inhibida	No inhibida	Inhibida
ECA tisular	Inhibida	No inhibida	No inhibida	Inhibida	No inhibida	Inhibida
Sustrato						
Angiotensinógeno	Disminuido	Disminuido	Sin cambio	Efecto aditivo	Sin cambio	Sin cambio
Angiotensina I	Aumentada	Aumentada	Disminuida	Efecto aditivo	Disminuida o normal	Disminuida o normal
Bradicinina	Aumentada	Sin cambio	Sin cambio	Aumentada	Sin cambio	Aumentada
Receptores						
Receptor AT-1	No estimulado	Bloqueado	No estimulado	No estimulado y bloqueado	No estimulado y bloqueado	No estimulado
Receptor AT-2	No estimulado	Estimulado	No estimulado	Menor estímulo	No estimulado	Efecto aditivo
Receptor AT-f	No estimulado	Estimulado	No estimulado	Menor estímulo	No estimulado	Efecto aditivo
Bradicinina B2	Estimulado	Estimulado	No estimulado	Efecto aditivo	No estimulado	Estimulado
Productos finales						
Angiotensina II	Disminuida	Aumentada	Disminuida	Disminuida o normal	Disminuida o normal	Efecto aditivo
Ang-II no dep-ECA	Presente	Bloqueada	Bloqueada	Bloqueada	Bloqueada	Inhibida
Angiotensina III	Disminuida	Aumentada	Disminuida	Disminuida o normal	Disminuida o normal	Efecto aditivo
Angiotensina IV	Disminuida	Aumentada	Disminuida	Disminuida o normal	Disminuida o normal	Efecto aditivo
Angiotensina (1-7)	Aumentada	Aumentada	Disminuida	Efecto aditivo	Disminuida o normal	Efecto aditivo
Aldosterona	Disminuida	Disminuida	Disminuida	No + aditivo	Efecto aditivo	Efecto aditivo
SRAA tisular	Inhibido	Bloqueado	Inhibido	Efecto aditivo	Efecto aditivo	Efecto aditivo

AngII no dep-ECA: angiotensina II no dependiente de la enzima de conversión de la angiotensina; ARA-II: antagonistas de los receptores de la angiotensina II; IECA: inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina; IR: inhibidores de la renina; PRA: actividad de renina plasmática; PRC: concentración de renina plasmática; .

*No comprobado, basado en argumentos teóricos.

Modificado de Rad et al²⁷.

renina disponible por vía oral; los intentos anteriores fracasaron porque las moléculas sintetizadas poseían una baja biodisponibilidad, una corta duración de acción y un coste elevado. Por medio de técnicas moleculares y de estructura cristalográfica se ha desarrollado el aliskiren, el primero de esta clase de agentes farmacológicos, que es un agente no peptídico, que actúa como inhibidor de renina humana muy potente y específico. Se une a la parte activa de la molécula de renina, bloqueando su acción sobre el angiotensinógeno y, por tanto, disminuyendo la formación de angiotensina I. Como actúa en el primer paso del SRAA, provoca una supresión más completa del sistema que los IECA o los ARA-II y, por su mecanismo de acción, disminuye no sólo las concentraciones de angiotensina I y II, sino también la PRA. En la tabla 1 se muestran las diferencias bioquímicas según la zona en la que se efectúe el bloqueo del SRAA²⁸.

La alta especificidad de aliskiren por la renina humana constituía un gran reto a la hora de utilizar modelos animales en investigación preclínica. Para superarlo se desarrolló un modelo animal de ratas doblemente transgénicas (dTGR), que expresan genes humanos de renina y angiotensinógeno. Estos animales presentan HTA severa, que provoca daño cardíaco y renal, y presentan una elevada respuesta a los fármacos que bloquean el SRAA, falleciendo en el plazo de 8 semanas si no reciben tratamiento. Este modelo animal «humanizado» es ideal, pues el aliskiren es muy específico en su función. Además, también se han utilizado primates y ratas espontáneamente hipertensas (SHR). En el ámbito experimental se ha demostrado que disminuye rápidamente la PA de manera dependiente de la dosis y tiene un efecto antihipertensivo prolongado, que dura más de 24 h; combinado con IECA o ARA-II se alcanza una acción sinérgica. En animales con pérdida de sodio, una dosis oral de alis-

