

# Efecto del tratamiento antihipertensivo con irbesartán sobre el riesgo cardiovascular absoluto

A. Coca, L. M. Ruilope<sup>a</sup>, C. Calvo<sup>b</sup>, A. de la Sierra, P. Aranda<sup>c</sup>, M. Luque<sup>d</sup> y R. Marín-Iranzo<sup>e</sup>,  
por los investigadores del estudio VERICA III

Unidad de Hipertensión. Hospital Clínico. Instituto de Investigaciones Biomédicas  
Augusto Pi Suñer (IDIBAPS). Universidad de Barcelona.

<sup>a</sup>Unidad de Hipertensión. Hospital 12 de Octubre. Universidad Complutense. Madrid.

<sup>b</sup>Unidad de Hipertensión. Hospital Clínico Universitario de Santiago.

<sup>c</sup>Unidad de Hipertensión y Riesgo Vascular. Hospital Carlos Haya. Málaga.

<sup>d</sup>Unidad de Hipertensión. Hospital Clínico. Universidad Complutense. Madrid.

<sup>e</sup>Unidad de Hipertensión. Servicio de Nefrología. Hospital de Covadonga. Oviedo.

El bloqueo del sistema renina-angiotensina con inhibidores de la enzima convertidora o con antagonistas de los receptores de angiotensina confiere a los pacientes con hipertensión arterial (HTA), que presentan factores de riesgo asociados, lesión de órgano diana o enfermedad cardiovascular, una mayor protección en términos de morbimortalidad. El presente estudio tiene como objetivo evaluar el efecto de irbesartán, antagonista de los receptores de angiotensina II, sobre el riesgo cardiovascular absoluto en una cohorte de pacientes hipertensos con riesgo cardiovascular medio, alto o muy alto.

Se trata de un estudio multicéntrico, prospectivo, observacional en una cohorte de 1.974 pacientes ( $63 \pm 11$  años; 47% varones) con HTA esencial de nuevo diagnóstico o no controlada con monoterapia antihipertensiva y riesgo cardiovascular entre medio y muy alto. El tratamiento con irbesartán a dosis entre 150 y 300 mg se utilizó en monoterapia o asociado a hidroclorotiazida 12,5 mg. El seguimiento clínico fue de 6 meses. Las variables evaluadas fueron el riesgo cardiovascular absoluto, medido de forma cuantitativa (algoritmo de Framingham) o cualitativa (grupos de bajo, medio, alto y muy alto riesgo según las directrices de la OMS/Sociedad Internacional de Hipertensión). El tratamiento con irbesartán promovió un descenso significativo ( $p = 0,0001$ ) de la PAS (de  $170,9 \pm 18,4$  a  $138,5 \pm 16,5$  mmHg) y PAD (de  $96,6 \pm 11$  a  $82 \pm 9$  mmHg). El riesgo cardiovascular absoluto medido de forma cuantitativa se redujo un 29,8% (de  $12,14 \pm 8$  a  $8,65 \pm 6,2$ ;  $p < 0,0001$ ). El porcentaje de pacientes con riesgo cardiovascular muy alto descendió desde 1,52% a 0,51%, y el de riesgo alto de 92,77% a 88,32%, cuyos pacientes pasaron a riesgo medio que por esta razón experimentó un aumento desde 5,71% hasta 11,17%. La tasa de reacciones adversas fue mínima (2,2% de los pacientes presentaron alguna reacción adversa).

En conclusión, irbesartán en monoterapia o asociado a hidroclorotiazida se ha mostrado eficaz para la reducción del riesgo cardiovascular absoluto, que se produce mediante un descenso sustancial de la presión arterial y un buen perfil de seguridad sobre los parámetros bioquímicos. La capacidad de tolerancia ha sido excelente, con una tasa muy baja de reacciones adversas.

**PALABRAS CLAVE:** hipertensión, tratamiento, irbesartán, riesgo cardiovascular.

Coca A, Ruilope LM, Calvo C, de la Sierra A, Aranda P, Luque M, Marín-Iranzo R. Efecto del tratamiento antihipertensivo con irbesartán sobre el riesgo cardiovascular absoluto. *Rev Clin Esp* 2003; 203(4):183-8.

Effect of anti-hypertensive therapy with irbesartan on the absolute cardiovascular risk

Blockade of the renin-angiotensin system with angiotensin converting enzyme inhibitors or with angiotensin receptor antagonists confers patients with arterial hypertension (AH) and associated risk factors, target organ lesion or cardiovascular disease with greater protection in morbidity and mortality terms. The objective of the present study was to evaluate the effect of irbesartan, an angiotensin II receptor antagonist, on the absolute cardiovascular risk in a cohort of hypertensive patients with moderate, high, or very high cardiovascular risk.

