

ARTÍCULO ESPECIAL

Comentarios al estudio: Intervención para reducción de eventos finales en hipertensión con Losartan. Estudio Life

Autores: Björn Dahlöf, Richard Devereux, Sverre E Kjeldsem, Stevo Julius, Gareth Beevers, Ulf de Faire, et al. Losartan intervention For Endpoint reduction in hypertension.

Comentarios: Martín Rioboó E¹, García Criado E¹, Fonseca del Pozo FJ².

¹ Grupo de HTA de SAMFYC, ² Colaborador del grupo de HTA de SAMFYC.

Objetivo. Determinar si Losartan es superior a Atenolol en relación a un combinado de morbimortalidad cardiovascular, en pacientes hipertensos de alto riesgo cardiovascular.

Diseño. Ensayo de grupos paralelos, aleatorizado, doble ciego, con doble enmascaramiento y análisis por intención de tratar.. 5 años de duración.

Emplazamiento. 945 centros en Dinamarca (1391), Finlandia (1485), Islandia (133), Noruega (1415), Suecia, (2245), Reino Unido (817) y Estados Unidos (1707).

Población de estudio: Un total de 9222 participantes que fueron asignados a los grupos de tratamiento. Se disponen datos de 9193 pacientes para análisis finales. 56% de mujeres. Pacientes de 55-80 años con hipertensión (definida por cifras superiores a 160/95) tratada o no tratada y con signos electrocardiográficos de HVI. Se excluyeron aquellos pacientes con hipertensión arterial secundaria, IAM o ICTUS previo en los 6 meses anteriores, angina inestable en tto con antagonistas del calcio o betabloqueantes, e insuficiencia cardiaca o con fracción de eyección inferior al 40%

Intervención: Tratamiento antihipertensivo basado en 50 mg de atenolol o losartan una vez al día. Si no se alcanzaba la presión arterial objetivo (140/90 de forma opcional y 160/95 de forma obligada), se iba añadiendo hidrocloreotiazida (HCTZ) 12.5 mg, incremento de dosis a 100 de losartan o atenolol, o de HCTZ a 25 mg/d en cada visita (meses 2, 4 y 6), y posteriormente con el uso de otros fármacos antihipertensivos con exclusión de IECA, ARA 2 y betabloqueantes, con objetivo de presión de 140/90.

Medición del resultado: El resultado principal fue la combinación de episodios cardiovasculares primarios (muerte de origen cardiovascular, infarto de miocardio o ictus). Los resultados secundarios fueron mortalidad total, ingreso hospitalario por angina de pecho o insuficiencia cardiaca, revascularización, paro cardiaco reanimado y diabetes de nueva aparición.

Resultados principales: Se observó una reducción del riesgo relativo ajustado del 13% (RRR 0.87, IC 0.77-0.98), con una p significativa igual a 0.021, para la combinación de eventos cardiovasculares primarios. La RRR no ajustada (sin tener en cuenta la posible relación de variables dependientes como HVI o puntuación de riesgo de Framingham) fue del 14.6% (RR 0.85, IC 0.76-0.96).

Por separado tanto la mortalidad cardiovascular como los ictus presentaron beneficios a favor de losartan medidos por RRR de 11.4% p=0.206, y 24.9% p=0.010, respectivamente. La aparición de IAM no mostró diferencias estadísticamente significativas. Respecto a los objetivos secundarios no hubo diferencias significativas entre ambos fármacos excepto para la diabetes de nueva aparición, en la que se observó una reducción del riesgo relativo del 25% a favor de losartán, (RRR 0.75, IC 0.63-0.88) con una p significativa igual a 0.001.

Conclusión: El Losartán reduce frente a atenolol un criterio de valoración combinado de morbimortalidad cardiovascular en pacientes hipertensos con HVI independientemente del descenso tensional conseguido.

Comentarios

Este estudio demuestra por primera vez una superioridad de un fármaco frente a otra situación que no sea placebo, respecto a un objetivo primario de morbimortalidad cardiovascular combinada.

