

Actualización Médica Periódica

Número 92

www.ampmd.com

Enero 2009

ARTICULO DEL MES

Dr. José Agustín Arguedas Quesada

BENAZEPRIL MÁS AMLODIPINA O HIDROCLOROTIAZIDA EN LOS PACIENTES HIPERTENSOS DE ALTO RIESGO

Referencia bibliográfica

Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, et al. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. N Eng J Med 2008;359:2417-28.

Objetivo del artículo

El estudio ACCOMPLISH (Avoiding Cardiovascular Events through Combination Therapy in Patients Living with Systolic Hypertension) se desarrolló para evaluar si la terapia combinada con un inhibidor de la ECA y un bloqueador de los canales de calcio del tipo dihidropiridina era más eficaz para prevenir los eventos cardiovasculares que un inhibidor de la ECA y una tiazida en los pacientes con hipertensión arterial catalogados de alto riesgo cardiovascular.

Características del estudio

Se trata de un ensayo clínico controlado, aleatorizado, a doble ciego, en el que 11,506 pacientes hipertensos de alto riesgo fueron distribuidos de manera aleatoria a tratamiento antihipertensivo con benazepril más amlodipina o benazepril más hidroclorotiazida.

Los pacientes vivían en Estados Unidos o en los países del norte de Europa. Todos ellos eran hipertensos de alto riesgo para tener eventos cardiovasculares, pues tenían historia de eventos coronarios previos, infarto de miocardio, procedimientos de revascularización, accidente vascular cerebral, deterioro de la función renal, enfermedad arterial periférica, hipertrofia del ventrículo izquierdo o diabetes mellitus.

Los tratamientos asignados eran 20 mg de benazepril más 5 mg de amlodipina, o 20 mg de benazepril más 12.5 mg de hidroclorotiazida, ambos esquemas administrados una vez al día. Al cabo de un mes la dosis de benazepril en ambos grupos se aumentaba a 40 mg diarios. Después podía duplicarse la dosis de amlodipina o de hidroclorotiazida para tratar de alcanzar la cifra meta de presión arterial menor de 140/90 mm Hg, o menor de 130/80 mm Hg en el caso de los pacientes con diabetes o con nefropatía. De ser necesario, podía luego agregarse un

bloqueador beta, un bloqueador alfa, clonidina o espirolactona para controlar la presión arterial, y furosemida para el control del volumen hídrico.

El desenlace primario a evaluar era el momento de aparición del primer evento cardiovascular o la muerte por causas cardiovasculares, es decir, la combinación de muerte por causas cardiovasculares, infarto de miocardio no fatal, accidente vascular cerebral no fatal, hospitalización por angina, resucitación después de un paro cardíaco súbito, y revascularización coronaria. Algunos de los resultados secundarios a evaluar eran cada uno de los componentes del evento primario por separado, combinaciones de algunos de ellos, la hospitalización por insuficiencia cardíaca y la muerte por cualquier causa. El análisis se realizó de acuerdo con el principio de intención de tratar.

Resultados y conclusiones

En total se evaluó a 13,782 individuos, de los cuales 11,506 fueron incluidos en el estudio. Las características basales fueron similares entre los pacientes asignados a cada uno de los esquemas de tratamiento en estudio. De ellos, 60% eran hombres, la edad promedio fue de 68 años, 83% eran blancos, 71% provenían de Estados Unidos, el promedio del índice de masa corporal era de 31, la presión arterial promedio 145/80 mm Hg, 97% tomaban terapia antihipertensiva y 75% al menos 2 antihipertensivos, pero solo 37% tenían presión arterial menor de 140/90 mm Hg, 74% tenían dislipidemia, la mayoría tomaban fármacos hipolipemiantes y antiagregantes plaquetarios, 60% eran diabéticos.

El seguimiento promedio fue de 35.7 meses en el grupo de benazepril-amlodipina, y de 35.6 meses en el grupo de benazepril-hidroclorotiazida. La exposición promedio al tratamiento fue de 30.0 y 29.3 meses respectivamente.

A los 6 meses de seguimiento, 60.9% de los pacientes en el grupo de benazepril-amlodipina estaban recibiendo la dosis máxima de 40-10 mg diarios, mientras que 60.3% de los asignados a benazepril-hidroclorotiazida tomaban la dosis máxima de 40-25 mg diarios.

El promedio de presión arterial con benazepril-amlodipina fue 131.6/73.3 mm Hg, y de 132.5/74.4 mm Hg con benazepril-hidroclorotiazida; la diferencia fue significativa para ambas presiones. El control de la presión arterial a cifras menores de 140/90 mm Hg se consiguió en 75.4% de los casos con benazepril-amlodipina, y en 72.4% con benazepril-hidroclorotiazida.

