

Prevención cardiovascular (VI)

Prevención primaria farmacológica en hipertensión arterial y dislipemias

José R. González-Juanatey y Pilar Mazón Ramos

Servicio de Cardiología. Hospital Clínico Universitario. Santiago de Compostela. A Coruña. España.

Hipertensión arterial y dislipemia son dos de los principales determinantes del riesgo cardiovascular y renal en España. Los cambios en el estilo de vida y el tratamiento farmacológico constituyen los pilares para la reducción de dicho riesgo. Características demográficas, coexistencia de otros factores de riesgo cardiovascular y enfermedad vascular y renal asintomáticas, en definitiva los determinantes del riesgo cardiovascular general, condicionan los objetivos terapéuticos que se puede lograr y la selección de los fármacos, en particular los antihipertensivos. Aunque algunas guías de práctica clínica han excluido los bloqueadores beta de la primera línea del tratamiento de la hipertensión por su posible menor eficacia, pensamos que los cinco grandes grupos de antihipertensivos disponibles en la actualidad podrían constituir la primera alternativa terapéutica, aunque la mayoría de los pacientes precisarán terapia combinada para lograr sus objetivos de presión.

Las estatinas constituyen la base del tratamiento farmacológico de la dislipemia. Su acción principal es reducir la concentración plasmática del colesterol de las lipoproteínas de baja densidad, con lo que se ha demostrado una estrecha relación con la reducción del riesgo cardiovascular. Otras alternativas terapéuticas incluyen a los inhibidores de la absorción del colesterol (ezetimiba), que deben emplearse en combinación con estatinas, y fibratos, de empleo más restringido, en particular en pacientes con hipertrigliceridemia.

Palabras clave: Hipertensión arterial. Dislipemia. Prevención primaria de enfermedad cardiovascular. Fármacos.

INTRODUCCIÓN

El control de los factores de riesgo es la prioridad en la prevención primaria de las enfermedades cardiovasculares (CVC), y las diferentes estrategias terapéuticas

Sección patrocinada por el Laboratorio Dr. Esteve

Correspondencia: Dr. J.R. González-Juanatey.
Travesía de A Choupana, s/n. 15706 Santiago de Compostela. A Coruña. España.
Correo electrónico: jose.ramon.gonzalez.juanatey@sergas.es

Use of Drugs in the Primary Prevention of Arterial Hypertension and Dyslipidemia

Arterial hypertension and dyslipidemia are two of the main risk factors for cardiovascular and renal disease in Spain. Lifestyle modification and drug therapy are the mainstays of risk reduction. Both the goals of therapy and the choice of drug treatment, in particular of antihypertensive treatment, are determined by the patient's demographic characteristics, the presence of other cardiovascular risk factors and the coexistence of asymptomatic vascular and kidney disease; that is, by the determinants of overall cardiovascular risk. Although some clinical guidelines exclude beta-blockers from first-line treatment of hypertension because they may have little effect, we believe that the five main classes of antihypertensive drugs currently available could provide first-line therapy since the majority of the hypertensive patients require combination therapy to achieve their blood pressure targets.

Statins are fundamental to the pharmacologic treatment of dyslipidemia. Their primary effect is to reduce the plasma low-density lipoprotein level, which has been shown to be closely related to the reduction in cardiovascular risk. Other therapeutic agents include selective cholesterol absorption inhibitors (e.g., ezetimibe), which must be used in combination with statins, and fibrates, whose use is more restricted but which are helpful in patients with hypertriglyceridemia.

Key words: Arterial hypertension. Dyslipidemia. Primary prevention of cardiovascular disease. Drugs.

Full English text available from: www.revespcardiol.org

dependen de la estimación adecuada del riesgo de que se presenten.

La hipertensión arterial sistémica (HTA) y la dislipemia, en particular la hipercolesterolemia, son los principales determinantes del riesgo de sufrir una enfermedad CVC, en España y en todo el mundo. El riesgo atribuible poblacional de sufrir cardiopatía isquémica es significativamente mayor para la hipercolesterolemia que para la HTA. Sin embargo, para la enfermedad cerebrovascular la HTA es su principal determinante. En una publicación reciente de Medrano et al¹ se analiza el riesgo atribuible de presentar cardio-

ABREVIATURAS

CVC: cardiovascular.
 FRCV: factores de riesgo cardiovascular.
 HTA: hipertensión arterial.
 IECA: inhibidores de la convertasa angiotensínica.
 PA: presión arterial.
 PAD: presión arterial diastólica.
 PAS: presión arterial sistólica.

patía isquémica que conllevan los diferentes factores de riesgo: el tabaquismo y el sobrepeso son los que determinan un mayor riesgo atribuible poblacional, la HTA y la hipercolesterolemia motivan una fracción de riesgo similar, aunque mayor para la HTA en los varones y para la hipercolesterolemia en las mujeres.

En cada individuo, para el manejo de los factores de riesgo es necesario realizar una estimación del riesgo cardiovascular del paciente, para lo cual hay diversas tablas de estimación de dicho riesgo, que incluyen valores de presión arterial (PA) sistólica y concentración plasmática de colesterol. Las tablas de riesgo SCORE² y la propuesta por las Guías de HTA de las Sociedades Europeas de Cardiología e HTA³ deben constituir nuestro referente para la estimación de dicho riesgo y la estrategia y los objetivos terapéuticos. En España, el estudio VERIFICA⁴ concluyó que la función de riesgo adaptada para nuestra población a partir del original de las tablas de Framingham es válida, ya que presenta buena exactitud y fiabilidad para predecir cardiopatía isquémica a 5 años en un grupo de población entre 35 y 74 años.

En todas las recomendaciones se indica que se preferirá una estrategia de control general de los factores de riesgo y que los objetivos terapéuticos, el umbral para iniciar el tratamiento y la selección de fármacos dependerá del riesgo general⁵. Sin embargo, a la hora de plantear intervenciones farmacológicas sobre factores de riesgo (en este caso HTA e hipercolesterolemia) con el objetivo de prevenir la primera complicación cardiovascular o enfermedad renal, debe plantearse a partir del equilibrio entre sensibilidad y especificidad de los puntos de corte aceptados para iniciar la terapia; aunque debe tenerse en cuenta que dicho punto de corte es relativamente arbitrario. En este sentido, alcanzar el 100% de sensibilidad para identificar al grupo de individuos en que se desarrollará una enfermedad cardiovascular en un período de 10 años implicaría tratar a toda la población, y ni así se lograría evitar todos los episodios, ya que la eficacia de los antihipertensivos e hipolipemiantes es limitada. En este punto, y en nuestro medio, es importante tener en cuenta los resultados del estudio VERIFICA⁴, en el que, con la incidencia de enfermedades cardiovasculares observada, cada aumento de la sensibilidad en 1 unidad equivaldría a identificar a 1,8 individuos que tendrán enfermedad coronaria, y cada incremento de 1 unidad en la especificidad identificaría a 55 individuos que no la tendrán.

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LA HIPERTENSIÓN**Consideraciones para la selección de fármacos**

Las recientes Guías de HTA de las Sociedades Europeas de Cardiología e HTA³ incluyen una propuesta de estratificación de riesgo basado, por un lado, en las cifras de PA y, por otro, en la presencia de otros factores de riesgo cardiovascular (FRCV), diabetes, diagnóstico de síndrome metabólico, lesión de órgano diana y enfermedad cardiovascular clínica (fig. 1). Con base en dicha propuesta, se debe decidir el momento de inicio del tratamiento farmacológico, el objetivo de PA y la selección de fármacos más apropiada. En conjunto, los objetivos del tratamiento antihipertensivo deben incluir: a) control estricto de la PA en la mayoría de los pacientes; b) control de los factores de riesgo asociados; c) prevención, regresión o retraso de la progresión de las lesiones de órgano diana; d) prevención o retraso de la transición a alto riesgo cardiovascular, y e) selección de los fármacos en función de las características de los pacientes y sus propiedades extrapresoras. La figura 2 esquematiza las consideraciones que se debe tener en cuenta a la hora de seleccionar la estrategia farmacológica más apropiada en un paciente determinado; además de la eficacia antihipertensiva y el perfil de efectos adversos de los fármacos, se debe considerar características directamente relacionadas con el paciente y propiedades específicas de los fármacos.

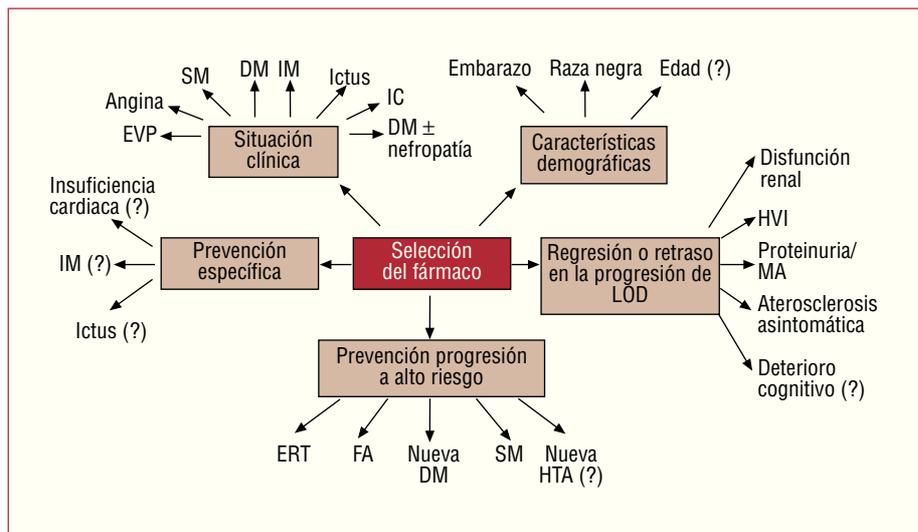
Hasta la actualidad no disponemos de un tratamiento etiológico de la HTA esencial, sólo es posible en algunos casos de HTA secundaria; por otro lado, la posibilidad de seleccionar el tratamiento en función de las características fisiopatológicas de los pacientes es escasa. Diferencias en el patrón hemodinámico, neurohormonal, en el tono autonómico o cambios en la actividad del sistema nervioso central y, menos aún, el patrón genético son poco aplicables en la práctica clínica para la selección de la terapia antihipertensiva.

Aunque en general no parece que haya grandes diferencias en la capacidad de las distintas familias de fármacos en su eficacia hipotensora, que en cambio se relaciona con la dosis empleada, el perfil de efectos adversos depende tanto del tipo de fármaco como su dosis. En un metaanálisis reciente publicado por Law et al⁶, que analizaron los resultados de 354 ensayos clínicos aleatorizados, observan una relación directa entre las dosis de los fármacos y su eficacia hipotensora con los antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA-II) y los bloqueadores de los canales de calcio, como los más eficaces en la reducción de la PA sistólica (PAS) y éstos y los bloqueadores beta en la reducción de la presión diastólica (fig. 3). Por el contrario, la incidencia de efectos adversos se incre-

	Presión arterial (mmHg)				
	Otros FRCV, LOD o enfermedad establecida	Normal PAS 120-129 o PAD 80-84	Normal alta PAS 130-139 o PAD 85-89	HTA grado 1 PAS 140-159 o PAD 90-99	HTA grado 2 PAS 160-179 o PAD 100-109
Sin otros FRCV	Riesgo medio	Riesgo medio	Riesgo añadido bajo	Riesgo añadido moderado	Riesgo añadido alto
1-2 FRCV	Riesgo añadido bajo	Riesgo añadido bajo	Riesgo añadido moderado	Riesgo añadido moderado	Riesgo añadido muy alto
3 o más FRCV LOD, diabetes o síndrome metabólico	Riesgo añadido moderado	Riesgo añadido alto	Riesgo añadido alto	Riesgo añadido alto	Riesgo añadido muy alto
Enfermedad cardiovascular o renal establecida	Riesgo añadido muy alto	Riesgo añadido muy alto	Riesgo añadido muy alto	Riesgo añadido muy alto	Riesgo añadido muy alto

Fig. 1. Propuesta de estratificación de riesgo de las Sociedades Europeas de Hipertensión y Cardiología. Modificado de Mancia et al³. LOD: lesión de órgano diana; FRCV: factor de riesgo cardiovascular; HTA: hipertensión arterial; PAS: presión arterial sistólica; PAD: presión arterial diastólica.

Fig. 2. Consideraciones que se debe tener en cuenta al seleccionar la estrategia farmacológica más apropiada. DM: diabetes mellitus; ERT: enfermedad renal terminal; EVP: enfermedad vascular periférica; FA: fibrilación auricular; HTA: hipertensión arterial; HVI: hipertrofia ventricular izquierda; IM: infarto de miocardio; LOD: lesión de órgano diana; MA: microalbuminuria; SM: síndrome metabólico. Modificado de Mancia et al³.



menta de forma significativa al aumentar la dosis de diuréticos tiazídicos, bloqueadores de los canales de calcio, y más escaso e incluso inapreciable con ARA-II e inhibidores de la convertasa angiotensínica (IECA), fármacos asociados a una menor incidencia de efectos adversos con la dosis inicial (fig. 4).

