

EDITORIALES

Más allá de la reducción de las cifras de presión en el tratamiento de la hipertensión arterial. Implicaciones del estudio LIFE

José R. González-Juanatey

Servicio de Cardiología y Unidad Coronaria. Departamento de Medicina.
Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela. España.

Hasta la actualidad, con independencia del fármaco empleado, la reducción de las cifras de presión arterial era el principal objetivo del tratamiento de la hipertensión arterial, salvo indicaciones farmacológicas específicas en función de la patología acompañante. Los resultados del estudio LIFE realizado en 9.193 hipertensos de alto riesgo (con criterios electrocardiográficos de hipertrofia ventricular izquierda) demuestran que una estrategia terapéutica basada en losartán combinada con tiazida en más del 90% de los pacientes se acompaña de una significativa reducción del riesgo de complicaciones cardiovasculares en relación al tratamiento con atenolol combinado con tiazida durante un seguimiento de al menos 4 años. La incidencia del objetivo primario (muerte cardiovascular, ictus e infarto de miocardio) fue del 11% en el grupo losartán frente al 13% en el atenolol (reducción del riesgo relativo del 13%, $p = 0,021$). Merece destacarse la especial protección del tratamiento con losartán frente al riesgo de ictus y sobre la aparición de casos nuevos de diabetes durante el seguimiento. En los 1.195 hipertensos diabéticos incluidos en el estudio LIFE, el tratamiento con losartán se acompañó de un particular beneficio pronóstico, el 18% de los pacientes tratados con este compuesto presentó durante el seguimiento un episodio incluido en el objetivo primario frente al 23% de los tratados con atenolol (reducción del riesgo relativo del 24%, $p = 0,031$).

Los resultados del estudio LIFE indican que losartán ejerce una protección cardiovascular mayor que atenolol para el mismo grado de reducción de la presión arterial y tiene mejor tolerabilidad. La protección cardiovascular ejercida por losartán parece mayor de la esperada por la reducción de presión.

Palabras clave: Hipertensión arterial. Hipertrofia ventricular izquierda. Losartán.

Beyond Blood Pressure Reduction in the Treatment of Arterial Hypertension. Clinical Implications of the LIFE Study

To date, blood-pressure lowering has been the main therapeutic objective in patients with arterial hypertension, regardless of the drug used, except for drugs selected for accompanying conditions. The LIFE study, carried out in 9,193 high-risk hypertensive patients (with ECG criteria of left ventricular hypertrophy), has shown that a therapeutic regimen based on losartan combined with a thiazide was accompanied by a significant reduction in the risk of cardiovascular complications in more than 90% of patients compared with atenolol and a thiazide over a mean follow-up period of 4.8 years. The incidence of the primary endpoints (cardiovascular death, stroke, and myocardial infarction) was 11% in the losartan group and 13% in the atenolol group (13% relative risk reduction, $p = 0.021$). Losartan therapy was associated with more benefits in stroke risk reduction and in the development of new cases of diabetes. In the analysis of the subgroup of 1,195 patients with hypertension and diabetes included in the LIFE study, losartan had a special prognostic benefit. One of the cardiovascular events included as a primary endpoint was observed in 18% of the losartan-treated patients and in 23% of the atenolol-treated patients (24% relative risk reduction, $p = 0.031$).

The LIFE trial showed that losartan produced better cardiovascular protection than atenolol, a similar blood pressure reduction, and was better tolerated. This drug seems to confer extra cardiovascular protection in addition to reducing blood pressure.

Key words: Arterial hypertension. Left ventricular hypertrophy. Losartan.

Full English text available at: www.revespcardiol.org

Correspondencia: Dr. J.R. González-Juanatey.
Servicio de Cardiología. Hospital Clínico Universitario.
Travesía de A. Choupana, s/n. 15706 Santiago de Compostela.
Correo electrónico: jgonzalezd@meditex.es

La hipertensión arterial esencial (HTA) representa el determinante de enfermedad cardiovascular (CVC) más prevalente en España¹⁻³, aunque en la práctica clínica su contribución al riesgo CVC debe analizarse en función del riesgo global inducido por la interacción de diferentes determinantes de riesgo (edad, sexo, lípi-

González-Juanatey JR. Más allá de la reducción de las cifras de presión en el tratamiento de la hipertensión arterial. Implicaciones del estudio LIFE

dos plasmáticos, tabaquismo, diabetes y presión arterial)⁴. La presencia de datos clínicos de afectación orgánica CVC y renal (microalbuminuria, retinopatía e hipertrofia ventricular izquierda) o enfermedades clínicas asociadas a la HTA identifica a grupos de pacientes con particular elevado riesgo en los que se recomienda un control más estricto de las cifras de presión arterial (en la mayoría de las guías < 130/85 mmHg, e incluso menos)⁴⁻⁶.