El estudio se detuvo prematuramente, después de un período promedio de exposición al fármaco de 30 meses, siguiendo una recomendación del comité de monitoreo de seguridad, pues la diferencia entre los grupos había excedido los valores pre-especificados en las reglas para suspender el estudio.

Los principales resultados del estudio se resumen en el cuadro 1. Se observó una diferencia significativa en la ocurrencia del desenlace primario (momento de aparición del primer evento cardiovascular o la muerte por causas cardiovasculares) favorable al grupo de benazepril-amlodipina; la reducción del riesgo relativo fue de 19.6%, y la reducción del riesgo absoluto fue de 2.2%. Además, esa diferencia fue significativa al analizar los resultados en los subgrupos de los varones, los pacientes mayores de 65 años o de 75 años, en los diabéticos y en los no diabéticos.

Para el objetivo secundario de la combinación de muerte por causas cardiovasculares, infarto de miocardio no fatal y accidente vascular cerebral no fatal, hubo una reducción relativa de 21% en el grupo de benazepril-amlodipina, lo que representa una reducción absoluta de 1.3%. Para el otro objetivo secundario que era la combinación de eventos cardiovasculares, el mismo grupo tuvo una reducción relativa de 17%, para una reducción absoluta de de 1.7%.

Cuadro 1. Principales resultados del estudio ACCOMPLISH

Evento	Benazepril-amlodipina N= 5744	Benazepril-hidroclorotiazida N= 5762	HR (IC 95%)	P
Desenlace primario	9.6%	11.8%	0.80 (0.72-0.90)	<0.001
Muerte por causas cardiovasculares	1.9%	2.3%	0.80 (0.62-1.03)	0.08
Infarto de miocardio (IM) fatal y no fatal	2.2%	2.8%	0.78 (0.62-0.99)	0.04
Accidente vascular cerebral (AVC) fatal y no fatal	1.9%	2.3%	0.84 (0.65-1.08)	0.17
Hospitalización por angina inestable	0.8	1.0	0.75 (0.50-1.10)	0.14
Revascularización coronaria	5.8%	6.7%	0.86 (0.74-1.00)	0.04
Resucitación después de paro cardíaco súbito	0.2%	0.1%	1.75 (0.73-4.17)	0.20
Combinación de eventos cardiovasculares	8.6%	10.3%	0.83 (0.73-0.93)	0.002
Muerte por causas cardiovasculares, IM no fatal o AVC no fatal	5.0%	6.3%	0.79 (0.67-0.92)	0.002
Mortalidad total	4.1%	4.5%	0.90 (0.76-1.07)	0.24
Hospitalización por insuficiencia cardíaca	1.7%	1.7%	1.04 (0.79-1.38)	0.77
Desenlace primario más hospitalización por insuficiencia cardíaca	10.7%	12.8%	0.83 (0.74-0.92)	0.0005

La tasa de abandono del tratamiento fue similar en ambos grupos: 28.8% con benazepril-amlodipina y 31.2% con benazepril-hidroclorotiazida. Las causas más frecuentes del abandono del tratamiento fueron los eventos adversos o alguna anomalía en los exámenes de laboratorio.

Los autores concluyeron que la combinación benazepril-amlodipina fue superior a la combinación benazepril-hidroclorotiazida para reducir los eventos cardiovasculares en los pacientes hipertensos de alto riesgo cardiovascular.

Comentario

El tratamiento de los pacientes hipertensos requiere con frecuencia de la combinación de varios fármacos antihipertensivos para alcanzar las cifras meta recomendadas en la actualidad. Las guías de manejo no hacen diferencias en cuanto a las mejores combinaciones de fármacos

antihipertensivos, debido a la escasez de ensayos clínicos controlados que pudieran brindar información al respecto. Sin embargo, mencionan que la combinación con diuréticos del grupo de las tiazidas es una opción razonable.

El estudio que se comenta tuvo como objetivo evaluar precisamente esa circunstancia, al comparar los efectos que tendría, en cuanto a la incidencia de eventos clínicos cardiovasculares, el uso de benazepril combinado con amlodipina o con hidroclorotiazida, en sujetos hipertensos catalogados de alto riesgo cardiovascular por el antecedente de enfermedad aterosclerótica clínicamente manifiesta, de diabetes o de nefropatía. De manera interesante, ocurrieron menos eventos en el grupo tratado con benazepril-amlodipina, y la diferencia fue estadísticamente significativa, lo que implica que se necesita tratar a 45 pacientes durante 30 meses con esa combinación, en lugar de la combinación benazepril-hidroclorotiazida, para prevenir un evento cardiovascular.

Debe tenerse en cuenta que, en este caso, el número de pacientes que se necesita tratar para evitar un evento no es contra placebo, sino contra tratamiento activo. En ese mismo sentido, uno de los aspectos que brinda trascendencia adicional a los resultados de ACCOMPLISH es que el comparador, o sea la combinación de un inhibidor de la ECA y un diurético, no es una mala opción terapéutica, pues varios estudios previos, incluyendo el recientemente publicado HYVET (HYpertension in the Very Elderly trial) realizado en adultos mayores, han demostrado que este tipo de esquemas reduce los eventos cardiovasculares en los pacientes hipertensos. La discusión no es entonces cuál combinación es eficaz, sino cuál brinda los mayores beneficios.

