

## COMENTARIOS ESTUDIO HOPE-3 Y REVISIÓN HTA LANCET

### **Dra. Verónica Escudero Quesada.**

Médica Adjunta. Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Dr. Peset Aleixandre. Valencia.

### **Dr. Vicente Giner Galvañ.**

Unidad de HTA y Riesgo Cardiometabólico. Servicio de Medicina Interna. Hospital Mare de Déu dels Liris. Alcoy. Alicante.

Recientemente han sido publicados los resultados del estudio HOPE-3 (Heart Outcomes Prevention Evaluation) en *New England Journal of Medicine*, acerca del tratamiento con estatinas y antihipertensivos en pacientes con riesgo cardiovascular (RCV) estimado intermedio (riesgo anual de evento cardiovascular mayor en torno al 1%, < 5%).

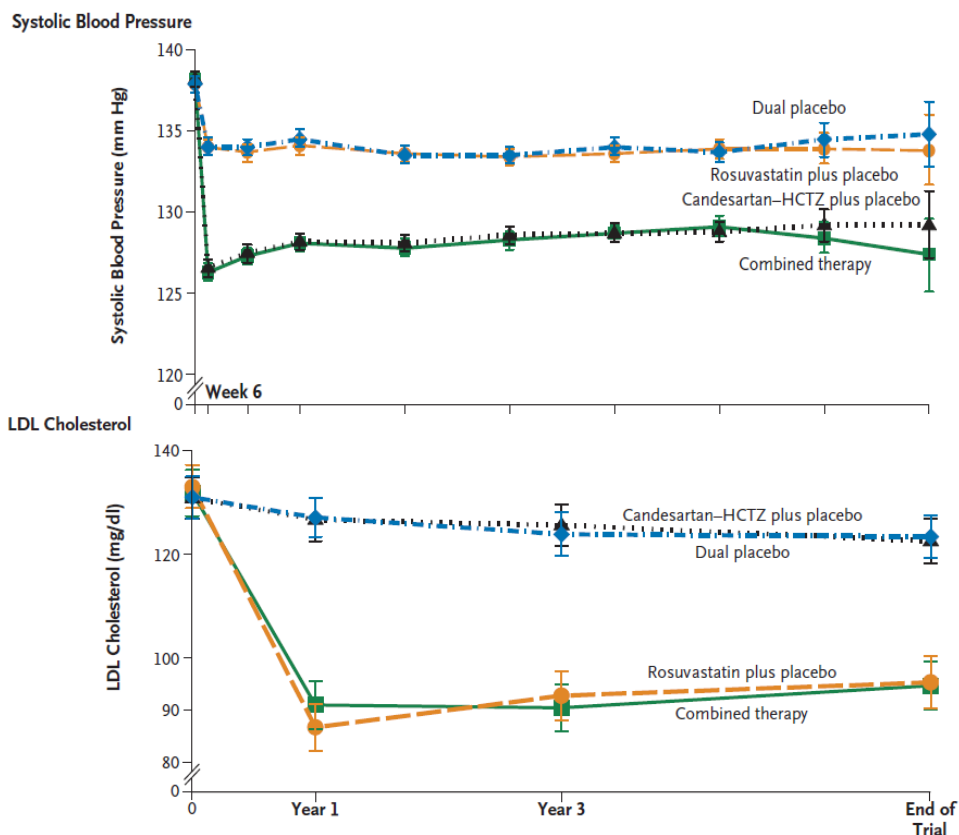
Las enfermedades cardiovasculares son responsables de un elevado porcentaje de la mortalidad mundial, siendo la dislipemia y la hipertensión arterial (HTA) los factores de RCV implicados más importantes. Sin embargo, la mayoría de los eventos acontecen en personas con un riesgo cardiovascular intermedio. Esto unido a que la mayoría de ensayos clínicos y la evidencia existente en cuanto a los beneficios del tratamiento de la hipertensión arterial y de la dislipemia se basa en poblaciones con un alto riesgo vascular, elevados niveles de LDL o antecedentes de enfermedad cardiovascular previa, hacen necesario el estudio sobre la prevención primaria en la población diana que más va a sufrir estos eventos. Éste es el punto de partida para el ensayo HOPE-3.