La elección del tratamiento antihipertensivo debe individualizarse en función de las características de los pacientes, en especial en los grupos de un mayor riesgo⁴⁻⁶. Hasta la actualidad, la extraordinaria evidencia científica disponible en las tres últimas décadas sugiere que «en hipertensión lo más importante es bajar la presión» con independencia del antihipertensivo elegido. En este sentido, múltiples ensayos clínicos en los que se han comparado distintos fármacos no han documentado diferencias en el pronóstico CVC de los pacientes; en particular, los ensayos clínicos más recientes en los que se comparó la eficacia de los antihipertensivos más clásicos (diuréticos y bloqueadores beta) frente a los grupos más nuevos (antagonistas del calcio e inhibidores de la enzima conversiva de la angiotensina [IECA])⁷. Existen razones que podrían justificar este similar comportamiento pronóstico. En la práctica totalidad de dichos ensayos se han incluido grupos de hipertensos de no muy elevado riesgo, con una limitada duración del seguimiento (habitualmente menos de 5 años) y, lo que parece de especial relevancia, los grupos de pacientes distribuidos de forma aleatoria a los diferentes fármacos mantenían durante el seguimiento niveles de presión arterial en el rango de hipertensión y con una escasa proporción en los que se lograba la normotensión. Este hecho permite especular que cuando la presión arterial es elevada, lo más importante es bajarla con una relativa independencia del fármaco que se emplee. Múltiples estudios experimentales y clínicos, entre los que se encuentran el estudio HOPE en pacientes con alto riesgo CVC (diabéticos con otro factor de riesgo asociado y pacientes con cardiopatía isquémica, ictus o arteriopatía periférica) y MICRO-HOPE en el subgrupo de diabéticos^{8,9}, y los estudios con antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA II) en diabéticos con nefropatía¹⁰⁻¹², a pesar de no ser estudios de HTA en sentido estricto, sugieren que la intervención farmacológica sobre el sistema renina-angiotensina podría ir acompañada de una mayor protección CVC, superior a la esperada por la reducción de las cifras de presión arterial.

El desarrollo de hipertrofia ventricular izquierda (HVI) en la HTA se relaciona, además de con factores demográficos (edad, raza, etc.), con el incremento de la carga mecánica (niveles de presión arterial, en especial media de 24 h de la presión arterial sistólica) y la actividad de diferentes mediadores y sistemas neurohormonales¹³. Su prevalencia en la población general

de hipertensos varía de forma amplia (entre el 3 y más del 60%) según las características del grupo de pacientes estudiados en especial con la gravedad y duración de la HTA, técnica utilizada para su diagnóstico (ECG o ECO), así como el criterio empleado como punto de corte¹⁴⁻¹⁷. El diagnóstico de HVI constituye un poderoso predictor independiente de morbimortalidad CVC, concretamente en los hipertensos la masa ventricular izquierda determinada por ECO predice mejor que cualquier otro factor de riesgo, salvo la edad, las complicaciones cardiovasculares¹⁸⁻²⁰. La regresión de la HVI con antihipertensivos, determinada por ECO o ECG, ha demostrado asociarse a un mejor pronóstico de los hipertensos constituyendo en la actualidad uno de los objetivos del tratamiento de la HTA²¹⁻²³. En este sentido, la práctica totalidad de los grupos farmacológicos disponibles para el tratamiento de la HTA han demostrado su capacidad para reducir la masa ventricular izquierda y, aunque en diferentes metaanálisis los IECA son el grupo farmacológico con mayor capacidad para regresar la HVI, existen estudios comparativos entre fármacos que no observan diferencias significativas²⁴⁻²⁶. Hasta la publicación de los resultados del estudio LIFE (Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study) no disponíamos de información pronóstica que nos permitiese orientar en la práctica clínica la elección terapéutica en hipertensos con HVI^{27,28}.

ESTUDIO LIFE

Características del estudio

Se trata de un ensayo clínico de distribución aleatoria, con doble enmascaramiento, de grupos paralelos que incluyó a 9.193 hipertensos esenciales con edades entre los 55 y los 80 años, presión arterial sistólica (PAS) entre 160 y 200 y/o diastólica (PAD) entre 95 y 115 mmHg tras 1-2 semanas de placebo y datos electrocardiográficos de HVI²⁷. Los pacientes se distribuyeron de forma aleatoria a una estrategia terapéutica basada en atenolol o losartán con el objetivo de lograr unas cifras de presión arterial menores de 140/90 mmHg. Se inició el tratamiento con 50 mg/día de cada uno de los compuestos, con asociación de 12,5 mg de hidroclorotiazida, incremento a 100 mg/día de la dosis de atenolol y losartán, posterior incremento de la dosis del diurético (25 mg/día) o adición de otro antihipertensivo (salvo IECA, ARA II o bloqueadores beta) en intervalos de 2 meses en los pacientes en quienes no se lograba el objetivo tensional. Para el diagnóstico ECG de HVI se empleó el producto de la duración del QRS por el criterio de voltaje de Cornell (R en aVL más S en V3) y el índice de Sokolow-Lyon, con la consideración de puntos de corte para HVI de valores > 2.440 mm ms y > 38 mm, respectivamente. La suma de los episodios de muerte CVC,

TABLA 1. Características basales

	Losartán (n = 4.605)	Atenolol (n = 4.588)
Edad, años	66,9	66,9
Mujer (%)	54,0	54,1
IMC, kg/m ²	28,0	28,0
PA, mmHg	174,3/97,9	174,5/97,7
FC, bpm	73,9	73,9
Producto Cornell mm ms	2.834,4	2.824,1
Sokolow-Lyon, mm	30,0	30,1
Índice riesgo Framingham, %	22,3	22,5
Fumadores, %	15,8	16,8
Sin tratamiento previo, %	28,1	28,2
Diabetes mellitus, %	12,7	13,3
Hipertensión sistólica aislada, %	14,3	14,5
Coronariopatía, %	16,7	15,2
Ictus (incluido AIT), %	8,0	7,8
Arteriopatía periférica, %	6,0	5,0
Fibrilación auricular, %	3,0	4,0

IMC: índice de masa corporal; PA: presión arterial; FC: frecuencia cardíaca; AIT: ataque isquémico transitorio.

infarto de miocardio e ictus se consideró como el objetivo primario del estudio.

