

## Pregunta:

# ¿Cuál es la mejor asociación farmacológica en el paciente hipertenso de alto riesgo cardiovascular?

The ACCOMPLISH investigators. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N Engl J Med* 2008;359:2417-28.

Análisis crítico: **Roberto Alcázar Arroyo, Marta Puerta Carretero, Mayra Ortega Díaz**

Servicio de Nefrología. Hospital Infanta Leonor. Madrid.

Revisión metodológica: **Fernando García López**

*NefroPlus* 2009;2(1):58-62.

### ■ Tipo de diseño y seguimiento

Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, multicéntrico y con seguimiento a 36 meses.

### ■ Asignación

Aleatorizada y centralizada por teléfono.

### ■ Ética y registro

Protocolo aprobado por los comités éticos de cada centro participante. Se obtuvo consentimiento informado escrito en todos los pacientes. Estudio registrado en ClinicalTrials.gov, con el número NCT00170950.

### ■ Enmascaramiento

Doble ciego desde el inicio.

### ■ Ámbito

Estudio multicéntrico con pacientes procedentes de 548 centros en cinco países de EE. UU., Suecia, Noruega, Dinamarca y Finlandia.

### ■ Pacientes

- Se incluyeron 11.506 pacientes, todos ellos hipertensos (Presión Arterial [PA] sistólica >160 mmHg o con tratamiento antihipertensivo) y:
  - ≥60 años y evidencia de enfermedad coronaria, Accidente Cerebrovascular Agudo (ACVA), enfermedad arterial periférica, Diabetes Mellitus (DM), hipertrofia ventricular izquierda o enfermedad renal (Cr<sub>s</sub> >1,5 mg/dl en mujeres, >1,7 mg/dl en varones; cociente albúmina/creatinina en orina >300 mg/g; o >200 mg/g si se trata con Inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina (IECA) o antialdosterónico).
  - Entre 55 y 59 años si hay evidencia de dos o más enfermedades cardiovasculares o daño de órgano diana de acuerdo a los criterios anteriores.

- Criterios de exclusión: angina en los tres meses previos, insuficiencia cardíaca sintomática, fracción de eyección <40%, Infarto Agudo de Miocardio (IAM) u otro síndrome coronario, revascularización coronaria en el mes de la primera visita o ACVA en los tres meses previos, o Hipertensión Arterial (HTA) refractaria.

### ■ Intervenciones

- Grupo BNZ/AML: 5.744 pacientes tratados con benazepril 20 mg y amlodipino 5 mg. En los tres meses siguientes se titulan las dosis hasta 40/10 mg/día (dosis media final: 39,4/8,9 mg).
- Grupo BNZ/HCT: 5.762 pacientes tratados con benazepril 20 mg e hidroclorotiazida 12,5 mg. En los tres meses siguientes se titulan las dosis hasta 40/25 mg/día (dosis media final: 39,4/22,1 mg).

En ambos grupos se permitían otros antihipertensivos (betabloqueantes, alfabloqueantes, clonidina y diuréticos de asa) para conseguir el objetivo de PA <140/90 o <130/80 mmHg si DM o insuficiencia renal. Las visitas de seguimiento se hacen a los 1, 2, 3 y 6 meses, y posteriormente cada 6 meses. El estudio se interrumpió precozmente tras un seguimiento medio de 36 meses, con una exposición media al tratamiento de 30 meses.

### ■ Variables de resultado

- **Principal:** tiempo hasta el primer evento cardiovascular, definido como la variable combinada de muerte o evento de origen cardiovascular (IAM, ACVA, angina inestable, intervención coronaria o resucitación tras paro cardíaco). Sólo el primer evento en cada paciente en concreto se consideró en este análisis.
- **Secundarias:** análisis combinado de eventos cardiovasculares, análisis combinado de mortalidad cardio-

vascular; hospitalización por insuficiencia cardíaca y mortalidad por cualquier causa. Para este análisis se contabilizan el número total de eventos independientemente de si un paciente tuvo uno o más eventos.

