

ESTUDIO CONVINCENCE: Controlled ONset Verapamil INvestigation of Cardiovascular Endpoints

Black HR, Elliott WJ, Grandits G, et al. Principal results of the Controlled Onset Verapamil Investigation of Cardiovascular End Points (CONVINCE) trial.

JAMA 2003;289(16):2073-2082.

Año de publicación: 2003. Duración: 3 años.

Diseño: multicéntrico, prospectivo, aleatorizado, doble ciego, controlado por tratamiento activo.

Características de los pacientes: ≥ 55 años (edad media: 66 años), 56% mujeres, hipertensos y al menos 1 factor de riesgo cardiovascular adicional (el 49 % tenía 2 o más factores de riesgo adicionales).

Nro. de pacientes y Régimen estudiado: 16.476 pacientes aleatorizados a recibir verapamilo (n=8.179) o atenolol o hidroclorotiazida (HCTZ) (n=8.297).

Objetivo del estudio: Determinar si el tratamiento inicial con verapamilo de liberación prolongada controlada es equivalente al atenolol o la HCTZ para prevenir enfermedad cardiovascular en hipertensos de 55 años o más con un factor de riesgo adicional establecido.

Presión arterial basal: Promedio de 150.1/86.8 mmHg (en ambos grupos)

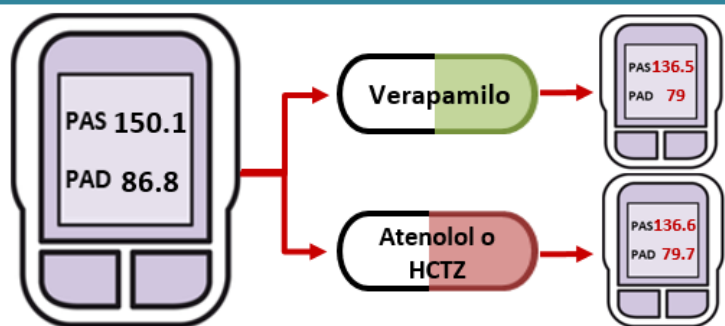
Presión arterial promedio alcanzada: 136.5/79 en grupo verapamilo y 136.6/79.7 en el activo (p=NS)

Punto final primario: ACV fatal y no fatal, infarto de miocardio y otras muertes CV.

Punto final secundario: Internación por angina, revascularización, trasplantes, IC, AIT, endarterectomía carotídea, hipertensión acelerada o IR. Mortalidad por todas las causas, cáncer, hemorragias (excluyendo ACV) y eventos CV a la mañana (entre 6:00 AM y 12:00 PM hs).

Resultados: Hubo escasa diferencia en la PA alcanzada en los grupos. Hubo 364 eventos en el grupo verapamilo y 365 en el grupo control (atenolol o HCTZ) (p=NS). No hubo diferencias en los eventos considerados como puntos finales primarios ni secundarios. La internación por IC fue 30% mayor en el grupo verapamilo que en el grupo atenolol o HCTZ (RR=1.30; IC 95%: 1.00-1.69; p=0.05). Más pacientes fallecieron o fueron internados por hemorragias (no relacionadas a ACV) en el grupo verapamilo (n=118 vs n=79; RR=1.54; IC 95%: 1.15-2.04; p=0.003). Hubo más suspensiones por efectos adversos con verapamilo y menor control de PA con atenolol/HCTZ.

Descenso de la PA (mmHg)



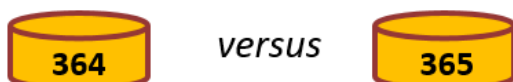
Riesgo relativo de puntos finales secundarios

Verapamilo vs Atenolol o HCTZ

Internación por causa CV	1.08 (0.95–1.26) p=0.32
Internación por insuficiencia cardíaca	1.30 (1-1.69) p=0.05
Muerte o internación por sangrado no ACV	1.54 (1.15-2.04) p=0.003
Eventos entre 6:00 AM y 12:00 PM	1.15 (0.86–1.53) p=0.34

Punto final primario (n)

Verapamilo versus Atenolol o HCT



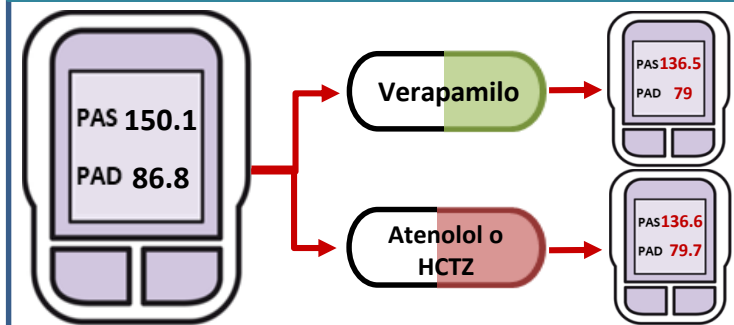
Riesgo Relativo= 1.02
(IC 95% = 0.88 a 1.18; p=0.77)

