

**Palabras clave**

Hipertensión arterial, tratamiento antihipertensivo, diabetes, enfermedad coronaria, microalbuminuria.

**Abreviaturas utilizadas**

**ACC:** antagonistas de los canales de calcio  
**ARA II:** antagonistas de receptor de la angiotensina II  
**BB:** beta bloqueantes  
**CV:** cardiovascular  
**HCT:** hidroclorotiazida  
**HTA:** hipertensión arterial  
**IECA:** inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina  
**IRC:** insuficiencia renal crónica  
**PA:** presión arterial  
**PAD:** presión arterial diastólica  
**PAM:** presión arterial media  
**PAS:** presión arterial sistólica  
**SM:** síndrome metabólico

**Síntesis Inicial**

Selección de estudios de tratamiento farmacológico de la hipertensión arterial publicados desde el año 2010 hasta la fecha.

Se priorizaron aquellos estudios con conclusiones aplicables a la práctica cotidiana.

Se publicaron gran cantidad de estudios de eficacia y tolerancia, con diferentes combinaciones de fármacos, de corto seguimiento, sin puntos finales de mayor significación clínica, que no fueron seleccionados para comentar.

**INTRODUCCIÓN**

En estos dos últimos años se realizaron varios estudios basados en combinaciones de medicamentos a dosis fijas, tendencia probada y difundida en el tratamiento de la hipertensión, sabiendo la necesidad de combinar dos o tres medicamentos para conseguir control de la PA en la mayoría de los pacientes. Además, esta estrategia demostró mejores tasas de cumplimiento de metas tensionales, mejor adherencia, más eficaz control de la PA y adecuado perfil de tolerancia y efectos adversos.

La mayoría de estos estudios son breves, generalmente entre ocho y doce semanas de seguimiento, doble ciego, randomizados, multicéntricos, pero son solo de eficacia y tolerabilidad, no demuestran otros resultados más importantes.

**PUBLICACIONES SELECCIONADAS**

Nos parece sumamente interesante citar este análisis de dos estudios previos por su significación clínica. Los investigadores de *ONTARGET* (*ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial*) y *TRANSCEND* (*Telmisartan randomized assessment study in ACE-I intolerant subjects with cardiovascular disease*)<sup>1</sup>, evaluaron los efectos del bloqueo del sistema renina-angiotensina sobre la función cognitiva en pacientes mayores de 55 años con enfermedad cardiovascular aterosclerótica establecida (evidencia previa de enfermedad coronaria, vascular periférica o cerebrovascular) o diabetes con daño de órgano blanco.

En *ONTARGET*, los efectos de ramipril 5 mg/día, telmisartan 80 mg/día y su combinación fueron evaluados en

25.620 participantes, con un seguimiento medio de 56 meses. En *TRANSCEND*, los efectos de telmisartan 80 mg/día fueron comparados con placebo en 5.926 participantes intolerantes a IECAs.

En estos estudios, diferentes formas de bloqueo del sistema renina-angiotensina no mostraron efectos claros sobre resultados cognitivos ni tampoco beneficio del descenso de la PA sobre la función cognitiva a lo largo de varios años de tratamiento en pacientes con enfermedad cardiovascular establecida o diabetes.

Seleccionamos este análisis adicional del importante estudio *ACCOMPLISH (Avoiding Cardiovascular Events Through COMbination Therapy in Patients Living With Systolic Hypertension)*<sup>2</sup>, que sugiere que los beneficios del tratamiento antihipertensivo va más allá del descenso de las cifras de la PA y nos acerca el concepto de que no es lo mismo bajar la presión arterial con cualquier fármaco. El estudio original mostró que el tratamiento combinado de benazepril más amlodipina fue más efectivo que benazepril más hidroclorotiazida para reducir eventos cardiovasculares. En esta publicación, un subgrupo de 573 pacientes, de un total de 11.506 pacientes randomizados en el estudio original, fueron sometidos a monitoreo ambulatorio de PA. Los grupos de tratamiento no difirieron significativamente en los promedios de PAS en 24 horas, diurna ni nocturna. Las tasas de control de PA (PAS promedio de 24 horas <130 mm Hg) fue mayor del 80% en ambos grupos. Estos hallazgos sugieren que la diferencia en los resultados cardiovasculares a favor de benazepril/amlodipina se debe más bien a las propiedades intrínsecas de la combinación que a diferencias en la intensidad del descenso de la PA entre los grupos.

