

¿CUÁL ES LA EFICACIA ANTIHIPERTENSIVA Y LA SEGURIDAD DE LA DOXAZOSINA-GITS COMO FÁRMACO DE TERCERA LÍNEA EN LOS PACIENTES DEL ESTUDIO ASCOT?

Chapman N, Chang CL, Dahlöf B, Sever PS, Wedel H, Poulter NR, on behalf of the ASCOT Investigators. Effect of doxazosin gastrointestinal therapeutic system as third-line antihypertensive therapy on blood pressure and lipids in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial. *Circulation* 2008; 118: 42-48.

ANÁLISIS CRÍTICO: JULIÁN SEGURA

Unidad de Hipertensión Arterial. Servicio de Nefrología. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid. *nefroPlus* 2008; 1(2):44-45

Tipo de Diseño y Seguimiento

Análisis observacional del subgrupo de pacientes tratados con doxazosina en el estudio ASCOT-BLPA (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial–Blood Pressure Lowering Arm). ASCOT-BPLA fue un estudio multicéntrico, internacional, aleatorizado, abierto, que comparaba dos estrategias de tratamiento antihipertensivo (amlodipino-perindopril vs atenolol-bendroflumetiazida).

Asignación

Los pacientes con HTA no controlada a pesar de dos fármacos antihipertensivos recibieron por protocolo tratamiento con doxazosina

Ética y registro

El estudio fue realizado de acuerdo con las guías de Buena Práctica Clínica y la Declaración de Helsinki. El protocolo del estudio fue aprobado por varios comités éticos del Reino Unido, Irlanda y países nórdicos.

Pacientes

De los 19.257 pacientes incluidos en el estudio ASCOT-BPLA, 11.768 recibieron tratamiento con doxazosina. De ellos hay que descontar 1.699 pacientes de los que no se disponía de información sobre la presión arterial durante el tratamiento con doxazosina. Por tanto, el presente análisis se realizó sobre los 10.069 pacientes restantes.

Intervenciones

Algoritmo de tratamiento en el ASCOT-BPLA

	Brazo de Amlodipino	Brazo de Atenolol
Pasos 1-2	Amlodipino 5-10 mg	Atenolol 50-100 mg
Pasos 3-4	Perindopril 4-8 mg	Bendroflumetiazida 1.25-2.5 mg
Pasos 5-6	Doxazosina GITS 4-8 mg	
Paso 7	Otros fármacos antihipertensivos a criterio del investigador	

El objetivo del tratamiento antihipertensivo era alcanzar una reducción de la PA por debajo de 140/90 mm Hg (<130/80 mm Hg en pacientes con diabetes mellitus).

Variables de resultado

Principal: Cambios en PA sistólica y diastólica tras la adición de la doxazosina.

Variables secundarias: Cambios en parámetros bioquímicos (colesterol total, colesterol LDL, colesterol HDL, triglicéridos, glucemia, sodio, potasio y creatinina) durante el tratamiento con doxazosina, aparición de insuficiencia cardíaca y otros eventos adversos.

Estadística

Los cambios en la PA y en los parámetros bioquímicos fueron evaluados mediante el test de la t de Student. También se realizó un análisis de cambios por subgrupos (≤ 60 años vs > 60 años al inicio del estudio, sexo masculino vs femenino, grupo de tratamiento [atenolol o amlodipino], diabéticos vs no diabéticos, presencia vs ausencia de síndrome metabólico) con un test de ANCOVA ajustado para los niveles de PA previos a la administración de doxazosina. Además, se realizó el correspondiente ajuste para varios factores potencialmente confundentes, como la edad, el sexo y el índice de masa corporal.

El análisis de la aparición de insuficiencia cardíaca consistió en comparar la tasa cruda de insuficiencia cardíaca a lo largo del estudio entre los pacientes tratados y no tratados con doxazosina, y las tasas por 1000 paciente-años de los tratados con doxazosina frente a los no tratados.

Promoción

La mayor parte de los recursos necesarios para la realización del estudio ASCOT fueron aportados por Pfizer, New York, NY. También hubo aportación de fondos por parte de Servier Research Group, Paris, France.

Los doctores Chapman, Dahlöf, Sever, Wedel y Poulter declaran haber recibido honorarios por asesoramiento, conferencias, becas y apoyo financiero de diferentes laboratorios farmacéuticos. El Dr. Chang declara no tener conflicto de intereses.