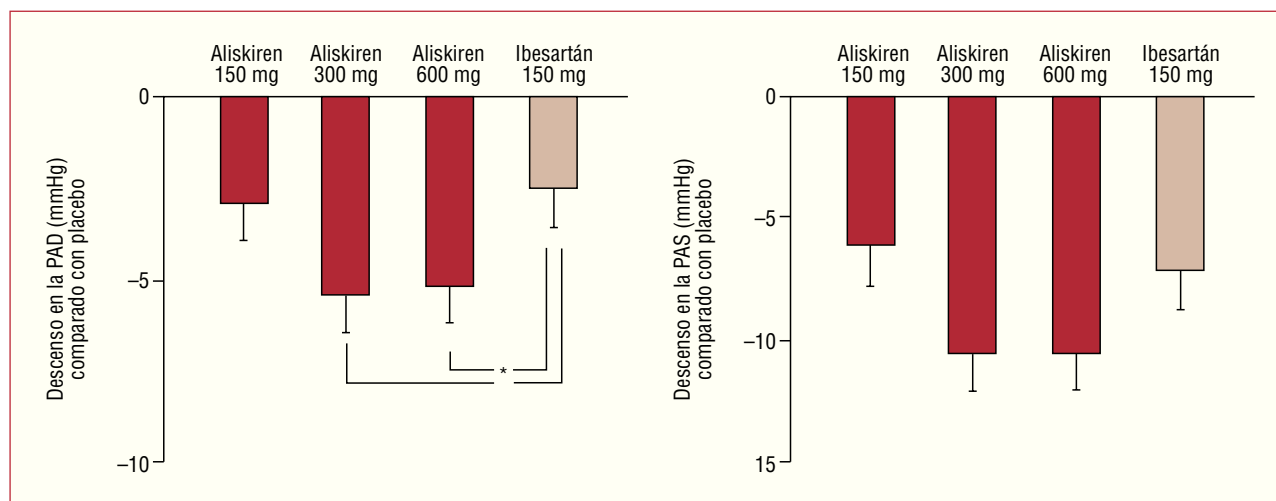


Fig. 5. Descenso en mmHg, en la presión arterial diastólica (PAD) y la presión arterial sistólica (PAS), comparado con placebo, en pacientes con hipertensión arterial entre ligera y moderada, con diversas dosis de aliskiren y 150 mg de irbesartán. Hay una diferencia estadísticamente significativa en el control de la PAD con dosis altas de aliskiren (300 y 600 mg) frente a 150 mg de irbesartán. Tomada de Azizi M, et al²⁸.

kiren disminuye tanto la PAS como la PAD, con un efecto máximo de 30 mmHg con una dosis de 3 mg/kg. La protección de órgano diana también se comprobó en estos animales: en el riñón, la disminución de albuminuria y de marcadores de inflamación (infiltración de macrófagos) fue superponible a la obtenida por IECA o ARA-II, y cuando se evaluó ecocardiográficamente la reducción de la hipertrofia ventricular izquierda se observó un efecto superior al logrado por valsartán.

Hasta el momento también se han realizado múltiples estudios en humanos. Se dispone de los resultados de estudios fase I y II en más de 500 voluntarios sanos y de 44 ensayos clínicos que incluyen aproximadamente 8.000 pacientes diagnosticados de HTA. Se ha

demostrado la seguridad y la eficacia del fármaco en monoterapia, comparado con otros hipotensores y con placebo (fig. 5)²⁹ y, en combinación con los principales agentes antihipertensivos (IECA, diuréticos y antagonistas del calcio), se han encontrado efectos aditivos (fig. 6)³⁰. Tiene una vida media de 40 h, por lo que se consigue un control sostenido de la PA durante todo el intervalo posológico de 24 h, sin los descensos y repuntes usuales observados en la mañana y la noche³¹, y su efecto se mantiene varias semanas tras la retirada del fármaco. Aliskiren tiene el potencial para maximizar la protección del corazón, los riñones y el cerebro mediante la reducción continua y uniforme de la PA.