This was a multicenter, prospective, observational, cohort study with 1974 patients ( $63 \pm 11$  years; 47% males) with newly diagnosed essential AH or AH non-controlled with anti-hypertensive monotherapy, and moderate to very high cardiovascular risk. Irbesartan therapy at a dosage of 150-300 mg was instituted as monotherapy or associated with hydrochlorothiazide, 12.5 mg. The clinical follow-up was 6 months. The evaluated parameters included the absolute cardiovascular risk, measured either quantitatively (Framingham algorithm) or qualitatively (low, moderate, high, and very high risk groups following the WHO/International Hypertension Society guidelines). Irbesartan therapy led to a significant ( $p = 0.0001$ ) decrease in SBP (from  $170.9 \pm 18.4$  to  $138.5 \pm 16.5$  mmHg) and DBP (from  $96.6 \pm 11$  to  $82 \pm 9$  mmHg). The quantitative absolute cardiovascular risk decreased by 29.8% (from  $12.14 \pm 8$  to  $8.65 \pm 6.2$ ;  $p < 0.0001$ ). The percentage of patients with very high cardiovascular risk decreased from 1.52% to 0.51% and that for patients with high cardiovascular risk from 92.77% to 88.32%. The latter patients changed to the moderate risk group. As a result, this moderate risk group increased from 5.71% to 11.17%. The adverse reaction rate was very low as only 2.2% of patients had some adverse reaction.

In conclusion, irbesartan as monotherapy or associated with hydrochlorothiazide has been shown to be effective in reducing the absolute cardiovascular risk, which is obtained by a substantial decrease in arterial pressure and a good safety profile on the biochemical parameters. Tolerability was excellent, with a very low rate of adverse reactions.

**KEY WORDS:** hypertension, therapy, irbesartan, cardiovascular risk.

Correspondencia: A. Coca.  
Unidad de Hipertensión.  
Hospital Clínico.  
C./ Villaruel, 170.  
08036 Barcelona.  
Correo electrónico: acoca@clinic.ub.es

Aceptado para su publicación el 10 de diciembre de 2002

## Introducción

La enfermedad cardiovascular es una de las principales causas de muerte prematura en la mayoría de los países desarrollados. La hipertensión arterial (HTA),

la diabetes, la dislipidemia, la hipertrofia ventricular izquierda y el consumo de cigarrillos son los principales factores de riesgo modificables que influyen en el padecimiento de la enfermedad cardiovascular<sup>1</sup>. Esta dependencia multifactorial implica que la prevención y el tratamiento de dichos pacientes se enfoque a la disminución global del riesgo cardiovascular y no al simple tratamiento de las cifras patológicas de algunos de estos factores de riesgo.

Este axioma es completamente aplicable al tratamiento de la HTA. En efecto, la mayoría de los estudios epidemiológicos efectuados en los últimos años han puesto de manifiesto que, si bien el tratamiento antihipertensivo reduce la morbimortalidad cardiovascular, dicha reducción no alcanza los niveles esperados, especialmente por lo que respecta a la cardiopatía isquémica<sup>2</sup>. La explicación a dicho fenómeno parece radicar en que el tratamiento antihipertensivo utilizado en la mayoría de los estudios epidemiológicos (fundamentalmente, diuréticos y betabloqueantes) podría tener efectos deletéreos sobre la modificación de otros factores de riesgo como la diabetes o la dislipidemia. En este sentido parece lógico pensar que los nuevos tratamientos antihipertensivos, con un perfil más favorable sobre el resto de factores de riesgo, podrían representar un avance en la reducción global del riesgo cardiovascular y, posiblemente, en la morbimortalidad asociada a dichas enfermedades. Así, un estudio reciente ha demostrado una clara superioridad del antagonista de los receptores de la angiotensina losartán sobre el betabloqueante atenolol en la reducción de la morbimortalidad en pacientes hipertensos de alto riesgo, con y sin diabetes tipo 2, que además presentaban hipertrofia ventricular izquierda en el electrocardiograma<sup>3</sup>.

Las nuevas guías clínicas para el tratamiento de la HTA<sup>4,5</sup> hacen especial énfasis en la toma de decisiones terapéuticas en función del riesgo cardiovascular global, teniendo en cuenta no sólo la magnitud de las cifras de presión, sino la asociación con otros factores de riesgo y/o la patología cardiovascular concomitante. Los proyectos VERICA (valoración y estratificación del riesgo cardiovascular) en sus primeras dos fases han intentado focalizar diferentes aspectos del tratamiento antihipertensivo en base al riesgo cardiovascular absoluto. En este sentido, un estudio previo que evaluó el impacto de otros factores de riesgo y/o la presencia de enfermedad cardiovascular sobre la utilización de los diferentes fármacos antihipertensivos concluyó que el riesgo global del paciente influyó relativamente poco en la elección y utilización de los diferentes grupos de antihipertensivos<sup>6</sup>.