En resumen, y de acuerdo con las recientes guías de práctica clínica, en la selección de los fármacos antihipertensivos, en monoterapia o combinación, debe tenerse en cuenta, entre otros factores, la posible experiencia previa de los pacientes con una determinada

familia de fármacos, su efecto en otros factores de riesgo que podrían asociarse a la HTA, presencia o ausencia de lesiones en los órganos diana, enfermedad cardiovascular (elemento que condiciona importantes diferencias entre los fármacos), presencia de enfermedad renal y/o diabetes, otras enfermedades que influyen en el empleo de un determinado grupo de fármacos, coste, eficacia todo el día, eficacia con una dosis diaria única y perfil de efectos adversos, del que ya hemos comentado que existen claras diferencias entre los fármacos.

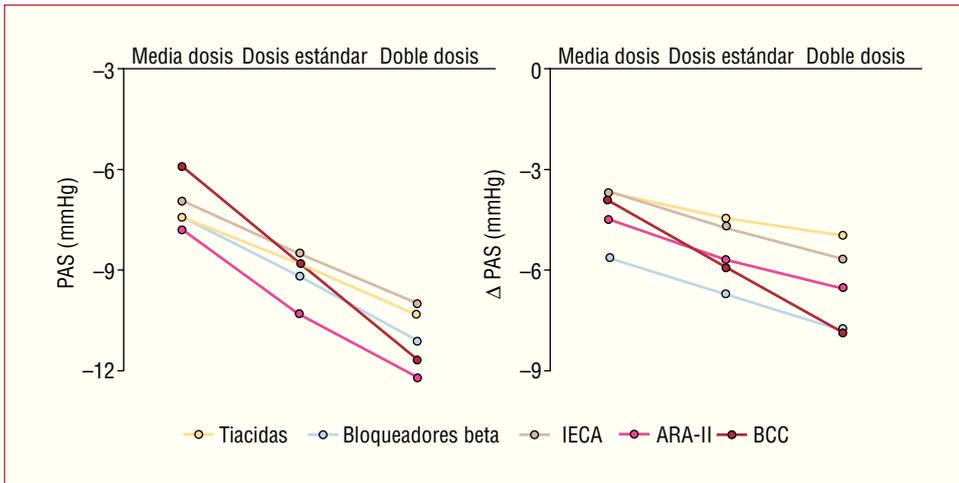


Fig. 3. Descenso medio de la presión arterial sistólica (PAS) durante 24 h en 354 ensayos aleatorizados (40.000 tratados y 16.000 a placebo) que compararon la dosis estándar con la mitad y con el doble. ARA-II: antagonistas de los receptores de la angiotensina II; BB: bloqueadores beta; BCC: bloqueadores de los canales de calcio; IECA: inhibidores de la convertasa angiotensínica. Modificado de Law et al⁶.

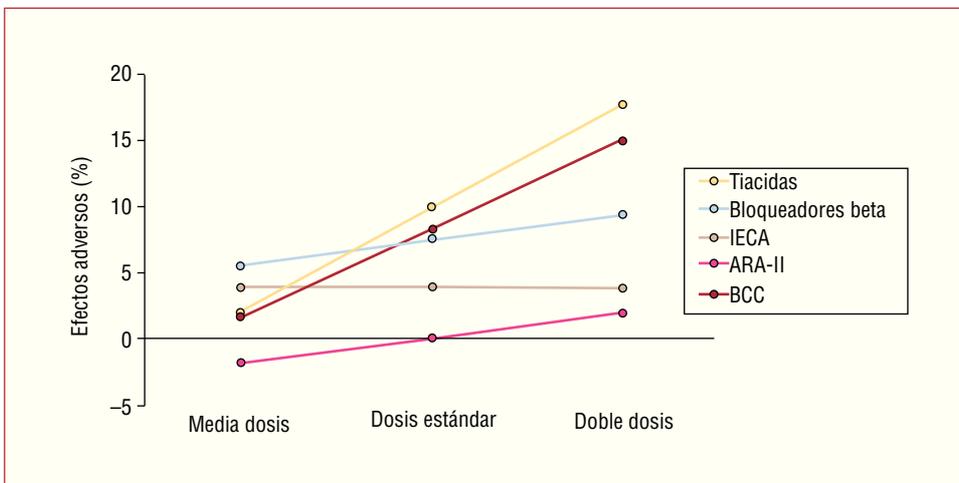


Fig. 4. Efectos adversos de fármacos en 354 ensayos aleatorizados (40.000 tratados y 16.000 a placebo) que compararon la dosis estándar con la mitad y con el doble. ARA-II: antagonistas de los receptores de la angiotensina II; BB: bloqueadores beta; BCC: bloqueadores de los canales de calcio; IECA: inhibidores de la convertasa angiotensínica. Modificado de Law et al⁶.

Beneficios de la reducción de la presión arterial

Conocemos desde hace más de medio siglo la relación entre la reducción farmacológica de las cifras de PA en hipertensos y la reducción del riesgo de sufrir complicaciones cardiovasculares y renales. Además, en un gran número de grandes ensayos clínicos el beneficio pronóstico se observa tras un corto período de seguimiento, tanto para el conjunto de complicaciones cardiovasculares como para la reducción del riesgo de ictus, insuficiencia cardiaca y cardiopatía isquémica y se encuentra directamente relacionado con la reducción de las cifras de PA que en el corto y medio plazo es el factor determinante, aunque para el mismo efecto hipotensor la reducción del riesgo de ictus es de mayor magnitud que la reducción del riesgo de cardiopatía isquémica⁷⁻¹² (fig. 5). En este sentido deben destacarse los resultados del estudio VALUE¹³, que incluyó a hipertensos de alto riesgo en los que durante los primeros 6 meses de seguimiento se observaron diferencias

en el riesgo cardiovascular (en particular, riesgo de infarto de miocardio) entre el grupo de pacientes aleatorizado a recibir tratamiento con valsartán o amlodipino, diferencias que desaparecieron al final del período de seguimiento. Una mayor reducción inicial de la PA en los pacientes tratados con amlodipino justifica dicho comportamiento y enfatiza la importancia de lograr en poco tiempo un buen control de las cifras de PA, al menos en hipertensos de alto riesgo.

La instauración del tratamiento antihipertensivo debería llevarse a cabo de acuerdo con las recomendaciones de las guías de práctica clínica³. En los individuos de bajo riesgo y riesgo moderado, deberían ensayarse cambios en el estilo de vida durante meses o semanas y, tras comprobar la persistencia de cifras elevadas de presión, iniciar tratamiento farmacológico que se instauraría de inicio en los hipertensos de riesgo alto o muy alto, en los que de forma habitual se prefiere el inicio de la terapia con una combinación de dos antihipertensivos a dosis bajas para un posterior ajuste en función de la evolución de la PA (fig. 6).

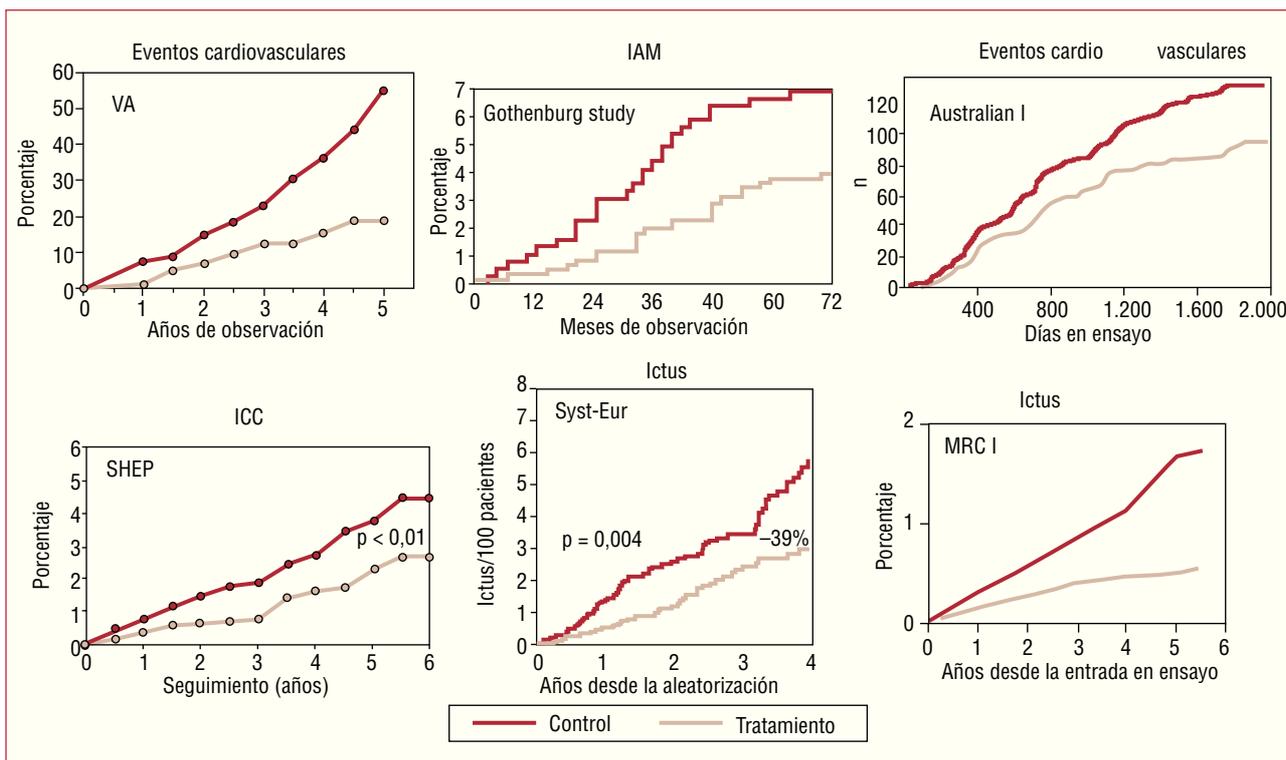


Fig. 5. Efecto beneficioso precoz del tratamiento antihipertensivo. IAM: infarto agudo de miocardio. ICC: insuficiencia cardiaca congestiva. Modificado de varias fuentes⁷⁻¹².

Otros FRCV LOD o enfermedad establecida	Normal PAS 120-129 o PAD 80-84	Normal-alta PAS 130-139 o PAD 85-89	HTA grado 1 PAS 140-159 o PAD 90-99	HTA grado 2 PAS 160-179 o PAD 100-109	HTA grado 3 PAS ≥ 180 o PAD ≥ 110
Sin otros FRCV	Sin intervención sobre PA	Sin intervención sobre PA	Cambios en el estilo de vida (meses) + TF si no hay control de PA	Cambios en el estilo de vida (semanas) + TF si no hay control de PA	Cambios en el estilo de vida + TF inmediato
1-2 FRCV	Cambios en el estilo de vida	Cambios en el estilo de vida	Cambios en el estilo de vida (semanas) + TF si no hay control de PA	Cambios en el estilo de vida (semanas) + TF si no hay control de PA	Cambios en el estilo de vida + TF inmediato
3 o más FRCV, LOD o síndrome metabólico	Cambios en el estilo de vida	Cambios en el estilo de vida y considerar TF	Cambios en el estilo de vida + TF	Cambios en el estilo de vida + TF	Cambios en el estilo de vida + TF inmediato
Diabetes	Cambios en el estilo de vida	Cambios en el estilo de vida + TF			
Enfermedad cardiovascular o renal establecida	Cambios en el estilo de vida + TF inmediato	Cambios en el estilo de vida + TF inmediato	Cambios en el estilo de vida + TF inmediato	Cambios en el estilo de vida + TF inmediato	Cambios en el estilo de vida + TF inmediato

Fig. 6. Inicio del tratamiento antihipertensivo. FRCV: factores de riesgo cardiovascular; LOD: lesión de órgano diana; PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica; TF: tratamiento farmacológico. Modificado de Mancia et al³.