Esta publicación<sup>3</sup> también es un análisis de subgrupos de pacientes con diferencias en la intensidad del descenso de la PA entre los grupos del estudio *ACCOMPLISH* para detectar qué tratamiento fue más efectivo para reducir eventos CV (punto final primario compuesto de muerte CV, infarto de miocardio, ictus, hospitalización por angina, reanimación CV y revascularización coronaria). Se comparó benazepril más amlodipina (B/A) versus benazepril más HCT (B/H) en 6.946 pacientes con diabetes. En el seguimiento se observaron 307 eventos (8,8%) en el grupo B/A comparado con 383 (11%) en el grupo B/H (HR: 0.79, 95% IC: 0.68 a 0.92,  $p=0.003$ ); también se observaron diferencias significativas en pacientes diabéticos de muy alto riesgo, un subgrupo de 2.842 pacientes con eventos CV o ictus previos (13.6% vs 17.3% de eventos, HR: 0.77, 95% IC: 0.64 a 0.93,  $p=0.007$ ). Se concluyó que en pacientes hipertensos con diabetes la combinación IECA más amlodipina fue superior para reducir eventos CV, comparada con la combinación de IECA más HCT.

Elegimos el siguiente estudio por basarse en una situación que enfrentamos comúnmente, como es el tratamiento de la PA durante el período agudo de un ataque cerebrovascular o ictus, y las controversias que existen con el manejo de la PA en esta situación.

El estudio *SCAST (Scandinavian Candesartan Acute Stroke Trial)*<sup>4</sup> analizó el efecto del tratamiento antihiperten-

sivo con el ARAII candesartan en pacientes con ictus agudo y aumento de la PA. El descenso de la PA con candesartan no mostró beneficios en la etapa aguda de pacientes con ictus y PA aumentada. Por otra parte, la evidencia sugiere un posible efecto perjudicial en este contexto. En este estudio, 2.029 pacientes con ictus agudo isquémico o hemorrágico y PAS  $\geq 140$  mm Hg fueron randomizados a recibir candesartan ( $n=1017$ ) o placebo ( $n=1012$ ) por 7 días. Las presiones arteriales fueron significativamente menores en pacientes que recibieron candesartan; en el 7° día la PA promedio fue 147/82 mm Hg en el grupo candesartan y 152/84 mm Hg en el grupo placebo ( $p<0.0001$ ). Durante los 6 meses de seguimiento, el riesgo de puntos finales vasculares compuestos (muerte vascular, infarto de miocardio, ictus) no difirió entre ambos grupos. El análisis de resultados funcionales, sugirió un mayor riesgo de peores resultados en el grupo candesartan (OR común ajustado 1.17, 95% CI 1.00-1.38;  $p=0.048$  [no significativo con nivel de  $p \leq 0.025$ ]).

En línea con la publicación anterior, el estudio *COSSACS (Continue Or Stop post-Stroke Antihypertensives Collaborative Study)*<sup>5</sup> intenta dar respuesta a un interrogante planteado en la atención de pacientes con ictus en la etapa aguda de la atención. Hasta un 50% de pacientes con ictus agudo están tomando antihipertensivos al momento de la admisión hospitalaria; y es poco claro si el tratamiento antihipertensivo debe continuarse durante el período posictus inmediato. El objetivo del estudio *COSSACS* fue evaluar la eficacia y seguridad de continuar o interrumpir las drogas antihipertensivas previas en pacientes que tuvieron recientemente un ictus. Se enrolaron 763 pacientes bajo tratamiento antihipertensivo, mayores de 18 años, dentro de las 48 horas del ictus. Los pacientes fueron randomizados en dos grupos: por un lado, el que continuó el tratamiento antihipertensivo ( $n=379$ ) y, por otro, el grupo que interrumpió la medicación ( $n=384$ ). El punto final primario fue muerte o dependencia. Los resultados secundarios tempranos medidos a las 2 semanas incluyeron el estado neurológico y funcional, cambios en la PA entre la admisión y la segunda semana, destino luego del alta y la presencia de eventos adversos serios. Los resultados secundarios tardíos medidos a los 6 meses incluyeron mortalidad, ictus recurrente fatal y no fatal, calidad de vida relacionada a la salud y sitio de residencia. Este estudio desafortunadamente fue interrumpido antes de alcanzar el objetivo de reclutamiento debido a falta de financiación. Los resultados obtenidos mostraron que 72 de 379 pacientes en el grupo continuación y 82 de 384 pacientes del grupo interrupción alcanzaron el punto final primario (RR 0.86,  $p=0.3$ ). No se observaron diferencias significativas entre ambos grupos en el índice de eventos adversos serios, mortalidad a los 6 meses ni eventos CV mayores. A partir de este estudio se puede concluir que la continuación del tratamiento antihipertensivo previo luego del ictus agudo no muestra evidencia de daño, pero no debemos olvidarnos que este estudio es de poca potencia por su finalización anticipada. Así, se necesitan futuros estudios para definir el manejo adecuado.