Una de las debilidades del estudio es el hecho de que el desenlace primario a evaluar comprendía la combinación de diversos eventos cardiovasculares de diferente impacto clínico, y algunos de ellos un tanto subjetivos, como es el caso de la hospitalización por angina inestable o de la necesidad de un procedimiento de revascularización coronaria. No obstante, esa limitación pierde trascendencia porque se alcanzó significancia en un evento duro, como lo es el infarto de miocardio, o en una combinación que ha sido tradicional en los estudios previos, como lo es la muerte por causas cardiovasculares más el infarto de miocardio no fatal más el accidente vascular cerebral no fatal. Además, hubo una clara tendencia, que no alcanzó significancia estadística, hacia la reducción de la mortalidad por causas cardiovasculares.

Por otra parte, el grupo tratado con benazepril-amlodipina tuvo también unas cifras promedio de presión arterial sistólica y diastólica, medidas en el consultorio, menores que el grupo tratado con benazepril-hidroclorotiazida; esa diferencia fue numéricamente pequeña, pero de significancia estadística. Se desconoce si, dada la duración del efecto de la hidroclorotiazida, la diferencia en el promedio de presión arterial sería mayor al analizar las cifras mediante monitoreo ambulatorio. La diferencia en las cifras de presión entre los grupos plantea una posible controversia teórica en relación a cuánto del beneficio clínico podría deberse sencillamente a un mejor control de la presión arterial, y cuánto a acciones vasculares independientes de las cifras de presión arterial que han sido descritas experimentalmente al combinar benazepril y amlodipina. Desde el punto de vista práctico, lo realmente importante es que el grupo tratado con esa combinación tuvo una menor incidencia de eventos cardiovasculares, debido en parte, pero posiblemente no de manera exclusiva, a un mejor control de la presión arterial.

También es importante tener claras algunas diferencias del estudio ACCOMPLISH con el estudio ALLHAT, frecuentemente mencionado para apoyar el uso de los diuréticos como terapia antihipertensiva. En ALLHAT no se detectaron diferencias importantes en la incidencia de eventos cardiovasculares al comparar los grupos de pacientes hipertensos cuya terapia

antihipertensiva se basó en una tiazida, en un inhibidor de la ECA o en un bloqueador de los canales de calcio de tipo dihidropiridina. La primera diferencia entre ambos estudios relevante para esta discusión es que la tiazida usada en ALLHAT fue clortalidona, que tiene diferencias farmacocinéticas y antihipertensivas importantes con hidroclorotiazida, usada en ACCOMPLISH; una vez más, salen a relucir las posibles implicaciones clínicas derivadas de las diferencias farmacológicas entre drogas de una misma clase. La segunda diferencia es que en ALLHAT no se permitía las combinaciones entre la tiazida, el IECA y el bloqueador de canales de calcio; si bien este diseño es comprensible en aras de que no se contaminaran los resultados, tiene el defecto de que se aleja de las combinaciones de antihipertensivos que se usan con mayor frecuencia en la práctica clínica contemporánea.

Dadas las características especiales de los sujetos incluidos en el estudio ACCOMPLISH, se desconoce si los resultados serían los mismos en los pacientes hipertensos de menor riesgo cardiovascular. Sin embargo, de momento los resultados de ACCOMPLISH pueden servir de base para realizar algunos cambios futuros en las guías de manejo de la hipertensión arterial, específicamente en lo que se refiere a los pacientes que requieran de terapia farmacológica combinada para alcanzar las cifras meta de presión arterial.

Bibliografía complementaria

- 1- Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, et al. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Eng J Med* 2008;358:1887-98.
- 2- Chovanian AV. Does it matter how hypertension is controlled? *N Eng J Med* 2008;359:2485-8.
- 3- Ernst ME, Carter BL, Goerdts CJ, et al. Comparative antihypertensive effects of hydrochlorothiazide and chlorthalidone on ambulatory and office blood pressure. *Hypertension* 2006;47:352-8.
- 4- Jamerson KA, Bakris GI, Wun CC, 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 therapy in hypertension. *Am J Hypertens* 2004;17:793-801
- 5- Siragy HM, Xue C, Webb RL. Beneficial effects of combined benazepril-amlodipine on cardiac nitric oxide, cGMP, and TNF-alpha production after cardiac ischemia. *J Cardiovasc Pharmacol* 2006;47:636-42.
- 6- The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitors or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2002;288:2981-97.
- 7- Turnbull F. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomized trials. *Lancet* 2003;362:1527-35.