



*Sociedad Argentina
de Hipertensión Arterial*

**Fascículo
de Actualización 2010**

Tencas[®]

ENALAPRIL 5 - 10 - 20 mg

**Antihipertensivo líder
en el mundo y en la Argentina**



Presentaciones
Envases con 20, 30 y 50 comprimidos



Desde hace más de **130** años
CASASCO
www.casasco.com.ar

Autoridades. Sociedad Argentina de Hipertensión Arterial

Período 2009 - 2011

Presidente Dr. Hernán Gómez Llambí
Presidente Anterior Dr. Horacio Carbajal
Vicepresidente 1º Dr. Roberto Ingaramo
Vicepresidente 2º Dr. Alejo Grosse
Secretario Dr. José Alfie
Prosecretario Dr. Raúl Aníbal Perret
Tesorero Dr. Daniel Suárez
Pro Tesorero Dr. Fernando Filippini

Vocales

Dra. Ana María Balaszczuk **C. A. de Buenos Aires**
Dr. Gustavo Blanco **Mar del Plata**
Dra. Irene Ennis **La Plata**
Dr. Raúl Fernández Contreras **Pcia. Buenos Aires**
Dr. Nestor García **Córdoba**
Dra. Silvia García **C. A. de Buenos Aires**

Dra. Marisa Giménez **C. A. de Buenos Aires**
Dr. Roberto Miatello **Mendoza**
Dr. Roberto Parodi **Rosario**
Dr. Jorge Resk **Córdoba**
Dr. Eduardo Ruzak **C. A. de Buenos Aires**
Dr. Martín Salazar **La Plata**

Comisión Revisora de Cuentas

Dr. Alcides Greca
Dr. Raúl Fermín Echeverría
Dr. Ramiro Sánchez

Secretaría Permanente: Lavalle 2762 4º "32" C1190AAB - Bs. As. - Argentina
Tel. Fax: 4961 - 6970 / 8491 E-mail: saha@saha.org.ar

Presidentes y períodos

Dr. Carlos María Taquini **1992-1994** Dr. Emilio Kuschnir **1995-1996** Dr. Norberto A. Terragno **1997-1999** Dr. Aníbal Damonte de Elía **1999-2001** Dr. Alberto J. Gallo **2001-2003** Dr. Luis Juncos **2003-2005** Dr. Gabriel Waisman **2005-2007** Dr. Horacio Carbajal **2007-2009**

Tratamiento antihipertensivo, nuevos casos de diabetes y otras controversias



autores

Roberto Parodi
Sebastián García Zamora

contacto

rparodi@clinica-unr.org
gzsebastian@hotmail.com

Resumen

¿Existe un tratamiento de primera elección o una mejor droga para el control de la presión arterial? La mayoría de las guías, estudios y expertos coinciden en que lo fundamental es el descenso de las cifras tensionales para alcanzar los objetivos establecidos, y la evaluación y control del riesgo cardiovascular global, corrigiendo los factores de riesgo modificables. Por otro lado, existen escenarios particulares de pacientes con ciertas características donde se encuentra establecida la superioridad de ciertos grupos de drogas sobre otras. Sin embargo, continúa la controversia respecto a qué droga debería utilizarse como primera elección. Si bien los grandes estudios muestran una eficacia similar entre los fármacos disponibles actualmente, no ocurre lo mismo con los efectos adversos de los mismos. De ellos, el desarrollo de nuevos casos de diabetes constituye una problemática en discusión y controversia. Esto es de especial relevancia debido a la alta prevalencia de hipertensión. ¿Se trata sólo de un hallazgo estadístico o tiene repercusiones en el pronóstico, calidad y expectativa de vida de los pacientes? Intentamos con esta revisión crítica de la literatura sumada a la opinión de expertos convocados, encuadrar el tema del desarrollo de nuevos casos de diabetes en pacientes hipertensos bajo tratamiento farmacológico.

sobre los autores

Roberto Parodi

Docente de la 1° Cátedra de Clínica Médica, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Rosario (UNR). Docente estable y Coordinador de la Carrera de Postgrado de Clínica Médica, UNR; Presidente de la Asociación de Hipertensión Arterial de Rosario, Vocal de la Sociedad Argentina de Hipertensión Arterial (SAHA).

Sebastián García Zamora

Residente de Clínica Médica, Hospital Provincial del Centenario. Alumno de la carrera de especialización en Clínica Médica de la Universidad Nacional de Rosario.

Introducción.

Hace menos de ochenta años, en 1931, White PD aseveraba en su libro Heart Disease: *“El tratamiento de la hipertensión por sí misma es una difícil y casi desesperada tarea según nuestros conocimientos actuales, pero de hecho podría tratarse de un importante mecanismo de compensación el cual no debería ser manipulado aún si tuviéramos la certeza de poder controlarla”*. El mismo autor, pero veinte años más tarde y en la cuarta edición del mismo libro escribió: *“El tratamiento de la hipertensión continúa siendo una difícil tarea con nuestros conocimiento actuales, pero importantes estudios en progreso ofrecen mucha esperanza para el futuro”*.

Hoy en día y tras numerosos estudios nadie duda de los beneficios que conlleva el descenso de los niveles elevados de presión arterial. Las discusiones se centran ahora principalmente en definir cuánto es *“elevado”*, y qué droga o combinación de ellas utilizar para intentar normalizar estos niveles. Si bien mucho podría escribirse respecto al primer punto, el objetivo del presente es intentar analizar los conocimientos actuales para responder al segundo interrogante.

Los grandes estudios.

Aunque durante muchos años se intentó encontrar un valor umbral para definir hipertensión, la asociación entre la incidencia de eventos y el nivel de presión arterial es continua^{2, 8, 31}. Esto ha llevado a que numerosos autores planteen que debemos centrarnos en descender la presión arterial, más allá de qué fármaco específico sea el utilizado para lograr dicho fin.

De cualquier modo, y con el surgimiento de nuevas drogas, numerosos estudios se han realizado, y se siguen poniendo en marcha, con el fin de intentar demostrar la superioridad de una familia de antihipertensivos sobre las otras, o al menos que un nuevo fármaco no es menos efectivo que los *“tradicionales”*.

De todos los estudios publicados quizá sea el ALLHAT^{3, 4} el que mayores repercusiones ha tenido sobre la comunidad científica en general, no sólo por sus dimensiones sino por sus conclusiones y consecuencias. Es innegable que en cuanto a dimensiones

es uno de los mayores estudios realizados en el tema, pero pese a esto, y a ser metodológicamente correcto, a poco de su publicación numerosas críticas se le han realizado^{5, 9}. El objetivo de dicho estudio, según es expresado textualmente fue *“determinar si la ocurrencia de enfermedad coronaria cardíaca fatal o infarto de miocardio no fatal era más baja en pacientes hipertensos de alto riesgo, tratados con amlodipina, lisinopril o doxazosina, cada grupo comparado con el grupo tratado con clortalidona”*⁴. Los pacientes incluidos en este estudio debían tener una edad >55 años, siendo la media 67 años. Además de ser hipertensos tenían que presentar *“al menos un factor de riesgo adicional para enfermedad cardíaca coronaria”*⁴. De este hecho se desprende la primera gran crítica que se le realizó al ALLHAT, y a las conclusiones y recomendaciones desprendidas de éste, a saber: siendo los pacientes del estudio hipertensos añosos (con lo cual nos es lícito suponer que presentaban niveles de presión arterial elevados desde hacía tiempo, sobre todo por el hecho de que la mayoría se encontraba medicado, pero sin alcanzar niveles de presión <140/90 mmHg) y presentando además al menos un factor de riesgo cardiovascular adicional, las conclusiones del estudio difícilmente puedan generalizarse a la población de hipertensos en general, y menos aún a pacientes a quienes recientemente se les realiza el diagnóstico o no presentan factores de riesgo asociados. Por otro lado es pertinente recordar que si bien el *“brazo del estudio”* donde los pacientes fueron asignados a doxazosina debió ser suspendido por encontrar una clara superioridad de los diuréticos tiazídicos³, la comparación de lisinopril y amlodipina versus clortalidona no alcanzó diferencias estadísticamente significativas para los puntos finales (*“end points”*) primarios ni tampoco para los end points secundarios. Por tanto, y más allá de la existencia de tendencias en favor de alguno de los tratamientos para determinados puntos de análisis, no es lícito aseverar que uno de los tratamientos haya sido superior a otro. Es pertinente aclarar que lo antes dicho es válido, con la salvedad de que la diferencia hallada en favor de clortalidona en la prevención de accidentes cerebrovasculares (stroke) en pacientes de raza negra sobre lisinopril, fue estadís-

ticamente muy significativa y no se explica por las diferencias de presión arterial alcanzadas con cada uno de los fármacos. En otras palabras, las tiazidas son superiores a los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECAs) en la prevención de accidente cerebrovasculares (ACV) en pacientes de raza negra, y estos últimos fármacos deberían utilizarse con cautela en sujetos con tales características étnicas, especialmente atendiendo que, además, los niveles de presión arterial logrados con lisinopril eran en promedio 4 mmHg mayores que en sujetos de la misma raza, pero tratados con clortalidona. De todos modos, en lo que respecta a las conclusiones generales del estudio, el no demostrar que lisinopril y amlodipina son superiores a clortalidona, en modo alguno permite suponer que este último agente aventaje a los dos primeros.

Es de remarcar que pocas semanas después de conocerse las conclusiones del ALLHAT se publicó el JNC 7⁸, guía de reconocimiento internacional, que respaldó ampliamente las conclusiones de dicho estudio, recomendando fuertemente el uso de diuréticos tiazídicos como tratamiento de primera elección en todo paciente hipertenso, con unas pocas excepciones (post-infarto de miocardio e insuficiencia renal crónica). Esto llevó a que se critique fuertemente la sección de *“tratamiento farmacológico”* de dicha guía. Cabe mencionar el artículo de Jay I Meltzer⁹, quien expresa que el JNC 7 *“tiene cuatro grandes defectos: el uso del ALLHAT como referencia irrefutable de la supremacía de los diuréticos; el fracaso en caracterizar correctamente los efectos adversos de la terapia con diuréticos; la afirmación en su algoritmo terapéutico de que los diuréticos son tan supremos que, incluso en los casos que resulten inefectivos uno debe aumentar la dosis y continuar su uso mientras agrega drogas de otras familias; fracaso en reconocer cualquier rol de la fisiopatología en la clínica”*⁹. Un dato muy curioso que aporta este autor en su desarrollo es que la mitad de los coautores del JNC 7 lo fueron también del ALLHAT, interpelándose si éste no reviste un conflicto de intereses.

