

Menos “HOPE” para la prevención con antihipertensivos

Dr. Fernando Martínez García.

Unidad de HTA. Servicio de Medicina Interna. Hospital Clínico de Valencia.

Dr. Vicente Giner Galvañ.

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

Después de haber leído con detenimiento el estudio HOPE-3¹⁻³, la verdad es que uno se siente un poco decepcionado con los resultados obtenidos con el tratamiento antihipertensivo con candesartán 16 mg más hidroclorotiazida 12,5 mg, ya que, a diferencia del brazo de la rosuvastatina, el tratamiento antihipertensivo combinado no demostró diferencias significativas frente al placebo para ninguno de los objetivos primarios combinados predefinidos, que incluían muerte de causa cardiovascular, infarto agudo de miocardio o accidente cerebrovascular no mortales y añadiendo o no también otros como la parada cardíaca resucitada, la insuficiencia cardíaca o la terapia de revascularización.

La aproximación del estudio es interesante y novedosa, basada en el concepto de la “polypill”, que podría ser empleada de forma masiva, especialmente en aquellos países con menos recursos económicos y sistemas sanitarios menos desarrollados, independientemente de los niveles de presión arterial y de lípidos, de cara a disminuir la pandemia de la enfermedad cardiovascular. El estudio incluyó a más de 12.000 pacientes con un diseño factorial 2x2, aleatorizados a recibir candesartán/hidroclorotiazida (16/12,5mg) o placebo, y dentro de cada grupo, rosuvastatina 10 mg o placebo⁴. Se esperaba obtener un beneficio en cuanto a la disminución de eventos cardiovasculares y ver si como las dos aproximaciones son independientes, la combinación de tratamientos tuviera un efecto aditivo. Dado el gran volumen de pacientes que engloba la población diana, esta sencilla estrategia podría resultar en un marcado descenso en la carga de enfermedades cardiovasculares.

Una de las posibles causas que podrían justificar la falta de beneficio del tratamiento antihipertensivo, es que las diferencias de presión arterial entre el

grupo de tratamiento y el placebo fueron menores de las esperadas según estudios previos⁵⁻⁷, de sólo 6 mmHg para la PAS. En este sentido, la inclusión de un 38% de pacientes hipertensos en el grupo placebo (22% de ellos tratados con fármacos antihipertensivos distintos de los empleados en el estudio) podría haber disminuido las posibilidades de encontrar diferencias significativas, por lo que sería interesante ver las diferencias después de excluir los pacientes hipertensos. Es posible que en pacientes con unos niveles de PA en categoría normal-alta y riesgo intermedio-bajo, se necesiten mayores descensos de PA para obtener beneficios, sin embargo esto no está demostrado. También es probable que el estudio de comparación del tratamiento antihipertensivo vs placebo, no tuviera suficiente poder estadístico para detectar diferencias si el tamaño del efecto no es demasiado grande, especialmente para la comparación entre candesartán/hidroclorotiazida más placebo vs doble placebo. En el estudio de comparación del tratamiento antihipertensivo con placebo, hay que considerar que la mitad de pacientes en cada grupo llevaba rosuvastatina 10 mg, con lo que los efectos beneficiosos de la estatina podrían también haber atenuado las diferencias entre ambos grupos. Otra de las posibles explicaciones, hace referencia a las dosis de fármacos empleados y cuáles hubieran sido los resultados si por ejemplo se hubieran utilizado 32 mg de candesartán en lugar de 16 mg, lo que podría haber aumentado la magnitud de las diferencias observadas en la presión arterial entre el grupo de tratamiento y el placebo. La media de presión arterial sistólica clínica al inicio del estudio tanto en el grupo de tratamiento como en el placebo, eran alrededor de 138 mmHg, cifras que se engloban dentro de la categoría normal-alta de la ESH⁸. Estudios observacionales parecen demostrar una relación lineal entre la reducción de PA y el riesgo de enfermedad coronaria o accidente cerebrovascular, al menos hasta unos niveles de 115/75 mmHg^{9,10}, si bien no hay evidencia clara del beneficio del tratamiento farmacológico en pacientes con cifras de PAS<140 mmHg^{8,11,12}. En el estudio HOPE-3, cuando se analizan los resultados según los tertiles de PA, en el grupo con PA≥143,5 mmHg, que se correspondería con aquellos pacientes en categoría de HTA grado 1 de la ESH⁸, sí que se observó un beneficio significativo en cuanto a eventos cardiovasculares mayores, que

curiosamente no parecen relacionadas con el descenso de PA, ya que fue similar entre los distintos grupos.

Estos hallazgos confirman el resultado de previos meta-análisis, de que a mayor riesgo cardiovascular, mayor beneficio esperado del tratamiento¹³. Aunque los autores del HOPE-3, discuten que sus hallazgos apoyan la existencia de una curva J para el tratamiento antihipertensivo, debido al progresivo aumento del riesgo desde el tercer tercil al primer tercil, se hubiera necesitado probablemente mayor tamaño muestral en cada subgrupo para encontrar significación estadística. Como la curva J se ha visto sobre todo para el caso de la relación entre la PAD y el riesgo coronario^{14,15}, debido a que la perfusión coronaria depende de la PAD, es interesante que en el HOPE-3 la misma tendencia observada para los tertiles de PAS, no se observe para los tertiles de PAD, si bien este análisis no estaba incluido en uno de los tres subgrupos pre-definidos, sino como análisis adicional. En este caso el límite superior del tercil inferior de PAD, en el que se podría esperar un perjuicio del tratamiento antihipertensivo estaba en 78 mmHg. Otro hallazgo interesante del estudio y que podría justificar la falta de beneficio del tratamiento antihipertensivo es la progresiva separación de las curvas de Kaplan-Meier a lo largo del tiempo especialmente para accidente cerebrovascular y en menor medida para infarto agudo de miocardio. En este sentido es posible que los beneficios del tratamiento antihipertensivo aumenten con el tiempo, especialmente para el caso de la protección frente al ictus.

