

11205



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
CENTRO MÉDICO NACIONAL "LA RAZA"
"DR. ANTONIO FRAGA MOURET"

EVALUACIÓN DEL RIESGO CARDIOVASCULAR EN
PACIENTES TRATADOS CON IRBESARTÁN /
IRBESARTÁN + HCTZ

TESIS DE POSGRADO

PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN :

CARDIOLOGÍA

PRESENTA:

DR. GERMÁN BAUTISTA LÓPEZ



IMSS

ASESORES:
LEPE MONTOYA LUIS
VARGAS PEÑAFIEL JOAQUIN
RICO VERDÍN BEATRIZ

MÉXICO, D.F.

2005

0348049



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

DR. JESÚS ARENAS OSUNA
JEFE DE EDUCACION E INVESTIGACION MEDICA
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA



DR. LUIS LEPE MONTOYA
TITULAR DEL CURSO DE CARDIOLOGIA
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA



DR. GERMÁN BAUTISTA LÓPEZ
RESIDENTE EN CARDIOLOGIA
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la UNAM a difundir en formato electrónico e Impreso el contenido de mi trabajo recepcional.

NOMBRE: Germán Bautista López

FECHA: 21 SEPTIEMBRE

FIRMA:

AGRADECIMIENTO

A mi Esposa Nora López Aparicio por su cariño, comprensión y apoyo incondicional que he recibido de su parte y porque sin ella no hubiese obtenido lo que hasta el momento tenemos.

**A Familia mis padres, Emiliano y Celia, mis hermanos Oscar, Verónica y Carlos
Por su apoyo incondicional siempre**

Al mejor Hospital de Cardiología, en el Hospital de Especialidades Centro Medico Nacional “La Raza” por haberme dado la oportunidad con sus médicos y pacientes del conocimiento de la Cardiología.

A cada uno de los médicos del hospital quienes con sus enseñanzas e crecido académica y personalmente

Con admiración respeto y cariño a Mis Compañeros Residentes

Luis Lozano Dector

Ariel Méndez Bucio

Miguel Ángel López Garnica

Edaitza Flores Guerrero

Vania Quisbert Vattuone

INDICE

RESUMEN.....	1
INTRODUCCIÓN.....	3
PACIENTES Y METODOS	4
RESULTADOS.....	8
DISCUSIÓN.....	18
CONCLUSIONES.....	21
ANEXOS.....	23
REFERENCIAS	25

Evaluación del Riesgo cardiovascular en Pacientes tratados con Irbesartán / Irbesartán + HCTZ

Autores. Bautista López GR, Lepe Montoya L, Vargas Peñafiel J, Rico Verdín B.

Resumen.

En México la prevalencia de hipertensión arterial en población de 20-69 años es del 30.05%. El 46.9% tienen tratamiento médico, 53.1% se conocen hipertensos y no reciben tratamiento.

Realizamos un estudio observacional multicéntrico y no aleatorizado, en cuatro centros médicos del Instituto Mexicano del Seguro Social para evaluar el perfil de riesgo de pacientes que inician tratamiento con irbesartán. Se estudiaron pacientes >18 años con hipertensión arterial esencial leve o moderada sin otras patologías cardiovasculares agregadas o embarazo y lactancia, que iniciaron tratamiento con irbesartán solo o combinado con hidroclorotiazida, y sin tratamiento previo con irbesartán en los últimos seis meses. A cada paciente se le hicieron 1 visita cada cuatro semanas hasta un total de cuatro.

Se estudiaron 79 pacientes, 33 hombres (41.77%) y 46 mujeres (58.23%), la edad promedio fue 59 ± 11 años, las patologías asociadas fueron: diabetes mellitus (27.85%), dislipidemia (22.7%), cardiopatía isquémica (5.06%) y gastritis (3.80%). En la primera visita la presión arterial sistólica y diastólica promedio sentado fue $154.48/89.80 \pm 13.14/7.02$ mmHg, en la visita 3 fue $138.74/83.95 \pm 19.81/9.60$ mmHg. La diferencia entre las 2 visitas fue $16.64/8.01 \pm 20.08/11.12$ mmHg, e intervalo de confianza para la diferencia >0 , es decir la reducción a las 8 semanas de tratamiento fue estadística y clínicamente significativa. Hubo 11 eventos adversos, 3 mareos, y 2 parestesias y disnea.

El tratamiento antihipertensivo debe individualizarse de acuerdo la presión arterial y factores de riesgo del paciente. Los pacientes mostraron adherencia y tolerabilidad al irbesartán en parte por la dosificación y bajos efectos adversos.

Palabras clave. Hipertensión arterial sistémica, Factores de riesgo cardiovascular, Irbesartán

Mexico's prevalence of hypertension in population of 20-69 years old is 30.05%. From them 46.9% have medical treatment, 53.1% are known hypertense and they do not get medications.