Siguiendo lo remarcado por Meltzer en su crítica, vale mencionar que el ALLHAT no controló una serie de efectos adversos comunes de las tiazidas, y que ciertamente repercuten en la calidad de vida de los individuos tratados con ellos. Estos efectos adversos frecuentes son hipokalemia, incremento de la glucemia plasmática, incluyendo nuevos casos de diabetes, elevación de los niveles de lípidos, del ácido úrico, hipomagnesemia, disminución de la sensibilidad a la insulina y ectopia ventricular (incluyendo muerte súbita cardíaca)⁹. De estos efectos adversos sólo los primeros tres fueron controlados durante el estudio, donde tampoco se evaluó la hipotensión postural como causa de trauma, la disfunción eréctil ni el disconfort de la poliuria⁹. También resulta interesante mencionar que un estudio Australiano¹⁰ de importantes dimensiones, publicado en el año 2003, que comparó el uso de IECA con tiazidas mostró resultados distintos a los del ALLHAT; este concluyó que los IECA eran superiores a las tiazidas en todos los puntos finales analizados, alcanzando en uno de ellos una diferencia estadísticamente significativa (*“total de eventos cardiovasculares o muertes por todas las causas”*). Dicho estudio, cuyos resultados se oponen a las

conclusiones derivadas del ALLHAT, es mencionado en el JNC 7 pero no modificó, ni atenuó en modo alguno, la recomendación de tiazidas como primer tratamiento a indicar en un paciente hipertenso, alegando que *“era la excepción”*⁸ a los hallazgos de los estudios publicados.

Pese a éstos puntos controversiales muchos autores continúan apoyando las conclusiones del ALLHAT^{6,13}, y un trabajo⁷ realizado en Canadá demostró un incremento estadísticamente significativo en el uso de tiazidas en pacientes hipertensos durante los cuatro meses siguientes a la publicación de las conclusiones de dicho estudio. Sin embargo no especifican si los fármacos eran usados como primera línea en pacientes con reciente diagnóstico de hipertensión o se agregaban a tratamientos de base para lograr un mejor control de la presión arterial, lo cual, sumado al corto seguimiento del estudio dificulta la estimación del verdadero impacto del ALLHAT.

Tratamiento antihipertensivo y nuevos casos de diabetes.

Las primeras alusiones al empeoramiento del control de la diabetes con el uso de ciertos fármacos antihipertensivos datan de principios de los años '60¹¹. Esta observación fue luego reforzada por diversos estudios que demostraron un incremento de los niveles de glucosa en sangre a lo largo del seguimiento de pacientes con diferentes regímenes antihipertensivos. Entre los participantes del ALLHAT clasificados como no diabéticos (glucosa <126 mg/dl) al inicio del mismo, luego de 4 años de seguimiento se reportó una incidencia de nuevos casos de diabetes del 11,6% para los asignados a clortalidona, 9,8% en el grupo de amlodipina y solo 8,1% para los que recibían lisinopril. Si bien estas diferencias pueden parecer pequeñas, son estadísticamente significativas (lo cual permite descartar con razonable certeza que dicho hallazgo sea *“fortuito”*) y representan una reducción de riesgo relativo (RRR) de desarrollar diabetes del 30% con el uso de IECAs comparado con tiazidas, y del 17% comparado con calcioantagonistas¹². Por otro lado debe tenerse en cuenta que los pacientes asignados a los grupos de amlodipina y lisinopril, para lograr los objetivos de presión arterial preestablecidos, recibían simultáneamente drogas con probado efecto deletéreo sobre el metabolismo de la glucemia⁴ (como β -bloqueantes), con lo cual es plausible suponer que las diferencias en el desarrollo de nuevos casos de diabetes entre fármacos de estas familias utilizados individualmente sean aún mayores.

De igual modo, el CAPPP también demostró superioridad de un IECA (captopril) sobre tiazidas y/o β -bloqueantes en la prevención de nuevos casos de diabetes¹². Por no contar con un grupo tratado con placebo o *“control”* se discute si las diferencias encontradas en el estudio se deben a beneficios del captopril, o a efectos deletéreos de los otros fármacos utilizados. Sin embargo en el estudio HOPE¹², donde los pacientes eran asignados a recibir ramipril o placebo, el desarrollo de nuevos casos de diabetes fue estadísticamente significativo menor con IECAs, lo cual nos hablaría de un efecto protector. Lamentablemente el análisis de

este tópico no era un punto final primario ni secundario, sino que fue producto de un análisis “*pos-hoc*”, lo cual debilita en cierto modo el valor de tal observación.

Con el fin de agrupar la evidencia disponible sobre el tema, numerosos meta-análisis se han realizado a partir de los resultados de los estudios primarios^{11, 12, 14, 15, 16, 17, 18}. Pero el principal problema con el que nos encontramos al analizar la relación entre diferentes fármacos antihipertensivos y nuevos casos de diabetes radica en que, no sólo algunos estudios no han evaluado este parámetro, sino que peor aún, la mayoría de los datos disponibles derivan de estudios en los que los análisis se realizaban luego de finalizados los mismos (“*pos-hoc*”), o en el mejor de los casos eran un punto final secundario del estudio. En otras palabras, estos estudios sobre hipertensión no fijaron como punto final primario analizar la relación del tratamiento instaurado con los nuevos casos de diabetes ocurridos durante

el mismo, con lo cual el “*poder*” del estudio no era máximo para evaluar dicha relación entre las variables en juego. Pese a esto se han realizado varios meta-análisis intentando dilucidar la relación entre estas drogas y los nuevos casos de diabetes.

Meyer y Elliot¹¹ en su meta-análisis publicado en enero del 2007 encontraron que los antagonistas de receptor de angiotensina (ARA) eran los antihipertensivos con menor asociación a desarrollo de diabetes, siendo seguidos por los IECAs, ambos con una incidencia menor que la hallada con placebo. Los antagonistas cálcicos se asociaban a un desarrollo de nuevos casos de diabetes ligeramente superior al placebo, pero menor que los β -bloqueantes. Por último las tiazidas se asociaron al mayor desarrollo de nuevos casos de diabetes. Este trabajo fue objeto de dos críticas^{20,21}. La primera cuestionó la técnica del meta-análisis utilizada, y propuso otro método a través del cuál si bien las familias de fármacos permanecían en la misma ubicación, los



Pocas semanas después de conocerse las conclusiones del ALLHAT se publicó el JNC 7, guía de reconocimiento internacional, que respaldó ampliamente las conclusiones de dicho estudio, recomendando fuertemente el uso de diuréticos tiazídicos como tratamiento de primera elección en todo paciente hipertenso, con unas pocas excepciones.

resultados para IECA y antagonistas cálcicos resultaban estadísticamente no significativos (ya que su intervalo de confianza -IC- atravesaba la unidad). Los ARA permanecían siendo beneficiosos, y tanto los β -bloqueantes como las tiazidas seguían aumentando el riesgo de nuevos casos de diabetes. Al rehacer sus cálculos con el nuevo método, los autores arribaron a idénticos resultados. La segunda crítica²¹ sugirió que el resultado desfavorable que obtuvieron los β -bloqueantes y las tiazidas se debió a las altas dosis usadas originalmente, que actualmente se han reducido. Si bien este es un potencial factor de confusión debemos recordar que el ALLHAT utilizó dosis bajas de clortalidona (12,5-25 mg/día) y sin embargo los nuevos casos de diabetes comunicados por este estudio de enormes dimensiones fue francamente superior al observado en los otros brazos del estudio.

Otro meta-análisis publicado también en el 2007¹⁸ encontró un franco beneficio en los regímenes que incluían un IECA. Así, el riesgo global de desarrollar nuevos casos de diabetes fue 10% menor en regímenes con IECA, que los sin ellos. Usado en monoterapia los IECA se asociaron a menor desarrollo de nuevos casos de diabetes que los otros tratamientos. Un dato interesante es que, comparados con la monoterapia, los pacientes bajo

regímenes con dos drogas presentaban mayor riesgo de desarrollar diabetes, y quienes recibían tres o más drogas padecían un riesgo aún mayor. Además, las combinaciones dobles donde se utilizaba un IECA presentaban menor riesgo que las otras. Es de destacar también que el índice de masa corporal (IMC) al inicio del tratamiento fue la variable más fuertemente asociada con el desarrollo ulterior de nuevos casos de diabetes¹⁸. Esta misma observación fue remarcada en un meta-análisis sobre β -bloqueantes¹⁷, donde los autores refirieron que, según sus hallazgos, los mayores predictores de desarrollo de nuevos casos de diabetes en sujetos tratados con dichos fármacos se relacionaban con el IMC y las alteraciones en el metabolismo de la glucemia al comienzo del tratamiento, y con la falta de respuesta a esas drogas.

En los meta-análisis que estudiaron solamente el efecto de los inhibidores del sistema renina-angiotensina^{12,14} tanto los IECA como los ARA resultaron francamente superiores a los controles en la reducción de nuevos casos de diabetes. Incluso más, estos estudios analizaron el efecto no sólo en sujetos hipertensos, sino también en pacientes con insuficiencia cardíaca que debían recibir tales fármacos. Los resultados fueron similares y consistentes entre ambos grupos de pacientes, con la parti-

cularidad de que en ambos meta-análisis los IECA aventajaban mínimamente a los ARA.

De acuerdo a las evidencias disponibles los inhibidores del sistema renina-angiotensina poseen un favorable efecto sobre el metabolismo de la glucemia. Si bien se desconoce cuál es el verdadero mecanismo fisiológico que explicaría este hallazgo clínico, múltiples hipótesis se han planteado^{15, 22, 23}. Entre ellas, una de las que mayor aceptación posee, es la que postula que los “antiguos” antihipertensivos, tiazidas y betabloqueantes, causarían una reducción en el flujo sanguíneo hacia el músculo liso, debido a una reducción en el volumen sanguíneo y en la expulsión de sangre por el corazón, o a un bloqueo en los receptores β_2 respectivamente. En cambio, los “nuevos” antihipertensivos (IECA, ARA y calcio antagonistas) al provocar vasodilatación mejorarían la llegada de insulina al músculo esquelético. Sin embargo, debido a las diferencias halladas entre ellos (menores casos de diabetes asociados a IECA o ARA que a calcio antagonistas) es lógico pensar que éste no sea el único mecanismo interviniente¹⁵. Así, de todas las hipótesis planteadas otra que posee considerable peso es la que relaciona, además, estos cambios al metabolismo del potasio²⁴. Esto podría explicar no sólo el efecto protector de los IECAs y los ARA, sino también el efecto deletéreo de las tiazidas. De todas maneras, es importante remarcar que más allá de cual sea el mecanismo que explique el efecto en la reducción de nuevos casos de diabetes con la administración de IECA o ARA, éste se logra independientemente de la reducción en los niveles de presión arterial²².