Los pacientes tuvieron seguimiento durante al menos 4 años con controles clínicos semestrales como mínimo, la presión arterial se determinó al final del intervalo de dosis (a las 24 h de la toma del fármaco, rango, 22-26 h). El análisis de los resultados se realizó según intención de tratar y las diferencias en los episodios clínicos entre los dos grupos de pacientes se realizó mediante el modelo de regresión de Cox con el grado de HVI (tomado como una variable continua) y el índice de riesgo de Framingham (definido en función de las características basales de los pacientes) como covariables.

RESULTADOS

En la tabla 1 se incluyen las características basales de ambos grupos de pacientes, la distribución aleatoria

determinó dos grupos con una gran identidad de sus características basales. El seguimiento medio fue de 4,8 años, con tan sólo una mínima proporción de pacientes tratados con 50 mg/día de cada uno de ambos compuestos (9% en el grupo losartán y 10% en el de atenolol), el 50% de los pacientes recibió 100 mg de losartán frente a un 43% tratado con 100 mg de atenolol. Las dosis medias de losartán y atenolol que recibieron los pacientes que completaron el seguimiento fueron de 82 y 79 mg, respectivamente. La reducción de la PAS y PAD fue de 30,2 y 16,6 mmHg en el grupo losartán y de 29,1 y 16,8 mmHg en el grupo de pacientes tratados con atenolol, la media de la presión arterial al final del seguimiento era 144,1/81,3 mmHg y 145,4/80,9 mmHg en los grupos losartán y atenolol. El 49% de los pacientes tratados con losartán y el 46% de los que recibieron atenolol lograron una PAS 140 mmHg, en el 89% de los pacientes en ambos grupos se logró una PAD 90 mmHg y el 48% de los tratados con losartán y el 45% de los que recibieron atenolol presentaban un adecuado control de ambos componentes. La reducción de la frecuencia cardíaca fue mayor ($p < 0,0001$) en el grupo de pacientes tratados con atenolol (-7,7 frente a -1,8 lat/min).

En la tabla 2 se recoge la incidencia del objetivo primario combinado e individualizado para cada uno de sus componentes. En la figura 1 se muestran las curvas de Kaplan-Meier para el objetivo primario. El grupo losartán se acompañó de una reducción significativa del riesgo relativo para el objetivo primario (tanto sin ajustar [14,6%, $p = 0,009$] como tras ajuste para el grado de HVI e índice de riesgo de Framingham basales [13,0%, $p = 0,021$]) con separación progresiva de las curvas durante todo el seguimiento. Merece destacarse la reducción del riesgo relativo de ictus con losartán (24,5%, $p = 0,001$), así como la ausencia de diferencias en el riesgo relativo de infarto de miocardio entre ambas modalidades terapéuticas. Estos resultados no variaron al realizar un análisis por permanencia en el tratamiento del estudio, así como al realizar ajustes con el comportamiento de la presión arterial a lo

TABLA 2. Objetivos del estudio LIFE

	Losartán (n = 4.605)	Atenolol (n = 4.588)	Ajustado ^a		No ajustado	
			RR (%)	p	RR (%)	p
Objetivo principal combinado ^b	508	588	-13	0,021	-15	0,009
Mortalidad CVC	204	234	-11	0,206	-13	0,136
Accidente cerebrovascular	232	309	-25	0,001	-26	0,0006
IM	198	188	+7	0,491	+5	0,628
Mortalidad global	383	431	-10	0,128	-12	0,077
DM de nuevo inicio ^c	241	319	-25	0,001	-25	0,001

^aSegún el grado de HVI y puntuación del riesgo de Framingham en el momento de la aleatorización.

^bMortalidad CVC (cardiovascular), accidente cerebrovascular e IM (infarto de miocardio); pacientes con un primer episodio principal. RR: riesgo relativo.

^cEn pacientes sin diabetes mellitus (DM) en el momento de la distribución aleatoria (losartán, n = 4.019; atenolol, n = 3.979).

González-Juanatey JR. Más allá de la reducción de las cifras de presión en el tratamiento de la hipertensión arterial. Implicaciones del estudio LIFE