We did an observational multicentric non-randomized study, in four medical centers in the Social Security Mexican Institute to evaluate patients' risk profile that begin treatment with irbersartan. We included >18 years old patients with essential slight or moderate hypertension without associated cardiovascular diseases or pregnancy and breast feeding, that started treatment with irbersartan along or combined with idroclorotiazide, and without previous treatment with irbersartan in the last six months. Each patient was visited every four weeks until four visits

We study 79 patients, 33 males (41.77%) and 46 women (58.3%), age average was 59 ± 11 years old. Associated pathologies were diabetes mellitus (27.85%), dyslipidemia (22.7%), ischemic cardiopathy (5.06%) and gastritis (3.80%). In the first visit the average seated systolic and diastolic blood pressure was $154.48/89.80 \pm 13.14/7.02$ mmHg, whereas in visit 3 was $138.74/83.95 \pm 19.81/9.60$. The blood pressure difference between these visits was $16.64/8.01 \pm 20.08/11.12$, and the difference's confidence intervals were greater to zero, what means that the reduction at 8 weeks of treatment was clinical and statistically significant. We had 11 adverse events, 3 dizziness, 2 paresthesias and dysnea.

Antihypertensive treatment must be individualized keeping in mind blood pressure and patient's risks factors. Patients showed adherence and tolerability to irbersartan mainly because doses usage and low adverse effects.

Key words. Hypertension, patient's risks factors, irbesartan

Introducción

La hipertensión arterial es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad a nivel mundial¹. A pesar de importantes esfuerzos para el diagnóstico y el tratamiento de los pacientes con hipertensión arterial, se obtiene un pobre control de ésta. En México, la prevalencia global de hipertensión arterial, según datos de la Encuesta Nacional de Salud (ENSA, 2002) es de 30.05% -aproximadamente 15.2 millones de personas- en la población de 20-69 años, destaca que el 39% de esta población tenía diagnóstico médico previo, mientras que el 61% restante lo ignoraba. De todos los pacientes con diagnóstico médico previo, sólo el 46.9% se encontraba bajo tratamiento médico al momento de su evaluación, en tanto que el 53.1% a pesar de saber que era hipertenso, no tomaba tratamiento. Además, de los pacientes que se encontraban en tratamiento médico farmacológico, el 23.9% mostró cifras menores a 140/90 mmHg, mientras que , de aquellos sin tratamiento actual, sólo el 15.6% se encontró con cifras < 140/90 mmHg. Así, tenemos que tan sólo el 8.5% estaba controlado (< 140/90 mmHg). Al ponderar esta cifra para la distribución poblacional y género se obtiene un total neto de 14.6% de población hipertensa controlada².

La selección del tratamiento antihipertensivo debe individualizarse incluyendo el grado de elevación de la presión arterial y en base a los factores de riesgo concomitantes y su repercusión sobre los órganos blanco, así como su perfil debido a su impacto en el cumplimiento del paciente.

Cuando la meta para el tratamiento de la hipertensión es reducida a niveles más bajos en pacientes de alto riesgo, el número de pacientes no controlados se eleva. Los pacientes no controlados adecuadamente con monoterapia son tratados con terapias libres o combinaciones fijas¹. Un número de combinaciones fijas efectivas están siendo usadas actualmente en la práctica clínica, tales como diuréticos más inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), calcio antagonistas más IECA y, más

recientemente combinaciones de diuréticos más bloqueadores de los receptores de la angiotensina II¹.

Irbesartán es un antagonista del receptor de la angiotensina tipo II (ARAII) de acción prolongada, que es altamente selectivo por el subtipo de receptores AT1. La administración de irbesartán una vez al día tiene efectos antihipertensivos proporcionales con la dosis.

El objetivo del estudio consistió en coleccionar datos relacionados con el perfil de riesgo (OMS, 1999), tolerabilidad, eficacia y cumplimiento del tratamiento en pacientes con hipertensión esencial tratados con Irbesartán e Irbesartán con HCTZ.

Pacientes y métodos

Selección de pacientes

Se incluyó en el estudio a pacientes mayores de 18 años con hipertensión esencial leve o moderada (PAS de 140-179 mmHg; PAD 90-109 mmHg) que inicien tratamiento con irbesartán a la dosis de 150 mg al día, de acuerdo a los hábitos prescriptivos del investigador y de acuerdo a los lineamientos de la información para prescribir en México, que no hubieran sido tratados previamente con irbesartán con o sin HCTZ durante los 6 meses previos a su inclusión.

Los criterios principales de exclusión consistieron en embarazo, lactancia o mujeres en edad reproductiva en control natal no efectivo; insuficiencia cardíaca; tromboembolia pulmonar; hipertensión arterial sistémica esencial, grave, o muy grave; retinopatía hipertensiva; enfermedad vascular cerebral; hipertensión arterial secundaria;

enfermedad hepática clínicamente significativa; deterioro renal como: creatinina en suero >1.5 veces arriba del límite superior normal, historia de diálisis, o de síndrome nefrítico y enfermedad sistémica en fase terminal.

El estudio se efectuó en apego a la "Declaración de Helsinki", a las recomendaciones de los Comités Científico y de Ética de cada Hospital participante y de la Jefatura Nacional de Investigación (Comisión Nacional de Investigación) del Instituto Mexicano del Seguro Social. (IMSS). Para su ejecución, se obtuvo la aprobación de los Comités Científico y de Ética del Hospital y de la Comisión Nacional de Investigación del Instituto Mexicano del Seguro Social.

Diseño del estudio

Estudio multicéntrico, observacional, no comparativo, no aleatorizado, realizado en 4 centros del Instituto Mexicano del Seguro Social en el Distrito Federal, León y Guadalajara, cada uno reclutó 20 pacientes, dando un total de 80 pacientes.