El presente estudio, que constituye la tercera fase del proyecto VERICA, pretende avanzar en dichos aspectos y tiene como objetivo concreto evaluar el efecto del tratamiento antihipertensivo con irbesartán sobre la reducción del riesgo cardiovascular absoluto en una cohorte de pacientes hipertensos que tuvieran un riesgo entre medio y muy alto, según la clasificación propuesta por la guía clínica de la Organización Mundial de la Salud/Sociedad Internacional de Hipertensión<sup>5</sup>.

## Pacientes y método

### Selección de pacientes

Se han estudiado 1.974 pacientes de ambos sexos, entre 21 y 97 años, afectados de HTA esencial no tratada o no controlada (PA  $\geq$  140/90 mmHg) con tratamiento antihipertensivo en monoterapia y riesgo cardiovascular medio, alto o muy alto, reclutados consecutivamente en centros de Atención Primaria. Para ello, los pacientes no tratados debían presentar cifras de presión arterial sistólica (PAS) superiores a 160 mmHg o de presión arterial diastólica (PAD) superiores a 99 mmHg, o ambas a la vez. En caso de cifras inferiores (HTA de grado 1 o ligera), tanto en pacientes tratados como no tratados, se requería al menos uno de los siguientes factores de riesgo cardiovascular (FRC) y/o trastornos clínicos asociados: varones mayores de 55 años o mujeres mayores de 65 años, diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2, hipercolesterolemia, definida mediante el hallazgo de unas cifras de colesterol plasmático superiores a 250 mg/dl, tabaquismo, antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular prematura, hipertrofia ventricular izquierda (HVI) detectada por electrocardiografía, ecocardiografía o radiología torácica, proteinuria o elevación de la creatinina en plasma ( $>$  1,2 mg/dl), evidencia de la existencia de placas de ateroma en alguna de las grandes arterias (carótidas, aorta, ilíacas o femorales) o historia previa de enfermedad vascular cerebral, enfermedad coronaria, insuficiencia cardíaca, aneurisma disecante de aorta o arteriopatía periférica sintomática.

Los pacientes que presentaban alguna de las siguientes características fueron excluidos: mujeres embarazadas o en período de lactancia, pacientes con HTA de causa secundaria y aquéllos con hipersensibilidad conocida a los antagonistas de los receptores de la angiotensina II o a las tiazidas.

### Diseño y desarrollo del estudio

Se trata de un estudio multicéntrico, observacional, prospectivo y abierto realizado en el ámbito de la Atención Primaria. Los pacientes que cumplían los criterios de inclusión/exclusión iniciaron tratamiento inmediatamente, sin período de lavado, con irbesartán a dosis de 150 mg en una sola toma diaria por la mañana, con titulación a 300 mg en monoterapia y posterior adición de hidrocortiazida 12,5 mg si la PA en la consulta era  $\geq$  140/90 mmHg. El seguimiento se prolongó durante 6 meses con controles clínicos intermedios a los 2 y 4 meses. Durante el seguimiento se prescribieron recomendaciones dietéticas y cambios de vida junto al tratamiento farmacológico concomitante para el control de la diabetes e hipercolesterolemia. En los pacientes que no estaban tratados, a pesar de cifras de colesterol-LDL  $>$  180 mg/dl se recomendó tratamiento con estatinas. Las variables determinadas fueron la PA, frecuencia cardíaca y peso en cada una de las visitas, y parámetros analíticos (glicemia en ayunas, colesterol total y sus fracciones, triglicéridos y creatinina) al inicio y al final del período de seguimiento. Además se registraron las reacciones adversas ocurridas durante todo el período del estudio.

Para la determinación de la presión arterial se utilizó un aparato semiautomático de medida oscilométrica (OMRON 705 CP), que ha sido validado para su utilización siguiendo las recomendaciones de la *European Society of Hypertension*<sup>7</sup>. La PA se determinó en dos ocasiones en cada visita tras mantener al paciente 5 minutos sentado y relajado. La PA registrada correspondió a la media de las dos determinaciones.