Ahora bien, pese a todo lo anteriormente expuesto, hay quienes plantean que los casos de “nueva diabetes” asociados a la ingesta de estos fármacos en realidad sólo es un aumento “cosmético”²⁵ en los niveles de glucemia plasmática, sin ningún tipo de efecto adverso cardiovascular. Incluso los autores del ALLHAT en sus conclusiones señalan que, si bien el grupo de pacientes asignados a clortalidona tuvieron niveles de colesterol más elevados, mayor incidencia de hipokalemia y mayores casos de “nueva diabetes” ésto no se vio reflejado en aumento de eventos cardiovasculares o mortalidad por cualquier causa⁴. Si bien es cierto que no se ha informado aumento de la morbilidad en los estudios que compararon la efectividad de fármacos antihipertensivos entre sí, el seguimiento de éstos, en el mejor de los casos, no supera los 8 años. Entonces, si atendemos a que los nuevos casos de diabetes se producen a lo largo del tratamiento, y en promedio el seguimiento de los pacientes en la mayoría de los estudios utilizados al argumentar esta falta de correlación es menor a 5 años, es muy corto el lapso a lo largo del cual los pacientes son observados como para detectar si estos aumentos en los niveles de glucosa en sangre se traducirán en aumento de la morbilidad, como bien han argumentado numerosos autores^{25, 26, 27}. Por otro lado, algunos trabajos con seguimiento a largo plazo^{28, 29, 30} encontraron que los pacientes que desarrollaban diabetes como consecuencia del tratamiento antihipertensivo alcanzaban un riesgo similar al que poseían los pacientes diabéticos antes de comenzar el estudio, o al menos, presentaban un riesgo considerablemente mayor que quienes permanecían con sus niveles de glucemia

dentro de los parámetros considerados normales^{25, 26, 28, 29, 30}. Sin embargo, debemos mencionar que se han publicado también artículos que manifiestan exactamente lo contrario, es decir, que si bien el tratamiento a largo plazo con tiazidas se asocia a desarrollo de nuevos casos de diabetes, los sujetos bien controlados (tanto sus niveles de presión arterial, como su glucemia) no presentarían mayor riesgo cardiovascular, e incluso este sería menor que quienes desarrollan nuevos casos de diabetes estando asignados a un grupo placebo³².

Ahora bien, otro punto a tener en cuenta respecto al desarrollo de nuevos casos de diabetes, especialmente con tiazidas, es que uno de los argumentos esgrimidos por los autores del ALLHAT y sus defensores^{4, 6, 9} en favor de dicho grupo fue que clortalidona logró mantener el control de la presión arterial durante más tiempo como monoterapia. Esto no es un dato menor, ya que el cumplimiento del régimen terapéutico impuesto a un



Un meta-análisis que comparó el efecto de las distintas familias de antihipertensivos para reducir la presión arterial sistólica y diastólica, y luego cotejó el efecto de ellas versus dosis bajas de diuréticos encontró una diferencia mínima en los niveles de presión diastólica alcanzados en favor de los ARA, pero los IECA lograron un descenso mayor en la presión sistólica.

paciente suele relacionarse directamente con el menor número de drogas empleadas, así como con la simplicidad del régimen. Sin embargo, esta ventaja potencial se diluye y hasta se volvería contraproducente si el mismo fármaco que nos permite en un primer momento ser utilizado como monoterapia es causa de diabetes en el paciente, puesto que esta condición implicará un aumento en el número de drogas administradas y consultas médicas más frecuentes.

Otro de los argumentos esgrimidos para restar importancia a la aparición de nuevos casos de diabetes en pacientes hipertensos, es que en dicho estudio no se observó asociación estadísticamente significativa con “end point” duros como mortalidad y eventos vasculares no fatales. Ahora bien, existen otros estudios

como el de Alegren T et al²⁹ con un seguimiento de 28 años que ha observado mayor mortalidad en pacientes que desarrollan nuevos casos de diabetes con respecto a aquellos que no la desarrollan, aunque menor mortalidad respecto a los pacientes ya diabéticos al inicio del estudio; o el estudio de Dunder K et al³⁰ el cual relacionó el aumento en la incidencia de infarto agudo de miocardio con el incremento de la glucemia en pacientes tratados con antihipertensivos.

Es opinión de los autores, que si bien ALLHAT no demostró aumento de eventos duros en “nuevos casos de diabetes,” quizá un seguimiento más prolongado pudiera demostrarlo. Coincidimos que lograr un adecuado control de presión arterial acarrea ventajas indiscutibles, pero en la elección del fármaco a utilizar no debíamos desconocer la posibilidad de desarrollar “nuevos casos de diabetes,” cuestión aunque con evidencia científica contradictoria, nunca es beneficioso para nuestros pacientes, especialmente aquellos jóvenes con larga expectativa de vida donde es lógico pensar que aparecerían las complicaciones asociadas a la diabetes. Podemos agregar además, el impacto que pudiera producir en la calidad de vida y los costos de salud, entre otros puntos no analizados.

Por último, podemos plantearnos al analizar los estudios que evalúan la prevención de nuevos casos de diabetes con el empleo de IECAs que el efecto real es muy pequeño, ya que la cantidad de pacientes a tratar (NNT) para prevenir un nuevo caso es elevada. Así, Abuissa et al¹⁶ observa en su meta-análisis que con el uso de IECA o ARA se reducirían los nuevos casos de diabetes de 17,4 a 14,3 por cada 1.000 pacientes tratados por año. Por otro lado, Scheen^{12,23} manifiesta en su meta-análisis¹² que el NNT para prevenir un nuevo caso de diabetes sería de 45 pacientes a lo largo de un período de 4 a 5 años. Si bien esto es cierto, no debemos dejar de tener presente que el objetivo primordial del tratamiento con IECA o ARA es la reducción de la presión arterial y que la prevención de los nuevos casos de diabetes es un beneficio adicional, importante, pero secundario. Pero al ser la hipertensión una enfermedad tan prevalente y que implica tratamiento farmacológico prolongado, este beneficio aparentemente pequeño podría incrementarse considerablemente.

IECA o ARA: ¿es indistinta su elección?

Es esperable, que existan menos trabajos y de menores dimensiones acerca de ARA que de IECAs por su tiempo de aparición posterior.

Si bien existen meta-análisis que compararon el uso de IECA versus ARA en forma indirecta^{11,12,14,16} son escasos los estudios que los comparan a la par y en forma directa. A su vez, éstos no son de grandes dimensiones ni cuentan con seguimientos prolongados como para adjudicarles un valor suficiente que nos permita establecer ventajas de una u otra familia de fármacos. Sin embargo, pueden establecerse algunas observaciones al respecto. Como ventaja clara de los IECAs podemos mencionar su menor costo, teniendo en cuenta la alta prevalencia de la hipertensión y la naturaleza prolongada de su tratamiento esto resulta importante. Si bien existe el riesgo de angioedema, su incidencia es baja. Por ejemplo, durante el ALLHAT, de los 9.054 pacientes que recibían lisinopril, sólo 38 (0,4%) desarrollaron esta complicación, y de ellos uno falleció (2,6% de quienes desarrollaron angioedema y 0,01% del total de pacientes tratados con lisinopril). Un efecto adverso frecuente y por todos conocido es la aparición de tos, que según las series aparece entre un 15 a 20%.

Un meta-análisis¹³ que comparó el efecto de las distintas familias de antihipertensivos para reducir la presión arterial sistólica y diastólica, y luego cotejó el efecto de ellas versus dosis bajas de diuréticos encontró una diferencia mínima en los niveles de presión diastólica alcanzados (0.5 mmHg) en favor de los ARA, pero los IECA lograron un descenso mayor en la presión sistólica (de 1.9 mmHg).

Además hay otros estudios pequeños que los han comparado, tanto en su capacidad de reducir la presión arterial como de disminuir la proteinuria, pero ninguno tiene el peso suficiente para ayudarnos a optar por una u otra familia.

Un editorial reciente publicada en *New England Journal of Medicine*³⁸ basado en los hallazgos del estudio ONTARGET³⁹ observa que los ARA no son superiores a los IECA en reducir eventos cardiovasculares fatales y no fatales, existiendo una tendencia estadísticamente no significativa a favor de estos últimos, que el valor primario de los ARA es que constituyen una alternativa para pacientes que no toleran IECAs debido a la aparición de tos; y que IECAs asociados con ARA no ha demostrado beneficios en dos grandes estudios para hipertensión, pero parece ser beneficioso en pacientes con insuficiencia cardíaca, aunque esto último requeriría futuros estudios para ser confirmado.

Estimamos que la evidencia disponible hasta el momento no es concluyente, de modo que nos permita afirmar la superioridad de una familia sobre otra.