Comparación de la adherencia entre grupos

	Verapamilo	Atenolol / HCTZ	Valor de p
% Seguimiento a 36 meses	79%	80%	p=NS
% Discontinuación a 36 meses	39,4%	39,7%	p=NS
Suspensión por efectos adversos (Constipación)	n=216	n=28	p=0.02
Suspensión por pobre control de la PA	n=115	n=207	p=0.001

Conclusiones: El ensayo CONVINCENCE no demostró la superioridad de un régimen antihipertensivo basado en verapamilo (liberación sostenida) versus un régimen con un diurético (HCTZ) o β -bloqueante (atenolol).

Descenso de la PA (mmHg)



Punto final primario (n)

Verapamilo



versus

Atenolol o HCTZ



Riesgo Relativo= 1.02
(IC 95% = 0.88 a 1.18; p=0.77)

Comparación de la adherencia entre grupos

	Verapamilo	Atenolol / HCTZ	Valor de p
% Seguimiento a 36 meses	79%	80%	p=NS
% Discontinuación a 36 meses	39,4%	39,7%	p=NS
Suspensión por efectos adversos (Constipación)	n=216	n=28	p=0.02
Suspensión por pobre control de la PA	n=115	n=207	p=0.001

Descenso de la PA al final del estudio

Perindopril +
indapamida



versus

Placebo



Δ PAS: 5.6 mmHg
(IC 95%: 5.2 a 6.0; p<0.001)

Δ PAD: 2.2 mmHg
(IC 95%: 2.0 a 2.4; p<0.001)

Reducción de la presión lograda por perindopril - indapamida en comparación con placebo

P. sistólica	P. diastólica
↓5.6 mm Hg (IC95%: 5.2 – 2.4; p<0.0001)	↓2.2 mm Hg (IC95%: 2.0 – 2.4; p<0.001)

Reducción de riesgo relativo (%)

Macro + Micro combinadas	9 (0 a 17)
Macrovascular	8 (-4 a 19)
Microvascular	9 (-4 a 20)
Mortalidad total	14 (2 a 25)
Muerte cardiovascular	18 (2 a 25)
Eventos coronarios totales	14 (2 a 24)
ACV total	6 (-10 a 20)
Eventos renales	21 (15 a 27)
Eventos oculares	5 (-1 a 10)

*p<0.05 (a favor de perindopril + indapamida)

Reducción cociente albumina/creatinina (%)

Indapamida SR



versus

Enalapril



Equivalencia entre ambos grupos = 1.08
(IC 95% = 0.89 a 1.31; p=0.01)

Descenso de la Presión Arterial Media (mmHg)

Indapamida SR



versus

Enalapril



Comparación inter-grupo = -1.19
(IC 95% = -2.55 a 0.16; p=0.0847)

Descenso de la PAS (mmHg)

Indapamida SR



versus

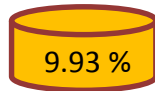
Enalapril



Comparación inter-grupo = -2.34
(IC 95% = -4.38 a -0.30; p=0.0245)

Ocurrencia de eventos primarios (%)

Estrategia basada en
bloqueante cálcico



versus

Estrategia no basada en
bloqueante cálcico



Riesgo relativo = 0.98
(IC 95% = 0.90-1.06; p=0.57)

Riesgo relativo de puntos finales secundarios

Verapamilo vs Atenolol o HCTZ

Internación por causa
CV

1.08 (0.95–1.26) p=0.32

Internación por
insuficiencia cardiaca

1.30 (1-1.69) p=0.05

Muerte o internación
por sangrado no ACV

1.54 (1.15-2.04) p=0.003

Eventos entre 6:00
AM y 12:00 PM

1.15 (0.86–1.53) p=0.34

Reducción promedio de la PAD según objetivo

≤90 mmHg

≤85 mmHg

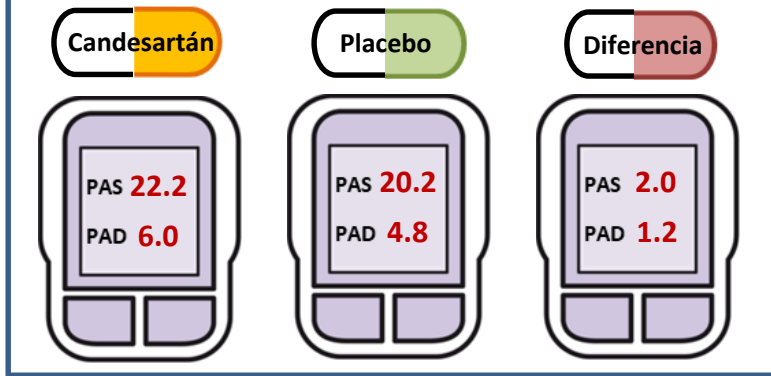
≤80 mmHg

85.2 mmHg


83.2 mmHg

81.1 mmHg

Descenso promedio de la presión arterial (mmHg)