Otro de los principales fundamentos del HOPE-3, que el tratamiento combinado con antihipertensivos más estatinas, tuviera un efecto adicional o multiplicativo en cuanto a la disminución del riesgo cardiovascular tampoco se confirma, no encontrándose una interacción significativa entre el tratamientos antihipertensivo y con estatinas. Solamente en un análisis no pre-especificado, de comparación del tercer tercil de PA con los dos tertiles inferiores, se obtuvo un mayor beneficio con el tratamiento combinado, pero no se encontró una interacción significativa entre los dos tratamientos.

A la vista de los resultados del HOPE-3, la hipótesis de tratar a todos los pacientes de riesgo intermedio [en base a la edad (mayor de 55 o 65 años para hombres o mujeres, respectivamente) y a la presencia de algún factor de riesgo cardiovascular adicional] con fármacos antihipertensivos a dosis bajas, independientemente de los niveles de PA, no se sostiene. Serían necesarios estudios con un nivel de seguimiento más largo y excluyendo pacientes con tratamiento antihipertensivo previo, para valorar la utilidad potencial de esta intervención en pacientes con PA normal o normal-alta. Sin embargo este estudio apoya el tratamiento antihipertensivo y con estatinas en prevención primaria, independientemente de los niveles de lípidos, en pacientes varones mayores de 55 o mujeres mayores de 60-65 años y con HTA de grado 1. Esto tiene relevancia para la práctica clínica habitual ya que simplifica la actitud terapéutica siendo los pacientes tratados o no con estatinas en función del riesgo, como recomiendan las guías de la AHA/ACC¹⁶, y no en función de los niveles de LDL. Esta estrategia de tratamiento según el nivel de riesgo, por el contrario, tiene el inconveniente de no definir adecuadamente el nivel de riesgo global para distintas poblaciones, lo que puede ser calculado para una población americana multirracial puede no serlo para una población centroeuropea o mediterránea. En contra, para la hipertensión seguimos necesitando las cifras de PA para decidir si empezar o no el tratamiento antihipertensivo y guiar la intensidad del mismo, siendo el objetivo de control según el riesgo un tema en continua controversia.

BIBLIOGRAFÍA

1. Lonn EM, Bosch J, López-Jaramillo P, et al. Blood-Pressure Lowering in Intermediate-Risk Persons without Cardiovascular Disease. *N Engl J Med* 2016;
2. Yusuf S, Bosch J, Dagenais G, et al. Cholesterol Lowering in Intermediate-Risk Persons without Cardiovascular Disease. *N Engl J Med* 2016;
3. Yusuf S, Lonn E, Pais P, et al. Blood-Pressure and Cholesterol Lowering in Persons without Cardiovascular Disease. *N Engl J Med* 2016;
4. Lonn E, Bosch J, Pogue J, et al. Novel Approaches in Primary Cardiovascular Disease Prevention: The HOPE-3 Trial Rationale, Design, and Participants' Baseline Characteristics. *Can J Cardiol* 2016;32(3):311–8.
5. Reif M, White WB, Fagan TC, et al. Effects of candesartan cilexetil in patients with systemic hypertension. Candesartan Cilexetil Study Investigators. *Am J Cardiol* 1998;82(8):961–5.
6. Bakris G, Gradman A, Reif M, et al. Antihypertensive efficacy of candesartan in comparison to losartan: the CLAIM study. *J Clin Hypertens Greenwich Conn* 2001;3(1):16–21.
7. Julius S, Nesbitt SD, Egan BM, et al. Feasibility of treating prehypertension with an angiotensin-receptor blocker. *N Engl J Med* 2006;354(16):1685–97.
8. ESH/ESC Task Force for the Management of Arterial Hypertension. 2013 Practice guidelines for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and the European Society of Cardiology (ESC): ESH/ESC Task Force for the Management of Arterial Hypertension. *J Hypertens* 2013;31(10):1925–38.
9. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R, Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet Lond Engl* 2002;360(9349):1903–13.
10. Turnbull F, Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major

- cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomised trials. *Lancet LondEngl* 2003;362(9395):1527–35.
11. Weber MA, Schiffrin EL, White WB, et al. Clinical practice guidelines for the management of hypertension in the community a statement by the American Society of Hypertension and the International Society of Hypertension. *J Hypertens* 2014;32(1):3–15.
 12. James PA, Oparil S, Carter BL, et al. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA* 2014;311(5):507–20.
 13. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension: 3. Effects in patients at different levels of cardiovascular risk--overview and meta-analyses of randomized trials. *J Hypertens* 2014;32(12):2305–14.
 14. Farnett L, Mulrow CD, Linn WD, Lucey CR, Tuley MR. The J-curve phenomenon and the treatment of hypertension. Is there a point beyond which pressure reduction is dangerous? *JAMA* 1991;265(4):489–95.
 15. Messerli FH, Mancia G, Conti CR, et al. Dogma disputed: can aggressively lowering blood pressure in hypertensive patients with coronary artery disease be dangerous? *Ann Intern Med* 2006;144(12):884–93.
 16. Stone NJ, Robinson J, Lichtenstein AH, et al. 2013 ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2013;