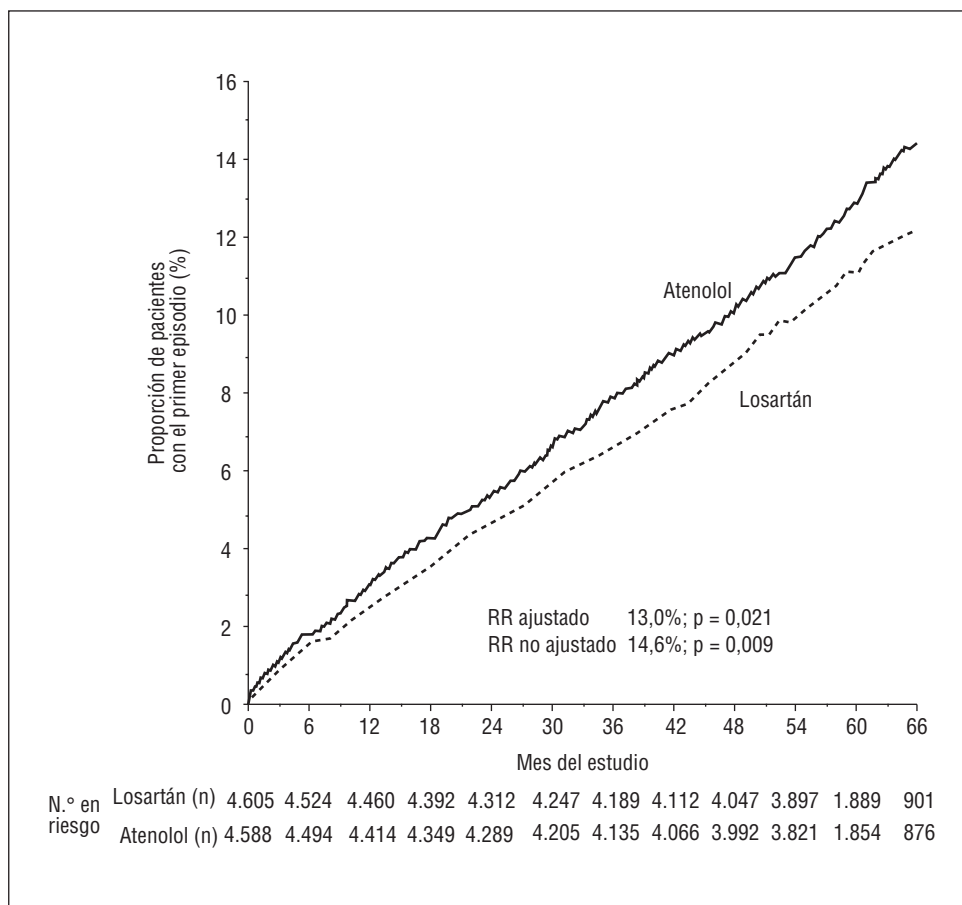


Fig. 1. Curvas de Kaplan-Meier para el objetivo primario (muerte cardiovascular, ictus e infarto de miocardio).

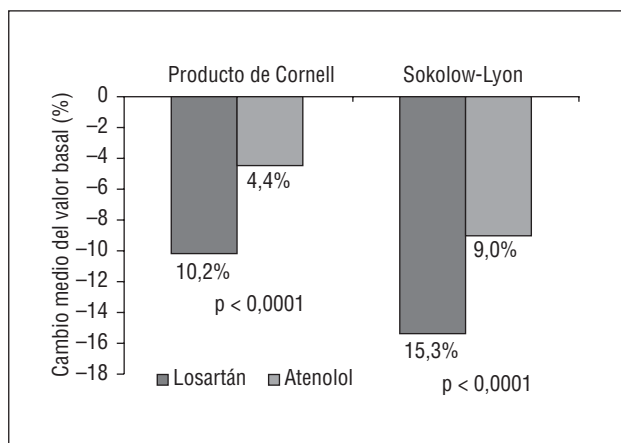


Fig. 2. Cambios respecto al valor basal de producto duración voltaje de Cornell e índice Sokolow-Lyon. Valor de p para diferencias entre grupos.

largo del tiempo; por otro lado, al realizar un análisis considerando como covariable los cambios de los índices ECG de HVI se observa que menos de un tercio del beneficio en el objetivo primario puede explicarse por dichos cambios. Merece destacarse que en el grupo de pacientes de menor riesgo (sin enfermedad vascular o diabetes) persiste el beneficio del losartán en el

objetivo primario (riesgo relativo de 0,82, $p = 0,029$). Durante el seguimiento se observó que el grupo tratado con losartán presentó una reducción del 25% (6% de los pacientes tratados con losartán y 8% en el grupo de atenolol) en la incidencia de nueva diabetes. El tratamiento con losartán fue significativamente mejor tolerado que con atenolol, asimismo, el tratamiento con losartán se acompañó de una mayor reducción de los criterios ECG de HVI, tanto en el producto del voltaje de Cornell por la duración del QRS (290 y 124 mm ms para losartán y atenolol, $p < 0,001$) como en el índice de Sokolow-Lyon (4,6 y 2,7 mm para losartán y atenolol, $p < 0,001$) (fig. 2).

Un análisis del subgrupo de 1.195 pacientes con diabetes, hipertensión y signos ECG de HVI²⁸ mostró que, tras un seguimiento medio de 4,7 años, el tratamiento con losartán comparado con atenolol se acompañó de una reducción ajustada del riesgo relativo para el objetivo primario del 24% ($p = 0,031$) (fig. 3). Hay que destacar que la mortalidad por todas las causas se documentó en 63 pacientes del grupo losartán y en 104 del tratado con atenolol equivalente a una reducción del riesgo relativo del 39% en el grupo losartán ($p = 0,002$), la mortalidad CVC se redujo un 37% y un 40% los ingresos por insuficiencia cardíaca en el grupo losartán. La reducción media de la PAS