Es destacable el gran número de pacientes que se consiguieron aleatorizar con el principal criterio de inclusión

Correspondencia: Enrique Martín Rioboó. C/ Antonio Barroso Castillo, 10, 4-1. 14006. Córdoba. Correo electrónico: emartinrioboo@supercable.es.

Teléfono: 957 402 226.

Medicina de Familia (And) 2002; 4: 274-276

que fue la HVI medida por ECG. Hasta la fecha no existían más que pequeños estudios de pacientes con HVI, donde se hubiese demostrado que el tratamiento de la misma y su reversión, consiguiesen resultados positivos medidos como morbimortalidad cardiovascular.

La aleatorización de los pacientes fue correcta en ambos brazos no encontrándose diferencias apreciables en las variables medidas.

La medida de la HVI fue con criterios del producto de Cornell por la duración del QRS y por criterios de Sokolow. Aunque la sensibilidad que se alcanza para la medición de la masa ventricular izquierda con criterios electrocardiográficos no es la mejor si la comparamos con el ecocardiograma, tiene la ventaja de que se adapta a las disponibilidades de la Atención Primaria. Aún así, la capacidad que alcanzan estos criterios para detectar la HVI es de una sensibilidad del 50% y una especificidad del 95%. Se estimó en el estudio, y luego se pudo comprobar al finalizar el mismo, que al menos un 70% de los pacientes que cumplieran estos criterios tendrían una HVI anatómica. Hay que anotar igualmente la dificultad que existe hoy día para calcular el producto de Cornell en las consultas de Atención Primaria, que precisaría de sistemas informatizados de electrocardiografía, por lo que parecería más prudente, a pesar de alcanzar una sensibilidad ligeramente inferior, seguir calculando en nuestra consultas la HVI mediante el Índice de Sokolow-Lyon.

En los estudios realizados previamente comparando fármacos, en ninguno de ellos se pudo obtener una diferencia significativa más allá del descenso de la presión arterial^{1,2}

Aunque pueda parecer pequeña la reducción del riesgo relativo (13%), hay que tener en cuenta que esta reducción es añadida a la teórica reducción de episodios cardiovasculares conseguida por los betabloqueantes en otros estudios, que oscilaron entre un 15-45%. Así en otro ensayo en el que se compararon un diurético con tres betabloqueantes y un placebo se produjo una disminución del 40% en el grupo de los betabloqueantes respecto a la valoración de morbimortalidad combinadas, y aunque de forma estimativa este efecto podría ser sumativo a esta RRR del 13% referida³, aunque haría falta un estudio diseñado a tal fin para demostrarlo.

El NNT para el criterio de valoración principal fue de 56, algo superior al obtenido por otros estudios de tratamiento con antihipertensivos, aunque hay que tener en cuenta que en estos estudios la valoración se hizo frente a placebo.

Las cifras tensionales finales alcanzadas para losartan y atenolol fueron de 144.1 y 145.4 para la presión arterial sistólica y de 81.3 y 80.9 mmHg respectivamente para la presión arterial diastólica. Estas pequeñas diferencias, no

implicaron ningún cambio en la valoración final al realizar un ajuste respecto a las mismas.

Dado que hubo una menor masa ventricular izquierda al finalizar el estudio a favor del losartan (reducción de 290 y 124 mm para el producto de Cornell, y 4.6 versus 2.7 en Sokolow, $p < 0.0001$) se podría pensar que la diferencia en el objetivo primario se podría explicar por este cambio. Sin embargo cuando se realizó un ajuste para esta reducción, mostró solo una relación parcial (menor a un tercio) que explicase el beneficio adjudicado a losartan.

Es de destacar que la incidencia de IAM (mortales y no mortales), solo mostró una pequeña diferencia a favor de atenolol (188 casos frente a 198), que no fue estadísticamente significativa (RRR 1.07 $p = 0.491$). Ello a pesar de que como era de esperar se produjo un descenso significativo de la frecuencia cardíaca en el grupo de atenolol (-7.7) frente al losartan (-1.8) latidos por minuto ($p < 0.0001$). Si tenemos en cuenta los beneficios indiscutibles que han mostrado los betabloqueantes en los estudios de prevención secundaria en cardiopatía isquémica, podría hablarse de un resultado alentador para losartan.

