

Efectos del Losartán en Mujeres Hipertensas con Hipertrofia Ventricular Izquierda

Resumen objetivo elaborado

por el Comité de Redacción Científica de SIIC en base al artículo

Effects of Losartan in Women with Hypertension and Left Ventricular Hypertrophy: Results from the Losartan Intervention for Endpoint Reduction in Hypertension Study

de los autores

Os I, Franco V, Oparil S y colaboradores

integrantes del

Ullevål University Hospital, Oslo, Noruega; Ohio State University, Columbus, EE.UU.;
University of Alabama at Birmingham, Birmingham, EE.UU. y otros centros participantes

El artículo original, compuesto por 6 páginas, fue editado por

Hypertension

51(4):1103-1108, Abr 2008

El tratamiento con losartán de las pacientes hipertensas con hipertrofia ventricular izquierda se asocia con menor número de complicaciones cardiovasculares en comparación con el empleo de atenolol.

Introducción

La hipertensión arterial es un importante factor de riesgo para la aparición de enfermedad coronaria y de accidente cerebrovascular; además, se relaciona fuertemente con cifras elevadas de morbilidad y de mortalidad de origen cardíaco y renal en pacientes de sexo femenino. La prevalencia y la gravedad de la hipertensión arterial se incrementan con la edad; así, muchas mujeres mayores de 60 años presentan esta enfermedad y necesitan tratamiento. No se conoce con certeza si este proceso asociado con la edad se debe a una terapéutica insuficiente o a otras causas, como la resistencia al tratamiento debida a factores biológicos.

El *Losartan Intervention for Endpoint Reduction in Hypertension* (LIFE) comparó la capacidad de este bloqueante del receptor de angiotensina II con la del atenolol para disminuir la morbilidad y la mortalidad en los pacientes con hipertensión arterial e hipertrofia ventricular izquierda. Los autores realizaron un análisis *post hoc* para evaluar los resultados en las mujeres incluidas en este estudio.

Métodos

El estudio LIFE incluyó pacientes de entre 55 y 80 años, con diagnóstico de hipertensión arterial e hipertrofia ventricular izquierda, que fueron divididos en forma aleatoria en 2 grupos: el primero recibió 50 mg de atenolol, mientras que en el otro se administraron 50 mg de losartán. Se definió como objetivo alcanzar valores de presión arterial menores de 140/90 mm Hg.

Los autores realizaron un análisis *post hoc* por intención de tratar, cuyo objetivo principal fue la cuantificación de una serie de complicaciones que incluyeron la mortalidad (total y por causa cardiovascular), el accidente cerebrovascular, el infarto agudo de miocardio, el número de internaciones debidas a angor o insuficiencia cardíaca y la cantidad de nuevos casos de diabetes.

Resultados

El estudio LIFE abarcó 9 193 pacientes, de los cuales 4 963 eran mujeres. En este subgrupo, tanto la edad como la frecuencia cardíaca basal y la presión arterial sistólica fueron significativamente mayores ($p < 0.001$) que en los varones. Además, las pacientes de sexo femenino mostraron cifras menores en el puntaje de Framingham, así como en la prevalencia de tabaquismo, enfermedad coronaria y accidente cerebrovascular. En cambio, no se observaron diferencias de significación estadística en la proporción de nuevos casos de diabetes y de arteriopatía periférica.

En cuanto a las cifras de presión arterial, se obtuvo una reducción sustancial en los 2 grupos de tratamiento, para ambos sexos.

Estos valores se mantuvieron a lo largo de 5 años de seguimiento, tanto para la presión arterial sistólica como para la diastólica.

Sin embargo, el número de mujeres que alcanzó alguno de los objetivos principales fue significativamente inferior en aquellas que recibieron losartán en comparación con las participantes a las que se les administró atenolol ($p = 0.031$, riesgo relativo: 0.82). El accidente cerebrovascular se produjo con menos frecuencia ($p = 0.005$) entre las mujeres tratadas con losartán (109 episodios) en comparación con aquellas que recibieron atenolol (154 episodios; $p = 0.005$). La mortalidad total también fue inferior en las mujeres tratadas con losartán en comparación con las que recibieron atenolol ($p = 0.014$). También, los casos nuevos de diabetes fueron menos frecuentes en las pacientes tratadas con losartán (riesgo relativo: 0.75; $p = 0.015$).

En cambio, no se encontraron diferencias entre ambos subgrupos en cuanto a la incidencia de infarto agudo de miocardio, de mortalidad por causa cardiovascular o de internaciones por insuficiencia cardíaca. Por otra parte, el número de mujeres que requirieron internación por angor fue mayor entre aquellas que recibieron losartán (riesgo relativo: 1.70, $p = 0.007$) que en las pacientes tratadas con atenolol.