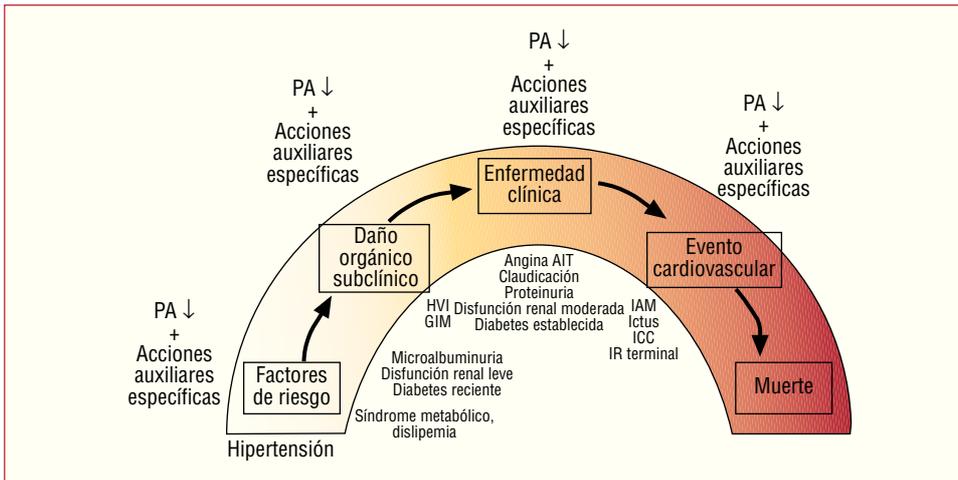


Fig. 7. Propuesta de continuo cardiovascular, en el que se incluyen las diferentes fases de evolución de la enfermedad vascular y renal asociada a la HTA y en el que se indica que el impacto de la reducción farmacológica de las cifras de presión arterial y características propias de los antihipertensivos ejercen un impacto relativo que decrece con la progresión de la enfermedad y su pronóstico. GIM: grosor íntima-media; HVI: hipertrofia ventricular izquierda; IAM: infarto agudo de miocardio; ICC: insuficiencia cardiaca congestiva; IR: insuficiencia renal; PA: presión arterial. Modificado de Zanchetti¹⁶.

Una reducción más intensiva de las cifras de presión parece asociarse a un menor riesgo cardiovascular, al menos en los hipertensos de mayor riesgo. Diversas publicaciones lo han analizado, en especial en la población con diabetes. Los resultados de un metaanálisis que aborda este tema indican que una diferencia de PA de 6/4,6 mmHg se acompaña de una reducción adicional del riesgo de ictus del 36%, del 31% del riesgo de sufrir insuficiencia cardiaca, el 33% de la mortalidad cardiovascular y tan sólo del 16% de cardiopatía isquémica¹⁴. Estos resultados confirman los del estudio HOT¹⁵ y constituyen la base para recomendar como objetivo en la población con diabetes presiones < 130/80 mmHg, lo que en la práctica obliga a emplear antihipertensivos en la práctica totalidad de los pacientes. En este sentido, un gran número de ensayos clínicos recientes han confirmado el beneficio en reducción del riesgo de complicaciones cardiovasculares del tratamiento farmacológico de pacientes con cifras de PA menores que la definición de HTA (< 140/90 mmHg). Casi todos se han llevado a cabo en pacientes de alto riesgo con enfermedad cardiovascular establecida o diabetes. Alcanzar cifras de PA < 130 (124-129)/80 (74-78) mmHg se acompañaba de una significativa reducción del riesgo de complicaciones cardiovasculares³.

Los pacientes con daño renal y cardiaco (en particular microalbuminuria e hipertrofia ventricular izquierda, determinaciones que deben incluirse en la evaluación inicial de todo hipertenso) presentan un riesgo cardiovascular incrementado que aconseja incluir a estos grupos de pacientes como de riesgo alto y que comparten el objetivo de PA de los diabéticos. Este hecho se justifica, al menos en los pacientes con daño renal, en la existencia de una relación entre el efecto hipotensor y la reducción de la excreción urinaria de albúmina. La figura 7 esquematiza una propuesta de continuo cardiovascular, en el que se incluyen las diferentes fases de evolución de la en-

fermedad vascular y renal asociada a la HTA y se indica que el impacto de la reducción farmacológica de las cifras de PA y características propias de los antihipertensivos ejercen un impacto relativo cada vez menor en la progresión de la enfermedad y su pronóstico¹⁶.

Beneficios del tratamiento antihipertensivo en pacientes con PA inicial < 140/90 mmHg

Las nuevas guías de HTA incluyen el concepto de umbral y objetivo de PA flexible en función del riesgo cardiovascular basal de los pacientes. En los pacientes de alto riesgo, entre los que se incluyen diabéticos, pacientes con síndrome metabólico e hipertensos con lesión de órgano diana, el objetivo es lograr cifras de PA < 130/80 mmHg, y el umbral para el diagnóstico de HTA se establece en 130/85 mmHg. En diversos ensayos clínicos recientes que han incluido a pacientes de alto riesgo con cifras de PA basal < 140/90, se observa una mejoría del pronóstico asociado a una reducción más intensiva de las cifras de presión, que alcanzaron en todos ellos PA medias < 130/80 mmHg¹⁷. Merecen destacarse los resultados de los estudios MICROHOPE¹⁸, ADVANCE¹⁹ y ABCD²⁰, que incluyeron a pacientes diabéticos tratados con un IECA combinado habitualmente con diuréticos tiacídicos o bloqueadores de los canales del calcio. Estos resultados indican que, en hipertensos de alto riesgo, en particular diabéticos, el objetivo de PA debe coincidir con el recomendado por las guías (< 130/80 mmHg), ya que no hay evidencia de curva en J, que tan sólo se ha descrito en pacientes con cardiopatía isquémica en los que la presión diastólica tras tratamiento sea menor de 70 mmHg²¹. En este sentido, los resultados recientes de la rama de bloqueo dual (ramipril más telmisartán) del estudio ONTARGET²², que incluyó a pacientes con alto riesgo cardiovascular, la mayoría hipertensos con historia de cardiopatía isquémica crónica, podrían estar influidos

por la elevada incidencia de hipotensión durante el seguimiento que obligó a la retirada de la medicación del estudio.

Selección del antihipertensivo inicial

Como ya hemos comentado, en la práctica clínica la eficacia hipotensora, la seguridad y el coste, en definitiva la relación coste-eficacia, son los principales elementos que tener en cuenta a la hora de iniciar y mantener el tratamiento farmacológico. Aunque con ciertas variaciones individuales, en la clínica, y quizá con la salvedad de los bloqueadores beta para el tratamiento de la HTA sistólica aislada del anciano, existe una relativa equivalencia en la acción antihipertensiva de los grupos farmacológicos disponibles, aunque con diferencias en su perfil de efectos adversos que guardan una relación directa con la dosis empleada. Las guías de práctica clínica recomiendan en muchos casos iniciar el tratamiento con combinaciones fijas a dosis bajas, ya que, además de la sinergia hipotensora, se limita la aparición de efectos adversos.

Con muy pocas excepciones, los ensayos clínicos disponibles indican que la reducción de la PA es el primer determinante del pronóstico de los hipertensos tratados y que la selección del antihipertensivo es un determinante menor. Es cierto que durante los primeros años de tratamiento, lo que incluye el período de observación de los ensayos clínicos, la reducción de la PA per se es de la máxima importancia y determina el pronóstico de los pacientes. Sin embargo, es probable que a más largo plazo las acciones de los fármacos distintas de las presoras adquieran una mayor relevancia clínica. Por otro lado, también es posible que la persistencia durante el tratamiento de cifras de PA en el rango de hipertensión dificulte la expresión clínica de esos efectos de los fármacos.

En la actualidad, como alternativa de primera línea de tratamiento, disponemos de cinco familias de fármacos antihipertensivos, que es posible se complementen con el primer componente de una sexta familia en un futuro próximo. Diuréticos, bloqueadores beta, bloqueadores de los canales de calcio, IECA y ARA-II constituyen el arsenal disponible para el tratamiento farmacológico de la HTA. Es posible que a finales de 2008 dispongamos del primer fármaco (aliskirén) que bloquea la acción de la renina y ha demostrado una eficacia hipotensora similar a la de los demás grupos de fármacos con un buen perfil de tolerabilidad y persistencia a largo plazo de su efecto antihipertensivo²³. Los bloqueadores alfa (en concreto la doxazosina), tras los resultados del estudio ALLHAT²⁴, han perdido la consideración de fármaco de primera línea, también por los resultados del mencionado estudio las guías americanas (JNC-VII) indican que debería preferirse una tiacida en dosis bajas como tratamiento inicial en la mayoría de los hipertensos²⁵.

Con base en el impacto del estudio ALLHAT en las guías de práctica clínica, haremos un comentario específico. ALLHAT es el mayor estudio llevado a cabo en pacientes con HTA, patrocinado por el National Heart, Lung, and Blood Institute estadounidense y diseñado para evaluar la incidencia de muerte coronaria o infarto de miocardio no mortal en pacientes hipertensos de alto riesgo tratados con una estrategia basada en un bloqueador de los canales del calcio (amlodipino), un IECA (lisinopril) o un bloqueador alfa (doxazosina), comparados con un diurético tiacídico (clortalidona). Una publicación previa demostró que clortalidona era superior a doxazosina (las diferencias se basaban en la reducción del riesgo de insuficiencia cardiaca), hecho que motivó la finalización prematura de la rama de doxazosina²⁶. Como objetivos secundarios se incluyeron la mortalidad total, el ictus y otras enfermedades cardiovasculares. El diseño del estudio posee gran potencia para detectar diferencias entre fármacos antihipertensivos, ya que se incluyó a entre 9.000 y 15.000 hipertensos por grupo de tratamiento, seguidos durante un largo período (4,8 años). No se observaron diferencias significativas entre los diversos grupos para el objetivo primario; comparado con el diurético (11,5% de pacientes con cualquiera de las complicaciones del parámetro de análisis primario), para amlodipino el riesgo relativo (RR) era 0,98 (intervalo de confianza [IC] del 95%, 0,90-1,07) y para lisinopril, RR = 0,99 (IC del 95%, 0,91-1,08). Del mismo modo, no se observaron diferencias significativas en la mortalidad total en los tres grupos de tratamiento. En comparación con el diurético, la PAS tras 5 años de tratamiento fue significativamente mayor en el grupo de amlodipino (0,8 mmHg; $p = 0,03$) y lisinopril (2 mmHg; $p < 0,001$) y la presión arterial diastólica a los 5 años fue significativamente menor con amlodipino (0,8 mmHg; $p < 0,001$). Comparando los componentes del objetivo secundario entre los grupos de hipertensos tratados con amlodipino o clortalidona, sólo se observó efecto significativo en la incidencia de insuficiencia cardiaca a los 6 años de seguimiento en el grupo tratado con amlodipino (el 10,2 frente al 7,7%; RR = 1,38; IC del 95%, 1,25-1,52). Comparando los grupos tratados con lisinopril y clortalidona, el IECA se asoció a mayor riesgo de complicaciones cardiovasculares tras 6 años de seguimiento (el 33,3 frente al 30,9%; RR = 1,10; IC del 95%, 1,05-1,16), mayor incidencia de ictus (el 6,3 frente al 5,6%; RR = 1,15; IC del 95%, 1,02-1,30) e insuficiencia cardiaca (el 8,7 frente al 7,7%; RR = 1,19; IC del 95%, 1,07-1,31).

Los investigadores del estudio ALLHAT concluyen que los diuréticos tiacídicos (clortalidona) deberían considerarse como primera alternativa terapéutica en el tratamiento de la HTA. A pesar de la gran influencia clínica de los resultados de este estudio ALLHAT, debemos tener en cuenta ciertas consideraciones a la hora de interpretarlo. Las características del diseño impedían que los hipertensos incluidos en cada una de las modalidades terapéuticas estudiadas (clortalidona,

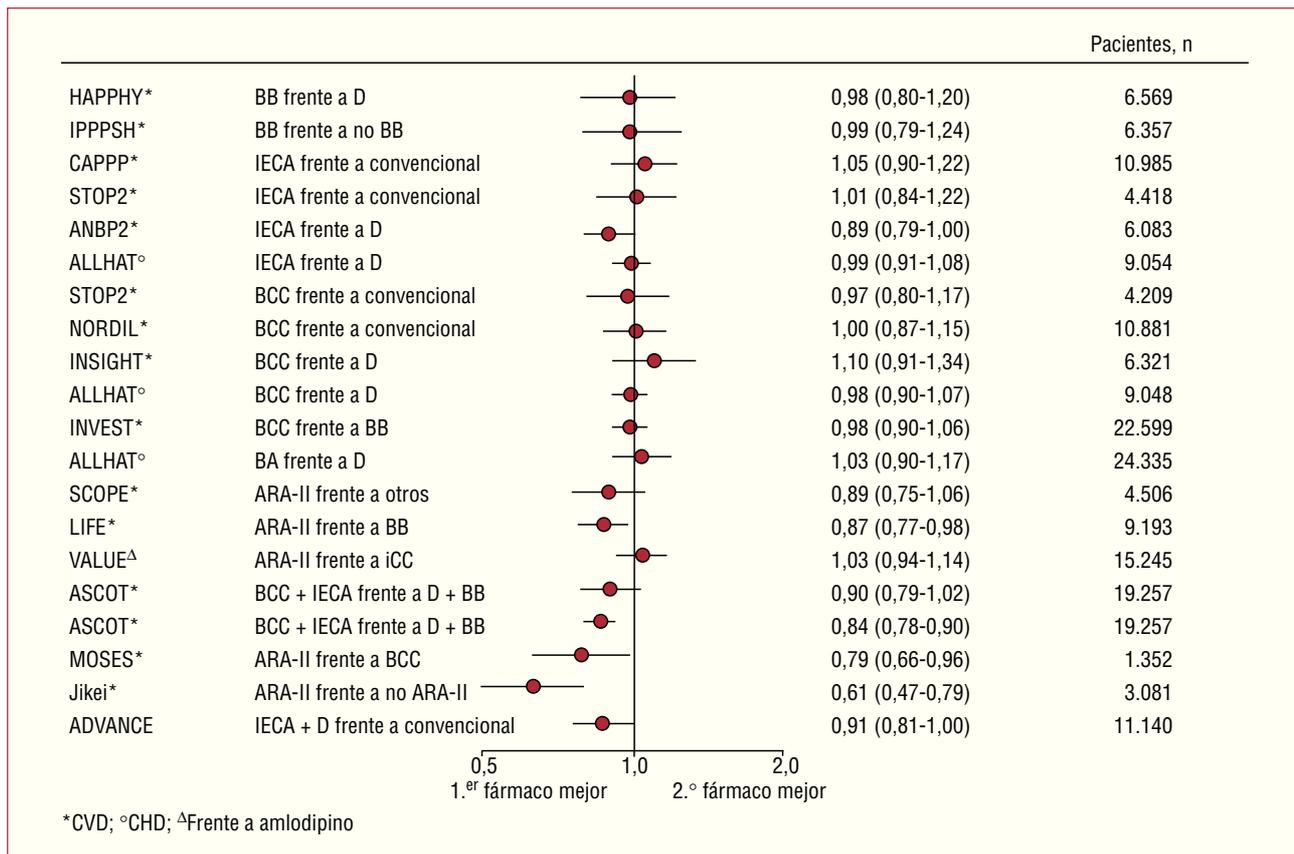


Fig. 8. Ensayos con diferentes tratamientos antihipertensivos. Objetivos primarios (riesgo relativo [intervalo de confianza del 95%]). ARA-II: antagonistas de los receptores de la angiotensina II; BA: bloqueadores alfa; BB: bloqueadores beta; BCC: bloqueadores de los canales de calcio; IECA: inhibidores de la convertasa angiotensínica. Modificado de Mancia²⁷.