El estudio se llevó a cabo en 5 visitas con una duración del estudio por paciente de 16 semanas

En la **Visita 1** se revisaron los criterios de inclusión/exclusión, llenado de la forma de consentimiento para entrar al estudio, historia médica, medicación previa, exámenes de laboratorio, signos vitales. Se determinó el riesgo cardiovascular según la guía de la OMS-ISH 1999. (ver anexo 1).

En la **Visita 2** (Semana 4), **Visita 3** (Semana 8) y **Visita 4** (Semana 12) se evaluó la seguridad, se registraron medicamentos concomitantes, cumplimiento del tratamiento, signos vitales y se ajustó la dosis a criterio del investigador y de acuerdo a la información para prescribir.

En la **Visita 5** (Semana 16) se realizó la evaluación global de tolerabilidad y seguridad por el investigador, además de registrar los tratamientos concomitantes, signos vitales, y cumplimiento.

Tabla 1. Diseño General del Estudio

	Inicio del tratamiento	Continuación con irbesartán 150 mg o modificación del tratamiento:	Continuación con terapia anterior o modificación del tratamiento:	Continuación con terapia anterior o modificación del tratamiento:	Fin del estudio, evaluación del riesgo cardiovascular
	Irbesartán 150 mg, evaluación del riesgo cardiovascular	Irbesartán 300 mg o Irbesartán 150 mg. + 12.5 mg HCTZ	Irbesartán 300 mg o Irbesartán 150 mg. + 12.5 mg HCTZ o Irbesartán 300 mg + HCTZ 12.5 mg	Irbesartán 300 mg o Irbesartán 150 mg. + 12.5 mg HCTZ o Irbesartán 300 mg + HCTZ 12.5 mg	
Visita	1	2	3	4	5
Semana	0	4	8	12	16

Tratamiento

El inicio del tratamiento se realizó con irbesartán 150 mg / 24 hrs. La elección del tratamiento posterior incluyendo el esquema de ajuste de la dosis fue de acuerdo con

las prácticas prescriptivas usuales del investigador y con la información para prescribir del producto.

Irbesartán 150 mg

Irbesartán 300 mg

Irbesartán 150 mg + HCTZ 12.5 mg.

Irbesartán 300 mg + HCTZ 12.5 mg

De acuerdo con las guías de la OMS 1999 se recomendó ajustar el tratamiento antihipertensivo hasta que se obtuvieran cifras de presión arterial de 130/85 mmHg para pacientes adultos o 140/90 mmHg en ancianos.

Criterios de evaluación

El objetivo primario es evaluar el perfil de riesgo de los pacientes que inician el tratamiento con irbesartán.

El objetivo secundario consistió en recolectar datos sobre tolerabilidad, eficacia y cumplimiento del tratamiento en relación al perfil de riesgo inicial, o en su caso, los ajustes de dosis.

Métodos estadísticos

Estadística descriptiva con respecto al perfil de riesgo, seguridad, presión arterial, combinaciones con otros medicamentos antihipertensivos y cumplimiento del tratamiento.

Resultados

Se reclutaron 80 pacientes de cuatro centros del IMSS, Centro Médico Nacional Siglo XXI (1) , León (2), Guadalajara (3) y La Raza (4) cada uno reclutó 20 pacientes.

De los 80 pacientes aleatorizados, 10 (12.5%) no completaron el estudio. (ver tabla 2)

Tabla 2. Distribución de pacientes

Pacientes	n(%)
Aleatorizados	80 (100)
No completaron el estudio	10 (12.5)
Violaciones del protocolo	2 (2.5)
Descontinuación por otra causa	4 (5.0)
Pérdida de seguimiento	4 (5.0)
Completaron el estudio	70 (87.5)

Poblaciones de Análisis.

Se revisaron los criterios de inclusión / exclusión y los lineamientos del protocolo para definir las poblaciones de análisis (ver tabla 3). Como resultado quedaron las siguientes:

Población de Seguridad: son aquellos pacientes que tomaron al menos una dosis de tratamiento activo. En este caso 79 pacientes tomaron irbesartán.

Población de Intención de Tratar (ITT): Son todos aquellos que tomaron al menos una dosis de tratamiento activo, tienen la medición de eficacia basal y al menos una post-basal. Hay 76 pacientes en la población ITT ya que se excluyeron 3 pacientes ya que no tuvieron visita post-basal.

Población de eficacia per protocol: Son todos aquellos pacientes de ITT que no tengan violaciones mayores a protocolo y que cumplan con el esquema de visitas. Son 59 pacientes en esta población ya que se excluyeron 17 principalmente por no cumplir el esquema de visitas 13 pacientes (16.25%) y no llegar a visita 3, ocho pacientes (10%).

Tabla 3. Poblaciones de análisis

Pacientes	n(%)
Aleatorizados	80 (100)
En población de seguridad	79 (98.75)
En población ITT	76 (95)
Eficacia per protocol	68 (85)

Características demográficas.

