



## SUMARIO

<i>Hipertensión: Resumen del Séptimo Consenso del Joint National Committee (JNC)</i> .....	93
<i>Referencias bibliográficas</i> .....	97
<i>Eficacia de la dotrecogina (proteína C activada recombinante) en el tratamiento de la sepsis severa</i> .....	98
<i>Referencias bibliográficas</i> .....	100

## HIPERTENSIÓN: RESUMEN DEL SÉPTIMO CONSENSO DEL JOINT NATIONAL COMMITTEE (JNC)

El comité nacional sobre hipertensión arterial (HTA) del National Heart, Lung and Blood Institute (NHLBI) americano ha actualizado recientemente sus recomendaciones mediante la realización del 7º consenso para la detección, evaluación y tratamiento de la hipertensión arterial (7<sup>th</sup> Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and the Treatment of High Blood Pressure), del que se ha publicado una versión abreviada en el JAMA<sup>1</sup>. El documento completo será publicado en Agosto de este año en la revista *Hypertension*. En este número de nuestro BIT recogemos lo más llamativo del mencionado consenso.

Para empezar aborda el tema de la **hipertensión sistólica** y resalta el hecho de considerar, que en pacientes mayores de 50 años, la hipertensión sistólica (tensión arterial sistólica, TAS >140 mmHg) es un factor de riesgo cardiovascular más importante incluso que la hipertensión diastólica, siendo además en estos pacientes, más frecuente y más difícil de controlar que la diastólica. De hecho recomienda como método de control en pacientes mayores de 50 años, que el primer objetivo sea conseguir el control de la tensión arterial (TA) sistólica y una vez conseguido éste se aborde el control de la diastólica (TAD).

La principal diferencia con el consenso anterior<sup>2</sup> (el 6º) es el **punto de corte** de las cifras tensionales señalando que el riesgo de enfermedad cardiovascular comienza a partir de cifras de 115/75 mmHg y que cada incremento de 20 mmHg en la TAS o de 10 mmHg en la TAD, doblaría el riesgo de enfermedad cardiovascular.

**Desciende el punto de corte de lo que se considera hipertensión arterial.**

**Los diuréticos tiazídicos siguen siendo el tratamiento de primera línea de la hipertensión solos o en asociación**

**Las tiazidas, los betabloqueantes, IECA, ARA y bloqueantes de los canales del calcio han demostrado mejorar el pronóstico cardiovascular de los hipertensos.**

**La dotrecogina presenta una evaluación clínica insuficiente de su relación beneficio/riesgo en el tratamiento de la sepsis severa**

Como vemos en la tabla 1, las categorías de tensión arterial siguen siendo 3: Lo que ahora el JNC-7 considera "tensión arterial normal" era la óptima en el JNC-6, y la que éste consideraba normal se ha transformado en una nueva categoría llamada "prehipertensión". La tercera categoría, hipertensión, tiene los mismo valores para ambos consensos, siendo el estadio 1 el mismo, pero pasando los estadios 2 y 3 del JNC-6 a agruparse en el estadio 2 del JNC 7. El cambio más significativo ha sido esta nueva categoría de "prehipertensión", que se define como una TAS de 120-139 mmHg o una TAD de 80-89 mmHg y que justifican porque: a) la tensión arterial se incrementa con la edad y aquellos individuos con cifras de TA entre 130/80 a 139/89 presentan el doble de riesgo de desarrollar HTA que los que presentan cifras más bajas; b) numerosos estudios indican que la mortalidad por infarto agudo de miocardio (IAM), accidente

**Tabla 1. Clasificación de TA en adultos (≥ 18 años) (JNC 7 vs JNC 6)**  
(modificada de Brookes L<sup>3</sup>)

Clasificación JNC7	Clasificación JNC 6	TAS (mmHg)	Y/O	TAD (mmHg)
NORMAL	Óptima	<120	Y	<80
PREHIPERTENSIÓN		120-139	Ó	80-89
--	Normal	<130	Y	<85
--	Normal - alta	130-139	Ó	85-89
HIPERTENSIÓN				
Estadio 1	Estadio 1	140-159	Ó	90-99
Estadio 2		≥ 160	Ó	≥ 100
--	Estadio 2	160-179	Ó	100-109
--	Estadio 3	≥ 180	Ó	≥ 110

cerebro vascular (ACV) y otras enfermedades vasculares se incrementa si las cifras de tensión arterial se elevan, comenzando a niveles tan bajos como 115/75 mmHg. Para esta categoría el JNC-7 recomienda sólo cambios en el estilo de vida.