doxazosina, amlodipino y lisinopril) pudieran recibir fármacos de ninguno de los otros grupos estudiados. Como posibilidades de combinación se permitió el empleo de bloqueadores beta, clonidina, reserpina e hidralazina, práctica clínica poco habitual. Por otro lado, las diferencias en la PA de los diferentes grupos de pacientes durante el seguimiento podrían haber influido en los resultados; la reducción de la PAS en el grupo de pacientes aleatorizado a recibir el diurético fue de mayor magnitud que la general observada al final del estudio y pudo haber condicionado un menor riesgo cardiovascular. Destacan las diferencias en la incidencia de insuficiencia cardiaca entre el diurético y las demás modalidades terapéuticas. Hay diversos aspectos que considerar al interpretar este dato; por ejemplo, los casos de insuficiencia cardiaca fueron significativamente más frecuentes en ese estudio que en otros similares y, por otro, no se indican los criterios diagnósticos que se consideraron. Sin embargo, los casos de insuficiencia cardiaca fatal o que requirieron hospitalización fueron similares en los grupos lisinopril y clortalidona y significativamente más frecuentes en el grupo de pacientes tratados con amlodipino y, en particular, doxazosina. Las características de la población de hipertensos incluida en el estudio

ALLHAT podrían haber condicionado los resultados del grupo tratado con lisinopril. Más del 35% de los pacientes eran de raza negra, hecho que, junto con el peor control de la PAS, podría condicionar menor eficacia del tratamiento con el IECA. Además, los hipertensos de raza negra tratados con lisinopril que no lograban el objetivo de PA planteado en el ALLHAT recibieron tratamiento con bloqueadores beta, que probablemente no es la mejor combinación en ese grupo de pacientes.

En la figura 8 se representan los resultados de los principales ensayos clínicos en HTA que nos ayudan en la individualización de la decisión terapéutica²⁷. Merecen también un comentario especial los resultados de los estudios LIFE²⁸ y ASCOT²⁹, ya que cuestionan la eficacia de la combinación de dos antihipertensivos clásicos (bloqueador beta y tiacida) frente a otras combinaciones (losartán y tiacida en el estudio LIFE y perindopril y amlodipino en el ASCOT). En ambos ensayos clínicos las ramas de tratamiento que no incluían un bloqueador beta (atenolol en los dos estudios) se acompañaron de un mejor pronóstico cardiovascular. En el estudio LIFE, que incluyó a más de 9.000 hipertensos con hipertrofia ventricular izquierda en el ECG y con un seguimiento medio de 4,8 años, el tratamien-

to con losartán y tiacida se acompañó de una reducción del 13% del riesgo de que se produjera uno de los componentes del objetivo primario (muerte cardiovascular, infarto de miocardio e ictus) y que alcanzó el 25% para el caso del ictus (fatal y no fatal); este comportamiento no puede explicarse por las mínimas diferencias en la PA (145,4 y 144,1 mmHg y 81,3 y 80,9 mmHg para las presiones arteriales sistólicas y diastólicas en los grupos losartan y atenolol, respectivamente) durante el seguimiento. En el estudio ASCOT se incluyó a 19.257 hipertensos de alto riesgo cardiovascular —definido como la coexistencia en el mismo paciente de al menos otros tres factores de riesgo— y se los aleatorizó a recibir amlodipino (5-10 mg/día) en combinación con perindopril (4-8 mg/día) para control de PA o atenolol (50-100 mg/día) en combinación con una tiacida (1,25-2,5 mg/día de bendroflumetiácida) y potasio en los casos necesarios. El objetivo primario del estudio era la combinación de infarto de miocardio no fatal (incluido el silente) y mortalidad por cardiopatía isquémica. El estudio se detuvo de forma precoz tras 5,5 años de seguimiento medio. Aunque sin alcanzar significación estadística, los pacientes tratados con amlodipino presentaban una menor incidencia de los componentes del objetivo primario reducción del 10% del riesgo relativo ($p = 0,1052$); sin embargo, se observó una reducción con alta significación estadística de los episodios de ictus fatal y no fatal, del conjunto de complicaciones cardiovasculares e intervencionismo y mortalidad total. Del mismo modo, se documentó una reducción del 30% en aparición de nueva diabetes. Al igual que en el estudio LIFE, las mínimas diferencias en el control de la PA durante el seguimiento no justificaban de forma completa los resultados que, tras ajuste por diversas variables con posible influencia pronóstica, sólo lograban explicar un 40-50% de las diferencias observadas.

Los resultados del subestudio ASCOT-CAFÉ³⁰ podrían contribuir a justificar las diferencias en protección cardiovascular entre el tratamiento basado en amlodipino y el de bloqueador beta; para el mismo grado de presión braquial entre ambos grupos los pacientes que recibieron el bloqueador beta mostraban una presión aórtica central significativamente mayor, con una diferencia media en la PAS de 4,3 mmHg fundamentalmente a expensas del denominado índice de aumento (distancia desde la incisura anócrotica de la onda de pulso aórtica central y el vértice de dicha onda de presión). En este grupo de pacientes, un análisis multivariable confirmó que la presión aórtica central se asociaba de forma significativa con el riesgo de complicaciones cardiovasculares y renales. La mayor velocidad de las ondas de reflexión aórtica en el grupo de pacientes tratado con el bloqueador beta parece el principal determinante de este comportamiento.

En fechas recientes, el Grupo NICE (National Institute for Clinical Excellence) ha publicado un metaaná-

lisis que demuestra la menor eficacia, en cuanto a protección cardiovascular y relación coste-eficacia, del tratamiento con bloqueadores beta, indica que, tras los resultados de los estudios ASCOT²⁹ y LIFE²⁸, deberían eliminarse de la primera línea del tratamiento de la HTA y reservarse para indicaciones obligadas como cardiopatía isquémica y, en especial, insuficiencia cardíaca³¹. Sin embargo, falta por aclarar si esta es una limitación exclusiva del tratamiento con atenolol y, por el contrario, otros bloqueadores beta con efectos hemodinámicos, neurohormonales y metabólicos diferentes podrían mostrar un mayor efecto sobre la presión aórtica central y, por lo tanto, una protección cardiovascular y renal similar a la de los antihipertensivos más nuevos. Por el contrario, las guías europeas de HTA mantienen a los bloqueadores beta como antihipertensivos de primera línea, aunque desaconsejan como prioritaria su combinación con tiacidas (fig. 9)³.

La trascendencia práctica de esta nueva situación en el tratamiento de la HTA, aunque de gran importancia para un mejor conocimiento de los mecanismos por los que se produce la enfermedad cardiovascular, tiene escasas implicaciones en España, ya que el empleo de tratamientos antihipertensivos basados en bloqueadores beta combinados con una tiacida es escaso. Sin embargo, debemos pensar que una combinación moderna de antihipertensivos parece acompañarse de una mayor protección cardiovascular y reduce la morbilidad y la mortalidad derivadas de la HTA.

Una especial mención merecen los resultados de la interacción entre antihipertensivos y atorvastatina en el ASCOT (ASCOT 2×2)³². En ese análisis, para un grado similar de control de presión y modificación de los lípidos plasmáticos, los beneficios del tratamiento con atorvastatina estaban modulados por la estrategia antihipertensiva empleada. El objetivo primario (combinación de infarto no fatal, incluido el silente, más mortalidad por cardiopatía isquémica) se redujo un 53% en el grupo de pacientes tratados con la combinación de atorvastatina y amlodipino en comparación con amlodipino y placebo. En el grupo de pacientes aleatorizados a atenolol, la combinación de atorvastatina logró una reducción del 16% del objetivo primario, que no alcanzó significación estadística. Del mismo modo, los beneficios de la combinación de amlodipino y atorvastatina eran significativamente mayores en los otros objetivos de estudio, entre ellos la combinación de complicaciones cardiovasculares totales más procedimientos de revascularización, eventos coronarios totales y la combinación de ictus fatal y no fatal. En el grupo de pacientes tratados con amlodipino, la combinación de atorvastatina se acompañó de una reducción, con alto nivel de significación estadística, de los componentes del objetivo primario desde los 90 días del inicio del estudio hasta el final del seguimiento; sin embargo, en el grupo de pacientes aleatorizados a la combinación de atenolol y atorvastatina, no se observa-

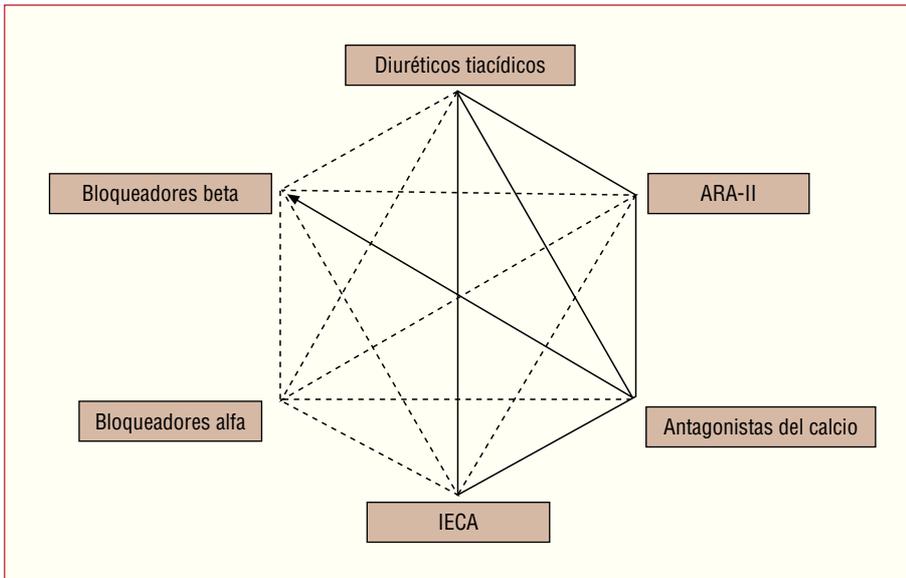


Fig. 9. Recomendaciones de las guías de ESC y ESH respecto al tratamiento antihipertensivo en combinación. Las combinaciones preferidas para la población general de hipertensos se representan con líneas gruesas. Los recuadros indican los grupos farmacológicos de eficacia probada en ensayos clínicos controlados. Modificado de Mancia et al⁸.

ron reducciones significativas de las complicaciones cardiovasculares en todo el seguimiento.

Son diversas las posibles razones que justifican esta disparidad de resultados que tienen una extraordinaria relevancia clínica, ya que nos indican que con una intervención terapéutica relativamente sencilla es posible reducir el riesgo cardiovascular de los hipertensos en más del 50%. Es la primera vez que en un estudio en el que se comparan dos estrategias de tratamiento se logra una diferencia en los beneficios de tanta magnitud. Por un lado, el mayor efecto en la presión aórtica central del tratamiento con amlodipino podría amplificarse en presencia de atorvastatina, que además podría también potenciar sus efectos en otros mecanismos implicados en la enfermedad vascular aterosclerótica (en particular la disfunción endotelial, la oxidación de lipoproteínas de baja densidad [LDL], la inflamación de la sangre y la pared vascular, etc.). Por otro lado, la combinación de atenolol y tiacida podría inducir modificaciones en el metabolismo de los hidratos de carbono y el perfil lipídico general, que también podrían haber influido en los resultados.