Otro estudio sumamente interesante es el *ROADMAP (Randomized Olmesartan and Diabetes Microalbuminuria*

*Prevention*)<sup>6</sup>, basado en el efecto del tratamiento con ARA II sobre el desarrollo de microalbuminuria. Es conocido que los IECAs retrasan la aparición de microalbuminuria en pacientes con HTA, diabetes mellitus de tipo 2, normoalbuminuria y función renal normal. Es desconocido si los ARA II comparten los mismos beneficios. Con el objetivo de probar esa hipótesis, se realizó este estudio randomizado, doble ciego, multicéntrico, controlado, que enroló a 4.447 pacientes de 18 a 75 años con diabetes de tipo 2 y con normoalbuminuria, quienes fueron tratados con olmesartan 40 mg/día o con placebo por un período promedio de 3.2 años. El punto final primario del estudio fue el período de aparición de microalbuminuria. Los resultados secundarios considerados fueron la aparición de eventos renales y cardiovasculares. Se observó que el 80% de los pacientes en el grupo olmesartan y el 71% del grupo placebo alcanzaron el objetivo de control de la PA. Se desarrolló microalbuminuria en el 8.2% de los pacientes en el grupo olmesartan y en el 9.8% del grupo placebo, mientras que el tiempo hasta el comienzo de la microalbuminuria se prolongó un 23% con olmesartan (HR 0.77, 95% IC:0.63-0.94,  $p=0.01$ ). Considerando los puntos finales secundarios se detectó una duplicación de los niveles de creatinina en el 1% de los pacientes de cada grupo, sin desarrollarse enfermedad renal terminal en ningún paciente. La detección de eventos cardiovasculares no fatales fue levemente inferior en el grupo olmesartan que en el placebo (3.6% vs 4.1%,  $p=0.37$ ), pero se detectó un mayor número de eventos fatales (0.7% vs 0.1%,  $p=0.01$ ), lo cual podría explicarse por un mayor índice de enfermedad coronaria preexistente en los pacientes del grupo olmesartan. En conclusión, este estudio demostró que el uso de olmesartan se asoció con un retraso en la aparición de albuminuria, más allá del hecho de que el control de la PA fue excelente en ambos grupos. Además, es motivo de preocupación el mayor índice de eventos cardiovasculares fatales con olmesartan entre los pacientes con enfermedad coronaria preexistente.

A propósito de este resultado se realizó un extenso metaanálisis<sup>7</sup> que abarcó 37 estudios clínicos randomizados e incluyó a 147.020 participantes, lo que aportó una fuerte evidencia en contra de la hipótesis de que los ARAII aumenten el riesgo de IAM (riesgo relativo 0.99, IC 95% 0.92-1.07;  $p=0.85$ ). Además, los ARA II no se asociaron a incremento del riesgo de muerte global (1.00, 0.97-1.02;  $p=0.75$ ), mortalidad cardiovascular (0.99, 0.94-1.04;  $p=0.73$ ) ni angina de pecho (0.95, 0.85-1.06;  $p=0.37$ ) comparada con controles. Más aún, este estudio mostró que los ARA II se asociaron con una reducción del riesgo de ictus (0.90, 0.84-0.98), de insuficiencia cardíaca (0.87, 0.81-0.93) y de nuevos casos de diabetes (0.85, 0.78-0.93), con resultados similares cuando se comparó con placebo o con tratamientos activos.

El siguiente estudio evalúa el impacto del tratamiento intensivo de la PA en pacientes hipertensos con daño renal, lo cual, por su aplicación práctica, nos llevó a seleccionarlo. Aproximadamente el 30% de la enfermedad renal terminal en Estados Unidos puede atribuirse a hipertensión. Esto resulta especialmente alto entre pacientes de raza negra. Estudios observacionales han mostrado la relación entre la PA

y la progresión de enfermedad renal crónica. Pero lo que faltan son estudios controlados randomizados que evalúen el efecto del control intensivo de la PA y su influencia sobre la progresión de la IRC. Los pocos estudios realizados han mostrado hallazgos inconsistentes. Así, el estudio *AASK (African-American Study of Kidney Disease and Hypertension)*<sup>8</sup> incluyó a 1.094 pacientes de raza negra de 18 a 70 años, con enfermedad renal crónica (filtrado glomerular entre 20-65 ml/min), con seguimiento de 8.8-12.2 años. El objetivo fue evaluar los efectos de un control intensivo de la PA (PAM <92 mm Hg), comparada con objetivos tradicionales de PA (PAM 102-107 mm Hg) sobre la progresión de la enfermedad renal crónica utilizando una de los siguientes tres fármacos: ramipril, metoprolol, amlodipina. Los pacientes fueron también estratificados según la proteinuria (relación proteinuria sobre creatinuria <0,22 o >0,22). El resultado primario fue la progresión de IRC (duplicación de los niveles de creatinina sérica), un diagnóstico de IRC terminal o muerte. Los resultados no mostraron diferencias significativas en el riesgo de desarrollar los puntos finales entre ambos grupos (HR 0.91,  $p=0.27$ ). Los efectos difirieron de acuerdo al nivel basal de proteinuria ( $p=0.02$ ) con un beneficio potencial en pacientes con relación proteinuria/creatinuria >0.22 (HR 0.73,  $p=0.01$ ). En conclusión, el manejo intensivo de la PA comparado con objetivos estándar no tuvo efecto en la progresión de la IRC, pero puede haber efectos diferenciales según la presencia o no de proteinuria basal.