En la población de seguridad se registró una edad promedio de 59 ± 11 años, rango 35-78 y mediana 62 años. Entraron al estudio 33 hombres (41.77%) y 46 mujeres (58.23%) con un peso promedio de 79 ± 14 kg , rango 46-118 y mediana 79 kg y una estatura promedio de 161 ± 10 cm, rango 142-183 y mediana 162 cm.(ver tabla 4)

Tabla 4. Características demográficas

Población	Valor
Edad promedio	59 ± 11 años
Rango de edad	35 – 78

Cincuenta y nueve (74.69%) de los pacientes, reportan historia médica relevante (excluyendo la medicación del estudio), de los cuales 49 (62.03%) reportaron que persistía y 10 (12.66%) reportaron que ya no estaba presente al momento de ingresar al estudio. Los hallazgos mas frecuentes fueron diabetes mellitus reportada en 22 pacientes (27.85%) y dislipidemia en 18 pacientes de los cuales 13 (16.46%) reportaron enfermedad metabólica, 4 (5.06%) hipercolesterolemia y 1 (1.27%) hipertrigliceridemia. La cardiopatía isquémica le siguió en orden de frecuencia con 4 pacientes (5.06%) y gastritis con 3 pacientes (3.80%). (ver tabla 5).

Tabla 5. Antecedentes patológicos

Pacientes	n(%)
Antecedentes médicos	59 (74.6)
Antecedentes médicos no activos	10 (12.66)
Antecedentes médicos activos	49 (62.03)
Diabetes mellitus	22 (27.85)
Enfermedad metabólica	13 (16.46)
Hipercolesterolemia	4 (5.06)
Hipertrigliceridemia	1 (1.27)
Cardiopatía isquémica	4 (5.06)
Gastritis	3 (3.8)

En cuanto a tratamientos concomitantes, 53 pacientes (67.09%) tomaban medicamentos concomitantemente, hipoglucemiantes orales en 15 pacientes (18.99%), seguidos del ácido acetilsalicílico en dosis como antiagregante plaquetario en 14 pacientes (17.72%), hipolipemiantes en 9 (11.39%), fibratos en 6 (7.59%), insulina en 5 (6.33%) pacientes y antiinflamatorios no esteroideos, nitratos y naproxeno en 4 (5.06%) pacientes en conjunto. (ver tabla 6).

Tabla 6. Pacientes y tratamientos concomitantes

Pacientes y tratamientos concomitantes	n(%)
Pacientes con tratamiento farmacológico	53 (67.09)
Hipoglucemiantes orales	15 (18.99)
Acido acetilsalicílico (antiagregante)	14 (17.72)
Hipolipemiantes	9 (11.39)
Fibratos	6 (7.59)
Insulina	5 (6.33)
Antiinflamatorios no esteroides, nitratos y naproxeno	4 (5.06)

Para la medicación antihipertensiva previa, 71 pacientes (89.97%) reportaron tomar alguno de estos medicamentos y suspenderlo previo al ingreso al estudio. Con mayor frecuencia se encuentran los inhibidores de la ECA en 57 pacientes (72.15%), de los cuales 34 (43.04%) reportaron haber tomado captopril, 22 enalapril (27.85%) y 1 perindopril (1.27%). Le siguieron en frecuencia los betabloqueadores en 13 (16.46%) pacientes y verapamilo en 7 (8.86%) pacientes (ver tabla 7).

Tabla 7. Tratamiento antihipertensivo farmacológico

Pacientes y tratamientos concomitantes	n(%)
Pacientes que interrumpieron tratamiento antes del estudio	71 (89.97)
IECA	57 (72.15)
Captopril	34 (43.04)
Enalapril	22 (27.85)
Perindopril	1 (1.27)
Beta bloqueadores	13 (16.46)
Verapamilo	7 (8.86)

Tratamiento Antihipertensivo actual se le llamó al tratamiento previo al estudio, que aún no se suspendía al llegar a la visita de inicio. En este caso fueron 12 (15.19%) pacientes los que reportaron alguno, los más frecuentes fueron los inhibidores de la ECA en 7 pacientes (8.86%) y betabloqueadores en 4 pacientes (5.06%).

Exámenes de laboratorio

Se determinó la química sanguínea y examen general de orina (EGO). En todos los casos, solamente se registró el resultado de forma cualitativa para saber si el resultado era normal o anormal. Para la glucosa en sangre, 22 pacientes (27.85%) reportaron una prueba anormal, 4 (5.06%) para urea, 3 (3.80%) creatinina, 2 (2.53%) y para ácido úrico. Once pacientes (13.92%) reportaron un EGO anormal en la visita basal. La prueba de embarazo solo aplicó en dos casos con resultado negativo y el electrocardiograma resultó anormal en 26 (32.91%) pacientes de la población de seguridad al inicio del estudio.

EFICACIA

La eficacia se midió en las poblaciones de Intención de tratamiento y de per-protocol. Por el tipo de estudio, el análisis más representativo y que se describirá en este reporte será con la población de ITT a menos que se indique expresamente lo contrario. Las tablas tienen 4 dígitos, el último dígito representa la población, 1 para ITT y 2 per-protocol.

Frecuencia cardiaca

Se midió la frecuencia cardiaca en todas las visitas tanto sentado como de pie, el promedio sentado no varió significativamente a lo largo del estudio, se mantuvo con un promedio entre 73.50 y 74.50 latidos por minuto con una desviación estándar homogénea alrededor de 9 latidos por minuto.

Para la población de ITT se calculan las diferencias entre la medición basal y la última medición disponible. Los resultados de esta diferencia fueron mínimos.