- 1 Messerli FH, Williams B, Ritz E. Essential hypertension. *The Lancet*. August 18, 2007; 370(9587):591-603.
- 2 Doval HC, Tajer CD. *Evidencias en Cardiología IV. De los ensayos clínicos a las conductas terapéuticas*. Ed. CEDIC, 2.005.
- 3 The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major cardiovascular events in hypertensive patients randomized to doxazosin vs chlorthalidone: the antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT). *JAMA*. 2000 Apr 19;283(15):1967-75.
- 4 The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. 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 Dec 18;288(23):2981-97.
- 5 Stevo Julius. The ALLHAT study: if you believe in evidence-based medicine, stick to it! *Journal of Hypertension*. 2003, 21:453-454
- 6 Appel LJ. The verdict from ALLHAT--thiazide diuretics are the preferred initial therapy for hypertension. *JAMA*. 2002, December 18;288(23):3039-42.
- 7 Peter C. Austin, Muhammad M. Mamdani, Karen Tu, Merrick Zwarenstein. Changes in Prescribing Patterns Following Publication of the ALLHAT Trial. *JAMA*, January 7, 2004—Vol 291, No. 1.
- 8 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: 2560-2572.
- 9 Jay I. Meltzer. A clinical specialist in hypertension critiques JNC 7. *American journal of hypertension*. 2005 July; 18(7):894-898
- 10 Wing LM, Reid CM, Ryan P, Beilin LJ, Brown MA, Jennings GL, Johnston CI, McNeil JJ, Macdonald GJ, Marley JE, Morgan TO, West MJ, for the Second Australian National Blood Pressure Study Group. A comparison of outcomes with angiotensin-converting-enzyme inhibitors and diuretics for hypertension in the elderly. *The New England Journal of Medicine*. 2003 February 13; 348(7):583-92.
- 11 Elliott WJ, Meyer PM. Incident diabetes in clinical trials of antihypertensive drugs: a network meta-analysis. *The Lancet*. 2007 Jan 20;369(9557):201-7.
- 12 Scheen AJ. Renin-angiotensin system inhibition prevents type 2 diabetes mellitus. Part 1. A meta-analysis of randomised clinical trials. *Diabetes Metab* 2004,30,487-496.
- 13 Psaty BM, Lumley T, Furberg CD, Schellenbaum G, Pahor M, Alderman MH, Weiss NS. Health outcomes associated with various antihypertensive therapies used as first-line agents: a network meta-analysis. *JAMA*. May 21 2003; 289(19):2534-44.
- 14 Andraws R, Brown DL Effect of inhibition of the renin-angiotensin system on development of type 2 diabetes mellitus (meta-analysis of randomized trials). *The American journal of cardiology*. 2007 Apr 1;99(7):1006-12. Epub 2007 Feb 16.
- 15 Mancia G, Grassi G, Zanchetti A. New-onset diabetes and antihypertensive drugs. *Journal of Hypertension*. 2006, January 24:3-10.
- 16 Abuissa H, Jones PG, Marso SP, O'Keefe JH Jr. Angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin receptor blockers for prevention of type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Journal of the American College of Cardiology*. September 6, 2005
- 17 Bangalore S, Parkar S, Grossman E, Messerli FH. A meta-analysis of 94,492 patients with hypertension treated with beta blockers to determine the risk of new-onset diabetes mellitus. *The American journal of cardiology*. October 15, 2007
- 18 Burke TA, Sturkenboom MC, Ohman-Strickland PA, Wentworth CE, Rhoads GG. The effect of antihypertensive drugs and drug combinations on the incidence of new-onset type-2 diabetes mellitus. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*. 2007 Sep;16(9):979-87.
- 19 Beevers DG. The end of beta blockers for uncomplicated hypertension? *The Lancet*. 2005 Oct 29-Nov 4;366(9496):1510-2.
- 20 Simon KH Lam, Andrew Owen. Correspondence. Incident diabetes in clinical trials of antihypertensive drugs. *The Lancet* 2007; 369: 1513-1514.
- 21 GD Johnston. Correspondence. Incident diabetes in clinical trials of antihypertensive drugs. *The Lancet* 2007; 369:1514.
- 22 Cooper ME, Tikellis C, Thomas MC. Preventing diabetes in patients with hypertension: one more reason to block the renin-angiotensin system. *Journal of hypertension*. Supplement : official journal of the International Society of Hypertension. 2006 Mar;24(1):S57-63.
- 23 Scheen AJ. Renin-angiotensin system inhibition prevents type 2 diabetes mellitus. Part 2. Overview of physiological and biochemical mechanisms. *Diabetes Metab* 2004,30,498-505.
- 24 Carter BL, Basile J. Development of diabetes with thiazide diuretics: the potassium issue. *Journal of clinical hypertension (Greenwich, Conn.)*. November 2005; 7(11):638-40.
- 25 G. Mancia The association of hypertension and diabetes: prevalence, cardiovascular risk and protection by blood pressure reduction. *Acta Diabetol* (2005) 42:S17-S25.
- 26 Franz H. Messerli, Ehud Grossman and Gastone Leonetti. Antihypertensive therapy and new onset diabetes. *Journal of Hypertension* 2004, 22:1845-1847
- 27 Nilsson PM, Cifkova R, Kjeldsen SE, Mancia G. Update on hypertension management: Prevention of type 2 diabetes mellitus with antihypertensive drugs. *European Society of Hypertension Scientific Newsletter*. 2006 December 24(12): 2478-82.
- 28 Verdecchia P, Reboldi G, Angeli F, Borgioni C, Gattobigio R, Filippucci L, Norgiolini S, Bracco C, Porcellati C. Adverse prognostic significance of new diabetes in treated hypertensive subjects. *Hipertensión*. May, 2004
- 29 Almgren T, Wilhelmsen L, Samuelsson O, Himmelmann A, Rosengren A, Andersson OK. Diabetes in treated hypertension is common and carries a high cardiovascular risk: results from a 28-year follow-up. *Journal of hypertension*. June 2007; 25(6):1311-7.
- 30 Dunder K, Lind L, Zethelius B, Berglund L, Lithell H. Increase in blood glucose concentration during antihypertensive treatment as a predictor of myocardial infarction: population based cohort study. *British Medical Journal*. 2003 Mar 29;326(7391):681
- 31 Vasan RS, Larson MG, Leip EP, Evans JC, O'Donnell CJ, Kannel WB, Levy D. Impact of high-normal blood pressure on the risk of cardiovascular disease. *The New England Journal of Medicine*. 2001 Nov 1;345(18):1291-7.
- 32 Kostis JB, Wilson AC, Freudenberger RS, Cosgrove NM, Pressel SL, Davis BR; SHEP Collaborative Research Group. Long-term effect of diuretic-based therapy on fatal outcomes in subjects with isolated systolic hypertension with and without diabetes. *The American journal of cardiology*. 2005 January 1;95(1):29-35.
- 33 Alberto Zanchetti. Evidence-based medicine in hypertension: what type of evidence? *Journal of Hypertension* 2005, 23:1113-1120.
- 34 Williams B. Evolution of hypertensive disease: a revolution in guidelines. *The Lancet*. July 1 2006; 368(9529):6-8

35 Remuzzi G, Ruggenenti P. Overview of randomised trials of ACE inhibitors. *The Lancet*. 2006 Aug 12;368(9535):555-6.

36 Poulter NR, Wedel H, Dahlöf B, Sever PS, Beevers DG, Caulfield M, Kjeldsen SE, Kristinsson A, McInnes GT, Mehlsen J, Nieminen M, O'Brien E, Ostergren J, Pocock S; ASCOT Investigators. Role of blood pressure and other variables in the differential cardiovascular event

rates noted in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA). *The Lancet*. 2005, September 10-16;366(9489):907-13.

37 Jan A Staessen, Willem H Birkenhäger. Evidence that new antihypertensives are superior to older drugs. *The Lancet*. September 2.005.; 10-16;366(9489):869-71.

38 McMurray JJV. ACE Inhibitors in Cardiovascular Disease — Unbeatable? Editorial. *N Engl J Med* 358;15:1615-1616.

39 The ONTARGET Investigators. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med* 2008;358:1547-59.

Comentarios

Roberto Gallo

Excelente revisión la realizada por los autores de este trabajo sobre el "Tratamiento antihipertensivo, nuevos casos de diabetes y otras controversias". Parece no quedar dudas, por la existencia de datos, de que algunas clases de drogas antihipertensivas ejercen efectos en el control de la glucemia y probablemente en la incidencia de la diabetes. Las tiazidas y los β -bloqueantes son potencialmente diabétoenas, mientras que los bloqueantes cálcicos se consideran en general neutros. Los inhibidores del sistema renina-angiotensina son asociados con mejoras en el control de los niveles de glucemia, pero no está claro si ésto representa un efecto verdaderamente preventivo, pudiendo de esta manera bajar la incidencia de la diabetes. También, debe observarse que estudios anteriores han informado resultados incoherentes, y los datos hasta el presente no son definitivos.

En ciencia no existe la verdad absoluta. Popper decía que la verdad en ciencia es un horizonte al que siempre se aspira llegar pero es inalcanzable. La salida a este dilema, es que el conocimiento científico no avanza confirmando nuevas leyes, sino descartando leyes que contradicen la experiencia.

Sin embargo en medicina a veces es necesario sugerir, y hasta tanto se diseñen trabajos para conocer este punto de "nuevos diabéticos", es válido proponer utilizar los inhibidores del sistema renina-angiotensina como agentes de primera línea en pacientes hipertensos con alto riesgo de desarrollar diabetes tipo 2, como pacientes obesos o con síndrome metabólico. No debe evitarse la utilización de tiazidas o β -bloqueantes en pacientes con indicaciones para estas drogas. Muchos pacientes deben utilizar tres o cuatro drogas, entre ellos los diuréticos tiazídicos, para lograr niveles adecuados de su presión arterial. Por consiguiente, es importante asegurar un control adecuado de la presión arterial antes de que aparezca daño de órgano blanco, independientemente de las drogas antihipertensivas utilizadas, sin descuidar otros factores de riesgo cardiovascular.

Daniel Piskorz

La revisión de los Dres. Sebastián García Zamora y Roberto Parodi, titulada "Tratamiento antihipertensivo, nuevos casos de diabetes y otras controversias", analiza muy minuciosa y prolijamente un tema actual de la Hipertensión Arterial, cual es la selección de drogas para su tratamiento. La controversia sobre los efectos metabólicos de las drogas antihipertensivas surge de un análisis "post hoc" del estudio HOPE, y como tal, debe ser tomado con sumo escepticismo; y continúa con la publicación de múltiples meta-análisis de ensayos clínicos controlados, que en la mayoría de los casos, también en forma retrospectiva discuten estos aspectos, y concluyen que la inhibición del sistema renina-angiotensina-aldosterona disminuye el riesgo de nuevos casos de Diabetes tipo 2, y que por el contrario, los diuréticos tiazídicos lo aumentan. Los autores de la revisión discuten dos aspectos que en mi opinión son de gran importancia médica: 1) la relevancia epidemiológica de estas observaciones, y 2) el impacto en la toma de decisiones terapéuticas. En relación al primer punto, mencionan dos meta-análisis de AJ Scheen, en los que se concluye que es necesario tratar 45 pacientes durante 4 a 5 años para que se detecte un nuevo caso de Diabetes con el tratamiento diurético. Por lo tanto, y en opinión del que suscribe, esto no sería una justificación para no elegir diuréticos como droga de primera elección, dada su baja incidencia. Respecto al segundo punto, se debe mencionar que un buen meta-análisis no reemplaza a un buen ensayo clínico controlado, y menos aún cuando el mismo se construye a partir de resultados de estudios que no fueron diseñados para los fines que se buscan analizar. Por lo tanto, considero que se debe ser muy cauto respecto a los hallazgos de nuevos casos de Diabetes con los diuréticos tiazídicos; los efectos adversos metabólicos de estas drogas son reales, están descriptos desde antes de los resultados de estos estudios, pero su frecuencia, y fundamentalmente su relevancia clínica, no son claras. Por otra parte, sólo 2 estudios fueron diseñados en forma prospectiva para discutir si la inhibición del sistema renina-angiotensina-

aldosterona era beneficiosa para prevenir nuevos casos de Diabetes: DREAM, que incluyó pacientes con intolerancia glucídica diagnosticada por un test de tolerancia glucídica, y con bajo riesgo cardiovascular, por lo que es de suponer que la activación del sistema renina - angiotensina - aldosterona no era significativa, y por lo tanto las intervenciones sobre el mismo podrían tener escaso impacto, y se los randomizó, en un diseño factorial 2 X 2, a rosiglitazona vs. placebo y ramipril vs. placebo; no hubo diferencias estadísticamente significativas entre ramipril - placebo en el punto final primario, una combinación de muerte y nuevos casos de Diabetes, pero los sujetos que recibieron el IECA tuvieron una significativa mayor regresión a normo glucemia, así como una menor glucemia a las 2 horas del test de tolerancia glucídica. El segundo estudio es NAVIGATOR, recientemente finalizado y publicado, y en un diseño factorial 2 X 2 compara Nateglinide vs. Placebo y Valsartan vs. placebo en pacientes con intolerancia glucídica, diagnosticada por un test de tolerancia glucídica, y un factor de riesgo cardiovascular o una enfermedad cardiovascular asociada; por lo tanto, son pacientes de más alto riesgo inicial que los considerados para el estudio DREAM, por lo que es probable que el sistema renina - angiotensina - aldosterona se encuentre más fuertemente expresado. En este estudio, la incidencia acumulativa de nuevos casos de diabetes se redujo en forma significativa en un 14 %; sin embargo, ni el punto final compuesto de eventos cardiovasculares y diabetes, o el punto final compuesto extendido, mostraron diferencias estadísticamente significativas entre el tratamiento con valsartan y el grupo control placebo.

Por lo expuesto, los diuréticos tienen efectos adversos metabólicos demostrados, pero los resultados de estudios realizados a la fecha no concluyen que su impacto en el pronóstico sea decisivo; y por otra parte, si bien los nuevos tratamientos de la hipertensión arterial basados en la inhibición del sistema renina - angiotensina - aldosterona podrían tener efectos favorables sobre la prevención de diabetes tipo 2, deberán demostrar que ello tiene impacto en el pronóstico global de los pacientes. En el interín, mientras esperamos esta información, el buen juicio médico es el que debe privar en las decisiones terapéuticas de los pacientes hipertensos.