La determinación del riesgo cardiovascular absoluto se llevó a cabo de dos formas. La primera de ellas corresponde a

un cálculo cuantitativo que determina la probabilidad de desarrollo de un evento coronario en 5 años de acuerdo con los datos de la ecuación de Framingham. Dicha determinación se llevó a cabo por el investigador utilizando una calculadora que llevaba incorporada dicha ecuación de Framingham<sup>8</sup>:

$$P = 1 / 1 + e^{-(a+b1x1+b2x2+b3x3+b4x4+b5x5+b6x6+b7x7+b8x8)}$$

donde a es la ordenada en origen (depende del sexo y edad); b1-b8 corresponden a los coeficientes de regresión de cada variable; X1: edad en años; X2: cuadrado de la edad; X3: colesterol total en mg/dl; X4: PAS o PAD en mmHg; X5: tabaquismo (1: sí; 2: no); X6: HVI (1: segura; 2: posible); X7: intolerancia glucosa (1: sí; 2: no); X8: producto del colesterol total por la edad.

La segunda corresponde a un cálculo cualitativo propuesto en la guía clínica de la OMS/SIH<sup>5</sup> y que clasifica a los pacientes hipertensos en grupos de riesgo bajo, medio, alto y muy alto en función de las cifras de presión arterial, la presencia de factores asociados de riesgo cardiovascular, lesión de órgano diana o trastornos clínicos asociados (tabla 1).

### Análisis estadístico

Las variables se expresan mediante su media (± desviación estándar) para las variables cuantitativas o mediante frecuencias (%) para las cualitativas. Las pruebas estadísticas realizadas han sido el análisis de la varianza con medidas repetidas o la prueba de la «t» de Student para datos apareados, que se ha utilizado para evaluar la evolución de los parámetros de presión arterial y analíticos. El análisis estadístico se ha realizado con la ayuda del paquete SAS versión 8.1 para Windows.

## Resultados

### Características generales de la serie

Se han estudiado 1.974 pacientes, de los que el 47,2% eran varones y el 52,8% mujeres, con una edad media de 63,4 ± 10,8 años. La tabla 2 recoge las principales características antropométricas y clínicas de los pacientes estudiados. Del total de pacientes incluidos, 1.913 (97%) estaban tratados y no controlados y únicamente 61 (3%) eran de nuevo diagnóstico. El peso medio ha sido de 77,1 ± 12,6 kg y el índice

TABLA 2  
Características generales de los pacientes incluidos en el estudio

Parámetro	
Edad (años)	63,4 ± 10,8
Sexo (V/M)	47,2%/52,8%
Peso (kg)	77,1 ± 12,6
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	28,9 ± 4,3
Tratados no controlados (%)	1.913 (97)
Nuevo diagnóstico (%)	61 (3)
Fumadores (%)	574 (29,6)
Diabetes tipo 2 (%)	479 (24,7)
Hipercolesterolemia (%)	538 (27,2)
Antecedentes familiares de ECV (%)	544 (28,2)
Hipertrofia ventricular izquierda (%)	251 (13,2)
Enfermedad coronaria (%)	163 (8,5)
Enfermedad cerebrovascular (%)	84 (4,4)
Arteriopatía periférica (%)	70 (3,7)
Insuficiencia renal (%)	49 (2,6)
Insuficiencia cardíaca (%)	124 (6,5)

IMC: índice de masa corporal; ECV: enfermedad cardiovascular.

de masa corporal (IMC) de 28,9 ± 4,3 kg/m<sup>2</sup>. Por lo que respecta a la presencia de otros factores de riesgo vascular, 574 pacientes (29,6%) eran fumadores, 538 (27,2%) presentaban hipercolesterolemia, 479 (24,7%) eran diabéticos y 544 (29,6%) tenían antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular prematura. Doscientos cincuenta y un pacientes (13,2%) tenían un diagnóstico confirmado de hipertrofia ventricular izquierda y, por lo que hace referencia a trastornos clínicos asociados, se observó que 163 pacientes (8,5%) sufrían de enfermedad coronaria, 84 pacientes (4,4%) de enfermedad vascular cerebral, 70 pacientes (3,7%) de arteriopatía periférica, 49 pacientes (2,6%) de insuficiencia renal y 124 pacientes (6,5%) de insuficiencia cardíaca.

### Efecto del tratamiento con irbesartán sobre las cifras de PA

La tabla 3 muestra la evolución de las cifras de PA y frecuencia cardíaca tras la introducción del tratamiento con irbesartán. Tal como puede observarse se produjo una reducción estadísticamente significativa desde el inicio al final del estudio de las cifras de PAS que descendieron de 170,9 ± 18,4 a 138,5 ± 16,5 mmHg (p < 0,0001) y de la PAD, que se redujo de 96,6 ± 11 a 82 ± 9 mmHg (p < 0,0001). Asimismo, se observó una reducción ligera, pero estadísticamente significativa, de la frecuencia cardíaca de

TABLA 1  
Categorías de riesgo cardiovascular en pacientes hipertensos según la propuesta de la OMS/SIH