Presión Arterial Sistólica y Diastólica

En la visita basal para la presión arterial sistólica y diastólica promedio sentado se reportó una media de 154.48/89.80 mmHg \pm 13.14/7.02 mmHg y una mediana de 153/91 mientras que a la visita 3 (semana 8) se reportó un promedio de 138.74/83.95 \pm 19.81/9.60 y una mediana de 135/83. La diferencia entre la Visita 3 y la visita basal fue de 16.64/8.01 mmHg \pm 20.08/11.12 mmHg con una mediana para las diferencias de 17/8 mmHg, con intervalo de confianza para la diferencia mayores a cero, es decir que la reducción en mmHg a las 8 semanas de tratamiento fue estadísticamente significativamente diferente de cero y clínicamente significativa también.

Para la población de ITT se asignó la última observación disponible para las mediciones de eficacia. En este caso se asignó de forma general independientemente de qué visita haya sido la última registrada y por otro lado, se calculó la última observación disponible cortando en la visita 3 (semana 8).

Presión arterial sistólica y diastólica por nivel de riesgo

Se estratificó por tipo de riesgo según la OMS (ver tabla 8) se resumen los resultados en la siguiente tabla:

Tabla 8. Presión arterial sistólica y diastólica por nivel de riesgo

Tipor de riesgo n(%)	Promedio PAS/PAD (mmHg) Visita 1	Promedio PAS/PAD (mmHg) Visita 3	Diferencia V3-Basal (mmHg) PAS/PAD
Bajo 8 (10.12%)	143.48/92.52	122.06/79.56	21.78/12.94
Medio 34 (40.03%)	154.23/93.40	141.90/87.10	13.27/6.67
Alto 26 (32.91%)	154.77/87.12	140.08/82.33	16.08/5.51
Muy Alto 11 (13.92%).	162.30/94.33	135.48/79.44	26.52/15.37

Aunque los números de pacientes en cada nivel de riesgo son muy desbalanceados ya que en el riesgo bajo y muy alto hay menos pacientes que en los otros niveles, se observa mayor descenso de la presión arterial a la semana 3.

Factores de riesgo.

En el análisis de la población de seguridad se encontró que 14 pacientes (17.72%) no presentaron factores de riesgo para enfermedad cardiovascular, 34 (43.04%) con 1 factor de riesgo, 19 (24.05%) con 2 factores de riesgo, 9 (11.39%) con 3 factores de riesgo y 3 pacientes (3.80%) 4 factores de riesgo. Con mas frecuencia se reporta el tabaquismo en 26 pacientes (32.91%), diabetes mellitus en 23 pacientes (29.11%), ser hombre con mas de 55 años se reportó en 21 pacientes (26.58%), ser mujer con mas de 65 años en 19 pacientes (24.05%), colesterol total mayor a 6.5 mmol/l en 16 pacientes (20.25%) e historia familiar de enfermedad cardiovascular prematura en 6 pacientes (7.59%) (ver tabla 9).

Tabla 9. Factores de riesgo

Pacientes y tratamientos concomitantes	n(%)
Sin factores de riesgo cardiovascular	14 (17.72)
Con factores de riesgo cardiovascular	
1 factor de riesgo	34 (43.04)
2 factores de riesgo	19 (24.05)
3 factores de riesgo	9 (11.39)
4 factores de riesgo	3 (3.80)
Tabaquismo	26 (32.91)
Diabetes mellitus	23 (29.11)
Hombre > 55 años	21 (26.58)
Mujer >65 años	19 (24.05)
CT > 6.5 mmol/l	16 (20.25)
Antec. familiares de ECV prematura	6 (7.59)

Referente a las características asociadas de daño a órgano blanco, 61 pacientes (77.22%) no reportaron ninguna, 17 (21.52%) tuvieron una característica y 1 paciente (1.27%) reportó 3 características. La característica más frecuente fue hipertrofia ventricular izquierda en 11 pacientes (13.92%) y le sigue proteinuria y/o ligera elevación de la concentración de creatinina plasmática en 5 pacientes (6.33%).

Ocho pacientes (10.13%) refirieron una condición clínica de riesgo asociada y 3 pacientes (3.80%) refirieron dos. La condición clínica más frecuente fue la angina de pecho en 8 pacientes (10.13%). Según los criterios de la OMS, se reportan 8 pacientes (10.12%) en el riesgo Bajo, 34 (40.03%) en el riesgo medio, 26 (32.91%) en riesgo alto y 11 (13.92%). (ver tabla 10).

Tabla 9. Grado de riesgo asociado según criterios OMS

Pacientes y grado de riesgo	n(%)
Riesgo bajo	8 (10.12)
Riesgo medio	34 (40.03)
Riesgo alto	11 (13.92)
Total	53

Duración del tratamiento

Se reportó un promedio de 111.16 días con una desviación estándar de 19.71, mediana de 113, un mínimo de 28 y máximo de 149 días. La mediana y el promedio son cercanos y equivalen a las 16 semanas de tratamiento.