Selección de la terapia combinada

La terapia farmacológica combinada es imprescindible para el control de presión en una gran mayoría de los hipertensos. En la mayoría de los ensayos clínicos la media de fármacos utilizados era > 3 a pesar de que en una importante proporción de pacientes incluidos no se alcanzaban cifras en el rango de normotensión. En el apartado anterior ya hemos comentado aspectos relacionados con la selección de terapia combinada, y en la figura 9 se esquematizan las combinaciones terapéuticas prioritarias incluidas en las guías europeas de HTA. Sin embargo, al igual que para la selección de la

monoterapia, además de la eficacia hipotensora, se debe tener en cuenta la tolerabilidad de los fármacos, la posibilidad de toma única diaria, las características demográficas y clínicas de los pacientes, etc. Se desaconsejan combinaciones iniciales con bloqueadores alfa y también con bloqueadores beta, salvo con bloqueadores de los canales del calcio.

Las combinaciones de IECA o ARA II con diuréticos tiacídicos a dosis bajas constituyen, por su eficacia hipotensora y la variedad de sus presentaciones, uno de los pilares de la terapia antihipertensiva actual. Sin embargo, siempre se ha debatido sobre la posibilidad de que otro tipo de combinaciones de fármacos, en particular IECA o ARA-II más bloqueadores de los canales del calcio o IECA más ARA-II, pudiesen ser más eficaces para la prevención de la enfermedad cardiovascular y renal del hipertenso. Los resultados recientes de dos importantes ensayos clínicos nos aportan una información de gran relevancia práctica. En el estudio ACCOMPLISH³³, presentado en la última reunión del American College of Cardiology (Chicago, 2008) y aún no publicado, se comparó en hipertensos de alto riesgo (una elevada proporción con cardiopatía isquémica crónica) el tratamiento combinado con un IECA (benazepril) y un bloqueador de los canales del calcio (amlodipino) o una tiacida. A pesar de un similar control de PA durante el seguimiento, el estudio se detuvo de forma anticipada por una mayor prevención de complicaciones cardiovasculares en el grupo de pacientes aleatorizados a la combinación con amlodipino. Aunque son diversas las posibles explicaciones, en línea con los resultados del estudio ASCOT-CAFÉ³⁰, podría haber habido diferencias en la reducción de la presión aórtica central con una mayor eficacia de esta última combinación. Debemos esperar a la publicación definitiva de los resultados para llegar a implicaciones

clínicas concretas, aunque es muy probable que este tipo de combinaciones pueda adquirir una mayor relevancia en el tratamiento farmacológico de la HTA.

Por el contrario, los resultados del estudio ONTARGET²², aunque sin tratarse de un ensayo clínico en HTA, desaconsejan el empleo de bloqueo dual (IECA más ARA-II) para el tratamiento de pacientes de alto riesgo cardiovascular (el 75% con cardiopatía isquémica crónica y cerca de un 40% diabéticos). En dicho estudio no se observaron diferencias en el objetivo primario (combinación de episodios de muerte cardiovascular, infarto de miocardio, ictus y hospitalización por insuficiencia cardiaca) entre los grupos de pacientes aleatorizados a ramipril (10 mg/día), telmisartán (80 mg/día) o ambos. La incidencia de efectos adversos, en particular episodios de hipotensión, síncope y disfunción renal, fue significativamente mayor en el último.

Los resultados de los estudios MOSES³⁴ y Jikei-Heart³⁵ refuerzan la evidencia disponible sobre la eficacia de añadir un fármaco que bloquee el sistema renina-angiotensina-aldosterona (eprosartán y valsartán, respectivamente) en hipertensos de alto riesgo cardiovascular, en el primer caso en pacientes con ictus previo y en el segundo una elevada proporción de hipertensos con cardiopatía isquémica. Sin embargo, se debe tener en cuenta ciertas limitaciones metodológicas a la hora de interpretar sus resultados. En particular, las características de los pacientes incluidos, el diseño abierto y la heterogeneidad de los resultados son factores que considerar al trasladar sus conclusiones a la práctica clínica.

Por otro lado, los resultados recientes del estudio ADVANCE¹⁹ en pacientes con diabetes mellitus tipo 2, la mayoría con historia previa de HTA, refuerzan el empleo inicial de terapia combinada en pacientes de alto riesgo. En ese estudio se aleatorizó a 11.140 diabéticos a recibir una combinación fija de perindopril e indapamida o placebo añadido al tratamiento convencional. Tras 4,3 años de seguimiento medio, los pacientes asignados a recibir la combinación presentaban una PA 5,6/2,2 mmHg menor que la del grupo placebo y se observó una reducción del 9% de la incidencia del objetivo primario combinado de complicaciones macrovasculares y microvasculares (0,91; IC del 95%, 0,83-1; $p = 0,04$). A pesar de la amplitud de alguno de los objetivos del estudio, los resultados indican que tras 5 años de tratamiento se podría prevenir una muerte tratando a 79 pacientes. La mayor reducción de la PA en el grupo de terapia combinada sin duda ha sido el factor determinante del mejor pronóstico.

Tratamiento de la HTA en el anciano

El tratamiento farmacológico de la HTA ha demostrado su eficacia en la prevención de complicaciones cardiovasculares y renales. La información clínica dis-

ponible en la última década confirma que el beneficio se observa en diferentes subgrupos de pacientes y con diferentes clases de antihipertensivos. Sin embargo, como mencionan las guías de práctica clínica, la evidencia disponible sobre el beneficio de tratar a hipertensos mayores de 80 años es de escasa magnitud. Así, aunque hay una relación lineal entre el incremento de las cifras de PA y el riesgo de ictus, esta relación se atenúa con la edad; es más, estudios epidemiológicos indican que existe una relación inversa entre PA y mortalidad en mayores de 80 años, lo que indicaría la posibilidad de un mayor riesgo de los tratamientos antihipertensivos en ancianos o una relación con cuadros clínicos asociados a la reducción de la PA (cáncer, demencia, infarto de miocardio e insuficiencia cardiaca).

Un estudio prospectivo reciente que incluyó a hipertensos de más de 80 años, de los que el 84,5% recibía tratamiento farmacológico para la HTA, observó, tras ajuste para variables con influencia sobre el pronóstico, una reducción de la supervivencia en el subgrupo de pacientes con una PAS < 140 mmHg. Los estudios aleatorizados que incluyeron a hipertensos de edad avanzada excluyeron a los mayores de 80 años o incluyeron un número de pacientes muy escaso que impide obtener conclusiones definitivas. Los resultados de un metaanálisis en este grupo de pacientes indican que la reducción del 36% en el riesgo de ictus podría contrarrestarse por un mayor riesgo de mortalidad total (incremento del 14%, $p < 0,05$)³⁶. Los resultados de un estudio piloto (fase piloto del estudio HYVET)³⁷ coincidían con los del metaanálisis, que el tratamiento de la HTA en mayores de 80 años podría asociarse a una reducción del riesgo de ictus pero incrementar el de mortalidad total.

La publicación reciente de los resultados finales del estudio HYVET³⁸ nos aportan una información de extraordinaria relevancia clínica. En él incluyeron a 3.845 hipertensos mayores de 80 años con una PAS > 160 mmHg, aleatorizados a recibir indapamida de liberación sostenida (1,5 mg/día) o placebo, se asoció perindopril en los pacientes que lo precisaban para lograr una PA de 150/80 mmHg. La combinación de la incidencia de ictus fatal y no fatal constituía el objetivo primario. Tras un seguimiento medio de 1,8 años, la PA era 15/6,1 mmHg menor en el grupo de tratamiento activo, en el que se observó una reducción del 30% (IC del 95%, -1%-51%; $p = 0,06$) en la incidencia de los componentes del objetivo primario, con una reducción del 39% del riesgo de muerte por ictus ($p = 0,05$), reducción del 21% del riesgo de muerte por cualquier causa ($p = 0,02$) y una reducción del 64% del riesgo de insuficiencia cardiaca ($p < 0,0001$). Del mismo modo, se observó una menor incidencia de efectos adversos graves en el grupo de tratamiento activo. Este estudio aporta la única evidencia disponible de que el tratamiento de la HTA con indapamida en monoterapia o combinada con perindopril en mayores

de 80 años con el objetivo de lograr una PA de 150/80 mmHg es beneficioso; sin embargo, no se dispone de datos que confirmen el beneficio de reducciones mayores y, por lo tanto, no deberíamos perseguir en este importante grupo de hipertensos cifras en el rango de la normotensión.

Prevención del deterioro del perfil de riesgo. Prevención de diabetes, fibrilación auricular y albuminuria

La reducción del riesgo cardiovascular total constituye el principal objetivo del tratamiento de la HTA. Como ya hemos mencionado, además de reducir las cifras de presión, es necesario intervenir sobre otros determinantes de riesgo como el metabolismo lipídico e hidrocarbonado, la prevención y la regresión del daño orgánico y la reducción del riesgo de complicaciones.

En la última década ha habido un interés creciente sobre el efecto de los fármacos antihipertensivos en el metabolismo de los hidratos de carbono y, en concreto, la prevención de diabetes. Los resultados de un metaanálisis reciente (fig. 10) indican que, comparado con los diuréticos, los bloqueadores de los canales del calcio y, sobre todo, los IECA y los ARA-II, reducen el riesgo de que se desarrolle una diabetes nueva³⁹. Si tomamos al placebo como con efecto neutro, las diferencias parecen ser tan sólo significativas con IECA y ARA-II, mientras que los bloqueadores de los canales del calcio tendrían un efecto neutro y los bloqueadores beta y los diuréticos promoverían la aparición de diabetes.

Aunque los investigadores del estudio PIUMA han publicado que los hipertensos que sufren diabetes nueva durante el seguimiento presentan un pronóstico cardiovascular tan desfavorable como los pacientes con diabetes inicial y significativamente peor que el grupo que continúa sin tener la enfermedad, falta por demostrar de forma concluyente el significado pronóstico de este hecho⁴⁰. Por otro lado, datos de una publicación reciente cuestionan la persistencia del efecto antidiabetogénico, ya que es probable que se pierda a medio plazo⁴¹.

La reducción de las cifras de PA y efectos no presores de los antihipertensivos parecen condicionar su capacidad para prevenir el desarrollo de fibrilación auricular en el hipertenso. Los resultados de un metaanálisis reciente indican que los fármacos que bloquean el sistema renina-angiotensina-aldosterona (IECA y ARA-II) poseen una capacidad similar y mayor que el resto de los grupos para reducir el riesgo de arritmia que en parte podría derivar de la relación entre angiotensina II y fibrilación auricular⁴² (fig. 11). Aunque sólo disponemos del análisis del subgrupo de pacientes del estudio LIFE en que se desarrolló fibrilación auricular durante el seguimiento, los datos indican que la prevención de la arritmia podría acompa-

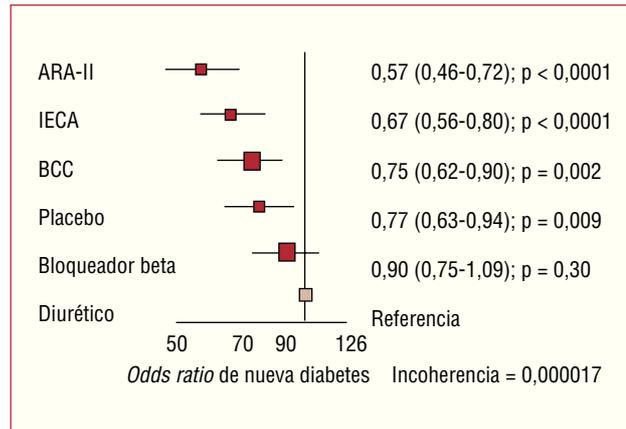


Fig. 10. Resultados de un metaanálisis de diabetes de nueva aparición en 22 ensayos clínicos que incluyeron a 143.153 pacientes hipertensos. ARA-II: antagonistas de los receptores de la angiotensina II; BCC: bloqueadores de los canales de calcio; IECA: inhibidores de la convertasa angiotensínica. Modificado de Elliot et al³⁹.