RESULTADOS PRINCIPALES

Variable principal

La adición de doxazosina se produjo, por término medio, a los 8 meses de la aleatorización (rango intercuartílico [RIC] 3-24 meses). El tratamiento estable con doxazosina se mantuvo, por término medio, 12 meses (RIC 4-31 meses). Las dosis medias de doxazosina al inicio y al final fueron 4.1 ± 0.6 mg y 7.0 ± 3.1 mg, respectivamente. Tras la adición de doxazosina, la PA se redujo de $158.7 \pm 18.3/89.2 \pm 10.6$ mm Hg a $147.0 \pm 20.4/82.3 \pm 11.5$ mm Hg. La reducción media individual fue de 11.7 ± 18.8 mm Hg ($p < 0.0001$) para la PA sistólica, y 6.9 ± 9.6 mm Hg ($p < 0.0001$) para la diastólica. Tras la adición de dicho fármaco, un 29.7% de los pacientes alcanzaron el objetivo de control tensional. En todos los subgrupos de pacientes se observaron reducciones significativas de los niveles de PA sistólica y diastólica, si bien los pacientes de mayor edad, los tratados con atenolol y los pacientes no diabéticos mostraron mayores reducciones de PA sistólica. Las reducciones de PA diastólica fueron más marcadas en pacientes de mayor edad, mujeres, los tratados con amlodipino y los diabéticos.

Variables Secundarias

Perfil lipídico

Entre los pacientes tratados con doxazosina, 5.916 no recibían tratamiento hipolipemiente, o lo recibieron después de la administración de doxazosina. En 2.945 de ellos se disponía de datos analíticos previos a la doxazosina y post-doxazosina, sin tratamiento hipolipemiente. En este subgrupo se realizó el análisis de los cambios en el perfil lipídico. El colesterol total disminuyó de 5.91 ± 1.04 mmol/L a 5.64 ± 1.02 mmol/L ($p < 0.0001$), el colesterol LDL bajó de 3.82 ± 0.93 mmol/L a 3.61 ± 0.91 mmol/L ($p < 0.0001$), el colesterol HDL no mostró diferencias y los triglicéridos se redujeron de 1.86 ± 1.07 mmol/L a 1.69 ± 0.92 mmol/L ($p < 0.0001$). En todos los subgrupos de pacientes se observaron reducciones similares de colesterol total, colesterol LDL y triglicéridos.

Otros parámetros bioquímicos

El análisis sobre la glucemia se realizó en 3.409 pacientes no diabéticos antes de la adición de doxazosina. Los niveles de glucosa se incrementaron de forma significativa, de 5.48 ± 0.68 mmol/L a 5.59 ± 0.82 mmol/L ($p < 0.0001$), lo que supone un aumento medio del $3.5 \pm 34.6\%$. Este incremento se observó en todos los subgrupos de pacientes. Se observaron pequeños cambios en los niveles plasmáticos de sodio, potasio y creatinina, estadísticamente significativos, pero sin relevancia clínica.

Efectos Secundarios

En conjunto, un 7.5% de los pacientes tratados con doxazosina presentaron una suspensión temporal o definitiva de dicho tratamiento por efectos secundarios (ES). Los ES más frecuentes fueron mareos (28.8% de los ES), cansancio (13.4%), cefalea (8.8%), vértigo (8.6%), y edemas (8.3%). La incontinencia urinaria se observó en 42 pacientes (0.4% de los tratados con doxazosina), de los que la mayoría (36 de 42) fueron mujeres. La tasa cruda de insuficiencia cardíaca a lo largo de todo el estudio fue del

¿CUÁL ES LA EFICACIA ANTIHIPERTENSIVA Y LA SEGURIDAD DE LA DOXAZOSINA-GITS COMO FÁRMACO DE TERCERA LÍNEA EN LOS PACIENTES DEL ESTUDIO ASCOT?

1.51% (178 de los 11.768 pacientes) en los tratados con doxazosina y 1.54% (115 de 7489) entre los que nunca recibieron doxazosina. La insuficiencia cardiaca se produjo en 118 pacientes durante el tratamiento con doxazosina (2.97 por 1000 paciente-años); esta tasa fue de 2.85 por 1000 paciente-años entre los que nunca recibieron doxazosina (ratio 1.04 [IC95% 0.80-1.36], $p=0.76$).

CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

Estos resultados sugieren que la doxazosina es un fármaco antihipertensivo efectivo como tercera opción de tratamiento. Además, su administración se asocia con una modesta mejora del perfil lipídico, es bien tolerado, y no se asocia con un incremento de la tasa de insuficiencia cardiaca.