Cambio de dosis

Todos los pacientes que tomaron tratamiento (79) iniciaron con irbesartán a la dosis de 150 mg/día durante las 4 primeras semanas. En la visita 2, 39 (51.32%) de éstos, continuaron con el esquema mientras que 20 (26.32%) cambiaron a irbesartán 300 mg/día y 17 (22.37%) cambiaron a Irbesartán 150 mg + HCT 12.5 mg al día. En la visita 3 (semana 8) los porcentajes de pacientes cambian a 33.82%, 26.47%, 25.00% y 14.71% para irbesartán 150mg, 300mg, 150 mg + HCT 12.5 mg y 300 mg + HCT 12.5 mg respectivamente. Finalmente, en la semana 12 los porcentajes se estabilizaron guardando una proporción muy semejante para cada dosis, ligeramente mayor para irbesartán 120 mg + HCT 12.5 mg al día.

Las razones para el cambio de dosis son principalmente el no alcanzar la cifra meta (presión arterial < 130/85 mmHg y en ancianos < 140/90 mmHg) y por prevención de daño a órgano blanco.

Eventos Adversos

Once pacientes reportaron al menos un evento adverso (13.92%), de los cuales mareo fue el más frecuente en 3 pacientes (3.80%), parestesia y disnea en 2 pacientes (2.53%). Todos los demás eventos reportados tuvieron solo una mención y consistieron en astenia, cefalea, edema, elevación de hipertensión, náusea, adinamia, angustia, insomnio, vértigo y herpes zoster.

Se evaluó la relación causal con el medicamento en estudio y sólo en 3 pacientes (3.8%), el investigador consideró alguna relación con el fármaco. Los eventos se presentaron cada uno en un paciente (1.27%) y fueron astenia, elevación de hipertensión, adinamia, mareo y parestesia.

La mayoría de los eventos fueron leves o moderados. Sólo un paciente tuvo cefalea y otro disnea severas. Los eventos adversos relacionados con el medicamento según el investigador fueron reportados de intensidad leve o moderada.

No se reportó ningún evento adverso que llevara a la discontinuación del estudio, No se reportaron eventos adversos serios, sin embargo si hubo eventos que necesitaron tratamiento correctivo.

Discusión

Basado en los reportes de la OMS, el paciente hipertenso está en riesgo de desarrollar enfermedades cardiovasculares, así como en riesgo elevado de muerte por causas cardiovasculares. El control adecuado de la presión arterial es una meta fundamental para disminuir el riesgo. Irbesartán es un medicamento antihipertensivo con un perfil favorable de tolerabilidad y es una terapia adecuada para alcanzar la meta propuesta por la OMS. Es relevante por lo tanto identificar el perfil de riesgo de los pacientes que inician con irbesartán y evaluar en un periodo de 18 semanas la tolerabilidad y eficacia relacionada con el perfil inicial de riesgo.

Irbesartán es un antagonista no péptido de los receptores de la angiotensina II, (subtipo AT1). Está disponible en forma de tabletas de 150 y 300 mg para administración oral.

La angiotensina II es un componente importante del sistema renina-angiotensina y participa en la fisiopatología de la hipertensión y en la homeostasis del sodio. Irbesartán no requiere de activación metabólica para su acción. Bloquea los potentes efectos de vasoconstricción y de secreción de aldosterona y de angiotensina II, por

antagonismo selectivo de los receptores de la angiotensina II (subtipo AT1) localizados en las células del músculo liso vascular y en la corteza suprarrenal.³

Irbesartán no inhibe a las enzimas que participan en el sistema renina-angiotensina es decir, la enzima convertidora de angiotensina (ECA) ni afecta a otros receptores de hormonas o canales de iones que intervienen en la regulación cardiovascular de la tensión arterial y en la homeostasis del sodio. El bloqueo de los receptores AT1 causado por irbesartán interrumpe el circuito de retroalimentación dentro del sistema renina-angiotensina, lo que resulta en incrementos de los niveles de renina en plasma y de los niveles de angiotensina II. Después de la administración de irbesartán declinan las concentraciones de aldosterona en plasma, sin embargo, los niveles de potasio en suero no se afectan de manera significativa (incremento medio de < 0.1 mEq/l) con las dosis recomendadas. Irbesartán no tiene efectos notables sobre los triglicéridos del suero, ni sobre las concentraciones de colesterol o de glucosa; no tiene tampoco efectos sobre el ácido úrico del suero ni sobre la excreción urinaria del ácido úrico.³

La hidroclorotiazida es un diurético derivado de la benzotiadiazina (tiazida), con efecto diurético, natriurético y antihipertensivo. La administración concomitante de irbesartán con hidroclorotiazida (HCTZ), no afecta la farmacocinética de los compuestos por separado.²³

Irbesartán e hidroclorotiazida son agentes activos que se administran por vía oral y que no requieren biotransformación para su acción. Luego de la administración oral de la combinación la biodisponibilidad absoluta oral es de 60-80% para irbesartán y 50-80% para hidroclorotiazida.

Las tiazidas afectan el mecanismo tubular renal de reabsorción de electrolitos incrementando la excreción de sodio y cloruro en cantidades aproximadamente iguales. La hidroclorotiazida incrementa la actividad de la renina en plasma, incrementa la secreción de aldosterona y reduce el potasio sérico. La coadministración con un agente antagonista de los receptores de la angiotensina II tiende a revertir la pérdida de potasio asociada con los diuréticos tiazídicos.

La tensión arterial disminuye aproximadamente en el mismo grado tanto en la posición de pie como en la posición supina. Los efectos ortostáticos no son frecuentes, pero igual que con los inhibidores de ECA, se puede esperar que ocurran en pacientes que tienen depleción de sodio y/o depleción de volumen.