El estudio HOPE-3 es un ensayo clínico multicéntrico, randomizado doble ciego, grupo control con placebo, con diseño factorial 2x2. Evaluó el descenso de colesterol con rosuvastatina 10 mg al día, el descenso de presión arterial (PA) con candesartán 16 mg al día más hidroclorotiazida 12,5 mg al día, y la combinación de ambas intervenciones en la prevención de eventos cardiovasculares. El objetivo primario estaba subdividido en dos: por un lado el compuesto por muerte de causa cardiovascular, infarto de miocardio no fatal y accidente cerebrovascular no fatal, y por otro lado, la adición al anterior del

desarrollo de insuficiencia cardiaca, parada cardiaca recuperada o necesidad de revascularización. El seguimiento medio fue de 5,6 años. Incluyó a 12.705 pacientes de varias etnias, categorizados como de riesgo cardiovascular intermedio en base a sus factores de RCV, sin enfermedad cardiovascular previa. La edad media fue de 65,7 años. El 37,9% de los pacientes tenía historia de HTA, y un 21,9% llevaba tratamiento con antihipertensivos. El estudio no exigía unos niveles determinados de colesterol o PA para entrar, aunque los pacientes con historia de HTA debían tener un adecuado control. Así, la media de PA basal fue de 138,1/81,9 mmHg. Los niveles basales medios de colesterol LDL fueron de 127,8 mg/dl. No se exigieron niveles objetivos durante del estudio ni para las cifras de PA ni de colesterol LDL.

En el diseño factorial 2x2 las opciones de tratamiento fueron las siguientes:

1. Pacientes asignados a tratamiento con candesartán 16 mg/hidroclorotiazida 12,5 mg versus placebo.
2. Pacientes asignados a tratamiento con rosuvastatina 10 mg versus placebo.
3. Pacientes asignados a rosuvastatina 10 mg más candesartán 16 mg/hidroclorotiazida 12,5 mg versus dos placebos.



En la primera opción de tratamiento no se mostraron diferencias significativas en ninguno de los componentes del objetivo primario entre los que recibieron el tratamiento antihipertensivo versus el placebo. Cabe destacar que el descenso de cifras de PA fue sólo de 6,0/3,0 mmHg mayor en el grupo de tratamiento activo frente al grupo placebo. En el grupo de tratamiento activo hubo más episodios de mareo e hipotensión sintomática, pero no de síncope, disfunción renal o alteraciones en los niveles de potasio. En este brazo además se analizaron los resultados por subgrupos de PA basal al inicio del estudio (terciles), de tal forma que el subgrupo en el tercil superior de PA basal (> 143,5 mmHg) que recibió tratamiento activo sí mostró unas tasas más bajas estadísticamente significativas en ambos componentes del objetivo primario comparado con placebo, sin observarse diferencias en los otros terciles.

En la segunda opción de tratamiento, el grupo asignado a tratamiento con estatina tuvo una menor tasa de aparición en ambos componentes del objetivo primario (24% y 25% de reducción del riesgo respectivamente) estadísticamente significativa en comparación con el grupo placebo. Los niveles de LDL colesterol conseguidos a lo largo del estudio fueron un 26,5% más bajos en el grupo de tratamiento activo frente a placebo. Además en el grupo de tratamiento activo no se objetivó una mayor aparición de diabetes o cáncer, aunque sí un mayor porcentaje estadísticamente significativo en la cirugía de cataratas y mialgias, no en rabdomiolisis, que no ocasionó diferencias en la interrupción del tratamiento.

En la tercera opción de tratamiento, el grupo de tratamiento activo con estatina y antihipertensivo tuvo una menor tasa de aparición en ambos componentes del objetivo primario (29% y 28% de reducción del riesgo respectivamente) estadísticamente significativa en comparación con el grupo con doble placebo. De forma similar al primer brazo del estudio, el descenso de cifras de PA fue solo de 6,2/3,2 mmHg mayor en el grupo de tratamiento activo frente al grupo con doble placebo.

Este estudio muestra los beneficios del tratamiento con una dosis media de una estatina potente sobre el riesgo cardiovascular en población con riesgo cardiovascular estimado intermedio en base a la evaluación de sus factores de riesgo, sin necesidad de evaluar los niveles iniciales de LDL ni los alcanzados con dicho tratamiento. Este beneficio no se muestra con el tratamiento con dosis medias de una combinación de antihipertensivos (en este caso candesartán e hidroclorotiazida) en esta misma población.