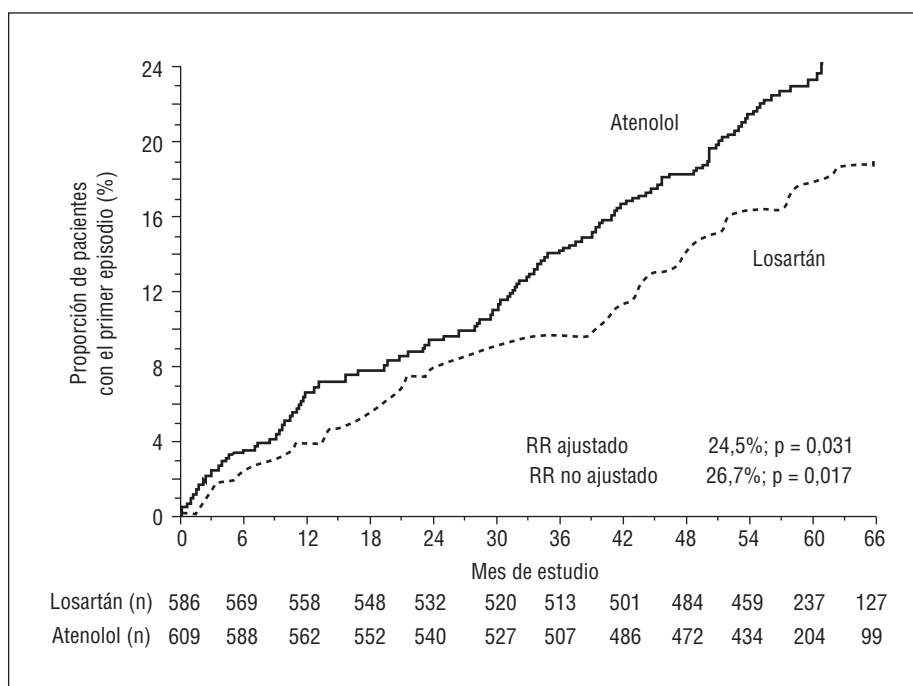


Fig. 3. Curvas de Kaplan-Meier para el objetivo primario (muerte cardiovascular, ictus e infarto de miocardio) en el subgrupo de hipertensos diabéticos.

durante el seguimiento en el grupo tratado con losartán fue de 3 mmHg superior a la observada con atenolol (31 frente a 28 mmHg, respectivamente), sin diferencias en la reducción de la PAD. El beneficio observado con losartán persistía tras ajuste para los cambios en las cifras de presión arterial durante el seguimiento. Las concentraciones plasmáticas de glucosa permanecieron elevadas durante el estudio, sin diferencias entre ambas modalidades terapéuticas. La albuminuria se refirió como un efecto adverso de forma menos frecuente ($p = 0,002$) en el grupo losartán.

IMPLICACIONES CLÍNICAS DEL ESTUDIO LIFE

Como los propios autores indican, los resultados del estudio LIFE demuestran que losartán previene mejor que atenolol la morbimortalidad cardiovascular para reducciones similares de la presión arterial en un grupo de hipertensos de alto riesgo, y sugieren que dicho fármaco ejerce mayores beneficios de los derivados de su efecto hipotensor. Aunque los resultados deben interpretarse en el contexto de la población del estudio (hipertensos con HVI en el ECG), sin duda tienen importantes implicaciones clínicas. Los datos en el subgrupo de hipertensos diabéticos refuerzan las observaciones del estudio RENAAL en el que losartán retrasó de forma significativa la progresión de la enfermedad renal en diabéticos con nefropatía, e indican que dicho compuesto debería incluirse en la primera línea terapéutica en al menos diabéticos de alto riesgo (con HVI o nefropatía)^{10,27}. Aunque los dos grupos de pacientes

del estudio LIFE eran muy similares, destaca que probablemente el grupo de pacientes tratados con losartán mostrase un riesgo CVC superior ya que, comparado con el grupo atenolol, existía un mayor número de pacientes con cardiopatía isquémica (84) y arteriopatía periférica (32), hecho que refuerza los resultados del estudio LIFE.

Merece destacarse que por primera vez en un estudio de HTA un fármaco estuvo acompañado de un mayor beneficio pronóstico que su comparador modificando el paradigma actual del tratamiento de la HTA; aunque en esta patología lo prioritario es normalizar las cifras de presión a partir del estudio LIFE, al menos en algún subgrupo de hipertensos, sí importa el fármaco elegido. Esta observación está en la misma línea de estudios previos que han demostrado que el bloqueo farmacológico del sistema renina-angiotensina debe presidir, salvo contraindicaciones formales, la estrategia terapéutica de la práctica totalidad de las formas de presentación clínica de la enfermedad CVC (insuficiencia cardíaca, cardiopatía isquémica, ictus y nefropatía diabética)²⁹.

Comentarios sobre el diseño del estudio

El diseño del estudio LIFE sigue las características de estudios recientes de intervención farmacológica en patología CVC, incluyendo un objetivo primario combinado igual al del estudio HOPE⁸. Merece algún comentario el fármaco elegido como comparador con losartán. Las guías internacionales sobre HTA indican que diuréticos y bloqueadores beta deberían constituir

González-Juanatey JR. Más allá de la reducción de las cifras de presión en el tratamiento de la hipertensión arterial. Implicaciones del estudio LIFE

la primera alternativa terapéutica salvo indicaciones específicas para otros compuestos^{4,6}; además, diferentes estudios en HTA que han comparado bloqueadores beta con IECA y antagonistas del calcio (BCC) no han logrado demostrar que los antihipertensivos más modernos (BCC e IECA) se acompañen de una mayor protección CVC del hipertenso que los fármacos clásicos (bloqueadores beta y diuréticos)^{7,30}. Por otro lado, la inclusión de una tiazida como alternativa obligada de asociación aproxima el diseño del estudio LIFE a la práctica clínica habitual, la asociación de un bloqueador beta y una tiazida (menos del 10% de los pacientes estaban en monoterapia en ambas ramas del estudio) ha demostrado de forma concluyente su eficacia pronóstica, especialmente en la prevención del ictus^{7,31,32}. El estudio VALUE que compara una estrategia basada en valsartán frente a otra con amlodipino, actualmente en marcha en hipertensos de alto riesgo³³, y el SCOPE, que compara candesartán frente a placebo en mayores de 70 años con hipertensión ligera³⁴, contribuirán a definir el papel de los ARA II en el tratamiento de la HTA y nos ayudarán a precisar si la protección CVC asociada al tratamiento con losartán observada en el estudio LIFE se trata de un efecto de «clase de fármacos».