Otros factores de riesgo y antecedentes patológicos	PAS 140-159 o PAD 90-99	PAS 160-179 o PAD 100-109	PAS ≥ 180 o PAD ≥ 110
Ausencia de otros factores de riesgo	Riesgo bajo	Riesgo medio	Riesgo alto
1-2 factores de riesgo	Riesgo medio	Riesgo medio	Riesgo muy alto
3 o más factores de riesgo o LOD o diabetes	Riesgo alto	Riesgo alto	Riesgo muy alto
TCA	Riesgo muy alto	Riesgo muy alto	Riesgo muy alto

LOD: lesión de órgano diana; TCA: trastornos clínicos asociados. Riesgo de enfermedad cardiovascular (accidente cerebrovascular o infarto de miocardio) a los 10 años: bajo: inferior al 15%; medio: 15%-20%; alto: 20%-30%; muy alto: > 30%. Adaptada de la cita 5.

TABLA 3  
Evolución de las cifras de presión arterial sistólica (PAS), diastólica (PAD) y frecuencia cardíaca (FC) durante el curso del estudio

	Basal	8 semanas	16 semanas	24 semanas
PAS (mmHg)	170,9 ± 18,4	150,0 ± 19,0	142,8 ± 17,3	138,5 ± 16,5
PAD (mmHg)	96,6 ± 11,0	86,7 ± 10,7	83,3 ± 9,5	82,0 ± 9,0
FC (lpm)	78,3 ± 12,4	77,2 ± 11,5	75,8 ± 11,2	76,0 ± 11,6

78,3 ± 12,4 a 76 ± 11,6 lpm (p < 0,0001). Las dosis utilizadas de irbesartán fueron de 150 mg en el 61,9%, de 300 mg en el 25,8% y de 300 mg asociados a 12,5 mg de hidroclorotiazida en el 11,9%.

*Efecto del tratamiento con irbesartán sobre los parámetros analíticos*

La **tabla 4** muestra la evolución de los principales parámetros analíticos obtenidos al inicio y al final de los 6 meses de tratamiento. De manera concomitante al tratamiento antihipertensivo, se utilizaron antidiabéticos orales en 327 (16,6%) pacientes y tratamiento hipolipemiente (estatinas y fibratos) en 460 (23,3%) pacientes. Puede observarse que se produjeron descensos significativos en las cifras séricas de glucosa desde 114,5 ± 36,4 a 108,1 ± 27,9 mg/dl (p < 0,0001), colesterol total de 232,9 ± 41,7 a 219,3 ± 32,6 mg/dl (p < 0,0001), colesterol LDL de 151,5 ± 36,7 a 140,7 ± 30,7 mg/dl (p < 0,0001) y triglicéridos de 145,7 ± 60 a 138,3 ± 49,4 mg/dl (p < 0,0001). Por el contrario, no se observaron modificaciones significativas en las cifras de colesterol HDL (p = 0,5928) o creatinina sérica (p = 0,3128).

*Efecto del tratamiento con irbesartán sobre el riesgo cardiovascular absoluto*

El tratamiento con irbesartán redujo de forma significativa el riesgo cardiovascular absoluto. Tal como muestra la **figura 1**, el cálculo cuantitativo basado en el algoritmo de Framingham se modificó desde valores iniciales de 12,1 ± 8 a 8,7 ± 6,2 con una reducción del riesgo relativo de padecer un episodio cardiovascular a los 5 años del 29,8% (p < 0,0001). Por su parte, la clasificación de riesgo cualitativa propuesta por la OMS/SIH también se modificó de forma que el grupo de riesgo muy alto descendió del 1,52% al 0,51% y el de riesgo alto del 92,77% al 88,32%, al tiempo que el grupo de riesgo medio ascendió del 5,71% al 11,17% al incluirse en él los pacientes que habían reducido el riesgo (**fig. 2**).

*Tolerabilidad del tratamiento*

El tratamiento con irbesartán fue muy bien tolerado y únicamente 44 pacientes (2,2%) presentaron algún tipo de reacción adversa en la mayor parte de los casos leves. Diecinueve de estos pacientes (0,9%) debieron abandonar el estudio debido a la presencia de al-

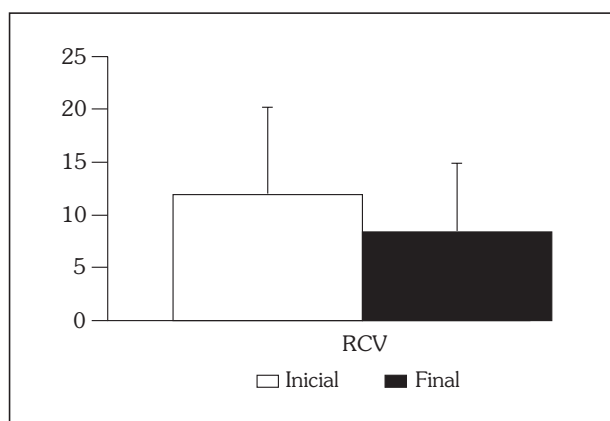


Fig. 1. Modificación del riesgo cardiovascular absoluto calculado de forma cuantitativa según el algoritmo de Framingham. La reducción del riesgo relativo de padecer un episodio cardiovascular a los 5 años es del 29,8% (p < 0,0001).

guna reacción adversa y se registraron 125 (6,3%) pérdidas de seguimiento a lo largo de los 6 meses de tratamiento.