Actualmente hay varios ensayos clínicos en marcha para evaluar el efecto de aliskiren en la protección de

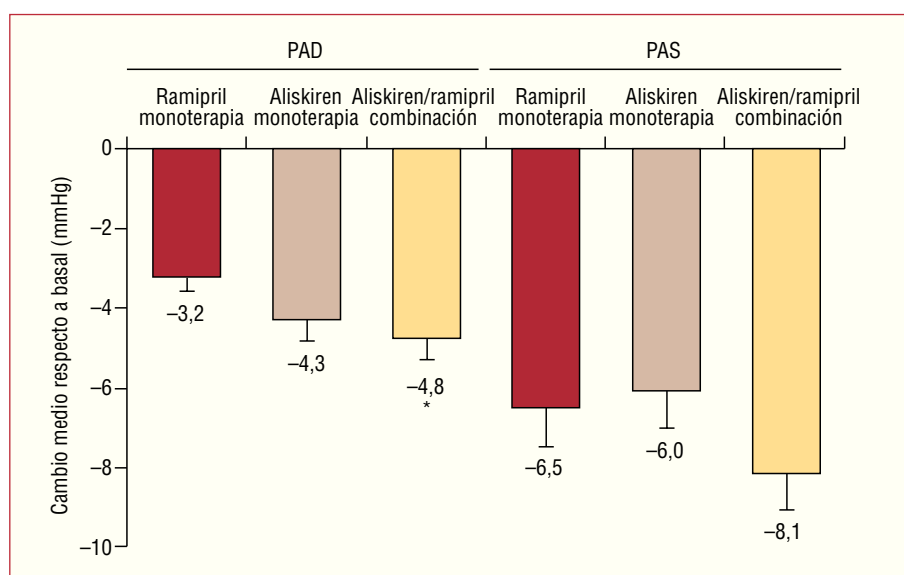


Fig. 6. Cambios medios, respecto al basal, en los valores de presión arterial sistólica (PAS) y diastólica (PAD) medias, obtenidos mediante medición ambulatoria de 24 h, con ramipril (5 mg), aliskiren (150 mg) y su combinación en pacientes hipertensos diabéticos. *p < 0,05 frente a ramipril en monoterapia. Tomada de Gradman et al²⁹.

órganos diana: AVOID (efecto sobre la proteinuria en diabéticos), ALOFT (en insuficiencia cardiaca), ALLAY (en hipertrofia ventricular izquierda) que nos proporcionarán información de gran valor en cuanto a sus efectos sobre la morbilidad y la mortalidad.

En abril de 2006, la Food and Drug Administration ha aceptado la solicitud para aprobar aliskiren en el tratamiento de la HTA, y en septiembre de 2006 se ha presentado también en la EMEA. En el caso de que este nuevo fármaco sea aprobado por las agencias internacionales de medicamentos, estaremos ante la primera nueva familia terapéutica aparecida en el campo de la hipertensión en los últimos 10 años.

CONTROL DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL EN PACIENTES MAYORES

A pesar del mayor conocimiento en cuanto a riesgo cardiovascular en los pacientes hipertensos, su diagnóstico y, sobre todo, su tratamiento con el desarrollo de nuevos fármacos y combinaciones que ha permitido establecer recomendaciones terapéuticas concretas, persiste un escaso control de las cifras de PA, sobre todo en la población de mayor edad, en la que la prevalencia de HTA, en nuestro país, alcanza el 65% de los > 60 años³². Disponemos de datos recientes que confirman que continuamos lejos de alcanzar los objetivos recomendados.

Son varios los motivos que influyen en este control insuficiente. En el estudio PRESCAP³³ se recogieron datos de casi 6.000 pacientes hipertensos \geq 65 años, atendidos en consultas de atención primaria. Únicamente el 33% estaba bien controlado, lo que supone una cifra bastante superior a la de estudios previos, pero que descendía al 10% al analizar a los hipertensos diabéticos. Las variables que más se asociaban con el mal control, en lo que respecta a las características de los pacientes, eran la presencia de diabetes, el consumo de alcohol y el tabaquismo, pero también se detectó un tratamiento farmacológico insuficiente (en más de la mitad se utilizaba monoterapia) y demasiada «tolerancia» por parte de los médicos, que sólo modificaron el tratamiento en el 17% de los pacientes que no alcanzaban el objetivo previsto (discreta mejoría respecto a registros previos, que se cambiaba sólo en el 12% de los casos).