Alcides A. Greca

Esta interesante revisión y discusión crítica de la literatura sobre puntos de controversia acerca del tratamiento de la hipertensión arterial permite sacar algunas conclusiones de aplicación práctica en el paciente individual que nos visita en el consultorio, que suele diferir de los pacientes que reúnen los criterios de inclusión de los estudios multicéntricos. Uno de los más comunes errores que se cometen al querer trasladar las conclusiones de los grandes estudios a la práctica clínica es que muchas veces, intentamos aplicar las mismas a pacientes que en tales estudios hubieran sido excluidos.

Ya hay suficiente evidencia de que la hipertensión arterial debe tratarse en todos los pacientes, incluso los muy añosos (estudio HYVET, recientemente publicado). El nivel de presión a alcanzar es el más cercano posible a la presión arterial óptima que el paciente tolere sin presentar síntomas de hipotensión. También se sabe, tras la evaluación de frondosa literatura, que la protección cardíaca, renal y cerebral tanto en hipertensos puros como en diabéticos con y sin hipertensión depende fundamentalmente del adecuado control de la presión.

Es cierto que en individuos jóvenes, con larga expectativa de vida, nos interesa además de controlar su presión, evitar el empeoramiento de los otros factores de riesgo como dislipidemia y resistencia a la insulina y que esto es mucho más importante si los pacientes tienen desde el comienzo criterios diagnósticos de síndrome metabólico. En tales casos la primera opción terapéutica debe ser un bloqueante del sistema renina-angiotensina. Últimamente se está dando importancia a la capacidad de los ARA de actuar como agonistas PPAR gamma selectivos y favorecer de tal modo la sensibilidad a la insulina.

Sin embargo, y sin perder de vista lo antedicho, es verdad tal como lo plantean los autores que la literatura no permite aún establecer una clara superioridad de ARA sobre IECA en hipertensión y además estas nuevas drogas antihipertensivas tienen un costo sensiblemente superior al de las drogas clásicas (diuréticos y betabloqueantes) lo cual es un elemento central en relación con la adherencia al tratamiento, en especial para el paciente de escasos recursos que se atiende en el hospital público. Como mensaje al médico de atención primaria que es quien ve el más alto número de hipertensos, luego de leer este tan interesante artículo le diría: Baje Ud. la presión con lo que tenga; eso es lo más importante para disminuir el riesgo de su paciente. Si tiene la posibilidad de escoger, inclínese por bloquear el sistema renina-angiotensina en pacientes jóvenes, en particular si tienen síndrome metabólico. No se prive de usar diuréticos tiazídicos en bajas dosis, como monodroga o en asociación en pacientes de edad avanzada, en especial mujeres, en las cuales tienen el beneficio adicional de reducir la excreción urinaria de calcio y ayudar en la prevención y tratamiento de la osteoporosis, ya que son drogas probadas y seguras y aún con la posibilidad de empeoramiento del perfil metabólico a largo plazo, los beneficios superan claramente a los riesgos.

Diego Nannini

El gran desafío del tratamiento antihipertensivo es lograr la adherencia del paciente en el largo plazo, sin generarle síntomas o nuevas enfermedades a un problema en sí libre de manifestaciones habituales.

Es crucial recordar que los grandes trials en hipertensión han vigilado en promedio 4 años sus pacientes. Y la diabetes aparece muchos años después de los trastornos metabólicos

generados por algunas drogas antihipertensivas. De allí que es crucial elegir bien la medicación acorde al estado metabólico inicial de cada paciente. En especial debe evaluarse si los diuréticos, en un país de IECA de bajo precio, son la primera opción de tratamiento en general.

Fernando Filippini

El sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona y la Diabetes

La diabetes es una patología que resume e integra a los distintos factores de riesgo cardiovasculares, causando considerable morbimortalidad. A sus conocidas complicaciones micro vasculares debe agregarse un incremento de dos a seis veces mayor riesgo de trastornos macro vasculares, como enfermedad arterial coronaria, accidente cerebro vascular y arteriopatía periférica.

En tanto que la mortalidad coronaria en pacientes no diabéticos ha mostrado declinación en los últimos veinte años, no se han verificado cambios en la de diabéticos tipo 2, en especial en los de sexo masculino.

La hipertensión arterial, a través de la activación del sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona (SRAA) se vincula fuertemente con las complicaciones macro y micro vasculares de la Diabetes.

En efecto, la Angiotensina tiene participación activa en de la presión arterial, en las funciones y estructura vascular, el crecimiento de células musculares lisas de la pared arterial, etc. El mecanismo fisiopatológico es hoy bien conocido, y se produce por la interacción de la misma con el receptor AT1. Una vez producida dicha unión, no sólo se modificará la presión arterial, sino también se pondrán en marcha mecanismos inflamatorios que en su momento, conducirán a la formación de lesiones ateroscleróticas y a un acentuado estrés oxidativo, deletéreo para el endotelio.

De allí la importancia de seleccionar tratamientos antihipertensivos que no solamente desciendan valores tensionales alterados, sino que además eviten complicaciones peligrosas, como el empeoramiento del control de la diabetes, o la progresión de lesiones cuando ésta ya existe.

Los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA) han demostrado su utilidad en el tratamiento de la hipertensión en pacientes diabéticos con insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio previo o proteinuria.

Asimismo, el conocido incremento de los niveles de bradiquinina que esta familia de drogas genera, es útil para neutralizar efectos hipertensores de la angiotensina, mejorar la perfusión coronaria, el incremento del óxido nítrico y la performance ventricular. Es aún motivo de controversia si la obtención de estos efectos se debe a la acción de los IECA sobre el sistema de las quininas, a la modulación de la producción de angiotensina y aldosterona o a ambos mecanismos.

En los últimos años se ha asignado enorme importancia a la enzima convertidora de angiotensina ubicada en la pared de

los vasos. La producción local de Angiotensina tiene un rol decisivo en la proliferación de la pared arterial, en los cambios estructurales, la hipertrofia miocárdica, el remodelado cardíaco, así como en la enfermedad coronaria y la aterosclerosis.

Se ha demostrado que en la fase inicial de la diabetes, donde hay hiperglucemia sin glucosuria, hay un incremento en la actividad de la renina plasmática y en la resistencia vascular renal. Existen además mecanismos vinculantes entre la Angiotensina II y la patogenia del corazón diabético.

La reducción de la presión arterial en forma intensiva y sostenida es efectiva para reducir las complicaciones macro y micro vasculares de la diabetes, aunque no para evitarlas.

El rol renoprotector de los IECA ha sido documentado en diabetes tipo 1, en tanto que en el tipo 2 han mostrado su eficacia sobre otras drogas hipotensoras para demorar la aparición de enfermedad renal manifiesta en quienes ya tienen microalbuminuria, aunque no en detener la evolución a la insuficiencia renal en aquellos que ya evidencian franca proteinuria.

Debe tenerse en cuenta que fármacos como los diuréticos y beta bloqueantes pueden generar alteraciones leves a moderadas de los lípidos plasmáticos. Esto no significa que no deban utilizarse, sino que su empleo deberá ser criterioso en los diabéticos.

En realidad, prácticamente todos los fármacos con acción antihipertensiva han demostrado sobradamente su eficacia y utilidad, siendo difícil, sino imposible seleccionar cual es el mejor.

En mi opinión el tratamiento debe ser personalizado, seleccionando la monodroga o la combinación que mejor protección y beneficio ofrezca al paciente.

Si bien se ha cuestionado que en el estudio ALLHAT se incluyó un significativo número de individuos de raza negra, coincidentemente sensibles a la acción de diuréticos por su menor capital glomerular, y que esto podría reconocer un trasfondo vinculado con los gastos en el sistema de salud de los Estados Unidos de Norte América, no es menos cierto que los resultados obtenidos mostraron que, de una u otra manera, todos eran útiles a excepción de la rama Doxasosina, que fue interrumpida.

Baste recordar que hace apenas cincuenta años, se consideraba que el tratamiento de la hipertensión arterial era una tarea improbable, difícil, de resultados inciertos. Hoy podemos afirmar que disponemos de fármacos efectivos y seguros que han demostrado cabalmente su utilidad.

Si bien aún no se ha logrado el tratamiento ideal, el advenimiento de nuevas drogas y un mayor conocimiento de aquellos mecanismos aún no desentrañados permitirán que en un futuro esta patología tan frecuente, que influye y se vincula con múltiples factores de riesgo, pueda ser controlada de modo definitivo.

Menopausia y Riesgo Cardiovascular



autor
Dr. Fernando Filippini

contacto
ffilippini@cimero.org.ar

La menopausia no es una enfermedad, sino una etapa fisiológica de la vida de la mujer, vinculada con importantes cambios hormonales. En este período de la vida femenina se producen cambios, que se extienden desde molestos síntomas hasta profundas modificaciones cardiovasculares, físicas, hormonales, humorales, etc. También desaparece paulatinamente la protección cardiovascular, característica de la edad fértil de la mujer. Usualmente, el hombre tiene mayor prevalencia de hipertensión arterial, en especial de presión arterial diastólica (PAD) que la mujer, a cualquier edad. Aunque globalmente ambos géneros tienen similares tasas de accidentes cerebrovasculares, hipertrofia ventricular izquierda y compromiso renal, esto es muy evidente en la mujer adulta, en particular en la etapa de la menopausia. En este momento de la vida femenina, la hipertensión arterial se torna en extremadamente prevalente³⁴. En el estudio denominado Third National Health and Nutrition Examination Survey, en 9901 americanos mayores de 18 años, se determinó que la presión arterial es mayor en el hombre que en la mujer, tanto en normotensión como en presencia de hipertensión. La presión arterial sistólica (PAS) es de 6 a 7 mm Hg más alta, en tanto que la diferencia en la PAD es de 3 a 5 mmHg a favor del género masculino. Sin embargo, luego de los 59 años la HA se torna más prevalente en mujeres que en hombres.