El estudio *ACCORD BP (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes-Blood Pressure)*<sup>9</sup> fue realizado para investigar si la terapia antihipertensiva con objetivo de PA más intensos reduce los eventos CV mayores en pacientes con diabetes mellitus de tipo 2 y alto riesgo de eventos CV. Incluyó a 4.733 participantes, con una edad media de 62.2 años, quienes fueron asignados al azar, ya sea en el grupo de tratamiento intensivo (objetivo de PAS <120 mm Hg) o en el grupo de tratamiento estándar (objetivo de PAS <140 mm Hg). La media de seguimiento fue de 4.7 años. El resultado compuesto primario fue infarto de miocardio no fatal, ictus no fatal, o muerte de causa CV. Los resultados del estudio no mostraron diferencias entre los dos grupos en el resultado primario anual (1.87% para tratamiento intensivo vs. 2.09% para tratamiento estándar,  $p=0.20$ ), ni tampoco diferencias significativas en la mortalidad por cualquier causa (1.28% y 1.19%,  $p=0.55$ ), ni en la mortalidad por causas cardiovasculares (0.52% vs 0.49%,  $p=0.74$ ). Sí se observaron diferencias significativas en la tasa total de ictus (0.32% vs. 0.53%,  $p=0.01$ ) y en la tasa de ictus no fatales (0.30% vs. 0.47%,  $p=0.03$ ) a favor de la rama de tratamiento intensivo de la PA. Eventos adversos serios atribuidos al tratamiento antihipertensivo ocurrieron en 3.3% del grupo de tratamiento intensivo y en 1.3% del grupo de tratamiento estándar ( $p<0.001$ ). En conclusión, el estudio *ACCORD BP* no mostró evidencias de que la estrategia de control intensivo de la PA disminuya la aparición de eventos cardiovasculares mayores en pacientes con diabetes de tipo 2 y alto riesgo CV.

De los estudios basados en combinación de medicamentos, elegimos el siguiente trabajo<sup>10</sup> randomizado, prospec-

tivo, de combinaciones múltiples que compara distintos esquemas basados en el ACC benidipina, combinado con ARA II, BB o tiazida. Incluyó 3.501 pacientes con seguimiento de 3,61 años. Las tres ramas de combinación fueron seguras y bien toleradas. Las tres combinaciones fueron de efectividad similar para la prevención de eventos CV y para lograr objetivos de PA. En resultados secundarios, la asociación ACC/tiazida redujo significativamente el ictus fatal y no fatal ( $P=0.0109$ ), y la asociación ACC/ARA II redujo significativamente el desarrollo de nuevos casos de diabetes comparada con la asociación con BB ( $P=0.0240$ ).

Este sub-estudio del trabajo *HIJ-Create (Heart Institute of Japan Candesartan Randomized Trial for Evaluation in Coronary Artery Disease)*<sup>11</sup> estudió la efectividad de la combinación amlodipina/candesartan en pacientes hipertensos con enfermedad coronaria, sobre eventos CV mayores, durante 4,3 años de seguimiento. Demostró una reducción de eventos CV mayores del 39% de la combinación vs. el régimen basado en amlodipina sin el uso de ARA II ( $p=0.015$ ). La incidencia de angina inestable con requerimiento de internación fue significativamente menor, reducción del 52% ( $p=0,007$ ). Concluyeron que la combinación amlodipina/candesartan demostró un efecto más favorable en reducir los eventos CV en pacientes con HTA y enfermedad coronaria, comparado con el tratamiento basado en amlodipina sin candesartan.

El estudio *ORIENT (Olmesartan Reducing Incidence of Endstage Renal Disease in Diabetic Nephropathy Trial)*<sup>12</sup> evaluó los efectos protectores renales y cardiovasculares de olmesartan en pacientes diabéticos de tipo 2 con nefropatía establecida, ya que el rol de los ARA II en estos pacientes tratados simultáneamente con IECA es controvertido. El resultado compuesto primario fue la duplicación de la creatinina sérica, IRC terminal y muerte. Incluyeron 577 pacientes tratados con antihipertensivos (73.5% recibían concomitantemente IECA), a quienes les administraron olmesartan (10-40 mg/día) ( $n=288$ ) o placebo ( $n=289$ ) durante 3.2 años promedio. En el grupo olmesartan, el 41,1% desarrolló el punto final primario, y el 45,4% en el grupo placebo, sin significación estadística (HR 0.97, 95% IC 0.75, 1.24;  $p=0.791$ ). El olmesartan fue bien tolerado, siendo la hiperpotasemia el efecto adverso más frecuente (9.2% vs. 5.3%) y no se observó mejoría de los resultados renales en este contexto.