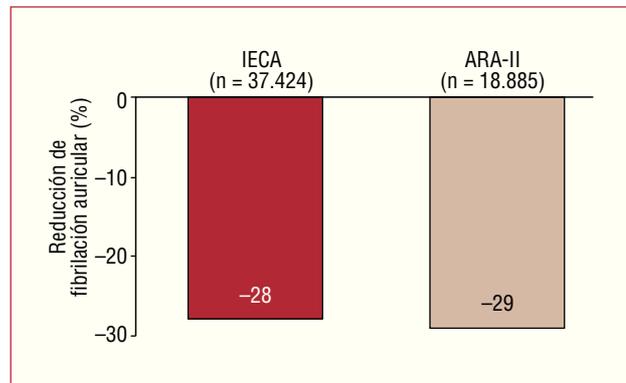
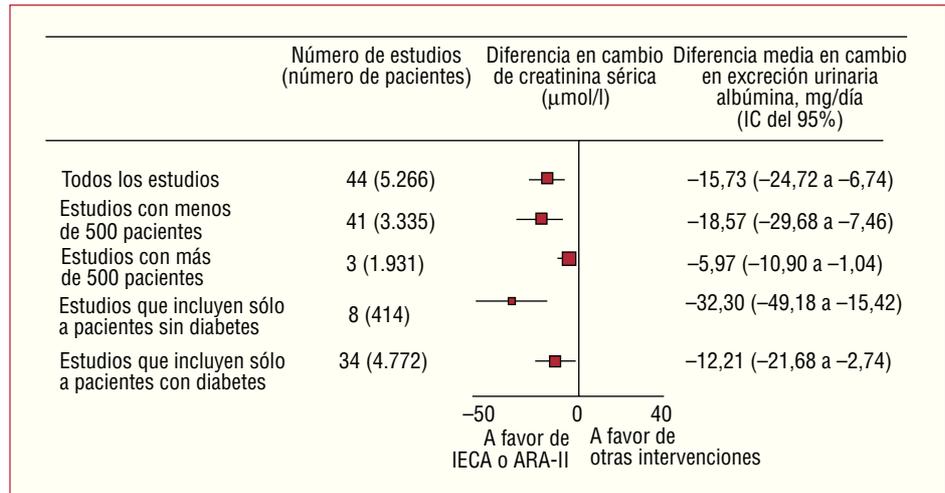


Fig. 11. Prevención primaria y secundaria de fibrilación auricular por fármacos antihipertensivos. ARA-II: antagonistas de los receptores de la angiotensina II; IECA: inhibidores de la convertasa angiotensínica. Modificado de Healey et al⁴².

ñarse de un riesgo cardiovascular significativamente menor, en particular de ictus e insuficiencia cardiaca⁴³.

La nefroprotección constituye otro de los objetivos del tratamiento antihipertensivo. En este concepto se incluye evitar el deterioro de la función renal, valorada de forma habitual como filtrado glomerular, y prevenir, eliminar o reducir la excreción urinaria de albúmina. Además de indicadores de la función renal, ambos marcadores de daño orgánico en el hipertenso han demostrado una estrecha relación con el riesgo cardiovascular, y en el caso de la albuminuria, su reducción con el tratamiento antihipertensivo ha demostrado asociarse a un pronóstico cardiovascular y renal mejor. Al igual que en el apartado anterior, la reducción de presión y efectos no presores de los fármacos han demostrado asociarse a nefroprotección y, de la misma forma, los compuestos que interfieren con la

Fig. 12. Efecto de los inhibidores de la convertasa angiotensínica (IECA) y los antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA-II) comparados con otras intervenciones en la excreción urinaria de albúmina. Modificado de Casas et al⁴⁴.



activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona han demostrado una capacidad mayor que otros fármacos para preservar el filtrado glomerular y una superior eficacia antiproteinúrica⁴⁴ (fig. 12).

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LA DISLIPEMIA

En este apartado se analizan las recomendaciones actuales para el tratamiento de las dislipemias, aunque sin una descripción detallada de manejo de pacientes con dislipemias genéticamente determinadas ni formas infrecuentes de presentación clínica de las alteraciones del metabolismo de los lípidos. No existen dudas sobre la relación entre la elevación del colesterol plasmático y el riesgo de complicaciones cardiovasculares aterotrombóticas ni de la evidencia disponible de la relación entre su reducción y un menor riesgo. Al igual que para el caso de la HTA, a mayor riesgo mayor es el beneficio de la intervención. La reducción de un 10% de las cifras de colesterol se acompaña de una disminución durante 5 años del 25% del riesgo de cardiopatía isquémica; la reducción de 40 mg/dl del colesterol de las LDL (cLDL) se acompaña de una disminución del 20% del riesgo de complicaciones coronarias, estas cifras dependen del riesgo inicial y de la edad de los pacientes⁴⁵.

Recomendaciones de las guías de práctica clínica

La figura 13 esquematiza las actuales recomendaciones de las nuevas guías europeas de prevención⁴⁶. En población general se recomienda alcanzar un colesterol total < 190 mg/dl y un cLDL < 115 mg/dl con objetivos de control lipídico en función de su riesgo significativamente más estrictos. Estas recomendaciones son más exigentes que las propuestas por las guías

americanas, que establecen también objetivos en función del riesgo pero con valores sensiblemente más elevados al menos en no diabéticos y pacientes con enfermedad vascular previa⁴⁷.

Aunque las guías no establecen unos objetivos concretos de cHDL o triglicéridos, se indica que cifras de cHDL < 40 mg/dl en varones y < 45 mg/dl en mujeres, así como de triglicéridos > 150 mg/dl, son marcadores de mayor riesgo cardiovascular. Los pacientes con hipercolesterolemia familiar con cifras de colesterol total > 380 mg/dl y de cLDL > 240 mg/dl se incluyen directamente en el grupo de alto riesgo con independencia de otros factores, en particular en los pacientes con dislipemia desde la infancia, en quienes está indicado el tratamiento farmacológico incluso en jóvenes asintomáticos.

En la actualidad disponemos de un arsenal terapéutico limitado para el tratamiento de las dislipemias. Además, los resultados recientes con fármacos (torcetrapib) que incrementan la concentración plasmática de colesterol de las lipoproteínas de alta densidad (cHDL), al interferir con el proceso enzimático implicado en su degradación, indican que no se asocian a un beneficio clínico. En concreto, en el único gran ensayo clínico disponible que comparó el fármaco frente a placebo se observó un incremento del 25% del riesgo de complicaciones cardiovasculares⁴⁸. En clínica disponemos de inhibidores de la hidroxil-3-metilglutaril-CoA-reductasa (estatinas), fibratos, resinas que sequestran los ácidos biliares, ácido nicotínico e inhibidores selectivos de la absorción del colesterol (ezetimiba). El tratamiento con estatinas, que en la actualidad constituye el tratamiento de elección, ha demostrado no sólo mejorar el perfil lipídico, en concreto reducir la concentración plasmática de cLDL, sino que también se acompaña de un efecto favorable en el pronóstico cardiovascular, en particular coronario, de los pacientes (figs. 14 y 15; tabla 1)^{45,49-50}. Con dosis

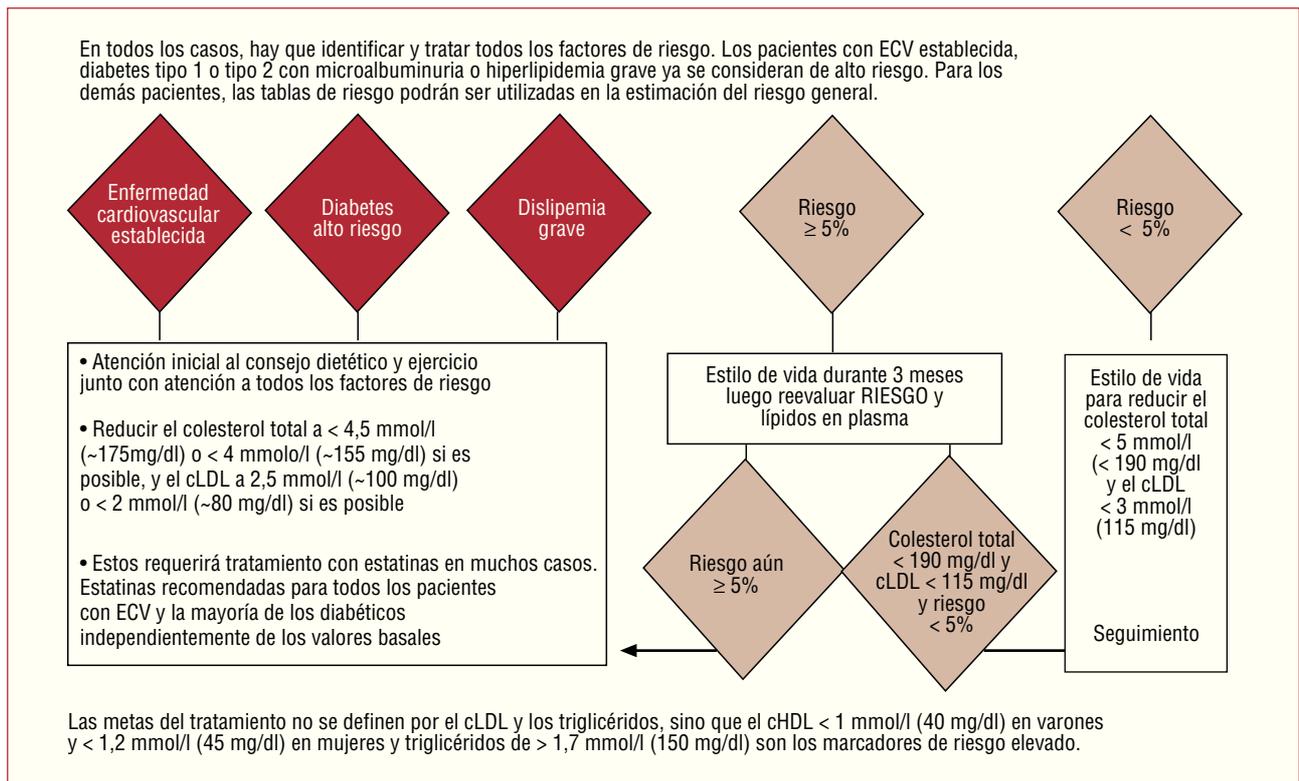


Fig. 13. Recomendaciones de las Guías Europeas de Prevención Cardiovascular respecto al tratamiento hipolipemiante. Modificado de Graham et al⁴⁶.

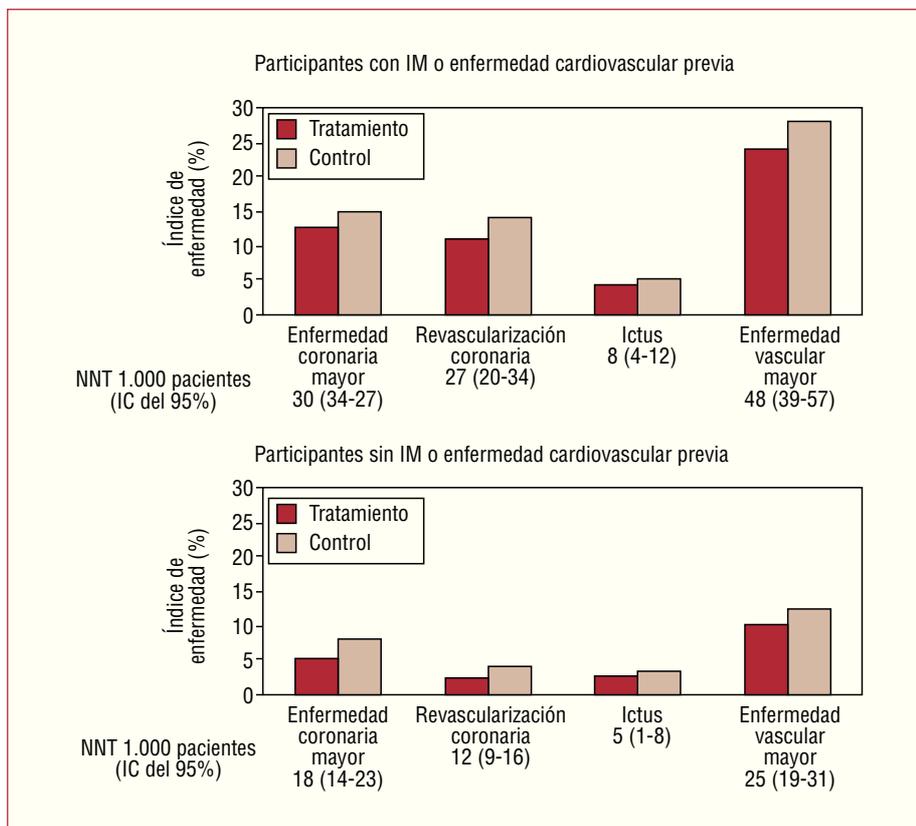


Fig. 14. Metaanálisis de datos de 90.056 participantes en 14 ensayos clínicos aleatorizados con estatinas. IM: infarto de miocardio; NNT: número de pacientes que es necesario tratar. Modificado de los CTT Collaborators⁴⁵.