#### ■ Tamaño muestral

Estudio de superioridad de la asociación BNZ/AML respecto a BNZ/HCT. Se calculó que serían necesarios 1.199 pacientes con un primer evento para detectar, con un poder estadístico del 80%, un 15% de reducción de riesgo en el grupo tratado con BNZ/AML, asumiendo una tasa anual de eventos del 3,5% en el grupo tratado con BNZ/HCT. Se consideró un error tipo I del 0,05 para la selección del tamaño muestral y se efectuaron análisis intermedios semestrales.

#### ■ Análisis estadístico

Para la variable principal se efectuó por intención de tratar mediante curvas de Kaplan-Meier y comparaciones basadas en el test de *log-rank*. Se efectuó un análisis univariante de regresión de COX para el tiempo hasta el primer evento primario. Para las variables secundarias, los análisis se efectuaron también por intención de tratar, sin censurar por eventos primarios previos.

#### ■ Promoción

Estudio financiado por Novartis. Los autores hacen declaración de conflictos de intereses. Cuatro de ellos son empleados de Novartis y el resto declara haber recibido honorarios por diferentes actividades de varios laboratorios.

## RESULTADOS PRINCIPALES

**Análisis basal de los grupos:** los dos grupos tuvieron características basales similares. La edad media fue de 68,4 años, con un 39,5% de mujeres. El 49,6% tenía un índice de Masa Corporal (IMC) >30, con un IMC medio de 31. El 60,4% eran diabéticos y sólo el 6,1% tenía enfermedad renal con los criterios detallados en los métodos; si bien un

18% tenía filtrado glomerular (MDRD) <60 ml/min. La nacionalidad era de predominio norteamericana (70,8%) y la raza predominante era la blanca (83%). El 37% de pacientes en cada grupo recibía tres o más fármacos antihipertensivos, y el 35% recibía dos. La PA basal fue de 145,3/80,1 mmHg en el grupo BNZ/AML vs. 145,4/80,0 mmHg en el grupo BNZ/HCT. Sólo un 37,3% de los pacientes tenía basalmente un control adecuado de la PA (<140/90 mmHg).

### Variables principal y secundarias

	Benazepril + amlodipino	Benazepril + hidroclorotiazida
N.º	5.744	5.762
<b>Variable principal compuesta</b>		
<b>Mortalidad cardiovascular y primer evento cardiovascular (IAM, ACVA, hospitalización por angina, revascularización coronaria o resucitación tras paro cardíaco)</b>	552 sucesos 9,6%	679 sucesos 11,8%
RAR (%) (IC 95%)	2,2 % (1-3,3%), p <0,001	
RRR (%) (IC 95%)	18,4 % (9-27%), p <0,001	
NNT (IC 95%)	46 (31 a 96)	
<b>Variables secundarias</b>		
<b>Mortalidad, IAM no mortal o ACVA (variable primaria del estudio HOPE)</b>	288 sucesos 5%	364 sucesos 6,3%
RAR (%) (IC 95%)	1,3 % (0,5-2,1%), p = 0,002	
RRR (%) (IC 95%)	20,6 % (7-32%), p = 0,002	
NNT (IC 95%)	77 (47 a 218)	
<b>IAM mortal o no mortal</b>	125 sucesos; 2,2%	159 sucesos; 2,8%
RRR (%) (IC 95%)	22% (0-38%), p = 0,04	
<b>Revascularización coronaria</b>	334 sucesos; 5,8%	386 sucesos; 6,7%
RRR (%) (IC 95%)	13,2 % (0-25%), p = 0,04	
<b>ACVA mortal o no mortal</b>	112 sucesos; 1,9%	133 sucesos; 2,3%
RRR (%) (IC 95%)	15 % (-9-34%) NS	
<b>Mortalidad por cualquier causa</b>	236 sucesos; 4,1%	262 sucesos; 4,5%
RRR (%) (IC 95%)	9,6 % (-8-24%) NS	
<b>Hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca</b>	100 sucesos; 1,7%	96 sucesos; 1,7%
RRR (%) (IC 95%)	-4,5% (-38-21%) NS	

RAR: Reducción Absoluta del Riesgo; RRR: Reducción Relativa del Riesgo; IC: Intervalo de Confianza; NNT: Número Necesario a Tratar.