El estudio *JATOS (The Japanese Trial to Assess Optimal Systolic Blood Pressure in Elderly Hypertensive Patients)*<sup>13</sup> evaluó el impacto del SM sobre eventos CV en pacientes ancianos. Incluyeron 2.865 pacientes de 65 a 85 años, randomizados en dos grupos, uno con control estricto de PA (objetivo de PAS <140 mm Hg) y otro con objetivo de PAS de 140-159 mm Hg. El resultado primario fue la incidencia combinada de eventos CV y renales. Se observó que el SM fue un factor de riesgo significativo para eventos CV en pacientes ancianos menores de 75 años (HR ajustado 2.17,  $P=0.01$ ), pero no en pacientes mayores de 75 años (HR ajustado 0.98,  $P=0.94$ ). En pacientes con SM la tasa de eventos fue significativamente menor en el grupo de control estricto de la PA y menores de 75 años ( $P=0.0006$ ), pero no en aquellos

mayores de 75 años ( $P=0.82$ ). Es decir, que el impacto del SM y los beneficios de control estricto de la PA no pueden separarse del riesgo intrínseco de la edad; así, pasado cierto límite de edad el efecto del SM y del control estricto de la PA sobre eventos CV puede ser escaso.

La siguiente publicación seleccionada<sup>14</sup> consiste en el análisis de un subgrupo del estudio *ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular disease: preterAx and diamicroN-MR Controlled Evaluation)* con el objetivo de analizar la seguridad y eficacia del tratamiento antihipertensivo en pacientes adultos mayores diabéticos. Incluyó a 11.140 pacientes diabéticos de al menos 55 años con seguimiento de 4,3 años, y el resultado primario fue un compuesto de enfermedad microvascular y macrovascular. Se observó que la administración de perindopril/indapamida reduce la PA en forma segura y disminuye el riesgo de eventos clínicos mayores en pacientes de al menos 75 años con diabetes de tipo 2. Así, se estimó que el tratamiento activo a lo largo de 5 años previene un resultado primario cada 21 pacientes tratados.

También se publicó un análisis de otro subgrupo de *ADVANCE*<sup>15</sup>, que evaluó los efectos de la combinación perindopril/indapamida sobre resultados renales y cardiovasculares y muerte en pacientes diabéticos de tipo 2 con IRC, es decir, de alto riesgo. La intervención fue significativa en todos los estadios de la IRC, más marcada en los estadios avanzados (estadio 3 o más); así, por cada 1000 pacientes con IRC estadio  $\geq 3$ , tratados por 5 años, el tratamiento activo previno 12 eventos CV cada 1000 pacientes, comparado con 6 eventos cada 1000 pacientes sin IRC. Estos resultados enfatizan la importancia del descenso de la PA en esta población de alto riesgo.

El siguiente<sup>16</sup> es un análisis post hoc del *RENAAL (Reduction of Endpoints in Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus with the Angiotensin II Antagonist Losartan)*. Los pacientes asignados a losartan tuvieron un significativo y más marcado descenso agudo del filtrado glomerular (FG) estimado durante los tres primeros meses de tratamiento comparado con placebo, pero una significativamente menor caída del FG estimado a largo plazo. Los autores concluyen que la caída aguda inicial del FG al comienzo del tratamiento con losartan se relaciona con menor declinación de la función renal a largo plazo. Estimamos que esto es un aspecto práctico útil cuando iniciamos tratamiento antihipertensivo con intervención sobre el sistema renina-angiotensina-aldosterona, especialmente en pacientes de alto riesgo o con daño renal previo; ya que en ocasiones, en la práctica cotidiana se observa que se procede con la suspensión o disminución de dosis del fármaco al observarse un aumento leve inicial en los valores de creatinina o descenso en el FG, siendo esto no sólo esperable sino que se interpreta en base a este estudio deseable implicando la posibilidad de una mayor nefroprotección futura. Como menciona M.R. Weir (*Kidney Int 2011*) esta respuesta es funcional, no anatómica, y podría servir como un biomarcador de futuro éxito terapéutico.