**Discusión**

El presente estudio demuestra que el tratamiento con irbesartán a dosis de 150-300 mg/día en monoterapia o asociado a hidroclorotiazida es eficaz y seguro en la reducción del riesgo cardiovascular absoluto en pacientes hipertensos con riesgo cardiovascular entre medio y muy elevado. La probabilidad de sufrir un episodio cardiovascular a los 5 años, determinada mediante la ecuación de regresión propuesta por los investigadores del estudio Framingham, se reduce significativamente desde un 12% a un 8%. Además, tras clasificar los pacientes en los grupos de riesgo propuestos por la OMS/SIH<sup>5</sup>, tras los seis meses de tratamiento con irbesartán se observa una reducción de la proporción de pacientes con riesgo alto o muy

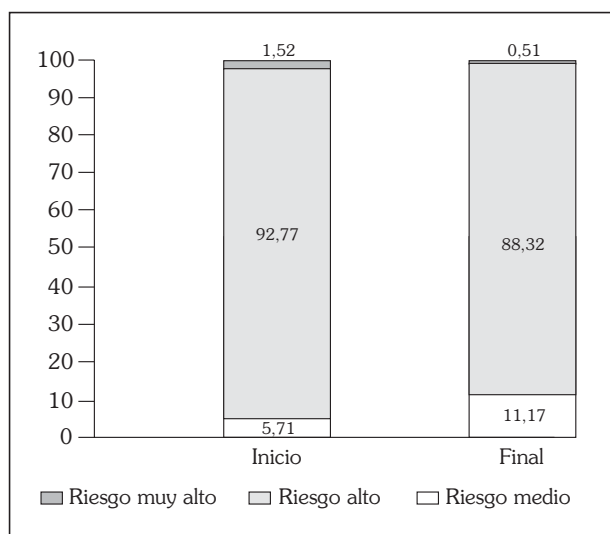


Fig. 2. Evolución de los grupos de riesgo cardiovascular al principio y final del estudio.

**TABLA 4**  
**Evolución de los principales parámetros analíticos**

Parámetro	Inicial	Final	p
Glucemia (mg/dl)	114,5 ± 36,4	108,1 ± 27,9	0,0001
Colesterol total (mg/dl)	232,9 ± 41,7	219,3 ± 32,6	0,0001
Colesterol LDL (mg/dl)	151,5 ± 36,7	140,7 ± 30,7	0,0001
Colesterol HDL (mg/dl)	52,3 ± 20,4	52,2 ± 16,7	0,5928
Triglicéridos (mg/dl)	145,7 ± 60,0	138,3 ± 49,4	0,0001
Creatinina (mg/dl)	0,97 ± 0,22	0,96 ± 0,20	0,3128

alto, al tiempo que aumentan los pacientes con riesgo medio. Esta reducción del riesgo cardiovascular se produce gracias a un descenso significativo de las cifras de presión, cuyo valor promedio se normalizó en el grupo, y por una evolución favorable de los parámetros del metabolismo lipídico e hidrocarbonado. Finalmente, cabe destacar la excelente tolerabilidad del tratamiento con sólo un 2,2% de reacciones adversas al empleo del fármaco.

La HTA es uno de los principales factores de riesgo para padecer de las enfermedades cardiovasculares. La probabilidad de sufrir un accidente vascular cerebral o un infarto de miocardio depende directamente de las cifras de presión, de forma que cuanto más elevadas son éstas, mayor el riesgo<sup>1</sup>. No obstante, no es menos conocido que para un mismo nivel de presión arterial el riesgo cardiovascular es extraordinariamente variable de uno a otro individuo. Ello depende de la coexistencia en un mismo paciente de otros factores de riesgo, como la edad, el sexo varón, la dislipidemia, el tabaquismo, la diabetes o los antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular prematura. Igualmente influyen en el riesgo de enfermedad cardiovascular la lesión de órgano diana o la presencia de trastornos clínicos asociados que reflejan la manifestación clínica de una enfermedad cardiovascular ya presente.