sobre el autor

Dr. Fernando Filippini

Prof. Adjunto de Clínica Médica y Terapéutica. UNR

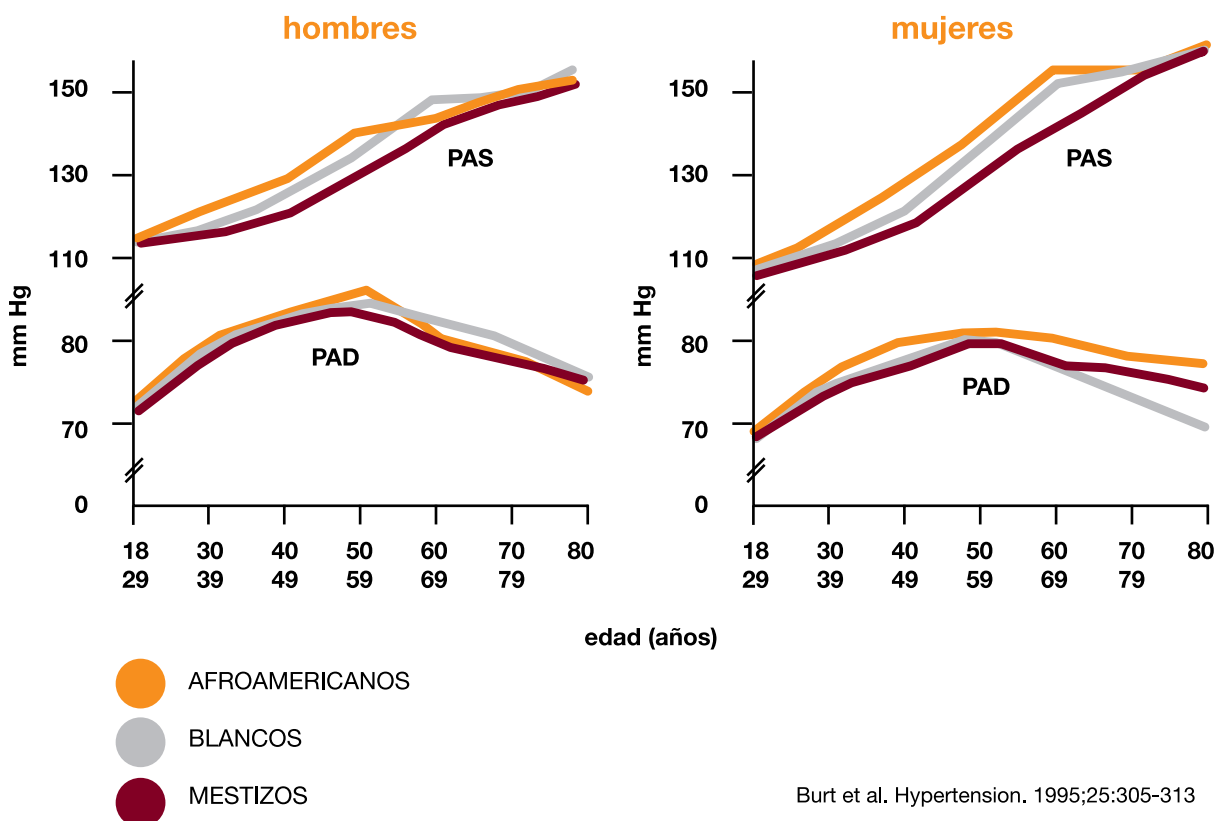
Prof. Titular de Fisiopatología. UAI

La presión se incrementa con la edad

La menopausia conlleva una serie de cambios somáticos, no obligados en todas, pero si frecuentes, como la ganancia de peso, el incremento paulatino de los niveles de glucemia, colesterol y triglicéridos, junto con el descenso de HDL colesterol. La intolerancia a la glucosa y la diabetes tipo 2 suelen hacerse manifiestas en esta etapa.

Debe considerarse que en la menopausia la problemática car-

diovascular supera en prevalencia a las enfermedades malignas, y sin olvidar a éstas, se deberá tener especial cuidado en la prevención de los problemas cardiovasculares. De allí la extraordinaria importancia de esta etapa de la vida. Se ha observado en las últimas décadas un incremento paulatino de mortalidad cardiovascular en mujeres, en tanto se verifica descenso en las tasas masculinas.



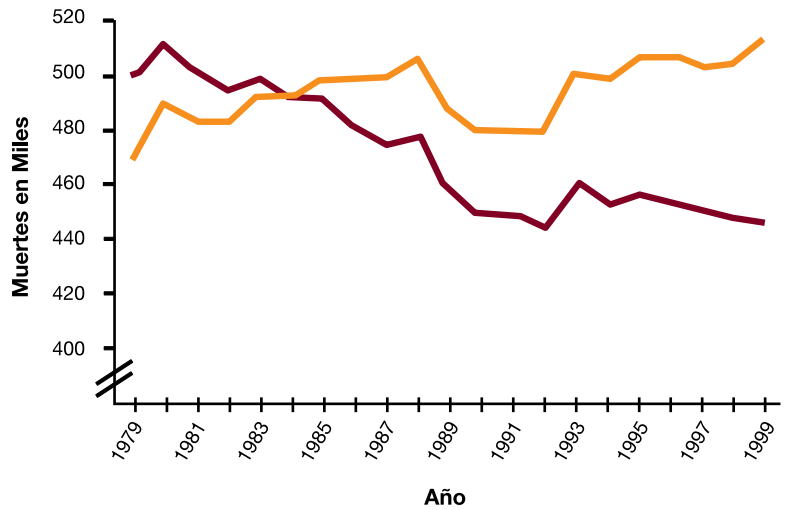
Tendencias de mortalidad cardiovascular en hombres y mujeres

El cese de la función ovárica determinará una disminución del efecto vasodilatador del óxido nítrico (ON). De allí en más surgirán numerosos cambios que son típicos de este período.

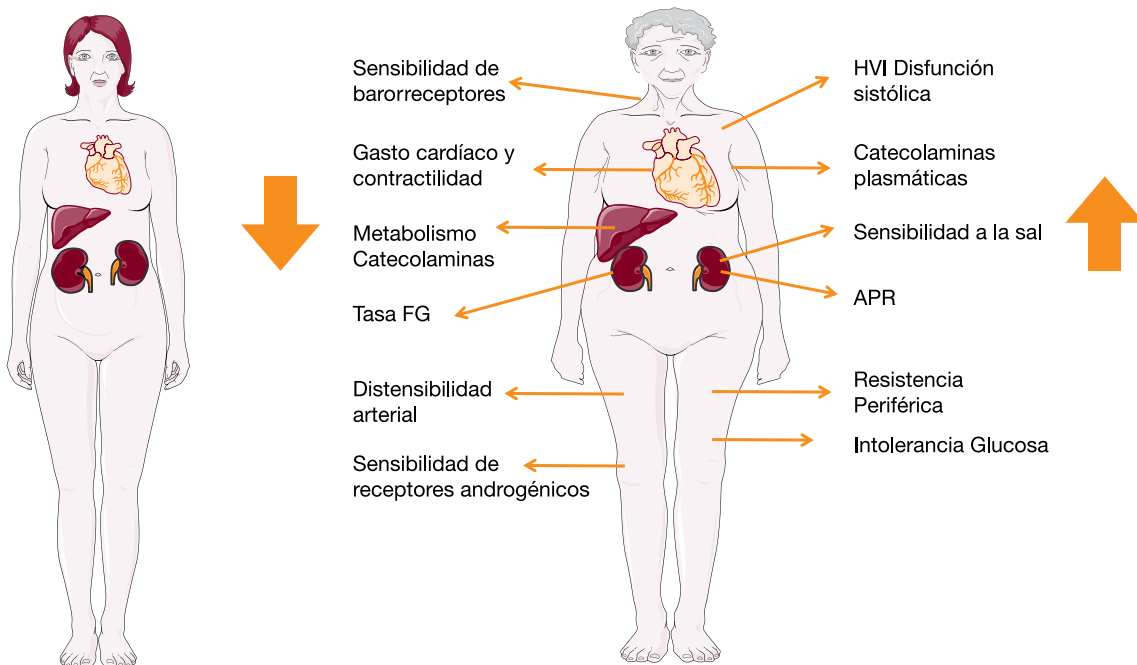
Las modificaciones en los distintos metabolismos obedecen a la menor acción vasodilatadora inducida por el ON, así como al cese del efecto calcio antagonista símil y antiproliferativo que genera a nivel del miocardiocito.

La hipertensión arterial es de frecuente aparición en esta etapa. En este importante factor de riesgo participan distintos actores fisiopatológicos, como el incremento de peso, la creciente aunque no obligada insulino resistencia concomitante, las modificaciones hemorreológicas, la retención de sodio vinculada a la disfunción endotelial, así como el aumento de la resistencia vascular periférica. A medida que transcurren los años, estos cambios se acentúan y aumenta el riesgo global de las pacientes.

Se han considerado distintos mecanismos fisiopatológicos en juego en la etapa de la menopausia. Los mismos se detallan en los cuadros siguientes.



2002 Heart and Stroke Statistical Update.
Copyright 2001, American Heart Association.



Hipertensión en el período de la menopausia

En esta etapa de la vida suele ponerse en evidencia la mayor predisposición a las complicaciones cardiovasculares, que hasta ahora eran infrecuentes en la mujer. A la luz de distintos estudios, se ha visto que el cese de la función ovárica condiciona un incremento del riesgo cardiovascular.

Si comparamos mujeres y hombres, la manifestación clínica de enfermedad coronaria ocurre diez años más tarde en las primeras, comenzando e evidenciarse francamente esto a partir de los 65 años.¹⁸

En el estudio de Framingham pudo evidenciarse que el riesgo de padecer un evento cardiovascular entre los 50 y los 60 años es de 37% para el hombre, en tanto que sólo alcanza al 6% en mujeres. Estas proporciones se modificarán paulatinamente con los años, para incrementarse notablemente en la mujer a partir de los 65, superando incluso a los hombres en riesgo cardiovascular.

En la menopausia, la Hipertensión es el factor de riesgo que más precozmente muestra tendencia al incremento en prevalencia e incidencia. Hay evidencia que confirma que un porcentaje importante, que oscila entre un tercio a la mitad de las mujeres, desarrolla hipertensión arterial. Además, aquellas mujeres con fuertes antecedentes familiares de hipertensión, o en las que presentaron esta patología inducida por el embarazo, es posible observar que este importante factor de riesgo se establece definitivamente, en particular en quienes ya presentaba cifras limítrofes o pre hipertensión.

El incremento paulatino de peso que suele observarse en esta etapa, tiene estrecha vinculación con el fenómeno de insulino resistencia. Esto genera la aparición de otros problemas metabólicos, como las dislipidemias, la hiperuricemia, etc. todas interrelacionadas entre sí y con el mayor riesgo cardiovascular.¹⁹ Merece considerarse que la tolerancia alterada a la glucosa puede culminar en diabetes, fenómeno que determina el ingreso inmediato a la categoría de Prevención Cardiovascular Secundaria.²⁰ Si se suman los otros factores potenciales, es fácil inferir el importante incremento del riesgo. No obstante, un gran porcentaje de estas mujeres no recibe tratamiento adecuado para modificar el mismo, y los abandonos y escasa adherencia son habituales.^{21,22,23}

Fisiopatología de la Hipertensión Arterial en la Menopausia

El incremento tensional que se observa en la mujer menopáusica, se debe a varios factores. De ellos, uno de especial jerarquía es el aumento de la rigidez de la pared arterial.

En estas pacientes se verifica un incremento de la velocidad de la onda de pulso. La alteración de los factores hemodinámicos y reológicos puede ocasionar inestabilidad de placas ateroscleróticas.