### **COMENTARIO:**

El estudio HOPE-3 intenta aportar luz en los beneficios de tratar a una población sin enfermedad cardiovascular previa y con un riesgo estimado intermedio, población muy prevalente en las consultas de primaria y que con más frecuencia sufrirá un evento cardiovascular, en base a unas herramientas fáciles de usar en consulta como es la evaluación de los factores de riesgo cardiovascular. La prevención primaria debería ser una de las principales preocupaciones en nuestra práctica diaria, de tal forma que los resultados de este estudio van a favor de una estrategia con estatinas en este tipo de población, tras una evaluación simple de su RCV, muy en la línea del esquema propuesto por las guías de dislipemia estadounidenses basado en el riesgo del paciente y no en objetivos de LDL. No se muestra lo mismo para un tratamiento antihipertensivo estándar en este tipo de población, con relativo buen control de la PA inicial, recalcando que las diferencias en las PA alcanzadas en el grupo de tratamiento activo en comparación con el placebo fueron pequeñas, aunque si ya nos fijamos en aquellos pacientes con HTA grado 1 basal (en este estudio PA sistólica > 143,5 mmHg) sí podrían beneficiarse de esta estrategia. En este último caso, de todas formas, en la práctica clínica diaria al detectar una HTA grado 1 en un paciente con riesgo moderado, con las guías actuales, el inicio de un tratamiento hipertensivo va a estar asegurado, no estando tan claro para el inicio de estatinas sin necesidad de ver un análisis. Por tanto, los resultados de este estudio podrían animarnos a hacerlo.

Desde un punto de vista quizá más aplicable a la asistencia clínica, cuando se detecta una situación de riesgo cardiovascular intermedio en base a factores

de riesgo estamos obligados a comprobar si realmente el riesgo de ese paciente es intermedio estudiando la posible existencia de lesiones orgánicas subclínicas, con herramientas tan simples como la determinación de albuminuria o la estimación del filtrado glomerular (perfectamente y probablemente de forma obligatoria realizables en cualquier ámbito, primario o especializado), hasta más avanzadas como la medición de la velocidad de la onda de pulso (cada vez más accesible) o la detección de calcificación coronaria. En el estudio HOPE-3 no se determina la existencia de daño orgánico subclínico, pues precisamente se trata de elaborar un protocolo de actuación sencillo, pero así realmente no sabemos si puede haber muchos pacientes realmente con un riesgo cardiovascular más elevado y por tanto con una toma de decisiones (incluida la elección de la estatina) más clara.

Desde un punto de vista renal, en el estudio HOPE-3 no se incluyó la valoración de la aparición de eventos renales por limitaciones en el poder estadístico, aunque en el brazo de tratamiento antihipertensivo versus placebo no hubo diferencias en cuanto a disfunción renal o alteraciones del potasio, teniendo en cuenta que las diferencias de PA alcanzadas entre ambos grupos fueron pequeñas, y así probablemente su impacto.

Los resultados respecto al brazo de tratamiento antihipertensivo contrastan con los resultados del estudio SPRINT o con la revisión y meta-análisis acerca del control de la PA publicado en diciembre 2015 en *Lancet*, en el que se muestra los beneficios del descenso de PA, con cualquier cifra de PA basal (incluida < 130 mmHg) o cualquier comorbilidad de base, teniendo en cuenta las mayores diferencias en los niveles de PA alcanzados en el estudio SPRINT entre ambos grupos, o el criterio en el meta-análisis de la reducción de riesgo por cada reducción de 10 mmHg de PA alcanzada.

En definitiva, es importante evaluar el riesgo cardiovascular de los pacientes en nuestras consultas con todas las herramientas a nuestro alcance para poder diseñar la mejor estrategia de tratamiento. Para el caso de las estatinas, a raíz del estudio HOPE-3, la decisión de iniciar un tratamiento activo puede ser

mucho más sencilla. La administración de baja dosis de estatinas a individuos con riesgo cardiovascular intermedio se asocia a una reducción significativa de acontecimientos cardiovasculares. Estas sencillas estrategias pueden mejorar el pronóstico de los pacientes con riesgo cardiovascular intermedio, frecuentemente infratratados por considerar que las actuaciones son poco efectivas.