Las diferentes guías clínicas para el tratamiento de la HTA publicadas en los últimos años<sup>4,5</sup>, así como otras dirigidas a la prevención de la enfermedad coronaria<sup>9</sup>, enfatizan un tratamiento terapéutico multifactorial basado en el riesgo absoluto del individuo. Así, el tratamiento antihipertensivo debe ir encaminado a la reducción de dicho riesgo. Ello es especialmente importante debido al hecho de que los estudios de prevención primaria de la enfermedad cardiovascular con algunos tratamientos antihipertensivos (principalmente diuréticos y betabloqueantes) han puesto de manifiesto que la reducción en la incidencia de enfermedad coronaria ha sido claramente inferior a la esperable por la reducción de las cifras de PA<sup>2</sup>. Ello es debido fundamentalmente a que dichos fármacos, utilizados especialmente a dosis elevadas, son capaces de influir negativamente en otros aspectos metabólicos que podrían contrarrestar, al menos en parte, los beneficios derivados del descenso de las cifras de presión<sup>10,11</sup>.

En los últimos años se han llevado a cabo diversos estudios comparativos que analizan el grado de prevención cardiovascular con nuevos grupos de fármacos antihipertensivos, respecto a los clásicos diuréticos y betabloqueantes<sup>3,12-15</sup>. En conjunto, las conclusiones derivadas de dichos estudios han sido que, a igualdad de descenso de presión, el grado de prevención cardiovascular es similar. No obstante, en alguno de dichos estudios ha emergido un efecto beneficioso adicional del tratamiento antihipertensivo con bloqueantes del sistema renina-angiotensina. Así, en el estudio CAPPP (*Captopril Prevention Project*)<sup>12</sup>, el subanálisis realizado en los pacientes diabéticos (con mayor riesgo cardiovascular) puso de manifiesto un grado de prevención mayor del trata-

miento con captopril respecto a la terapia convencional. Asimismo, el estudio STOP-2 (*Swedish Trial in Old Patients with Hipertensión-2*)<sup>15</sup> demostró que al analizar los hipertensos diabéticos, el efecto protector sobre la enfermedad coronaria del tratamiento con IECA era superior al conseguido con calcioantagonistas. Este perfil favorable del bloqueo del sistema renina-angiotensina se ha corroborado en estudios específicos en pacientes diabéticos que demuestran una clara superioridad respecto a otros tratamientos, tanto en prevención primaria de enfermedad cardiovascular<sup>16-18</sup> como en la prevención secundaria o terciaria de la nefropatía diabética<sup>19-22</sup>. Para finalizar, en el único estudio que ha comparado un antagonista de los receptores de angiotensina II (losartán) frente a un betabloqueante (atenolol) en prevención primaria en pacientes con hipertrofia ventricular izquierda (pacientes de alto riesgo) se objetiva una mayor reducción de la morbimortalidad cardiovascular con losartán respecto al atenolol<sup>3</sup>, fenómeno que resulta todavía más evidente cuando se analiza el subgrupo de pacientes diabéticos<sup>23</sup>.

A pesar de estas evidencias a favor de la utilización de bloqueantes del sistema renina-angiotensina en pacientes con riesgo cardiovascular elevado, un estudio previo que formaba parte de este mismo proyecto VERICA<sup>6</sup> puso de manifiesto que el perfil de riesgo cardiovascular tenía poca o nula influencia en la prescripción y utilización de los diferentes grupos de fármacos antihipertensivos en Atención Primaria.

El presente estudio confirma la utilidad del tratamiento antihipertensivo con irbesartán en pacientes con riesgo cardiovascular elevado al observarse en una cohorte amplia la reducción cuantitativa y cualitativa de dicho riesgo. Por lo que respecta al efecto de irbesartán sobre las cifras de PA, hemos observado que el tratamiento con este fármaco en monoterapia o asociado a hidroclorotiazida ha producido reducciones sustanciales tanto de la PAS (de unos 30 mmHg) como de la PAD (de unos 15 mmHg). Este descenso ha sido suficiente en la mayoría de casos para conseguir el control estricto de la PA.

Otro de los datos que se puede extraer del presente estudio es la excelente tolerabilidad del fármaco, tanto en la reducida tasa de reacciones adversas observadas (algo más de un 2% de todos los pacientes que recibieron el fármaco) como por lo que respecta a la evolución de otros parámetros analíticos que reflejan el estado del metabolismo lipídico e hidrocarbonado. De hecho, las cifras de glucemia, colesterol total y LDL y triglicéridos han sufrido descensos significativos. Aunque estos cambios no pueden atribuirse directamente a un efecto del fármaco y pueden ser reflejo de un mejor y más estrecho control clínico con motivo de la inclusión del paciente en el estudio, sí que de alguna manera permiten evidenciar que irbesartán no tiene efectos deletéreos sobre dichos parámetros metabólicos.