La dosis empleada de losartán (dosis media de 82 mg, con cerca del 50% de los pacientes tratados con 100 mg) pudo haber influido en los resultados; así, en un estudio reciente con irbesartán en pacientes con nefropatía diabética una dosis de 300 mg se acompañó de mayor protección renal que 150 mg, sugiriendo que podría existir una cierta relación entre dosis y eficacia¹². La dosis del bloqueador beta comparador (dosis media de 79 mg) fue mayor que la empleada de forma habitual en el tratamiento de la HTA, además su eficacia al combinarla con una tiazida refuerza la implicación clínica de los resultados del estudio LIFE; en este sentido, los datos de este estudio deben interpretarse como resultado de la comparación en hipertensos de alto riesgo de una estrategia terapéutica losartán/tiazida frente a atenolol/tiazida en vez de una comparación entre el ARA II y el bloqueador beta.

Comentarios sobre los resultados

La superior protección CVC asociada al tratamiento con losartán/tiazida frente a atenolol/tiazida se observó para reducciones similares de presión arterial (diferencia de 1 mmHg para la PAS), éste es un hecho que permite especular sobre los efectos de losartán independientes de presión que podrían justificar este hallazgo. La reducción de presión observada en el estudio LIFE ha sido superior a la de la mayoría de los estudios pronósticos en HTA⁷, con excepción del estudio INSIGHT, que comparó en hipertensos con un factor de riesgo adicional (la mayoría dislipemia) una estrategia terapéutica basada en nifedipino GITS frente a otra

con una combinación de diuréticos (tiazida/amilorida); sin embargo, en este estudio no se observaron diferencias de pronóstico entre ambas modalidades terapéuticas³⁵. Estos resultados junto con, en cierta medida, los del estudio HOPE sugieren que en caso de presión arterial elevada lo importante es bajarla sin influencia del fármaco elegido; no obstante, cuando está próxima a los valores normales, parece que el bloqueo del sistema renina-angiotensina podría conferir un mayor beneficio. En este punto es preciso comentar si los resultados de losartán en el estudio LIFE son también aplicables a los IECA. Como ya comentamos, los estudios previos que compararon la eficacia pronóstica de IECA frente a otros antihipertensivos no demostraron diferencias⁷, y aunque en éstos las cifras de presión alcanzadas durante el seguimiento eran significativamente superiores a las logradas en el estudio LIFE y los resultados de múltiples estudios de intervención con IECA en patología vascular²⁹, la actual evidencia disponible con losartán obliga a considerar a este compuesto como una estrategia terapéutica de elección en la HTA. Aunque no se trata de forma específica de un estudio de HTA, los resultados del estudio ONTARGET actualmente en marcha (compara en pacientes de alto riesgo CVC una estrategia basada en telmisartán frente a otra con ramipril y otra con la combinación de ambos compuestos) nos ayudarán a definir si el bloqueo del sistema renina-angiotensina con IECA o ARA o la combinación de ambos se acompaña de diferencias en el pronóstico³⁶.

En el estudio LIFE las diferencias en el objetivo primario combinado (muerte CVC, ictus e infarto de miocardio, con 80 episodios menos en el grupo losartán frente al de atenolol) están muy influidas por las diferencias en el número de ictus (232 frente a 309 episodios de ictus en los grupos losartán y atenolol, respectivamente, con reducción del riesgo relativo del 25%). Este hecho es de especial relevancia clínica si tenemos en cuenta que la gran mayoría de los pacientes (más del 90%) en ambas ramas de tratamiento recibía tratamiento combinado con una tiazida, fármaco que ha demostrado una gran eficacia en la prevención del ictus en el hipertenso^{7,31,32} y, de forma reciente, asociado a un IECA en la prevención de la recurrencia de ictus³⁷. Por otro lado, y en línea con lo observado en el estudio HOPE, el tratamiento con losartán se acompañó de una menor incidencia de nuevos casos de diabetes durante el seguimiento (241 casos [6%] en el grupo losartán y 319 [8%] en el de atenolol) con reducción del riesgo relativo del 25%. Este comportamiento no puede explicarse por las diferencias en el control de la presión, ni en el grado de regresión de la HVI durante el seguimiento que están en línea con lo observado por otros autores^{38,39}. Distintos grados de resistencia insulínica presentes en muchos hipertensos podrían contribuir a justificar su mayor incidencia de diabetes tipo 2 en relación a la población general; por

un lado, el bloqueo farmacológico del sistema renina-angiotensina podría mejorar la tolerancia a la glucosa y, por otro, la reducción de la sensibilidad periférica a la insulina que acompaña al tratamiento con bloqueadores beta podrían justificar las diferencias en la incidencia de casos nuevos de diabetes durante el seguimiento del estudio LIFE⁴⁰.

Las diferencias en el objetivo primario combinado y, en particular, la especial protección frente al riesgo de ictus podrían justificarse por acciones del losartán independientes de presión. Dicho compuesto ha demostrado efectos beneficiosos sobre diversos mecanismos implicados en el proceso aterotrombótico, se ha descrito su capacidad para inhibir la agregación plaquetaria en sanos e hipertensos^{41,42}, limitar la aterogénesis en monos alimentados con dietas hipercolesterolémicas⁴³, así como la peroxidación lipídica en ratones con deficiencia en la lipoproteína E⁴⁴.

Desde mi punto de vista, merece un comentario especial la ausencia de diferencias en el número de infartos de miocardio observados durante el seguimiento con ambas modalidades terapéuticas, este hecho adquiere una especial relevancia si se tiene en cuenta que el comparador de losartán era atenolol, fármaco perteneciente a una familia que ha demostrado una gran protección frente al riesgo de infarto⁴⁵.

En la línea de múltiples publicaciones previas, el tratamiento con losartán demostró una excelente tolerabilidad, del mismo modo los efectos adversos graves relacionados con el bloqueador beta fueron extraordinariamente raros, es más, no se observaron diferencias significativas en la incidencia global de efectos adversos graves. Este hecho tiene una especial relevancia en España, ya que el empleo de bloqueadores beta como fármacos de elección en patologías como la cardiopatía isquémica y la insuficiencia cardíaca dista de lo que podríamos considerar adecuado³.