Los efectos secundarios de los fármacos, tan temidos en los estudios de incremento de dosis, fueron menores, mostrando de forma global una menor incidencia en el grupo de losartan.

Respecto al desarrollo de diabetes de inicio, los resultados son congruentes con otros estudios realizados con IECA (CAPPP², HOPE⁴), y probablemente relacionados con el efecto beneficioso que la inhibición del sistema renina angiotensina produciría en el conocido síndrome metabólico, aunque al ser una variable secundaria no se pueden sacar conclusiones al respecto.

En la valoración negativa del estudio hay que tener en cuenta que se ha realizado en países exclusivamente del área anglosajona (EEUU, Reino Unido y países nórdicos). Ello habría que replantearlo con la participación de países del área mediterránea, dado el menor riesgo de acontecimientos cardiovasculares que se han sugerido, en otros estudios epidemiológicos⁵, a pesar de partir del mismo riesgo teórico, lo que podría deberse a otras variables genéticas y nutricionales no tenidas en cuenta en la presente revisión.

En otro apartado no se describen en el estudio final el tipo de fármaco con el que estaban siendo tratados con anterioridad los pacientes, (se incluyeron pacientes hipertensos tratados o no tratados) que podrían haber influido en el desarrollo y la aleatorización del mismo.

Por otro lado no se realizó una cuantificación del efecto de los otros fármacos incluidos en el estudio, diferentes a los protocolizados y que si tuvieron una incidencia de uso diferente en ambos grupos (23 y 27% para losartan y atenolol), lo que supuestamente podría haber cambiado alguno

de los resultados finales. No se observó una disminución de ácido úrico al finalizar el desarrollo en el grupo de losartán (como hubiese sido posible esperar dado el efecto uricosúrico atribuido al mismo) aunque sí que se apreció un menor aumento en este grupo frente a atenolol (19.5 vs 47.2), no realizándose ninguna valoración sobre la influencia de estos cambios en la variable principal del ensayo.

Por tanto estamos ante el primer estudio que ha demostrado una superioridad de un fármaco (losartán) frente a otro (atenolol) en el desarrollo de eventos cardiovasculares definidos como morbimortalidad combinada en pacientes de alto riesgo cardiovascular.

Es previsible un cambio en las próximas guías terapéuticas y consensos en HTA y patología cardiovascular, ante los resultados del mismo, ofreciendo probablemente la indicación del losartán como fármaco de primer orden en hipertensos con HVI.

Dado lo ajustado de la RRR podrían plantearse la realización de nuevos estudios similares al efectuado para confirmar estos hallazgos.

Bibliografía

1. Hansson L, Lindholm LH, Ekblom T, Dahlöf B, Lanke J, Schersten B. Randomised trial of old and new antihypertensive drugs in elderly patients: cardiovascular mortality and morbidity the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2 study. *Lancet* 1999; 22: 147-53.
2. Hansson L, Lindholm LH, Niskanen L, Lanke J, Heaner T, Niklason A. Effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Captopril Prevention Project (CAPPP) randomised trial. *The Lancet* 1999; 353 (9153): 611-616.
3. Dahlöf B, Lindholm LH, Hansson L, Schersten B, Ekblom J. Morbidity and mortality in the Swedish Trial in Old Patients with hypertension (STOP-Hypertension). *Lancet* 1991; 338: 1281-85.
4. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G. Effect of angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events, in high-risk patients: the Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigator. *N Engl J Med* 2000; 342: 145-53.
5. Van den Hoogen P, Feskens E, Nagelkerke N, Menotti A, Nissinen A, Kromhont D. For the Seven Countries Study Research Group. The relation between blood pressure and mortality due to coronary heart disease among men in different parts of the world. *N Engl J Med* 2000; 342: 1-8.