La declinación de la relación de estrógenos/andrógenos, con

incremento relativo de los últimos, atenúa los efectos vaso relajantes de los primeros sobre la pared arterial, al mismo tiempo que incrementa o promueve la producción de factores vasoconstrictores como la Endotelina.²⁴

Tanto los esteroides masculinos como los femeninos ejercen un efecto regulador sobre el sistema RAA que afectan la producción de Angiotensinógeno, el incremento de la actividad de la Renina Plasmática y el metabolismo del sodio.²⁵ (Tabla 1)

El incremento de la actividad simpática se vincula con el aumento del tejido adiposo intervisceral. Hoy se conoce la extraordinaria importancia de este acumulo, que de un mero reservorio energético se ha convertido en la fuente de producción de más de 120 adipocitoquinas, con importantes efectos sobre el sistema cardiovascular, la insulino resistencia y el síndrome metabólico.

Se ha reportado que la TRH con estrógenos orales, aumenta la producción hepática de Angiotensinógeno, fenómeno que no es observado con el uso de estrógenos transdérmicos. Este efecto potencialmente desventajoso de la TRH parece ser contrabalanceado por una disminución sustancial en los niveles de renina que, en general, reduce la actividad del Sistema Renina Angiotensina (SRA). (Tabla 1)

Varios estudios clínicos que compararon la sensibilidad a la sal han mostrado que la misma es mayor en las mujeres postmenopáusicas que en las pre menopáusicas. Esto podría explicar la aparente eficacia y buena respuesta al uso de diuréticos e inhibidores de receptores de la Angiotensina II. Aún se necesitan evidencias que confirmen esta observación.

También deben ser precisados y estudiados los mecanismos que vinculan íntimamente la interacción de estrógenos con la resistencia insulínica.

Menopausia.

Alteración estrógenos / andrógenos



Endotelina
Estrés oxidativo
Disfunción Endotelial
Actividad Simpática
Fibrinógeno
Lp (a)
Resistencia Insulínica

Menopausia. Hiperactividad Simpática

- Vinculada a Obesidad central post menopáusica e Insulino resistencia.
- Disminución eliminación renal de Sodio
- Condiciona HVI, Disfunción Sistólica y Diastólica e Insuficiencia Cardíaca
- Mecanismos maladaptativos renales y cardíacos

Menopausia. Mecanismos Maladaptativos

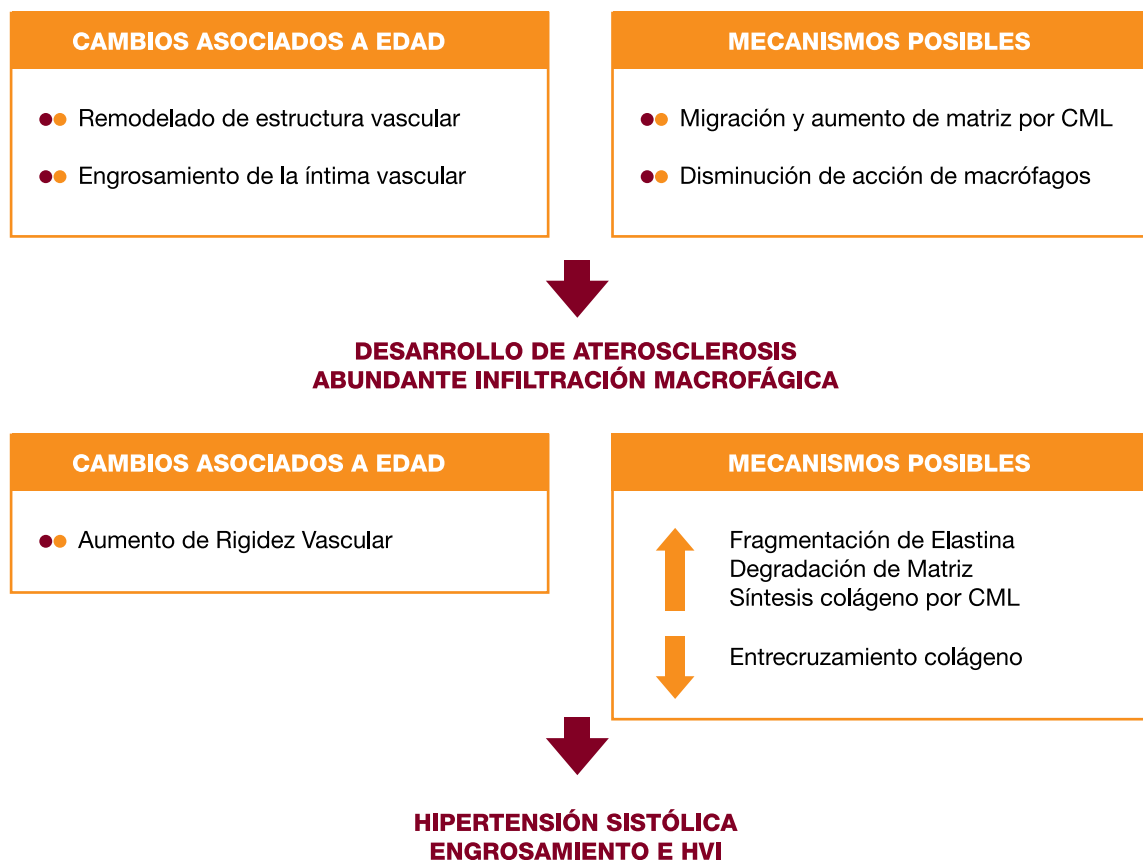


Gasto Cardíaco
Volemia Central y Total
Volumen Sistólico
Estado Protrombótico
Riesgo Cardiovascular Global

A nivel de la pared arterial pueden observarse cambios de jerarquía, en lo referente al remodelado de la estructura vascular, así como el engrosamiento de la íntima, que pueden llevar a generar

lesiones aterosclerosas. Asimismo, el aumento de la rigidez vascular se vincula con fragmentación de la elastina y cambios en el colágeno.

Cambios vasculares en menopausia



Rol beneficioso de los estrógenos

Aunque el empleo de terapia hormonal (THR) es eficaz en la prevención de los síntomas menopáusicos, su empleo ha disminuido en los últimos años, debido a resultados cardiovasculares contradictorios en ensayos clínicos de mujeres en prevención secundaria e inclusive en prevención primaria (Estudio WHI).^{1,2,3,4} Existen numerosas evidencias que vinculan a los estrógenos con la protección cardiovascular en la en edad fértil femenina. En aquellas mujeres que presentan déficit estrogénico previo, como las fumadoras por ejemplo, se advierte un mayor riesgo cardiovascular, (en el que también podría influir la acción nociva del tabaco)⁵. En aquellas mujeres con ausencia precoz de la función ovárica se verifica una mucha mayor tendencia a la enfermedad coronaria prematura.

Algunos signos de aterosclerosis subclínica, como la alteración de la relación Íntima Media carotídea ya pueden ser encontrados en mujeres en la etapa pre menopáusica, especialmente cuando varios factores de riesgo de CHD están presentes.⁵

Después de la menopausia, las lesiones ateroscleróticas se hacen más evidentes, evidenciándose una progresión paulatina de placas.⁶ Sin embargo, la mayor parte de las complicaciones se hacen clínicamente evidentes alrededor de los 65 años, etapa de la vida en la que se considera que la mujer adiciona la edad como otro factor de riesgo, no modificable.

En esta edad se produce una notable disminución de los receptores estrogénicos.¹⁰ Fisiológicamente, los estrógenos endógenos optimizan el normal funcionalismo endotelial, en tanto que la terapia de reposición estrogénica genera efectos colaterales y biológicos de importancia a nivel cardiovascular, que inclusive pueden generar disfunción endotelial, efectos vasoconstrictores e inestabilidad de las lesiones ateroscleróticas.^{7,8}

Esto pudo observarse en algunos estudios, como Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS), WHI Women Health Initiative) y Women's International Study of Long Duration Oestrogen after Menopause (WISDOM). Sin embargo, las mujeres que participaron en dichos ensayos, tenían una edad promedio de 63 a 67 años, etapa de la vida femenina en que es discutible la Terapia de Reemplazo Hormonal (TRH). No se considera que esta decisión terapéutica (TRH) aporte beneficios cuando es tardía (10 a 15 años luego del inicio de la menopausia) en tanto que podría ser útil en los años inmediatos siguientes, cuando el riesgo de complicaciones cardiovasculares es bajo, y el empleo de THR es más apropiado para el alivio de los síntomas menopáusicos. Por esto, es indispensable realizar nuevos ensayos clínicos que aclaren este aspecto.^{9,10}

Algunos subanálisis de estudios (WHI) que incorporaron mujeres en menopausia reciente, con edades comprendidas entre 50 y 59 años, evidenciaron beneficios y mayor protección cardiovascular, que se manifestaron en un menor Score de calcio en las arterias coronarias, así como mejor vasodilatación mediada por flujo inducida por estrógenos. Se concluye de esto que si se decide emplear TRH, la indicación deberá ser precoz, evaluando previamente el riesgo cardiovascular global eventual de las pacientes.¹¹

Síntomas menopáusicos y su relación fisiopatológica con los estrógenos

Numerosos estudios han demostrado una vinculación directa entre los niveles estrogénicos y la sintomatología característica de la menopausia. Así, los frecuentes sofocos, sudoración, fluctuaciones del estado de ánimo, etc., se relacionan directamente con la disminución estrogénica.

Al parecer, la disminución hormonal influye en los niveles de noradrenalina y serotonina, que actúan en el hipotálamo modificando la termorregulación¹². Asimismo, depende de los estrógenos la sintomatología urogenital y otros síntomas menopáusicos habituales.

Sin embargo, algunos autores cuestionan si todo esto se debe realmente y en su totalidad a trastornos hormonales o a síntomas ansiosos depresivos concomitantes, y/o a tradiciones familiares asociadas con el padecimiento de la mujer en la etapa menopáusica.¹³

Se han descrito factores o situaciones vinculadas con la sintomatología peri menopáusica, como la clase socioeconómica baja, diferencias raciales, tabaquismo, consumo de alcohol, sedentarismo, etc.^{14,15,16}

En algunas mujeres que desarrollaron hipertensión arterial, y que recibieron por ello tratamiento con Antagonistas de los receptores de Angiotensina II, se observó una atenuación de algunos de los síntomas menopáusicos junto con la modificación de los valores tensionales. Aunque no se conoce la exacta vinculación fisiopatológica, se cree que este tipo de fármacos podría influir la modificación del tono simpático, o factores vinculados.¹⁷

Existe hoy acuerdo general en todos los médicos vinculados con la atención de la mujer menopáusica acerca de la importancia de la evaluación global del riesgo cardiovascular. Desde el estudio de Framingham se ha establecido que las mujeres peri menopáusicas sin factores de riesgo mayores establecidos a la edad de 50 años tienen un bajo riesgo bajo de desarrollar enfermedades cardiovasculares.²⁶

Es de trascendental importancia recordar que el adecuado manejo del riesgo se inicia con los cambios en estilos de vida inadecuados, medida reconocida y recomendada como base y sustento del tratamiento por todos los consensos.^{27,28} Esto también es válido para la mujer con síntomas peri menopáusicos.

La terapia hormonal no debería ser prescrita en mujeres mayores de 60 años y en aquellas cuyo riesgo cardiovascular calculado sea elevado, o estén ya en prevención secundaria, por haber presentado ya eventos cardiovasculares o equivalentes de los mismos.