Los efectos de disminución de la tensión arterial de irbesartán y los efectos de los diuréticos del tipo de las tiazidas se suman. En los pacientes que no se controlan adecuadamente con irbesartán solo, la adición de una dosis baja de hidroclorotiazida (12.5 mg) al irbesartán una vez al día resulta en una mayor reducción de la tensión arterial en comparación con placebo de 7-10/3-6 mmHg (sistólica/diastólica).¹⁷

Las guías de la OMS resaltan la importancia de la normalización en los pacientes hipertensos para reducir el riesgo de las complicaciones cardiovasculares. En las guías de la OMS- ISH (Internacional Society of Hypertensión) 1999 se ha definido la hipertensión como una TAS (Tensión Arterial Sistólica) > 140 mmHg y/o una TAD (Tensión Arterial Diastólica) > 90 mmHg.

Un paciente en el grupo de bajo riesgo tiene un riesgo de menos del 15 % de un evento cardiovascular mayor dentro de los siguientes 10 años, en el grupo de riesgo medio de 15 a 20 %, en el grupo de alto riesgo de 20 a 30 % y en el de muy alto riesgo de más de 30 %.

De los resultados de los estudios clínicos aleatorizados se concluye que cada reducción de 10 a 14 mmHg en la TAS y de 5 a 6 mmHg en la TAD resulta en alrededor de dos quintos menos casos de EVC, un sexto de menos casos de enfermedad arterial coronaria y un tercio de menos de eventos cardiovasculares. Esto significa que la reducción en la TA es de vital importancia.⁶

La meta global es alcanzar una reducción máxima en el riesgo total de morbilidad y mortalidad cardiovascular. Acorde a las guías de la OMS el objetivo primario es alcanzar cifras óptimas o normales de tensión arterial en los pacientes jóvenes, de edad media o en diabéticos (por debajo de 130 / 85 mmHg), y por lo menos una presión arterial alta en pacientes ancianos (por debajo de 140 /90 mm Hg)⁹

Conclusiones

Los ARAI tienen un papel fundamental en el tratamiento de la hipertensión arterial y, deben ser considerados como primera línea de tratamiento sólo o en combinación.

Las decisiones respecto al manejo de la hipertensión no se deben basar únicamente en el nivel de presión arterial, sino también en la presencia de otros factores de riesgo y enfermedades relevantes concomitantes, tales como diabetes así como en la situación personal del pacientes. Las guías proporcionan un método simple por el cual se puede estimar el efecto combinado de factores de riesgo y condiciones concomitantes sobre el riesgo de futuros eventos cardiovasculares.^{10,6}

Basado en los reportes de la OMS, el paciente hipertenso está en riesgo de desarrollar enfermedades cardiovasculares, así como en riesgo elevado de muerte por causas cardiovasculares. El control adecuado de la presión arterial es una meta

fundamental para disminuir el riesgo. Irbesartán es un medicamento anti-hipertensivo con un perfil favorable de tolerabilidad y es una terapia adecuada para alcanzar la meta propuesta por la OMS.

ANEXOS

Anexo 1. Estratificación del riesgo cardiovascular⁶

Guías para el manejo de la hipertensión OMS-ISH

Presión arterial (mm Hg)			
	Grado 1 Hipertensión leve TAS 140–159 o TAD 90–99	Grado 2 Hipertensión moderada TAS 160–179 o TAD 100–109	Grado 3 Hipertensión severa TAS > 180 o TAD > 110
I Sin otros factores de riesgo	Bajo riesgo	Riesgo medio	Alto riesgo
II 1–2 factores de riesgo¹	Riesgo medio	Riesgo medio	Muy alto riesgo
III 3 o más factores de riesgo o Daño a órgano blanco o diabetes	Alto riesgo	Alto riesgo	Muy alto riesgo
IV Condiciones clínicas asociadas¹	Muy alto riesgo	Muy alto riesgo	Muy alto riesgo

¹) Ver anexo 2

Anexo 2. Factores de riesgo, Daño a órgano blanco y condiciones clínicas asociadas.⁶

II Factores de riesgo para enfermedad cardiovascular	III Daño a órgano blanco (DOB)	IV Condiciones clínicas asociadas (CCA)
<ul style="list-style-type: none"> • Niveles de TA sistólica y diastólica (grados 1-3) • Hombre > 55 años • Mujer > 65años • Tabaquismo • Colesterol total > 6,5 mmol/l • Diabetes • Historia familiar de enfermedad cardiovascular prematura 	<ul style="list-style-type: none"> • Hipertrofia ventricular izquierda (ECG, eco, rayos X) • Proteinuria y/o ligera elevación de la concentración de creatinina plasmática (1,2-2,0 mg/dl) • Evidencia radiológica o por ultrasonido de placa aterosclerosa (arterias carótida, iliaca y femoral, aorta) • Disminución del calibre generalizado o focal de las arterial de la retina. 	<p>Enfermedad cerebrovascular</p> <ul style="list-style-type: none"> • EVC isquémico • Hemorragia cerebral • Ataque isquémico transitorio <p>Enfermedad cardiaca</p> <ul style="list-style-type: none"> • Infarto del Miocardio • Angina • Revascularización coronaria • Insuficiencia cardiaca congestiva <p>Enfermedad renal</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nefropatía diabética • Insuficiencia renal (Concentración de creatinina en plasma > 2,0 mg/dl) <p>Enfermedad vascular</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aneurisma disecante • Enfermedad arterial sintomática <p>Retinopatía hipertensiva avanzada</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hemorragia o exudados • Papiledema