El estudio se suspendió precozmente tras el análisis a los 30 meses de seguimiento al observarse una diferencia clara entre los dos grupos y que superaba un valor predeterminado. El grupo BNZ/AML fue superior al BNZ/HCT para reducir el riesgo de eventos cardiovasculares. El control de la PA fue excelente en los dos grupos y, si bien muy similar en cifras, fue estadísticamente diferente a favor de un mejor control en el grupo BNZ/AML: 131,6/73,3 vs. 132,5/74,4 mmHg,  $p < 0,001$ . Un control adecuado de la PA definido como PA  $< 140/90$  mmHg se observó en el 75,4% de los pacientes en el grupo BNZ/AML vs. el 72,4% en el grupo BNZ/HCT. La tasa de pacientes que abandonaron el estudio fue similar en los dos grupos (15,1% en el grupo BNZ/AML y 15,4% en el grupo BNZ/HCT).

**Efectos secundarios:** los pacientes tratados con BNZ/HCT tuvieron mayor incidencia de mareo, hipotensión arterial e hipopotasemia, y menor de edema periférico y de angioedema. La tasa de abandonos de tratamiento (excluyendo la muerte) fue del 28,8% en el grupo con amlodipino y del 31,2% en el de hidroclorotiazida. El porcentaje de efectos secundarios relacionados con el tratamiento y considerados como graves por los investigadores fue del 0,4 y 0,5%, respectivamente.

	Benazepril + amlodipino	Benazepril + hidroclorotiazida	RR (IC 95%)
<b>Mareo</b>	1.189 (20,7%)	1.461 (25,4%)	0,82 (0,76-0,87)
<b>Edema periférico</b>	1.792 (31,2%)	772 (13,4%)	2,33 (2,16-2,51)
<b>Tos</b>	1.177 (20,5%)	1.220 (21,2%)	0,97 (0,90-1,04)
<b>Angioedema</b>	53 (0,9%)	34 (0,6%)	1,56 (1,02-2,4)
<b>Hipercaliemia</b>	34 (0,6%)	33 (0,6%)	1,03 (0,64-1,66)
<b>Hipocaliemia</b>	3 (0,1%)	17 (0,3%)	0,18 (0,06-0,57)
<b>Hipotensión</b>	142 (2,5%)	208 (3,6%)	0,68 (0,55-0,85)

## CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

El tratamiento combinado BNZ/AML es superior a BNZ/HCT para disminuir el riesgo de eventos cardiovasculares en pacientes con HTA y alto riesgo vascular.

## COMENTARIOS DE LOS REVISORES

El estudio ACCOMPLISH es un estudio multicéntrico, aleatorizado y doble ciego, con una publicación previa en la que se detalla el diseño del estudio<sup>1</sup> y que aporta evidencias sobre la superioridad de un fármaco respecto a otro más allá del control de la PA en un grupo específico de pacientes (mayores, con HTA grave, alto riesgo vascular y sin insuficiencia cardíaca). En la nota clínica que se

adjunta se discuten las implicaciones sobre la práctica clínica. Uno de los resultados más llamativos del estudio es el excelente control de la PA que se obtiene en las dos ramas terapéuticas (control adecuado en el 75,4% y el 72,4% (BNZ/AML vs. BNZ/HCT), con medias de 131,6/73,3 vs. 132,5/74,4 mmHg, respectivamente), lo que hace que el ACCOMPLISH sea uno de los ensayos sobre HTA con mejores resultados en lo que se refiere a control adecuado de la PA y que de forma indirecta apoya la utilidad de la terapia combinada, especialmente en una única presentación farmacológica. El control de la PA fue estadísticamente mejor en el grupo BNZ/AML, si bien los autores consideran que la pequeña diferencia no justifica la magnitud de la diferencia en los riesgos observados.