También deberá tenerse precaución con las mujeres portadoras de Síndrome Metabólico, y en las fumadoras corrientes, por la posibilidad del incremento de fenómenos trombo embólicos., estando contraindicada en quienes padecieron un cáncer de mama o tienen antecedentes familiares importantes para el mismo.

Sin embargo, si bien hay cuestionamientos sólidos para el uso de la TRH en la prevención cardiovascular, si su empleo no está contraindicado, el reemplazo hormonal puede ser muy eficaz

en el tratamiento de mujeres con síntomas severos vasomotores, o con síntomas específicos urogenitales o en la osteopenia severa u osteoporosis.^{29,30} (Tabla 2)

Según la última declaración de consenso de la Sociedad de Menopausia norteamericana (NAMS) se recomienda usar TRH en la dosis posible más baja en los años de proximidad a la menopausia.³¹

En mujeres con hipertensión arterial leve a moderada, y síntomas menopáusicos, se ha sugerido el uso de una dosis baja de 17 β -estradiol (1 mg) en combinación con drospirenone. Esta última droga tendría efectos antagonistas de la acción de la Aldosterona-³²

Este efecto sería útil en el manejo de la hipertensión arterial y facilitaría el tratamiento, en asociación con fármacos específicos.³³

TABLA 1

CAMBIOS CARDIOVASCULARES VINCULADOS CON LA MENOPAUSIA

Cambios vinculados por la disminución estrogénica sobre la Presión Arterial

- Activación del sistema RAA, con niveles elevados de renina
- Incremento de niveles plasmáticos de Endotelina
- Mayor sensibilidad a la sal
- Incremento en la Insulino resistencia
- Mayor actividad simpática
- Incremento de peso

TABLA 2

LIMITACIONES EN LA INDICACIÓN DE LA TRH

- Enfermedad Cardiovascular evidente
- Antecedentes de eventos cardiovasculares previos
- Fumadoras habituales de jerarquía
- Diabetes mellitus
- Síndrome metabólico
- Edad mayor de 60 años
- Riesgo cardiovascular intermedio o elevado
- Antecedentes familiares o personales de cáncer de mama

Conclusión

La etapa peri menopáusica constituye un período muy particular en la vida femenina. La sintomatología climatérica y menopáusica llevó a la indicación precoz y a menudo muy prolongada de la TRH. Sin embargo, estudios distintos advirtieron del riesgo que subyace en esta medida terapéutica.

La expresión clínica de distintos factores metabólicos y cardiovasculares, en especial la hipertensión arterial y las dislipidemias, generan un incremento del riesgo global, que no debe ser ignorado.

La evaluación del riesgo individual debe ser la primera intervención a considerar, seguida por la indicación de medidas conducentes a cambios en el estilo de vida. A posteriori, el empleo de medidas farmacológicas para el control de síntomas menopáusicos sólo se efectuará cuando sea indispensable y su beneficio supere claramente al riesgo.

Nunca deberá omitirse el correcto y adecuado tratamiento de las distintas situaciones clínicas que se presenten en esta etapa.

- 1 Hulley S, Grady D, Bush T, Furberg C, Herrington DM, Riggs B, et al. The Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) research group. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. *JAMA* 1998; 280:605-13.
- 2 Herrington DM, Reboussin DM, Brosnihan KB, Sharp PC, Shumaker SA, Snyder TE, et al. Effects of estrogen replacement on the progression of coronary-artery atherosclerosis. *N Engl J Med* 2000;343:522-9.
- 3 Writing group for the Women's Health Initiative investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. Principal results of the Women's Health Initiative controlled trial. *JAMA* 2002;288:321-33.
- 4 The Women's Health Initiative Steering Committee. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy. The Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291:1701-12.
- 5 Gordon T, Kannel WB, Hjortland MC, McNamara PM. Menopause and coronary heart disease. The Framingham Study. *Ann Intern Med* 1978;89:157-61.
- 6 Sutton-Tyrell K, Lassila HC, Meilahn E, Bunker C, Matthews KA, Kuller LH. Carotid atherosclerosis in premenopausal and postmenopausal women and its association with risk factors measured after menopause. *Stroke* 1998;29:1116-21.
- 7 Christian RC, Harrington S, Edwards WD, Oberg AL, Fitzpatrick LA. Estrogen status correlates with the calcium content of coronary atherosclerotic plaques in women. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:1062-7.
- 8 Clarkson TB. Estrogen effects on arteries vary with stage of reproductive life and extent of subclinical atherosclerosis progression. *Menopause* 2007;14:373-84.
- 9 Ouyang P, Michos ED, Karas RH. Hormone replacement therapy and the cardiovascular system. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:1741-53.
- 10 Pasternak RC, Abrams J, Greenland P, Smaha LA, Wilson PWF, Houston-Miller N. Task force #1- Identification of coronary heart disease risk: is there a detection gap? *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1863-74.
- 11 Mikkola TS, Clarkson TB, Notelovitz M. Postmenopausal hormone therapy before and after the women's health initiative study: what consequences? *Ann Med* 2004;36:402-13.
- 12 Manson JE, Allison MA, Rossouw JE, Carr JJ, Langer RD, Hsia J, et al. Estrogen therapy and coronary-artery calcification. *N Engl J Med* 2007;356:2591-602.
- 13 Freedman RR, Norton D, Woodward S, Cornelissen G. Core body temperature and circadian rhythm of hot flashes in menopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:2354-8.
- 14 Nelson HG. Menopause. *Lancet* 2008;371:760-70.
- 15 Staropoli CA, Flaws JA, Bush TL, Moulton AW. Predictors of menopausal hot flashes. *J Womens Health* 1998;7:1149-55.
- 16 Thurston RC, Sowers MR, Sutton-Tyrell K, Everson-Rose SA, Lewis TT, Edmundowicz D, et al. Abdominal adiposity and hot flashes among midlife women. *Menopause* 2008;15:429-34.
- 17 Gerber LM, Sievert LL, Warren K, Pickering TG, Schwartz JE. Hot flashes are associated with increased ambulatory blood pressure. *Menopause* 2007;14:308-15.
- 18 Ikeda H, Inoue T, Uemura S, Kaibara R, Tanaka H, Node K. Effects of candesartan for middle-aged and elderly women with hypertension and menopausal-like symptoms. *Hypertens Res* 2006;29:1007-12.
- 19 Wenger NK. Coronary heart disease: an older women's major health risk. *BMJ* 1997; 5:1085-90.
- 20 Bellamy L, Casas JP, Hingorani AD, Williams DJ. Pre-eclampsia and risk of cardiovascular disease and cancer in later life: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2007;335:974-85.
- 21 Conen D, Ridker PM, Mora S, Buring JE, Glynn RJ. Blood pressure and risk of developing type 2 diabetes mellitus: The Women's Health Study. *Eur Heart J* 2007;28:2937-43.
- 22 Wassertheil-Smoller S, Anderson G, Psaty BM, Black HR, Manson JE, Wong N, et al. Hypertension and its treatment in postmenopausal women. Baseline data from the Women's Health Initiative. *Hypertension* 2000;36:780-9.
- 23 Gierach GL, Johnson BD, Bairey Merz CN, Kelsey SE, Bittner V, Olson MB, et al. Hypertension, Menopause, and coronary artery disease risk in the Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) Study. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:50S-58S.
- 24 Oparil S. Women and hypertension. What did we learn from the Women's Health Initiative? *Cardiol Rev* 2006;14:267-75.
- 25 Reckelhoff JF, Fortepiani LA. Novel mechanisms responsible for postmenopausal hypertension. *Hypertension* 2004;43:918-23.
- 26 Schunkert H, Danser AH, Hense H-W, Derckx FH, Kurzinger S, Riegger GA. Effects of estrogen replacement therapy on the renin-angiotensin system in postmenopausal women. *Circulation* 1997;95:39-45.
- 27 Lloyd-Jones DM, Leip EP, Larson MG, D'Agostino RB, Beiser A, Wilson PWF, et al. Prediction of lifetime risk for cardiovascular disease by risk factor burden at 50 years of age. *Circulation* 2006;113:791-8.
- 28 Mosca L, Banka CL, Benjamin EJ, Berra K, Bushnell C, Dolor RJ, et al. Evidence-based guidelines for cardiovascular disease prevention in women: 2007 update. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:1230-50.
- 29 Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, De Backer G, et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE-project. *Eur Heart J* 2003;24:987-1003.
- 30 Grady D. Management of menopausal symptoms. *N Engl J Med* 2006;355:2338-47.
- 31 Board of trustees of the North American Menopause Society (NAMS). Estrogen and progestogen use in postmenopausal women: July 2008 position statement of the North American Menopause Society. *Menopause* 2008;15:584-603.
- 32 White WB, Hanes V, Chauhan V, Pitt B. Effects of a new hormone therapy, drospirenone and 17 β -oestradiol in postmenopausal women with hypertension. *Hypertension* 2006;48:246-53.
- 33 Preston RA, Norris PM, Alonso AB, Ni P, Hanes V, Larara AH. Randomized, placebo-controlled trial of the effects of drospirenone-estradiol on blood pressure and potassium balance in hypertensive postmenopausal women receiving hydrochlorothiazide. *Menopause* 2007;14:408-14.
- 34 August P, Oparil S. Acute, Long term management of hypertension in non pregnant women. In: Sibai B, ed. *Hypertension in women*. Philadelphia: Saunders;

Ampliar[®] 40

Atorvastatin 40 mg

La estatina superior

- Máxima efectividad en el tratamiento del colesterol LDL
- Baja el riesgo cardiovascular
 - En pacientes con enfermedad coronaria estable
 - En pacientes con síndromes coronarios agudos
 - En pacientes diabéticos y no diabéticos con enfermedad renal bajo tratamiento con ACE inhibidores e inhibidores AT1



Presentación:
envases con 30 comprimidos recubiertos.



Desde hace más de **130** años
CASASCO
www.casasco.com.ar

Lopplac[®]

LOSARTAN 50/100 mg

**El bloqueante del Receptor 1
de la Angiotensina II (AT1) de mayor
experiencia de uso y evidencia de actividad**



Presentaciones

50mg: envases con 15 y 30 comprimidos recubiertos
100mg: envase con 30 comprimidos recubiertos








Desde hace más de **130**
CASASCO AÑOS
www.casasco.com.ar

OLEOFIN[®]

ORLISTAT

Trasciende la Estética

C6557-12/10

-  **Inhibe la absorción de la grasa alimentaria**
-  **Gran eficacia en el tratamiento del exceso de peso**
-  **Mejor control de los factores de riesgo asociados a la obesidad**
-  **Evita la reganancia de peso**
-  **Excelente tolerabilidad**
-  **Eficaz en adolescentes con obesidad**

DESCUENTO PMO
PLAN MEDICO OBLIGATORIO
70%



Presentación

Envases con 30 cápsulas por 60 y 120 mg
Envases con 60 cápsulas por 120 mg

Desde hace más de **130**
CASASCO
www.casasco.com.gt