En conclusión, el presente estudio demuestra que el tratamiento con irbesartán en monoterapia o asociado a hidroclorotiazida reduce significativamente el riesgo cardiovascular global en pacientes con riesgo

medio, alto o muy alto. Además, el irbesartán es efectivo en la reducción de las cifras de PA y tiene una excelente tolerabilidad.

## BIBLIOGRAFÍA

1. MacMahon S, Peto R, Cutler J, Collins R, Sorlie P, Neaton J, et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 1, prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. *Lancet* 1990;335:765-74.
2. Collins R, Peto R, MacMahon S, Hebert P, Fiebach NH, Eberlein KA, et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 2, short-term reductions in blood pressure: overview of randomised drug trials in their epidemiological context. *Lancet* 1990;335:827-38.
3. Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE, Julius S, Beevers 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 randomized trial against atenolol. *Lancet* 2002;359:995-1003.
4. Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (JNC VI): the Sixth Report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Arch Intern Med* 1997;157:2413-46.
5. Guidelines Subcommittee. 1999 World Health Organization-International Society of Hypertension Guidelines for the management of hypertension. *J Hypertens* 1999;17:151-83.
6. De la Sierra A, Ruilope LM, Coca A, Luque-Otero M. Relación entre el perfil de riesgo cardiovascular y la selección y utilización de los fármacos antihipertensivos. *Med Clin (Barc)* 2000;115:41-5.
7. O'Brien E, Waeber B, Parati G, Staessen J, Myers MG, on behalf of the European Society of Hypertension Working Group on Blood Pressure Monitoring. Blood pressure measuring devices: recommendations of the European Society of Hypertension. *BMJ* 2001;322:531-6.
8. Anderson KM, Odell PM, Wilson PW, Kannel WB. Cardiovascular disease risk profiles. *Am Heart J* 1991;121(part 2):293-8.
9. Wood D, De Backer G, Faergeman O, Graham I, Mancia G, Pyörälä K. Prevention of coronary heart disease in clinical practice. Summary of recommendations of the Second Joint Task Force of European and other Societies on Coronary Prevention. *J Hypertens* 1998;16:1407-14.
10. Kasiske BL, Ma JZ, Kalil RS, Louis TA. Effects of antihypertensive therapy on serum lipids. *Ann Intern Med* 1995;122:133-41.
11. Franse LV, Pahor M, Di Bari M, Somes GW, Cushman WC, Applegate WB. Hypokalemia associated with diuretic use and cardiovascular events in the Systolic Hypertension in the Elderly Program. *Hypertension* 2000;35: 1025-30.
12. Hansson L, Lindholm LH, Niskakari L, Lanke J, Hedner T, Niklason A, et al. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Captopril Prevention Project (CAPP) randomised trial. *Lancet* 1999;353:611-6.
13. Hansson L, Hedner T, Lund-Johansen P, Kjeldsen SE, Lindholm LH, Syversten JO, et al. Randomised trial of effects of calcium antagonists compared with diuretics and beta-blockers on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Nordic Diltiazem (NORDIL) study. *Lancet* 2000; 356:359-65.
14. 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.
15. Hansson L, Lindholm LH, Ekblom T, Dahlöf B, Lanke J, Scherstén B, et al. Randomised trial of old and new antihypertensive drugs in elderly patients: cardiovascular mortality and morbidity in the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2 study. *Lancet* 1999;354:1751-6.
16. Estacio RO, Jeffers BW, Hiatt WR, Biggers SF, Gifford N, Schrier RW. The effect of nisoldipine as compared with enalapril on cardiovascular outcomes in patients with non-insulin-dependent diabetes and hypertension. *N Engl J Med* 1998;338:645-52.
17. Tatti P, Pahor M, Byington RP, Di Mauro P, Guarisco R, Strollo G, et al. Outcome results of the Fosinopril versus Amlodipine Cardiovascular Events Randomized Trial (FACET) in patients with hypertension and NIDDM. *Diabetes Care* 1998;21:597-603.
18. Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) 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.
19. Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rohde RD, for the Collaborative Study Group. The effect of angiotensin-converting enzyme therapy on diabetic nephropathy. *N Engl J Med* 1993;329:1456-62.
20. Lewis ED, 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; 345:851-60.
21. Brenner BM, Cooper ME, De Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001;345:861-9.
22. Parving HH, Lehnert H, Bröchner-Mortensen J, Gomis R, Andersen S, Arner P. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001;345:870-8.
23. Lindholm LH, Ibsen H, Dahlöf B, Devereux RB, Beevers G, de Faire U, et al, for the LIFE study group. Cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomized trial against atenolol. *Lancet* 2002;359:1004-10.