No se ofrece información sobre el grado de control de la PA durante las 24 horas, lo que podría explicar algunos de los resultados, dado el diferente perfil farmacocinético del amlodipino y la hidroclorotiazida. Un subestudio en este sentido, ya planteado en el diseño del ensayo,<sup>1</sup> aportará información adicional. Tampoco se detalla el tipo de fármacos antihipertensivos utilizados además de los del ensayo y que se usaron en el 32% de los pacientes en cada rama, lo que puede limitar algunas de las conclusiones.

Desde el punto de vista nefrológico, el porcentaje de pacientes con filtrado glomerular estimado inferior a 60 ml/min es de un 18% en los dos grupos, pero no se detalla si la evolución fue comparable al resto de los pacientes.

## CONCLUSIONES DE LOS REVISORES

Este ensayo apoya la utilización de terapia combinada, BNZ/AML, en pacientes con el perfil clínico anteriormente expuesto. Otros estudios sobre antihipertensivos, como ALLHAT, INVEST y ASCOT, que incluyen calcioantagonistas y diuréticos tiazídicos con otros esquemas de asociaciones y dosis, no han demostrado la superioridad de un tratamiento frente a otro, lo que, unido a las limitaciones de este ensayo ya comentadas, hace que sea preciso disponer de más evidencia antes de restringir un grupo farmacológico tan importante como es el de las tiazidas en el tratamiento de los pacientes hipertensos de alto riesgo vascular.

## CLASIFICACIÓN

**Tema:** hipertensión arterial.

**Subtema:** esencial.

**Tipo de artículo:** tratamiento.

**Palabras clave:** Hipertensión Arterial. Mortalidad. Cardiopatía Isquémica. Ictus. Insuficiencia Cardíaca. IECA. Diuréticos. Calcioantagonistas. Denazepiril. Hidroclorotiazida. Amlodipino. Alto riesgo cardiovascular, Ensayo clínico aleatorio. Doble ciego.

**Nivel de evidencia:** 1b.

**Grado de recomendación:** A.

Levels of Evidence CEBM. Universidad de Óxford: [http://www.cebm.net/leels\\_of\\_evidence.asp](http://www.cebm.net/leels_of_evidence.asp).

## REFERENCIA BIBLIOGRÁFICA

1. Jamerson KA, Bakris GL, Wun Ch, Dahlöf B, Pitt B, Shi V, et al. Rationale and design of the avoiding cardiovascular events through combination therapy in patients living with systolic hypertension (ACCOMPLISH) trial. *Am J Hypertens* 2004;17:793-801.

## NOTAS CLÍNICAS

### Tratamiento antihipertensivo combinado en pacientes de alto riesgo vascular

El ensayo ACCOMPLISH, que incluye a más de 11.000 pacientes de alto riesgo vascular y HTA de difícil control, muestra la superioridad de la combinación BNZ/AML respecto a la combinación BNZ/HCT en la prevención de eventos cardiovasculares. En el mejor de sus resultados (variable primaria), muestra que una persona se beneficiaría de este tratamiento por cada 46 pacientes tratados a lo largo de tres años.

La población hipertensa que analiza este ensayo (mayores de 60 años, con HTA grave, sin insuficiencia cardíaca y con enfermedad cardiovascular previa o bien daño de órgano diana) no es el más representativo de la población hipertensa que se atiende en Atención Primaria. Son pacientes que sí acuden más a las Unidades de Hipertensión y a las consultas de Nefrología, en los que muchas veces la práctica habitual es asociar calcioantagonistas a una combinación fija de IECA y dosis bajas de hidroclorotiazida (12,5 mg). Este ensayo no aporta información sobre la utilidad de esta alternativa tan popular.