Por tanto, aún reconociendo las limitaciones de un estudio observacional no controlado, los datos de este estudio apoyan la utilización de la doxazosina como tratamiento antihipertensivo de adición.

COMENTARIOS

Es bien conocida la eficacia antihipertensiva de la doxazosina, así como sus efectos beneficiosos sobre el perfil lipídico, la sensibilidad a la insulina y el metabolismo hidrocarbonado. No obstante, su uso como antihipertensivo de primera elección se redujo considerablemente a partir de la publicación del estudio ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial), y especialmente a partir de la suspensión prematura de la rama de doxazosina, motivada ésta por la observación de un mayor número de episodios de insuficiencia cardiaca. Si bien esta decisión ha sido posteriormente comentada de forma amplia en la literatura médica, lo cierto es que los alfabloqueantes han visto reducida drásticamente su presencia en algunas guías de manejo de la hipertensión arterial, aunque se mantiene la indicación de tratamiento de tercer escalón o en pacientes

varones con hipertrofia benigna de próstata. Igualmente, su utilización en ensayos clínicos ha sido muy escasa, hecho que también ha limitado la información disponible sobre este fármaco.

Cabe destacar que de los 19.257 pacientes incluidos en el ASCOT, 11.768 recibieron doxazosina, lo que nos demuestra una vez la elevada proporción de pacientes que no controlan sus niveles de presión arterial a pesar de una combinación de dos fármacos antihipertensivos y, en consecuencia, la necesidad de más información sobre posibles estrategias de combinación de tres fármacos.

Entre los pacientes que recibieron doxazosina durante un periodo medio de seguimiento de 12 meses, la presión arterial se redujo una media de 12/7 mmHg, se observó una reducción modesta de los niveles de colesterol total y colesterol LDL y una discreta elevación de la glucemia basal. El perfil de tolerabilidad de doxazosina fue favorable, con sólo un 7.5% de abandonos del tratamiento por efectos secundarios y sin un incremento aparente en la tasa de insuficiencia cardiaca. Debe señalarse aquí que dicha insuficiencia cardiaca fue una variable secundaria del estudio ASCOT rigurosamente definida y confirmada por el comité de seguridad del estudio (a diferencia de lo ocurrido en el ALLHAT, donde la presencia de insuficiencia cardiaca era decidida según el criterio del investigador). Además, estos resultados se obtuvieron a pesar de que los pacientes tratados con doxazosina presentaban una hipertensión más severa (mayores cifras de PA sistólica y mayor prevalencia de hipertrofia ventricular izquierda al inicio del estudio).

Sobre la metodología del estudio debe destacarse que se trata de un estudio observacional que evalúa los efectos de la adición de doxazosina en pacientes hipertensos no controlados con dos fármacos antihipertensivos, y por tanto la interpretación de los resultados debe ser cautelosa. No obstante, el importante tamaño muestral y los datos de seguimiento (con casi 40.000 paciente-años) refuerzan la validez de los mismos.

CONCLUSIONES DE LOS REVISORES

En el contexto de pacientes hipertensos no controlados con dos fármacos antihipertensivos, la adición de doxazosina se acompaña de una reducción adicional de la presión arterial y efectos favorables sobre el perfil lipídico.

NOTA CLINICA: Los alfabloqueantes en el tratamiento de la hipertensión (J. Segura)

La guía de manejo de la hipertensión arterial de la Sociedad Europea de Hipertensión y la Sociedad Europea de Cardiología comenta específicamente sobre los alfabloqueantes *que reducen la presión arterial y tienen efectos metabólicos favorables. Dado que el único ensayo de un alfabloqueante (el grupo de doxazosina del ensayo ALLHAT) fue interrumpido antes de que pudiera obtenerse una evidencia crucial, los efectos generales beneficiosos o adversos de estos fármacos como tratamiento antihipertensivo continúan siendo motivo de debate. Sin embargo, estos fármacos se han utilizado con frecuencia como medicación adicional en ensayos que han demostrado una protección cardiovascular, y por tanto pueden utilizarse para el tratamiento combinado. Los alfabloqueantes tienen una indicación específica en presencia de una hipertrofia benigna de próstata.*¹

¹ Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, et al. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2007; 25:1105–1187.

CLASIFICACIÓN

Palabras Clave: Hipertensión no controlada. Doxazosina. Estudio observacional. Estudio ASCOT. Combinación de fármacos antihipertensivos. **NIVEL DE EVIDENCIA : 2b GRADO de RECOMENDACIÓN B**

(Levels of Evidence CEBM.- Universidad de Oxford: http://www.cebm.net/levels_of_evidence.asp)