Un análisis posthoc reciente del *Syst-Eur (Systolic Hypertension in Europe)* (Thijs L J *Hypertens* 2010;28(4):865-74.) incluyó pacientes mayores de 60 años con PAS de 160 a 219 mm Hg y PAD menores de 95 mm Hg Compararon (doble

Referencia	Tipo	Objetivo	Población	Intervención	n	Resultados	Observaciones y conclusiones
1	Subestudio ONTARGET (RCT)	Evaluación de bloqueo SRAA sobre función cognitiva	> 55 años con enf. CV establecida o DBT con DOB	Ramipril, telmisartan o combinación	25.620	No hay beneficio claro	
1	Subestudio TRANSCEND (RCT)			Telmisartan vs. placebo	5.926		
2	Análisis adicional ACCOMPLISH (RCT)	Observar si beneficios en reducir eventos cardiovasculares del estudio original se debían a diferencias de PA en MAPA	Subgrupo de pacientes con MAPA	Benazepril más amlodipina vs. benazepril más hidroclorotiazida	573	No hay diferencias de PA entre grupos de tratamiento por MAPA	Resultados a favor de combinación benazepril/amlodipina no se deberían a diferencias en la intensidad del descenso de la PA
3	Análisis adicional ACCOMPLISH (RCT)	Reducción de eventos CV en pacientes hipertensos y diabéticos	Subgrupo de pacientes DBT	Benazepril más amlodipina vs. benazepril más hidroclorotiazida	6.946	Diferencias significativas de la combinación benazepril más amlodipina	La combinación IECA más amlodipina fue superior en reducir eventos CV, comparada con la combinación de IECA más HCT
4	SCAST (RCT)	Puntos finales vasculares complejos y resultados funcionales	Ictus agudo e hipertensión	Candesartan vs. Placebo	2.029	No mostró beneficios en la etapa aguda	Posible efecto perjudicial en resultados funcionales a 6 meses de seguimiento
5	COSSACS (RCT)	Eficacia y seguridad de continuar o interrumpir los fármacos antihipertensivos en ictus reciente	Ictus reciente y tratamiento antihipertensivo previo	Continuación vs. Interrupción	763	No diferencias significativas en eventos adversos serios, mortalidad a los 6 meses ni eventos CV mayores.	Continuar antihipertensivos luego de ictus agudo no muestra evidencia de daño. Finalización anticipada por falta de financiación.
6	ROADMAP (RCT)	ARA II en el retraso de aparición de microalbuminuria	DBT de tipo 2 y con normalalbuminuria	Olmesartan vs. placebo	4.447	Olmesartan se asoció con un retraso en la aparición de albuminuria	Mayor índice de eventos CV fatales con olmesartan en pacientes con enf. coronaria
7	Meta-análisis	¿ARA II y aumento de eventos CV?	37 RCT con > 100 pacientes y > 1 año seguimiento	ARA II vs controles (placebo o tto. activo)	147.020	ARA II no aumento de riesgo de IAM, muerte global, muerte CV, ni angina de pecho	ARA II reducción en riesgo de ictus, insuficiencia cardíaca y nuevos casos de diabetes
8	AASK (RCT)	Tratamiento intensivo de la PA y progresión de IRC	Hipertensos de raza negra, con IRC	Objetivo PAM 92 mm Hg (intensivo) vs. PAM 102-107 mm Hg (tradicional)	1.094	No diferencias en progresión de IRC y puntos finales primarios con tratamiento intensivo	Beneficio potencial en pacientes con proteinuria/creatininuria 0.22 basal
9	ACCORD BP (RCT)	Tratamiento intensivo de la PA y reducción de eventos CV mayores	Hipertensos con DBT de tipo 2 y alto riesgo de eventos CV	Objetivo PAS <120 mm Hg (intensivo) vs. PAS <140 mm Hg (estándar)	4.733	No evidencias de que control intensivo de la PA disminuya la aparición de eventos CV	Si beneficios en reducción de ictus total e ictus no fatal, pero más eventos adversos serios con tratamiento intensivo de la PA