De esta manera, al efectuarse el ajuste estadístico, se observó una diferencia significativa en cuanto al sexo. Según los autores, los riesgos relativos calculados en función de esta variable sugieren que el tratamiento con losartán tuvo un impacto favorable en todos los objetivos principales, con la excepción del número de internaciones por angor.

Por otra parte, las mujeres presentaron mayor prevalencia de efectos adversos, aunque de menor gravedad que los descritos por los pacientes de sexo masculino. Los efectos indeseables asociados con los fármacos fueron más frecuentes tanto en varones como en mujeres tratados con atenolol respecto de aquellos que recibieron losartán. Esta diferencia no se verificó para los efectos adversos graves. Los investigadores señalan que los pacientes de ambos sexos tratados con atenolol abandonaron el estudio con más frecuencia debido a los efectos adversos que aquellos que recibían losartán ($p < 0.001$).

Discusión

Los expertos sostienen que el principal hallazgo del presente estudio fue el menor número de episodios de accidente cerebrovascular, de episodios de enfermedad cardiovascular y la menor mortalidad total entre aquellas pacientes hipertensas con hipertrofia ventricular izquierda que recibieron losartán, en comparación con aquellas tratadas con atenolol. Estos efectos del tratamiento no se relacionaron con diferencias en el control de

la presión arterial, por lo que estiman que se debieron a otros mecanismos alternativos.

Asimismo, el estudio LIFE reveló mayor reducción en los parámetros electrocardiográficos de la hipertrofia ventricular izquierda. Esta disminución se asoció con cifras inferiores de morbilidad y mortalidad de origen cardiovascular. Los investigadores sostienen que esta observación también puede explicar el menor número de complicaciones consideradas como objetivos principales del estudio. En cuanto a las diferencias por sexo, los análisis no permitieron hallar interacciones entre esta variable y los cambios en los parámetros electrocardiográficos de la hipertrofia ventricular izquierda.

El número de internaciones por angor en las pacientes tratadas con losartán fue mayor respecto de las mujeres que recibieron atenolol; este hecho no se produjo en los pacientes de sexo masculino. Pese a esto, la incidencia de infarto agudo de miocardio fue menor. Como explicaciones posibles, los investigadores proponen la presencia de un índice electrocardiográfico de Cornell mayor en las mujeres o incluso la influencia de factores no evaluados en el ensayo.

Además, los autores compararon los resultados obtenidos con otros estudios previos de características similares. Así, mencionan al *Australian National Blood Pressure Trial-2*, en el que se compararon 2 grupos de pacientes hipertensos, que recibieron enalapril o diuréticos como tratamiento. En ese trabajo, los beneficios del primer subgrupo sólo se observaron en los pacientes de sexo masculino, pero la muestra de mujeres era significativamente más pequeña que en el LIFE, por lo que resulta difícil comparar los resultados de ambas publicaciones.

Asimismo, se hace mención a otro ensayo en el que se comparó un inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina

con la amlodipina. En este trabajo se percibió una leve disminución en la incidencia de accidente cerebrovascular en la población femenina, aunque se trató de sujetos sin el requisito excluyente de la presencia de hipertrofia ventricular izquierda.

En relación con los efectos adversos, fueron más frecuentes en las mujeres que en los varones, aunque en estos últimos fueron más graves. Según los autores, estos hallazgos concuerdan con el de otros estudios similares, por lo que proponen la existencia de respuestas bioquímicas diferentes para cada sexo. Como ejemplo, señalan que el tratamiento con diuréticos provoca mayor incidencia de gota en varones que en mujeres, pero que sucede lo contrario con la hipopotasemia y la hiponatremia. Además, sugieren que la disfunción sexual secundaria a las drogas antihipertensivas puede manifestarse tanto en mujeres como en varones, aunque este efecto adverso parece ser menos frecuente con el empleo de bloqueantes de los receptores de la angiotensina.

Perspectivas

De acuerdo con el estudio LIFE, el tratamiento con losartán y un diurético tiazídico, en comparación con el empleo de atenolol asociado con el mismo diurético, previene de manera más eficaz la aparición de complicaciones cardiovasculares en las mujeres hipertensas con hipertrofia del ventrículo izquierdo. La reducción del riesgo para todos los puntos finales de evaluación y para ambos sexos se verificó a favor del losartán, con excepción del número de internaciones por angor. Además, los autores señalan que la menor cantidad de efectos adversos verificados en las mujeres hipertensas que recibieron losartán convierten a esta droga en una opción de interés para el tratamiento.