Descenso promedio de la presión arterial (mmHg)

	Candesartán + HCTZ	Placebo	Diferencia
 PAS	10.0±13.1	4.0±12.9	6.0±13.0
PAD	5.7±8.2	2.7±7.9	3.0±8.0

Ocurrencia de Efectos Adversos (%)

	Verapamilo	Atenolol	Valor p
Angina	2.32	2.02	0.13
Constipación	1.73	0.13	<0.001
Bradicardia sintomática	0.66	1.26	<0.001
Sibilancias	0.15	0.39	<0.001
IC (clase I-IV)	1.68	1.53	0.38
Disnea	0.73	1.01	0.03
Hiperlipidemia	4.0	6.3	<0.0001
Hiperglucemia	5.6	7.7	0.001

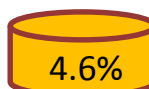
Pacientes con ACV fatal y no fatal (%)

Candesartán



versus

Placebo



Reducción del riesgo relativo = 42.5%
($p=0.049$ ajustada al riesgo basal)

Riesgo relativo en otros eventos CV

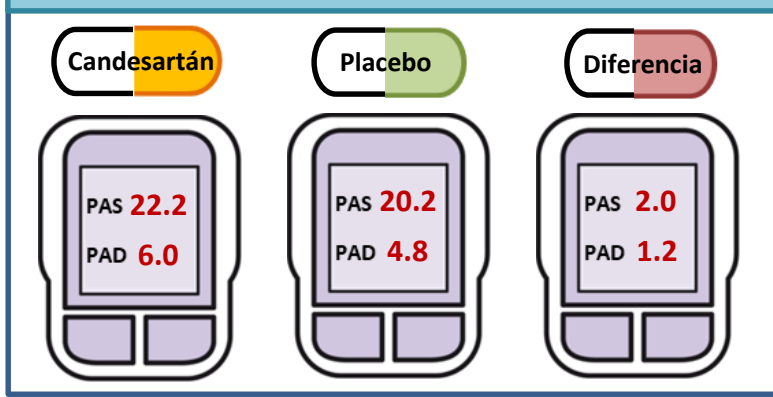
Candesartán vs placebo

Evento CV mayor	0.890 (0.652–1.214) $p=0.461$
Mortalidad CV	1.00 (0.669–1.495) $p=1.00$
IM fatal y no fatal	0.932 (0.529–1.642) $p=0.807$
IM fatal	0.871 (0.293–2.593) $p=0.804$
IM no fatal	0.911 (0.482–1.723) $p=0.775$
Mortalidad total	0.928 (0.688–1.251) $p=0.623$


Reducción promedio de la PAD según objetivo

≤ 90 mmHg	≤ 85 mmHg	≤ 80 mmHg
85.2 mmHg	83.2 mmHg	81.1 mmHg

Descenso promedio de la presión arterial (mmHg)



Descenso promedio de la presión arterial (mmHg)



	Candesartán + HCTZ	Placebo	Diferencia
PAS	10.0±13.1	4.0±12.9	6.0±13.0
PAD	5.7±8.2	2.7±7.9	3.0±8.0

Descenso de Presión Arterial (%)

Candesartan

Control

22.2/6 mmHg

versus

20.2/4.8 mmHg

Reducción de 2 mmHg (IC 95%: 0.4 a 4.4; p<0.064) para PAS
y 1,2 mmHg (IC 95%: 0.1-2.4; p<0.064) para PAD

Amlodipina = Perindopril Atenolol + Bendroflumetazida

133.2

versus

133.9

Presión sistólica braquial (mmHg) (NS)

Relación entre PAC y eventos CV

Modelos de riesgos proporcionales de Cox para el punto final compuesto en la cohorte CAFE ajustado por edad y factores de riesgo basales

HR (IC de 95%)

PP periférica

1.10 (1.00-1.22)

PP central

1.11 (1.00-1.23)

Aumentación

1.14 (0.96-1.36)

Pacientes con eventos primarios (%)

Amlodipina = Perindopril Atenolol + Bendroflumetazida

121.2

125.5

Presión sistólica central (mmHg)
($p < 0.0001$)