10	RCT	Evaluar seguridad y eficacia de distintas combinaciones de fármacos	Hipertensos	Combinaciones múltiples con benidipina (ACC), ACC + BB; ACC + HCT; ACC + ARA II	3.501	Las tres ramas seguras y bien toleradas. Efectividad similar para la prevención de eventos CV y para lograr objetivos de PA	ACC + HCT redujo ictus fatal y no fatal. ACC + ARA II redujo nuevos casos de DBT comparada con la asociación con BB
11	Subestudio de HIJ-Create (RCT)	¿Efectividad de la combinación amlodipina/candesartan sobre eventos CV mayores?	Hipertensos con enfermedad coronaria	Amlodipina más candesartan vs. tratamiento con amlodipina sin candesartan	388	La combinación amlodipina más candesartan demostró un efecto más favorable en reducir los eventos CV	39% reducción de eventos CV mayores 52% reducción de angina inestable con internación
12	ORIENT RCT	Efectos protectores renales y cardiovasculares de olmesartan	DBT de tipo 2 con nefropatía establecida	Adición de olmesartan o placebo al tto. basal (73,5% IECA)	577	No beneficio de resultado compuesto primario (duplicación creatinemia, IRC terminal y muerte)	Olmesartan bien tolerado, más frecuente hipotensión
13	JATOS RCT	Efectos sobre eventos CV del síndrome metabólico (SM) y del control intensivo de la PA	Hipertensos adultos mayores (65-85 años)	PAS < 140 mm Hg (intensivo) vs. PAS 140-159 mm Hg (estándar)	2.865	SM factor de riesgo para eventos CV en pacientes <75 años, pero no en >75 años. Control intensivo de la PA reduce eventos CV en SM <75 años pero no en SM >75 años	Por encima de cierta edad el efecto del SM y del control estricto de la PA sobre eventos CV puede ser escaso
14	Análisis subgrupo ADVANCE (RCT)	Reducción de eventos CV (compuesto de enf. microvascular y macrovascular)	Adultos mayores diabéticos	Indapamida más perindopril vs. placebo	11.140	Reducción de riesgo de eventos clínicos mayores en 75 años con DBT de tipo 2	Tto. activo por 5 años previene un resultado primario cada 21 pacientes tratados
15	Análisis subgrupo ADVANCE (RCT)	Reducción de resultados renales, CV y muerte en DBT tipo 2 con IRC	DBT tipo 2 con función renal conocida	Indapamida + perindopril vs placebo	10.640	Intervención significativa en todos los estadios de IRC	Beneficios más marcados en estadios avanzados de IRC
16	Análisis post-hoc RENAAL (RCT)	Beneficios a largo plazo de pacientes con caída aguda inicial del filtrado glomerular (FG) al comienzo del tto. con losartan	DBT tipo 2 con nefropatía	Losartan vs. placebo	1.513	Caída inicial del FG se relaciona con menor declinación de la función renal a largo plazo	
17	Análisis subgrupo FEVER (RCT)	Resultados CV de tratamiento antihipertensivo más intensivo	Análisis de distintos subgrupos de pacientes hipertensos	HCT más felodipina (PAS promedio de 138 mm Hg, intensivo) vs. HCT más placebo (PAS promedio de 142 mm Hg, menos intensivo)	9.711	Reducción significativa de eventos CV con tto. más intenso en HTA no complicada, en elevaciones moderadas de PA y en ancianos	Fuerte apoyo a las recomendaciones de las guías de lograr objetivo de PAS < 140 mm Hg en distintos subgrupos de pacientes hipertensos

ARA II: antagonistas de receptor de angiotensina 2; CV: cardiovascular; DBT: diabetes mellitus; DOB: daño órgano blanco; FG: filtrado glomerular; HCT: hidrocortizida; HTA: hipertensión arterial; IAM: infarto agudo de miocardio; IECA: inhibidores de enzima convertidora de angiotensina; IRC: insuficiencia renal crónica; MAPA: monitoreo ambulatorio de presión arterial; PA: presión arterial media; PAS: presión arterial sistólica; RCT: randomizado controlado trial; SM: síndrome metabólico; SRAA: sistema renina-angiotensina-aldosterona.

ciego), 515 pacientes que recibieron enalapril al tratamiento con nitrendipina con 559 pacientes que combinaron placebo con nitrendipina. La combinación con enalapril provocó un descenso de la PAS de 9,5 mm Hg mayor que al placebo, y una reducción de eventos cardiovasculares del 51% ( $P < 0.0035$ ), de insuficiencia cardíaca del 66% ( $p < 0.032$ ), y una tendencia de reducción de ataques cerebrovasculares (-51%;  $p < 0.066$ ) y eventos cardíacos (-44%;  $p < 0.075$ ) que no alcanzaron significación estadística. En el seguimiento global la terapia combinada comparada con la monoterapia con nitrendipina se asoció a una reducción de la mortalidad del 32% ( $p < 0.023$ ).

Se debate mucho acerca del objetivo de PA, y si el descenso buscado es el mismo para todos los pacientes. Se realizó un análisis por subgrupos del estudio *FEVER (Felodipine Event Reduction)*<sup>17</sup>, trabajo doble ciego, randomizado, sobre 9.711 pacientes chinos en quienes se observó una reducción significativa de resultados CV con tratamiento más intensivo (bajas dosis de HCT más bajas dosis de felodipina) alcanzando PAS promedio de 138 mm Hg, comparado con tratamiento menos intensivo (bajas dosis de HCT más placebo) alcanzando PAS promedio de 142 mm Hg. En el análisis de subgrupo según características basales se observó disminución significativa de ictus en hipertensos no complicados (-39%,  $P=0.002$ ), en hipertensos con PAS basal  $< 153$  mm Hg (-29%,  $P=0.03$ ) y en pacientes ancianos (-44%,  $P < 0.001$ ), que recibieron tratamiento intensivo. También, se observaron reducciones significativas en todos los eventos CV y muerte (entre -29 y -47%,  $P=0.02$  a  $< 0.001$ ). Este análisis provee fuerte apoyo a las recomendaciones de las guías de lograr objetivo de PAS  $< 140$  mm Hg en pacientes hipertensos no complicados, aquellos con elevaciones moderadas de la PA y en pacientes hipertensos ancianos.