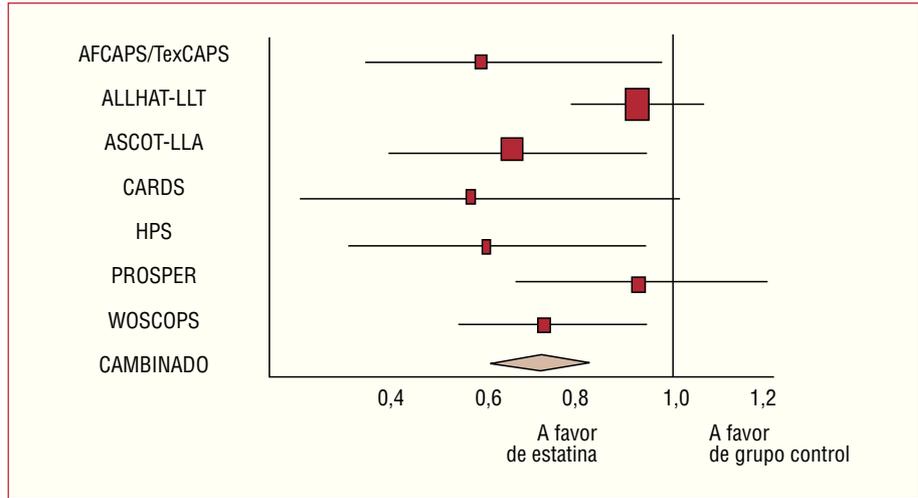


Fig. 15. Riesgos relativos de complicaciones coronarias graves en ensayos clínicos de prevención primaria con estatinas. El riesgo relativo combinado era 0,71 (IC del 95%, 0,60-0,83; $p < 0,001$). Modificado de Thavendiranathan et al⁵⁰.

TABLA 1. Metaanálisis de datos individuales de 61 estudios prospectivos con 55.000 muertes cardiovasculares

Edad (años)	Cardiopatía isquémica	Ictus	Otras muertes cardiovasculares
40-49	0,45 (0,42-0,47)	0,87 (0,76-1,00)	0,62 (0,55-0,69)
50-59	0,57 (0,55-0,58)	0,91 (0,85-0,97)	0,75 (0,71-0,79)
60-69	0,68 (0,66-0,69)	0,93 (0,89-0,97)	0,83 (0,80-0,86)
70-79	0,79 (0,78-0,81)	1,02 (0,97-1,06)	0,89 (0,85-0,92)
80-89	0,85 (0,82-0,89)	1,05 (0,98-1,11)	1,02 (0,96-1,09)

Los datos expresan hazard ratio (intervalo de confianza del 95%). Reducción de 1 mmol (40 mg/dl) de colesterol y riesgo de mortalidad vascular. Modificado de Lewington et al⁴⁹.

elevadas pueden lograr la regresión de la aterotrombosis coronaria con una buena tolerabilidad. Los efectos adversos más habituales son musculares, aunque la rhabdmiolisis es rara; la alteración grave de las pruebas hepáticas es infrecuente y reversible tras retirar la medicación. En práctica clínica deben tenerse en cuenta las posibles interacciones farmacológicas con fármacos de uso frecuente como digoxina, warfarina, bloqueadores de los canales de calcio, sildenafil, ciclosporina, etc.⁴⁶.

Los inhibidores directos de la absorción pueden combinarse con estatinas para lograr los objetivos lipídicos, aunque una publicación reciente ha cuestionado su eficacia en el remodelado carotídeo en pacientes hipercolesterolémicos⁵¹. Los ensayos clínicos actualmente en marcha ayudarán a precisar su papel en el tratamiento de la dislipemia y el pronóstico cardiovascular. Las resinas son eficaces para reducir el cLDL, aunque incrementan los triglicéridos y tienen problemas de tolerabilidad gastrointestinal. El ácido nicotínico (pendiente de comercializarse combinado con un compuesto que limita sus efectos adversos cu-

táneos) y los fibratos incrementan el cHDL y reducen los triglicéridos, y los ácidos grasos omega-3 se pueden utilizar en pacientes con hipertrigliceridemia. La combinación de estatinas y fibratos puede ser de utilidad en ciertos pacientes, aunque su empleo debe monitorizarse de forma cuidadosa por la posibilidad de efectos adversos.

Beneficios clínicos y pronósticos del tratamiento de la dislipemia. ¿Más allá de la reducción del cLDL?

Diversos metaanálisis publicados en los últimos años han analizado este tema. Múltiples estudios experimentales y clínicos han demostrado que, además del efecto hipolipemiante, el tratamiento con estatinas se acompaña de cambios en diversos marcadores de riesgo cardiovascular, en particular efectos antiinflamatorios e inmunomoduladores, antiagregación plaquetaria, mejoría de la función endotelial, prevención del daño miocárdico y cerebral isquémico, etc. En muchos casos, dichos cambios guardan una relación directa con la reducción del cLDL, aunque en algunas publicaciones se han descrito verdaderos efectos pleiotrópicos extralipídicos. Los resultados de un análisis de meta-regresión indican que, con independencia de la estrategia hipolipemiante, el beneficio pronóstico del tratamiento hipolipemiante observado en 125 ensayos clínicos de prevención primaria y secundaria se explica de forma casi exclusiva por la reducción del cLDL⁵² (fig. 16). Por lo tanto, los efectos extralipídicos de las estatinas parecen no contribuir de forma adicional a la reducción del riesgo cardiovascular más allá del derivado por la reducción del cLDL tanto en prevención primaria como secundaria. Las intervenciones terapéuticas que no incluyen estatinas (dieta, quelantes de los ácidos biliares y cirugía ileal) parecen reducir el riesgo de cardiopatía isquémica de manera similar. Por lo

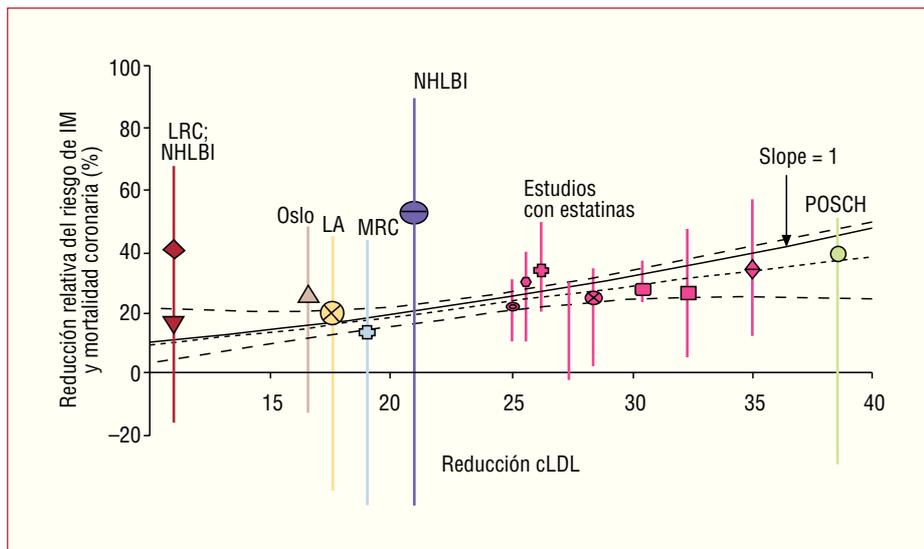


Fig. 16. Riesgo de infarto de miocardio y reducción de cLDL en estudios con dieta, resinas, cirugía y estatinas. Modificado de Robinson et al⁵².

tanto, con base en los resultados de este análisis, más que en los posibles efectos pleiotrópicos, la selección de la estatina debe guiarse por su eficacia en reducir el cLDL en función de los objetivos lipídicos de cada paciente. Factores como el coste, interacciones farmacológicas y seguridad son elementos que también hay que tener en cuenta.

Tratamiento farmacológico de la dislipemia en prevención primaria

La mayoría de la información disponible en esta área procede de estudios con estatinas aunque, como ya hemos comentado, la decisión de iniciar el tratamiento farmacológico debe basarse en las recomendaciones de la guías de práctica clínica, que establecen tanto el umbral para iniciar la terapia como sus objetivos.

Los resultados con otros hipolipemiantes son de menor relevancia y destacan los del Helsinki Heart Study⁵³, que incluyó a varones con hiperlipemia combinada en los que el tratamiento con gemfibrozil se acompañó de una reducción del 34% del riesgo de muerte coronaria e infarto de miocardio no fatal. En un análisis de subgrupos, dicho beneficio se concentraba en pacientes con triglicéridos > 200 mg/dl y cHDL < 42 mg/dl, en los que la reducción del riesgo alcanzaba el 66%.

Los resultados del estudio FIELD⁵⁴ extiende dicha observación a pacientes con diabetes mellitus tipo 2 sin enfermedad cardiovascular previa tratados con fenofibrato, que constituían el 90% de los 9.795 pacientes incluidos. El 11% de reducción del riesgo relativo de que se produjera uno de los componentes del objetivo primario no alcanzaba significación estadística, que sí se observaba en el objetivo secundario (infarto de miocardio, ictus, muerte cardiovascular y necesidad

de revascularización) al analizar el subgrupo sin enfermedad cardiovascular previa (reducción del 19%; $p < 0,004$). De nuevo los pacientes con cHDL bajo y triglicéridos elevados parecían concentrar el beneficio terapéutico. Sin duda los resultados de estos estudios limitan el papel de los fibratos en las actuales guías de práctica clínica como tratamiento de la dislipemia.

Merece un comentario especial los resultados de un estudio de publicación reciente que analiza en pacientes con hipercolesterolemia familiar la eficacia del tratamiento con una estatina a dosis elevada frente a su combinación con un inhibidor de la absorción de colesterol (ezetimiba)⁵¹. El objetivo primario del estudio eran los cambios en el espesor íntima-media carotídea valorados mediante ecografía. Tras 2 años de seguimiento y una diferencia de aproximadamente 50 mg/dl en el cLDL a favor del grupo asignado a la terapia combinada no se observaron diferencias significativas a pesar de dichos cambios lipídicos y una significativa reducción de la concentración plasmática de proteína C reactiva. A pesar de estos resultados y a la espera de las conclusiones de estudios pronósticos en marcha, creemos que ezetimiba debería continuar como una posible alternativa terapéutica en combinación con estatinas. La selección de pacientes, en su mayoría pretratados con estatinas, el escaso incremento del espesor íntima-media basal y el territorio vascular estudiado podrían haber condicionado los resultados.

Con estatinas, los resultados de un metaanálisis indican que la reducción de la incidencia de complicaciones coronarias graves, procedimientos de revascularización coronaria e ictus es proporcional a la reducción absoluta de cLDL y que la proporción de la reducción del riesgo es independiente de las concentraciones basales de colesterol y otras características (edad, sexo o enfermedad cardiovascular)⁴⁵. Sin em-

TABLA 2. Comparación de la reducción del riesgo con estatinas en pacientes en prevención primaria y secundaria

	RRR		RRa		NNT	
	Primaria	Secundaria	Primaria	Secundaria	Primaria	Secundaria
CC graves	29,2	20,8	1,66	2,4	60	33
CCV graves	14,4	17,8	0,37	0,8	268	33
IM no fatales	31,7	ND	1,65	ND	61	ND
Revascularizaciones	33,8	20,3	1,08	2,7	93	37

CC: complicaciones coronarias; CCV: complicaciones cerebrovasculares; IM: infarto de miocardio; ND: no disponible; NNT: número de pacientes que es necesario tratar; RRa: reducción del riesgo absoluto; RRR: reducción del riesgo relativo. Modificado de Thavendinarathan et al⁵⁰.

bargo, la decisión de iniciar el tratamiento, al menos en las estrategias de prevención primaria, debería basarse, como indican las guías, en el riesgo cardiovascular basal de los pacientes.

En esta recomendación debe tenerse en cuenta también los resultados de un tercer metaanálisis sobre siete ensayos clínicos con estatinas que incluyeron a 42.848 pacientes, el 90% de ellos sin enfermedad cardiovascular clínica previa⁵⁰. Tras un seguimiento medio de 4,3 años, el tratamiento redujo el riesgo relativo de complicaciones coronarias graves, ictus y necesidad de revascularizaciones el 29% ($p < 0,001$), el 14,4% ($p = 0,02$) y el 33,8% ($p < 0,001$), respectivamente. El tratamiento con estatinas se acompañó de una reducción del 22,6% de la mortalidad coronaria, que no alcanzó significación estadística, al igual que la mortalidad por cualquier causa. Merece destacarse que los beneficios se observan con independencia del valor basal de cLDL y presencia de factores de riesgo concomitantes, aunque se describe una asociación directa entre la magnitud del beneficio, el riesgo cardiovascular basal y la intensidad de la reducción del cLDL. En la tabla 2 se observa una comparación de la reducción del riesgo en pacientes en prevención primaria y secundaria. El tratamiento con estatinas parece ser coste-eficaz en la prevención primaria de pacientes de alto riesgo cardiovascular con un riesgo absoluto de enfermedad coronaria a 10 años $> 20\%$ según las tablas de Framingham ($> 5\%$ empleando las tablas SCORE), con una desfavorable relación en individuos de bajo riesgo ($< 10\%$). Para el tratamiento de pacientes de riesgo intermedio, deben seguirse las actuales recomendaciones de las guías de práctica clínica, que restringen su empleo sistemático. Las actuales recomendaciones para la reducción del riesgo cardiovascular en diabéticos obligan en la práctica a emplear estatinas en una elevada proporción de pacientes, y los resultados de los estudios CARDS⁵⁵ y HPS⁵⁶ han sido decisivos en dicha directriz. Sin embargo, es posible que los diabéticos jóvenes sin otros factores de riesgo ni comorbilidades no constituyan una población de alto riesgo, y en la decisión terapéutica deberían seguirse

las recomendaciones generales de prevención primaria con base en la estimación del riesgo cardiovascular.