Descenso promedio de la presión arterial (mmHg)

	Placebo	Tratamiento activo	Diferencia
 PAS	14.5±18.5	29.5±15.4	15.0
PAD	6.8±10.5	12.9±9.5	6.1

Riesgo relativo

Diferencia (Atenolol – Amlodipina)

PAS periférica (mmHg)

0.7 (0.4–1.7)

Frecuencia cardíaca (lpm)

-10.7 (-11.5 - -9.8)

PAS central (mmHg)

4.3 (3.3–5.4)

PP central (mmHg)

3.0 (2.1–3.9)

Índice aumentación (%)

6.5 (5.8–7.3)

Aumentación (mmHg)

3.8 (3.3–4.4)

Razón de riesgo para puntos finales del estudio

Tratamiento Activo versus Placebo

ACV fatal o no fatal

0.70 (IC 95%: 0.49-1.01)

Muerte por cualquier causa

0.79 (IC 95%: 0.65-0.95)

Muerte de origen CV

0.77 (IC 95%: 0.60-1.01)

Insuficiencia cardíaca fatal o no fatal

0.36 (IC 95%: 0.22-0.58)

Muerte por ACV

0.61 (IC 95%: 0.38-0.99)

Cualquier evento CV

0.66 (IC 95%: 0.53-0.82)

Muerte de causa cardíaca

0.71 (IC 95%: 0.42-1.19)

Cualquier IM

0.72 (IC 95%: 0.30-1.70)

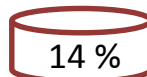
Punto final primario (%): ACV fatal y no fatal

Tratamiento Activo



versus

Placebo



Reducción del riesgo relativo: 28%
(IC de 95%: 17–38%) $p < 0.0001$

Reducción del riesgo relativo: puntos secundarios

Tratamiento activo versus Placebo

Combinado de ACV no fatal o incapacitante *

24% (IC 95%: 9–37)

IAM no fatal *

38% (IC 95%: 14–15)

Eventos vasculares mayores *

26% (IC 95%: 16–34)

Muerte por cualquier causa vascular

9% (IC 95%: -12–25)

Mortalidad total

4% (IC 95%: -12–18)

* a favor de tratamiento activo

Reducción promedio de la PAD según objetivo

≤90 mmHg

≤85 mmHg

≤80 mmHg

85.2 mmHg

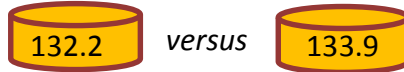
83.2 mmHg

81.1 mmHg

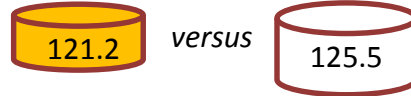
**Amlodipina +
Perindopril**

**Atenolol +
Bendroflumetiazida**

Presión sistólica braquial (mmHg) (NS)



Presión sistólica central (mmHg) ($p < 0.0001$)



Riesgo relativo en diabéticos según PAD objetivo

	Eventos CV mayores	ACV	Mortalidad CV
≤90 mmHg	1.32 (0.84-2.06)	1.30 (0.63-2.67)	0.99 (0.54-1.82)
≤85 mmHg	1.56 (0.91-2.67)	1.10 (0.50-2.40)	3.00 (1.29-7.13)
≤80 mmHg	2.06 (1.24-3.44)	1.43 (0.68-2.99)	3.00 (1.28-7.08)

* $p < 0.0001$

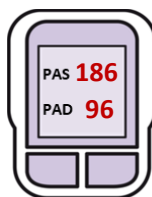
Riesgo relativo de eventos según PAD objetivo

	≤90 mmHg	≤85 mmHg	≤80 mmHg
Eventos CV mayores	0.99 (0.83-1.19)	1.08 (0.89-1.29)	1.07 (0.89-1.28)
Eventos CV mayores incluido IM silente	0.99 (0.84-1.17)	1.05 (0.88-1.24)	1.04 (0.88-1.23)
IM total	1.32 (0.95-1.82)	1.05 (0.74-1.48)	1.37 (0.99-1.91)
IM total incluido silentes	1.19 (0.92-1.54)	1.00 (0.76-1.30)	1.19 (0.92-1.53)
ACV total	0.85 (0.64-1.11)	1.24 (0.94-1.64)	1.05 (0.79-1.41)
Mortalidad CV	0.97 (0.72-1.30)	0.93 (0.70-1.24)	0.90 (0.68-1.21)
Mortalidad total	0.97 (0.79-1.19)	0.93 (0.77-1.14)	0.91 (0.74-1.10)

Descenso de la PA previo a un evento o finalización del estudio (mmHg)

Basal

Placebo



Diferencia

Activo