Pero no depende únicamente de la comorbilidad y del tratamiento farmacológico que se recibe; hay otros factores relacionados con la red social de los pacientes a los que tradicionalmente no se da tanta importancia y que parecen ejercer una verdadera influencia, tanto en el conocimiento como en el tratamiento y en el grado de control de la HTA, sobre todo en los hipertensos de mayor edad³⁴. En un estudio transversal de 3.483 personas > 60 años, representativas de la población española que vive en su

domicilio (no en residencias ni otras instituciones), en las que la prevalencia de HTA fue de 68%, sólo dos terceras partes sabía que tenían cifras elevadas de PA y, de ellas, el 85% recibía terapia farmacológica. Aunque el 63% cumplía el tratamiento, sólo el 30% de los hipertensos tratados tenía la PA controlada. Se encontró asociación entre la HTA y algunas variables de integración social. La prevalencia de HTA era menor en los individuos casados o que vivían acompañados, comparados con los solteros o los que vivían solos. También se demostró que el conocimiento de presentar HTA y el cumplimiento terapéutico eran mayores en los pacientes hipertensos que se relacionaban más con familiares y amigos o vecinos.

Es fundamental desarrollar estrategias que incrementen el grado de cumplimiento terapéutico en estos pacientes de elevado riesgo cardiovascular. Recientemente se han publicado los resultados del estudio FAME (Federal Study of Adherence to Medications in the Elderly)³⁵, en el que se incluyó a 200 pacientes \geq 65 años que tomaban al menos 4 fármacos de forma crónica. En los primeros 2 meses se obtuvieron datos sobre el cumplimiento basal y los valores de PA y cLDL. A continuación se inició una fase de intervención de 6 meses de duración durante la cual se dispensaba a los pacientes la medicación preparada para cada día, que eran vigilados estrechamente por personal de farmacia, y recibían una educación dirigida a su mejor control. Al finalizar este período, el grado de cumplimiento con el tratamiento había aumentado del 61,2 al 96,9% y se había conseguido una reducción significativa de las cifras de PAS y de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL). Posteriormente, los pacientes fueron aleatorizados y divididos en 2 grupos: «usual care» incluía a los que volvían a su tratamiento y seguimiento previos, y «grupo de intervención» que continuaba con el programa vigilado por farmacéuticos. Al cabo de 6 meses, los pacientes del primer grupo volvían a presentar una adhesión del 69,1% (se mantenía en el 95,5% en el grupo de intervención) y se encontraron diferencias entre ambos grupos en las concentraciones de PAS, pero no en las de cLDL.

Por tanto, no debemos olvidar que, para conseguir los objetivos, a veces muy ambiciosos, necesarios para obtener un control óptimo del riesgo cardiovascular, sobre todo en los pacientes de mayor edad, no es suficiente con indicar medidas farmacológicas de demostrado beneficio, sino que debemos considerar otros factores como su integración social, el grado de cumplimiento terapéutico, etc. Es imprescindible desarrollar programas coordinados con otros profesionales sanitarios y de servicios sociales que nos permitan proporcionar la mejor atención médica a este grupo de población.