## Bibliografía sugerida

- Anderson, C.; Teo, K. y col. Renin-angiotensin system blockade and cognitive function in patients at high risk of cardiovascular disease: analysis of data from the ONTARGET and TRANSCEND studies. *Lancet Neurol* 2011; 10 (1): 43-53.
- Jamerson, K.A.; Devereux, R. y col. Efficacy and duration of benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide on 24-hour ambulatory systolic blood pressure control. *Hypertension* 2011; 57 (2): 174-9.
- Weber, M.A.; Bakris, G.L. y col. ACCOMPLISH Investigators. Cardiovascular events during differing hypertension therapies in patients with diabetes. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56 (1): 77-85.
- Sandset, E.C.; Bath, P.M. y col. The angiotensin-receptor blocker candesartan for treatment of acute stroke (SCAST): a randomised, placebo-controlled, double-blind trial. *Lancet* 2011 26; 377: 741-50.
- Robinson, T.G.; Potter, J.F. y col. Effects of antihypertensive treatment after acute stroke in the Continue or Stop Post-Stroke Antihypertensives Collaborative Study (COSSACS): a prospective, randomised, open, blinded-endpoint trial. *Lancet Neurol* 2010; 9 (8): 767-75.
- Haller, H.; Ito, S. y col. ROADMAP Trial Investigators. Olmesartan for the delay or prevention of microalbuminuria in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2011; 10 (364): 907-17.
- Bangalore, S.; Kumar, S.; Wetterslev, J. y Messerli, F.H. Angiotensin receptor blockers and risk of myocardial infarction: meta-analyses and trial sequential analyses of 147 020 patients from randomised trials. *BMJ* 2011; 26; 342:d2234.
- Appel, L.J., Wright, J.T. Jr. y col; AASK Collaborative Research Group. Intensive blood-pressure control in hypertensive chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2010; 363 (10): 918-29.
- Cushman, W.C., Evans, G.W. y col; ACCORD Study Group. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010; 362 (17): 1575-85.
- Matsuzaki, M., Ogihara, T. y col; Combination Therapy of Hypertension to Prevent Cardiovascular Events Trial Group. Prevention of cardiovascular events with calcium channel blocker-based combination therapies in patients with hypertension: a randomized controlled trial. *J Hypertens* 2011; 29 (8): 1649-59.
- Yamaguchi, J., Hagiwara, N. y col; HIJ-CREATE Investigators. Effect of amlodipine + candesartan on cardiovascular events in hypertensive patients with coronary artery disease (from The Heart Institute of Japan Candesartan Randomized Trial for Evaluation in Coronary Artery Disease [HIJ-CREATE] Study). *Am J Cardiol* 2010; 106 (6): 819-24.
- Imai, E.; Chan, J.C. y col; ORIENT study investigators. Effects of olmesartan on renal and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes with overt nephropathy: a multicentre, randomised, placebo-controlled study. *Diabetologia* 2011; 54 (12): 2978-86.
- Kawano, Y.; Ogihara, T. y col. Association of blood pressure control and metabolic syndrome with cardiovascular risk in elderly Japanese: JATOS study. *Am J Hypertens* 2011; 24 (11): 1250-6.
- Ninomiya, T.; Zoungas, S. y col; ADVANCE Collaborative Group. Efficacy and safety of routine blood pressure lowering in older patients with diabetes: results from the ADVANCE trial. *J Hypertens* 2010; 28 (6): 1141-9.
- Heerspink, H.J.; Ninomiya, T. y col; ADVANCE Collaborative Group. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease. *Eur Heart J* 2010; 31 (23): 2888-96.
- Holtkamp, F.A.; de Zeeuw, D. y col. An acute fall in estimated glomerular filtration rate during treatment with losartan predicts a slower decrease in long-term renal function. *Kidney Int* 2011; 80 (3): 282-7.
- Zhang, Y.; Zhang, X.; Liu, L. y Zanchetti, A. FEVER Study Group. Is a systolic blood pressure target  $< 140$  mmHg indicated in all hypertensives? Subgroup analyses of findings from the randomized FEVER trial. *Eur Heart J* 2011; 32(12): 1500-8.