En este grupo de población no se observó un incremento significativo del riesgo de cáncer ni de toxicidad hepática o muscular, confirmando el excelente perfil de tolerabilidad de las estatinas.

CONCLUSIONES

La prevención primaria farmacológica de la HTA y la dislipemia debe acompañarse de cambios en el estilo de vida e integrarse en el conjunto de iniciativas terapéuticas destinadas a reducir el riesgo cardiovascular general de la población. Las intervenciones, en línea con las actuales recomendaciones de las guías de práctica clínica, deben ajustarse al riesgo basal de los pacientes con objetivos de control que difieren en relación con dicho riesgo. Diversos estudios han señalado la potenciación recíproca de la eficacia del tratamiento farmacológico de la HTA y la dislipemia. Los datos recientes de analizar la evolución de marcadores de daño orgánico subclínico (hipertrofia ventricular izquierda y espesor de íntima-media carotídea) en indios americanos diabéticos son un buen ejemplo de la necesidad de intervención multifactorial en relación con el riesgo⁵⁷.

BIBLIOGRAFÍA

1. Medrano MJ, Pastor-Barriuso R, Boix R, Del Barrio JL, Damián J, Álvarez R, et al, investigadores del estudio ZACARIS. Riesgo de enfermedad coronaria atribuible a factores de riesgo cardiovascular en la población española. *Rev Esp Cardiol.* 2007;60:1250-6.
2. Sans S, Fitzgerald AP, Royo D, Conroy R, Graham I. Callbración del SCORE de riesgo cardiovascular para su utilización en España. *Rev Esp Cardiol.* 2007;60:476-85.
3. Mancia G, De Baker G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, et al. Guías de práctica clínica para el tratamiento de la hipertensión arterial. *Rev Esp Cardiol.* 2007;60:968e1-e94.
4. Marrugat JR, Subirana I, Comín E, Cabezas C, Vila J, Elosua R, et al. Validity of an adaptation of the Framingham cardiovascular risk function: the VERIFICA Study. *J Epidemiol Community Health.* 2007;61:40-7.

5. Mazón P, Bertomeu V, Palma JL, Quiles J, Guindo J, González-Juanatey JR. Tratamiento global del riesgo cardiovascular en el paciente hipertenso. Temas de actualidad 2006. Rev Esp Cardiol. 2007;60 Supl 1:79-91.
6. Law MR, Wald NJ, Morris JK, Jordan RE. Value of low dose combination treatment with blood pressure lowering drugs: analysis of 354 randomised trials. BMJ. 2003;32:1427.
7. Materson BJ, Reda DJ, Cushman WC, Massie BM, Freis ED, Kochar MS, et al; for the Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents. Single-drug therapy for hypertension in men: a comparison of six antihypertensive agents with placebo. N Engl J Med. 1993;328:914-21.
8. Rosengren A, Wilhelmsen L, Hagman M, Wedel H. Natural history of myocardial infarction and angina pectoris in a general population sample of middle aged men: a 16-year follow-up of the Primary Prevention Study, Goteborg, Sweden. J Intern Med. 1998;244:495-505.
9. Doyle AE. The Australian National Blood Pressure Study. Aust Fam Physician. 1981;10:558-9.
10. Kostis JB, Davis BR, Cutler J, Grimm RH Jr, Berge KG, Cohen JD, et al. Prevention of heart failure by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. SHEP Cooperative Research Group. JAMA. 1997;278:212-6.
11. Staessen JA, Fagard R, Thijs L, Celis H, Arabidze GG, Birkenhäger WH, et al. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. The Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. Lancet. 1997;350:757-64.
12. Peart WS, Miall WE. MRC treatment trial for mild hypertension. Br Med J. 1977;2:1023.
13. Julius S, Kjeldsen SE, Weber M, Brunner HR, Ekman S, Hansson L, et al. VALUE trial group. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial. Lancet. 2004;363:2022-31.
14. Blood Pressure Lowering Treatment Trilists' Collaboration. Effects of different blood pressure-lowering regimens on major cardiovascular events in individuals with and without diabetes mellitus. Results of prospectively designed overviews of randomized trials. Arch Intern Med. 2005;165:1410-9.
15. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlöf B, Elmfeldt D, Julius S, et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. HOT Study Group. Lancet. 1998;351:1755-62.
16. Zanchetti A. Evidence-based medicine in hypertension: what type of evidence? J Hypertens. 2005;23:1113-20.
17. Mancia G, Grassi G. Systolic and diastolic blood pressure control in antihypertensive drug trials. J Hypertens. 2005;23:1113-20.
18. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Lancet. 2000;355:253-9.
19. MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Woodward M, Billot L, Harrap S, et al. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. Lancet. 2007;370:829-40.
20. Villarosa IP, Bakris GL. The Appropriate Blood Pressure Control in Diabetes (ABCD) Trial. J Hum Hypertens. 1998;12:653-5.
21. Pepine CJ, Handberg EM, Cooper-DeHoff RM, Marks RG, Kowey P, Messerli FH, et al; INVEST Investigators. A calcium antagonist vs a non-calcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease. The International Verapamil-Trandolapril Study (INVEST): a randomized controlled trial. JAMA. 2003;290:2805-16.
22. The ONTARGET investigators. Telmisartan, ramipril or both in patients at high risk of vascular events. N Engl J Med. 2008;358:1547-59.
23. Staessen JA, Li Y, Richard T. Oral renin inhibitors. Lancet. 2006;368:1449-56.
24. The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibition or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial. JAMA. 2002;288:2981-97.
25. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, et al. National Heart, Lung, and Blood Institute; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. Hypertension. 2003;42:1206-52.
26. The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major cardiovascular events in hypertensive patients randomized to doxazosine vs chlorthalidone: The Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial. JAMA. 2000;283:1967-75.
27. Mancia G. Role of outcome trials in providing information on antihypertensive treatment: importance and limitations. Am J Hypertens. 2006;19:1-7.
28. Dahlof B, Devereux RB, Kjeldsen SE, Julius S, De Faire U, Fyrquist F, et al. Cardiovascular mortality and morbidity in the Losartan Intervention for Endpoint Reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. Lancet. 2002;359:995-1003.
29. Dahlof B, Sever PS, Poulter NR, Wedel H, Beevers DG, Caulfield M, et al. ASCOT investigators. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendoflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA). A multicentre randomized controlled trial. Lancet. 2005;366:895-906.
30. Williams B, Lacy PS, Thom SM, Cruickshank K, Stanton A, Collier D, et al. Differential impact of blood pressure – lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes: principal results of the conduit artery function evaluation, CAFÉ study. Circulation. 2006;113:1213-25.
31. Hypertension: management of hypertension in adults in primary care. NICE/BHS; 2006. Disponible en: www.nice.org.uk/CG034.GL
32. Sever PR, Dahlof B, Poulter NR, Wedel H, Beevers G, Caulfield M, et al. ASCOT investigators. The prevention of coronary events and stroke with atorvastatin in hypertensive subjects with average or below average cholesterol levels. The Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial: Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA). Lancet. 2003;361:1149-58.
33. Jamerson KA, Bakris GL, Wun CC, Dahlof B, Lefkowitz M, Manfreda S, et al. Rationale and design of the avoiding cardiovascular events through combination therapy in patients living with systolic hypertension (ACCOMPLISH) trial: the first randomized controlled trial to compare the clinical outcome effects of first-line combination therapies in hypertension. Am J Hypertens. 2004;17:793-801.
34. Boulanger JM, Schradader JM, Lüders S, Kulschewski A, Hammersen F, Plate K, et al. Morbidity and mortality after stroke, eprosartan compared with nitrendipine for secondary prevention: principal results of a prospective randomized controlled study (MOSES). Stroke. 2005;36:1218-26.
35. Mochizuki S, Dahlöf B, Shimizu M, Ikewaki K, Yoshikawa M, Tamiguchi I, et al. Valsartan in a Japanese population with hypertension and other cardiovascular disease (JIKEL-HEART study). A randomized open-label blinded endpoint morbidity-mortality study. Lancet. 2007;369:1431-9.
36. Gueyffier F, Bulpitt C, Boissel JP, Schron E, Ekblom T, Fagard R, et al. Antihypertensive drugs in very old people: a subgroup analysis of randomised controlled trials. Lancet. 1999;353:793-6.

37. Bulpitt CJ, Beckett NS, Cooke J, Dumitrascu DL, Gil-Extremera B, Nachev C, et al. Results of the pilot study for the Hypertension in the Very Elderly Trial. *J Hypertens*. 2003;21:2409-17.
38. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, Staessen JA, Liu L, Dumitrascu D, et al. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med*. 2008;358:1887-98.
39. Elliot WJ, Meyer PM. Incident diabetes in clinical trials of antihypertensive drugs: a network meta-analysis. *Lancet*. 2007;369:201-7.
40. Verdecchia P, Reboldi G, Angeli F, Borgioni C, Gattobigio R, Fillipuci L, et al. Adverse prognostic significance of new diabetes in treated hypertensive subjects. *Hypertension*. 2004;43:963-9.
41. Kitamura N, Takahashi Y, Yamadate S, Asai S. Angiotensin II receptor blockers decreased blood glucose levels: a longitudinal survey using data from electronic medical records. *Cardiovasc Diabetol*. 2007;6:26.
42. Healey JS, Baranchuk A, Crystal E, Morillo CA, Garfinkle M, Yusuf S, et al. Prevention of atrial fibrillation with angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45:1832-9.
43. Wachtell K, Hornestam B, Lehto M, Slotwiner DJ, Gerds E, Olsen MH, Aurup P, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in hypertensive patients with a history of atrial fibrillation: The Losartan Intervention For End Point Reduction in Hypertension (LIFE) study. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45:705-11.
44. Casas JP, Chua W, Loukogeorgakis S, Vallance P, Smeeth L, Hingorani AD, et al. Effect of inhibitors of the renin-angiotensin system and other antihypertensive drugs on renal outcomes: systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2005;366:2026-33.
45. Cholesterol Treatment Trialists (CTT) Collaborators. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet*. 2005;366:1267-78.
46. Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, Boysen G, Burel GI, Cifkova R, et al. Guías de práctica clínica sobre prevención de la enfermedad cardiovascular. *Rev Esp Cardiol*. 2008;61:82.e1-e49.
47. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, Brewer HB Jr, Clark LT, Hunninghake DB, et al. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation*. 2004;110:227-39.
48. Barter PJ, Caulfield M, Eriksson M, Grundy SM, Kastelein KJ, Komajda M, Lopez-Sendon JL et al. Effects of Torcetrapib in Patients at High Risk for Coronary Events. *N Engl J Med*. 2007;357:2109-22.
49. Lewington S, Whitlock G, Clarke R, Sherliker P, Emberson J, Halsey J, et al. Prospective Studies Collaboration. Blood cholesterol and vascular mortality by age, sex, and blood pressure: a meta-analysis of individual data from 61 prospective studies with 55,000 vascular deaths. *Lancet*. 2007;370:1829-39.
50. Thavendiranathan P, Bagai A, Brookhart MA, Choudry NK. Primary prevention of cardiovascular diseases with statin therapy. *Arch Intern Med*. 2006;166:2307-13.
51. Kastelein JJ, Akdim F, Stroes ES, Zwiderman AH, Bots ML, Stalenhoef AF, et al; ENHANCE Investigators. Simvastatin with or without ezetimibe in familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med*. 2008;358:1431-43.
52. Robinson JG, Smith B, Maheshwari N, Schrott H. Pleiotropic effects of statins: benefit beyond cholesterol reduction? A meta-regression analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46:1855-62.
53. Tenkanen L, Mänttari M, Kovanen PT, Virkkunen H, Manninen V. Gemfibrozil in the treatment of dyslipidemia: an 18-year mortality follow-up of the Helsinki Heart Study. *Arch Intern Med*. 2006;166:743-8.
54. Keech A, Simes RJ, Barter P, Best J, Scott R, Taskinen MR, et al. FIELD study investigators. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. *Lancet*. 2005;366:1849-61.
55. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, Hitman GA, Neil HA, Livingstone SJ, et al. CARDS investigators. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2004; 364:685-96.
56. Collins R, Armitage J, Parish S, Sleight P, Peto R; Heart Protection Study Collaborative Group. Effects of cholesterol-lowering with simvastatin on stroke and other major vascular events in 20536 people with cerebrovascular disease or other high-risk conditions. *Lancet*. 2004;363:757-67.
57. Howard BV, Roman MJ, Devereux RB, Fleg JL, Galloway JM, Henderson JA, et al. Effect of lower targets for blood pressure and LDL cholesterol on atherosclerosis in diabetes: the SANDS randomized trial. *JAMA*. 2008;299:1678-89.