BIBLIOGRAFÍA

1. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, et al. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension*. 2003;42:1206-52.
2. Nissen SE, Tuzcu EM, Libby P, Thompson PD, Ghali M, Garza D, et al. Effect of antihypertensive agents on cardiovascular events in patients with coronary disease and normal blood pressure: the CAMELOT study: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2004;292:2217-25.
3. Sipahi I, Tuzcu EM, Schoenhagen P, Sapp SK. Effects of normal, pre-hypertensive, and hypertensive blood pressure levels on progression of coronary atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48:833-8.
4. Tonelli M, Sacks F, Pfeffer M, López-Jiménez F, Jhangri GS, Curhan G, et al. Effect of pravastatin on blood pressure in people with cardiovascular disease. *J Hum Hypertens*. 2006;20:560-5.
5. Kawano H, Yano K. Pravastatin decreases blood pressure in hypertensive and hypercholesterolemic patients receiving antihypertensive treatment. *Circ J*. 2006;70:1116-21.
6. Van der Linde NA, Sijbrands EJ, Boomsma F, Van den Meiracker AH. Effect of low-density lipoprotein cholesterol on angiotensin II sensitivity: a randomized trial with fluvastatin. *Hypertension*. 2006;47:1125-30.
7. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2002;360:7-22.
8. Sever PS, Dahlof B, Poulter NR, Wedel H, Beevers G, Caulfield M, 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.
9. Dahlof B, Sever PS, Poulter NR, Wedel H, Beevers DG, Caulfield M, et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2005;366:895-906.
10. Williams B, Lacy PS, Thom SM, Cruickshank K, Stanton A, Collier D, et al. Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes: principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) study. *Circulation* 2006;113:1213-25.
11. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE), National Collaborating Centre for Chronic Condition and British Hypertension Society (BHS) Updated Clinical Guideline on the Management of Hypertension. June 2006. www.nice.org.uk
12. Lindholm LH, Carlberg B, Samuelsson O. Should betablockers remain first choice in the treatment of primary hypertension? A meta-analysis. *Lancet*. 2005;366:1545-53.
13. Dahlof B, Devereux RB, Kjeldsen SE, Julius S, Beevers G, Faire U, 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.
14. Fyhrquist F, Dahlöf B, Devereux RB, Julius S, Aurup P, Edelman J, et al. Pulse pressure and effects of losartan or atenolol in patients with hypertension and left ventricular hypertrophy. *Hypertension*. 2005;45:580-5.
15. American Diabetes Association. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*. 2001;24 Suppl 1:S5-S20.
16. Unwin N, Shaw J, Zimmet P, Alberti KG. Impaired glucose tolerance and impaired fasting glycaemia: the current status on definition and intervention. *Diabet Med*. 2002;19:708-23.
17. Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle modifications among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med*. 2001;344:1343-50.
18. Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, Hanefeld M, Karasik A, Laakso M, et al. Acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus: The STOP-NIDDM randomised trial. *Lancet*. 2002;359:2072-7.
19. Knowler WC, Barret-Connor E. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med*. 2002;346:393-403.
20. Yki-Jarvinen H. Thiazolidinediones. *N Engl J Med*. 2004;351:1106-18.
21. DREAM trial results. Disponible en: <http://www.cardio.on.ca/dream>
22. DREAM Trial Investigators. Rationale, design and recruitment characteristics of a large, simple international trial of diabetes prevention: The DREAM trial. *Diabetologia*. 2004;47:1519-27.
23. Diabetes Prevention Program Research Group. Prevention of type 2 diabetes with troglitazone in the Diabetes Prevention Program. *Diabetes*. 2005;54:1150-6.
24. Nesto RW, Bell D, Bonow RO. Thiazolidinediones use, fluid retention, and congestive heart failure: a consensus statement from The American Heart Association and American Diabetes Association. *Circulation*. 2003;108:2941-8.
25. Alderman MH, Cohen H, Madhavan S. Diabetes and cardiovascular events in hypertensive patients. *Hypertension*. 1999;33:1130-4.
26. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes: VIII Diabetes care in specific settings. *Diabetes Care*. 2005;Suppl 1:S24-8.
27. Rad A. The renin-angiotensin-aldosterone system. Abril, 2006. Disponible en: www.wikipedia.org.
28. Azizi M, Webb R, Nussberger J, Hollenberg NK. Renin inhibition with aliskiren: where are we now, and where are we going? *J Hypertens*. 2006;24:243-56.
29. Gradman AH, Schmieder RE, Lins RL, Nussberger J, Chiang Y, Bedigian MP, et al. Aliskiren, a novel orally effective renin inhibitor, provides dose-dependent antihypertensive efficacy and placebo-like tolerability in hypertensive patients. *Circulation*. 2005;111:1012-8.
30. Taylor A, Tschöpe D, Kilo C, et al. Adding aliskiren to ramipril improves 24-hour blood pressure control compared to ramipril alone in patients with diabetes and hypertension. *J Hypertens*. 2006;24 Suppl 4:P268.
31. Mitchell J, Oh BH, Herron J, et al. Once-daily aliskiren provides effective, smooth 24-hour blood pressure control in patients with hypertension. *J Clin Hypertens*. 2006;8 5 Suppl A:P209.
32. Bertomeu V, Quiles J. La hipertensión en atención primaria: ¿conocemos la magnitud del problema y actuamos en consecuencia? *Rev Esp Cardiol*. 2005;58:338-40.
33. Rodríguez Roca GC, Artigao Ródenas LM, Listerri Caro JL et al. Control de la hipertensión arterial en la población española ≥ 65 años asistida en atención primaria. *Rev Esp Cardiol*. 2005;58:359-66.
34. Redondo-Sendino A, Guallar-Castillón P, Banegas JR, et al. Relación entre la red social y la hipertensión arterial en los ancianos españoles. *Rev Esp Cardiol*. 2005;58:1294-301.
35. Lee JK, Grace KA, Taylor AJ. Effect of a pharmacy care program on medication adherence and persistence, blood pressure and low-density lipoprotein cholesterol. *JAMA*. 2006. Disponible en: doi:10.1001/jama.296.21.joc60162