Los buenos resultados observados en el grupo de diabéticos incluidos en el estudio LIFE refuerzan las conclusiones de los estudios RENAAL y PRIME (IDNT e IRMA II) en diabéticos con microalbuminuria o nefropatía e indican que el bloqueo farmacológico del sistema renina-angiotensina debe presidir la estrategia terapéutica de diabéticos tipo 2^{10-12,46}. A pesar del limitado tamaño de muestra, merece destacarse que en el grupo tratado con losartán se observaron 103 (18%) episodios incluidos en el objetivo primario frente a 139 (23%) en el atenolol, hubo 63 pacientes (11%) que fallecieron durante el seguimiento en el grupo losartán frente a 104 (17%) en el atenolol, hubo menos casos de hospitalización por insuficiencia cardíaca en el grupo tratado con losartán y la hospitalización por angina fue igual en ambos grupos.

Aunque en sentido estricto los resultados del estudio LIFE son aplicables a pacientes con HTA e HVI, teniendo en cuenta la elevada prevalencia de HVI en la población general de hipertensos, considero que abren

una nueva etapa en el tratamiento de la HTA y obligan a replantear las guías de práctica clínica, ya que una más amplia utilización de losartán podría acompañarse de una significativa mejoría en el pronóstico de los hipertensos.

El autor declara haber participado como investigador principal en diversos ensayos clínicos internacionales patrocinados por Merck, Sharp & Dohme, sobre el efecto de losartán en las enfermedades cardiovasculares.

BIBLIOGRAFÍA

- Banegas JR, Rodríguez F, De la Cruz JJ, De Andrés B, Del Rey J. Mortalidad relacionada con la hipertensión y la presión arterial en España. *Med Clin (Barc)* 1999;112:489-94.
- Banegas JR, Rodríguez F, De la Cruz JJ, Guallar P, Del Rey J. Blood pressure in Spain: distribution, awareness, control, and benefits of a reduction in average pressure. *Hypertension* 1998;32:998-1002.
- González-Juanatey JR, Alegría E, Lozano JV, Llisterri JL, García Acuña JM, González Maqueda I. Impacto de la hipertensión en las cardiopatías en España. Estudio CARDIOTENS 1999. *Rev Esp Cardiol* 2001;54:139-49.
- Lombera F, Barrios V, Soria F, Placer L, Cruz JM, Tomás L, et al. Guías de práctica clínica de la Sociedad Española de Cardiología en hipertensión arterial. *Rev Esp Cardiol* 2000;53:66-90.
- The Sixth Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Arch Intern Med* 1997;157:2413-46.
- 1999 World Health Organization-International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension. *J Hypertens* 1999;17:151-83.
- Staessen JA, Wang J-G, Thies L. Cardiovascular protection and blood pressure reduction: a meta-analysis. *Lancet* 2001;358:1305-15.
- The Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Study Investigators. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor ramipril on cardiovascular events in high risk patients. *N Engl J Med* 2000;342:145-53.
- Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. *Lancet* 2000;355:253-9.
- Brenner BM, Cooper ME, De Zeeuw D, Keane WF, Match WE, Parkin HH, et al, for the RENAAL study investigators. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001;345:861-9.
- Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl T, Pohl MA, Lewis JB, et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001;345:51-60.
- Parving HH, Lehnert H, Brochner-Mortensen J, Gomis R, Andersen S, Arner P, for the irbesartan in patients with type 2 diabetes and microalbuminuria study group. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001;345:870-8.
- Yamazaki T, Komuro I, Yazaki Y. Triggers for cardiac hypertrophy. En: Sheridan DJ, editor. *Left ventricular Hypertrophy*. 1st ed. London: Churchill Livingstone, 1998; p. 71-6.
- Levy D, Labib SB, Anderson KM, Christiansen JC, Kannel WB, Castelli WP. Determinants of sensitivity and specificity of electrocardiographic criteria for left ventricular hypertrophy. *Circulation* 1990;81:815-20.

González-Juanatey JR. Más allá de la reducción de las cifras de presión en el tratamiento de la hipertensión arterial. Implicaciones del estudio LIFE