REFERENCIAS

1. Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. The sixth report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Arch Intern med.* 1997;157:2413-2446
2. US Department of Health and Human Services, National Heart, Lung, and Blood Institute. National High Blood Pressure Education Program. Available at: [http:// www.nhlbi.nih.gov/about/nhbpep/index.htm](http://www.nhlbi.nih.gov/about/nhbpep/index.htm). Accessed March 5, 2003.
3. Sheps SG, Roccella EJ. Reflections on The Sixth Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Curr Hypertens Rep.* 1999;1:342-345.
4. Roccella EJ, Kaplan NM. Interpretation and evaluation of clinical guidelines. In: Izzo JL Jr, Black HR, eds. *Hypertension Primer*. Dallas, Tex: American Heart Association; 2003:126-127.
5. Last JM, Abramson JH, eds. *A Dictionary of Epidemiology*. 3rd ed. New York, NY: Oxford University Press; 1995.
6. Vasan RS, Larson MG, Leip EP, et al. Assessment of frequency of progression to hypertension in non-hypertensive participants in The Framingham Heart Study. *Lancet.* 2001;358:1682-1686.
7. Vasan RS, Beiser A, Seshadri S, et al. Residual lifetime risk for developing hypertension in middle-aged women and men: The Framingham Heart Study. *JAMA.* 2002;287:1003-1010.

8. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality. *Lancet*. 2002;360:1903-1913.
9. Whelton PK, He J, Appel LJ, et al. Primary prevention of hypertension : clinical and public health advisory from The National High Blood Pressure Education Program. *JAMA*. 2002;288:1882-1888.
10. Neal B, MacMahon S, Chapman N. Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other blood-pressure-lowering drugs. *Lancet*. 2000;356:1955-1964.
11. Ogden LG, He J, Lydick E, Whelton PK. Long- term absolute benefit of lowering blood pressure in hypertensive patients according to the JNC VI risk stratification. *Hypertension*. 2000;35:539-543.
12. Cherry DK, Woodwell DA. National Ambulatory Medical Care Survey: 2000 summary. *Advance Data*: 2002;329:1-32.
13. Izzo JL Jr, Levy D, Black HR. Clinical Advisory Statement: importance of systolic blood pressure in older Americans. *Hypertension*. 2000;35:1021-1024.
14. Cushman WC, Ford CE, Cutler JA, et al. Success and predictors of blood pressure control in diverse North American settings: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2002;4:393-404.
15. Black HR; Elliott WJ, Neaton JD, et al. Baseline characteristics and elderly blood pressure control in the CONVINCE trial. *Hypertension*. 2001;37:12-18.

16. World Hypertension League. Measuring your blood pressure. Available at: <http://www.mco.edu/org/whl/bloodpre.html>. Accessed April 1, 2003.
17. Pickering T. Recommendations for the use of home (self) and ambulatory blood pressure monitoring. *Am J Hypertens*. 1996;91:1-11.
18. Verdecchia P. Prognostic value of ambulatory blood pressure. *Hypertension*. 2000;35:844-851.
19. American Heart Association. Home monitoring of high blood pressure. Available at: <http://www.americanheart.org/presenter.jhtml?identifier=576>. accessed April 1, 2003.
20. Calculators and modeling aids. GFR/1.73 m² by MDRD (-+ SUN and Salb). Available at: <http://www.hdcn.com/calcf/gfr.htm>. Accessed April 1, 2003.
21. American Diabetes Association. Treatment of hypertension in adults with diabetes. *Diabetes Care*: 2003;26 (suppl 1):S80-S82.
22. National Kidney Foundation Guideline. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: kidney Disease Outcome Quality Initiative. *Am J Kidney Dis*. 2002;39 (suppl 2):S1-S246.
23. The Trials of Hypertension Prevention Collaborative Research Group. Effects of weight loss and sodium reduction intervention on blood pressure and hypertension incidence in overweight people with high-normal blood pressure. *Arch Intern Med*. 1997;157:657-667.
24. He J, Whelton PF, Appel LJ, Charleston J, Klag MJ. Long-term effects of weight loss and dietary sodium reduction on incidence of hypertension. *Hypertension*. 2000;35:544-549.

25. Sacks FM, Svetkey LP, Volimer WM, et al, for the DASH-Sodium Collaborative Research Group. Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the dietary approaches to stop hypertension (DASH) diets. *N Eng J Med* 2001; 344:3-10.
26. Volimer Wm, Sacks FM, Ard Jm et al. Effects of diet and sodium intake on blood pressure. *Ann Intern Med* 2001; 135:1019-1028.
27. Chouhan AV, Hill M. National Heart, Lung, and Blood Institute Workshop on Sodium and Blood Pressure: a critical review of current scientific evidence. *Hypertension*. 2000; 35:858-863.
28. Kelley GA, Kelle KS. Progressive resistance exercise and resting blood pressure. *Hypertension* 2000; 35:838-843.
29. Whelton SP, Chin A, Xin X, He J. Effect of aerobic exercise and resting blood pressure. *Ann Intern Med* 2002; 136:493-503.