Es el primer estudio que compara directamente estos dos regímenes de antihipertensivos. El estudio ALLHALT, que comparó la clortalidona (a dosis dos veces más potentes que las usadas de hidroclorotiazida en el ACCOMPLISH) con amlodipino y con lisinopril, no mostró diferencias en mortalidad cardiovascular, aunque sí una mayor tasa de insuficiencia cardíaca con amlodipino.<sup>1</sup> Probablemente por este hallazgo, en el diseño del ACCOMPLISH se excluyeron a los pacien-

tes con insuficiencia cardíaca. En el estudio ASCOT, que comparó la combinación de amlodipino y perindopril con atenolol y bendroflumetiazida, tampoco se demostraron diferencias en los eventos cardiovasculares (variable primaria), aunque sí en el riesgo de ACVA, que fue superior en el grupo tratado con atenolol y diurético.<sup>2</sup>

Sin embargo, e independientemente de la población hipertensa tratada, hay varios aspectos del ensayo ACCOMPLISH que merecen una reflexión. El primero es el referente al tipo de antihipertensivo a utilizar como primera línea. Cada vez son mayores las evidencias, y este estudio es una más, que invitan a flexibilizar las recomendaciones que algunas de las guías de HTA (como la JNC 7) establecen sobre la utilización preferente de los diuréticos en el tratamiento de la HTA.<sup>3</sup>

El segundo aspecto es sobre el buen control de PA obtenido en este ensayo. En una población de hipertensos de difícil control, el porcentaje de pacientes bien controlados pasa del 37% basal a más del 72%. El número de visitas que se realizan en un ensayo clínico son difícilmente trasladables a la práctica clínica, pero estos resultados avalan que, en el paciente hipertenso mal controlado, una adecuada motivación, junto a las combinaciones de fármacos en un solo comprimido para mejorar el cumplimiento y probablemente una «mayor dosis de facultativo» con menor inercia terapéutica, permitirán mejorar los porcentajes actuales de control de la HTA.<sup>4</sup>

Por último, este estudio enfatiza en la importancia de la medicina traslacional y de cómo las evidencias experimentales deben intentar confirmarse en ensayos clínicos. La asociación amlodipino-benazepril disminuye la progresión de la arterosclerosis en animales de experimentación. Además, tiene efectos beneficiosos aditivos sobre la vasodilatación dependiente de óxido nítrico, la hipertrofia ventricular izquierda y la rigidez arterial.<sup>5</sup> El estudio ACCOMPLISH recoge estas evidencias experimentales y confirma que en un grupo concreto de pacientes esta asociación tiene efectos beneficiosos más allá de la mera reducción de la PA.

Los diuréticos tiazídicos han demostrado ampliamente su eficacia y seguridad en el tratamiento de la HTA, y si bien algunas combinaciones pueden ser más útiles que otras en determinadas circunstancias (insuficiencia cardíaca, cardiopatía isquémica, DM, nefropatía, etc.), siempre hay que tener presente que el principal objetivo es el de obtener un control óptimo de la PA, y no tanto qué fármaco utilizar para conseguir este objetivo.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic. The antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT). *JAMA* 2002;288:2981-97.
2. Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR, Wedel H, Beevers DG, Caulfield M, et al. ASCOT Investigators. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian cardiac outcomes trial-blood pressure lowering arm (ASCO\_BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366:895-906.
3. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Green LA, Izzo JL Jr, Jones DW, et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: The JNC 7 report. *JAMA* 2003;289:2560-72.
4. Coca A, Aranda P, Bertomeu V, Bonet A, Esmatjes E, Guillén F, et al. Estrategias para un control eficaz de la hipertensión arterial en España. Documento de Consenso. *Rev Clin Esp* 2006;206:510-4.
5. Cupp M. ACEI plus calcium channel blocker or hydrochlorothiazide for hypertension: The ACCOMPLISH trial. *Pharmacist's Letter/Prescriber's Letter* 2009;25:250105.