15. Levy D, Anderson KN, Savage DD, Kannel WB, Christianson JC, Castelli WP. Echocardiographically detected left ventricular hypertrophy: prevalence and risk factors. The Framingham Heart Study. *Ann Intern Med* 1988;108:7-13.
16. Tinglef J, Munch M, Jakobsen TJ, Torp-Pedersen C, Olsen ME, Jensen KH, et al. Prevalence of left ventricular hypertrophy. *Eur Heart J* 1996;17:143-9.
17. Coca A, Gabriel R, De la Figuera M, López-Sendón JL, Fernández R, Sagastagoitia JD, et al. The impact of different echocardiographic criteria on prevalence of ventricular hypertrophy in essential hypertension: the VITAE Study. *J Hypertens* 1999;17:1471-80.
18. Kannel WB, Gordon T, Castelli WB, Margolis JR. Electrocardiographic left ventricular hypertrophy and risk of coronary heart disease: the Framingham Study. *Ann Intern Med* 1970;72:813-22.
19. Levy D, Garrison RJ, Savage DD, Kannel WB, Castelli WP. Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study. *N Engl J Med* 1990;322:1561-6.
20. Koren MJ, Devereux RB, Casale PN, Savage DD, Larga JH. Relation of left ventricular mass and geometry to morbidity and mortality in uncomplicated essential hypertension. *Ann Intern Med* 1991;114:345-52.
21. Mathew J, Sleight P, Lonn E, Johnstone D, Pogue J, Yi Q, et al. Reduction of cardiovascular risk by regression of electrocardiographic markers of left ventricular hypertrophy by angiotensin-converting enzyme inhibitor ramipril. *Circulation* 2001;104:1615-21.
22. Verdecchia P, Schillari G, Borgioni C, Ciucci A, Gattabigio R, Zampi I, et al. Prognostic significance of serial changes in left ventricular mass in essential hypertension. *Circulation* 1998;97:48-54.
23. Muiesan ML, Salvetti A, Rizzoni D, Castellano M, Donato F, Agabiti-Rosei E. Association of changes in left ventricular mass with prognosis during long-term antihypertensive treatment. *J Hypertens* 1995;13:1091-5.
24. Schmieder RE, Schlaich MP, Klingbeil AU, Martus P. Update on reversal of left ventricular hypertrophy in essential hypertension. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13:564-9.
25. Gómez I, González-Juanatey JR. Hipertrofia ventricular izquierda en la hipertensión arterial: implicaciones pronósticas y terapéuticas. *Rev Esp Cardiol* 2001;1(Supl A):20A-33A.
26. González-Juanatey JR, Pose A, García-Acuña JM, González-Juanatey C, Valdés L, Cabezas-Cerrato J. Step-down of enalapril treatment for arterial hypertension. *Hypertension* 1999;34:1287-92.
27. Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE, Julius S, Beepers G, De Faire U, et al, for the LIFE study group. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002;359:995-1003.
28. Lindholm LH, Ibsen H, Dahlöf B, Devereux RB, Beepers G, De Faire U, et al, for the LIFE study group. Cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002;359:1004-10.
29. González-Juanatey JR. ¿Sustituyen los antagonistas de los receptores de la angiotensina II a los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina en el tratamiento de la hipertensión arterial? *Rev Esp Cardiol* 2000;53:4-12.
30. Blood Pressure Treatment Trialists' Collaboration. Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other blood-pressure-lowering drugs: results of prospectively designed overviews of randomised trials. *Lancet* 2000;355:1955-64.
31. SHEP Cooperative Research Group. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. Final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). *JAMA* 1991;265:3255-64.
32. Hansson L, Lindholm LH, Ekblom T, Dahlöf B, Lanke J, Schersten B, et al, for the STOP-Hypertension-2 study group. Randomized 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;354:1751-6.
33. Kjeldsen SE, Julius S, Brunner H, Hansson L, Henis M, Ekman S, et al. Characteristics of 15,314 hypertensive patients at high coronary risk. The VALUE trial. The Valsartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation. *Blood Press* 2001;10:83-91.
34. Hansson L, Lithell H, Skoog I, Baro F, Banki CM, Breteler M, et al. Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE). *Blood Press* 1999;8:177-83.
35. Brown MJ, Palmer CR, Castaigne A, De Leeuw PW, Mancia G, Rosenthal T, et al. Morbidity and mortality in patients randomised to double-blind treatment with a long-acting calcium-channel blocker or diuretic in the International Nifedipine GITS study: Intervention as a Goal in Hypertension Treatment (INSIGHT). *Lancet* 2000;356:366-72.
36. Timmermann PB. Angiotensin II receptor antagonists: an emerging new class of cardiovascular therapeutics. *Hypertens Res* 1999;22:147-53.
37. PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet* 2001;358:1033-41.
38. Thurmann PA, Kennedy P, Schmidt A, Harder S, Rietbrock N. Influence of the angiotensin II antagonist valsartan on left ventricular hypertrophy in patients with essential hypertension. *Circulation* 1998;98:2037-42.
39. Tedesco MA, Rati G, Aquino D, Limongelli G, Di Salvo G, Mennella S, et al. Effects of losartan on hypertension and left ventricular mass: a long-term study. *J Hum Hypertens* 1998;12:505-10.
40. Gress TW, Nieto FJ, Shahar E, Wofford MR, Brancati FL. Hypertension and antihypertensive therapy as risk factors for type 2 diabetes mellitus: Atherosclerosis Risk in Communities Study. *N Engl J Med* 2000;342:905-12.
41. Guerra JI, Montón M, Rodríguez-Feo JA, Farré J, Jiménez AM, Núñez A, et al. Efecto del losartán sobre la activación de plaquetas humanas por tromboxano A2. *Rev Esp Cardiol* 2000;53:525-30.
42. Levy PJ, Yunis C, Owen J, Brosnihan KB, Smith R, Ferrario CM. Inhibition of platelet aggregability by losartan in essential hypertension. *Am J Cardiol* 2000;86:1188-92.
43. Strawn WB, Chappell MC, Dean RH, Kivlighn S, Ferrario CM. Inhibition of early atherogenesis by losartan in monkeys with diet-induced hypercholesterolemia. *Circulation* 2000;101:1586-93.
44. Keidar S, Attias J, Smith J, Breslow J, Hayek T. The angiotensin-II receptor antagonist, losartan, inhibits LDL lipid peroxidation and atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice. *Biochem Biophys Res Commun* 1997;236:622-5.
45. Alexander RW, Pratt CM, Ryan TJ, Roberts R. Diagnosis and management of patients with acute myocardial infarction. En: Fuster V, Alexander RW, O'Rourke RA, Roberts R, King SB III, Wellens HJJ, editors. *Hurst's Heart Disease*. 10th ed. New York: McGraw Hill, 2001; p. 1275-360.
46. González-Juanatey JR. Blood pressure control in patients with type 2 diabetes and hypertension. *Diabetes Obes Metab* 2002;4:81-8.