Los **objetivos** del tratamiento en el JNC-7 son los mismos que en el JNC 6. Para pacientes con es-

tadíos 1 ó 2 de hipertensión arterial no complicada el objetivo de TA es <140/90 mmHg; si el paciente presenta otros factores de riesgo como diabetes o enfermedad renal crónica, el objetivo debe ser <130/80 mmHg.

El adoptar **hábitos de vida** saludables es un punto crucial para la prevención de la HTA y para lo-

**Tabla 2. Modificaciones en el estilo de vida para disminuir la hipertensión**

Modificación	Recomendación	disminución TAS
Reducción de peso	IMC: 18.5 - 24.9	5-20 mmHg/10 kg de pérdida de peso <sup>4,5</sup>
Dieta DASH*	Dieta a base de frutas, verduras y pocas grasas (saturadas y totales)	8-14 mmHg <sup>6,7</sup>
Reducción de sodio en la dieta	≤ 100 mEq/L (2.4 g sodio ó 6 g ClNa)	2-8 mmHg <sup>6-8</sup>
Actividad física	Ejercicio aeróbico regular	4-9 mmHg <sup>9,10</sup>
Moderar la ingesta de alcohol	≤ 30 mL/día de etanol en varones y ≤ 15 ml/día en mujeres y personas delgadas	2-4 mmHg <sup>11</sup>

\*DASH: Dietary Approaches to Stop Hypertension. IMC: Índice de masa corporal

grar las cifras objetivo, tanto por disminuir la tensión arterial (ver tabla 2) y el riesgo cardiovascular por sí mismo como por aumentar la efectividad del tratamiento antihipertensivo. Recomiendan esta modificación del estilo de vida en todas las categorías incluido los normotensos pero con especial énfasis en la prehipertensión y en los individuos hipertensos. Entre las principales modificaciones en el estilo de vida se debe recomendar la reducción de peso en individuos obesos o con sobrepeso para alcanzar un IMC entre 18.5-24.9, realizar una dieta adecuada a base de frutas y verduras (rica en calcio y potasio), disminuir la ingesta de grasas, restricción de sodio, actividad física y moderar la ingesta de alcohol (ver tabla 2)

Para el **tratamiento farmacológico** de la hipertensión el consenso admite que tanto los diuréticos tiazídicos, como betabloqueantes (BB), bloqueantes de los canales del calcio (BCC), inhibidores del enzima conversor de angiotensina (IECA) y antagonistas de los receptores de angiotensina (ARA), han demostrado adecuadamente en ensayos clínicos disminuir las complicaciones cardiovasculares (aunque en nuestra opinión esto no es cierto para los ARA)<sup>11-18</sup>.

Nos ha parecido especialmente reconfortante el merecido espaldarazo que el actual consenso otorga a los diuréticos. Estos medicamentos, los más estudiados, de mayor experiencia de uso, bien tolerados, de bajo precio e incuestionable eficacia han sobrevivido a la introducción del resto de "competidores", a más de 30 años de evolución del mercado, a modificaciones de dosis y a varias campañas de marketing orientadas a desacreditarlos. El JNC-7 señala que en ningún ensayo clínico realizado, ningún medicamento ha conseguido mejores resultados que los diuréticos, excepto

el Second Australian National Blood Pressure Trial<sup>17</sup> que encuentra ligera ventaja de los IECAs frente a diuréticos en hombres de raza blanca (un ensayo entre decenas). También señala que los diuréticos son medicamentos infrautilizados, recomienda que se utilicen como primera línea de tratamiento y también en asociación con el resto de medicamentos antihipertensivos ya que aumentan claramente la eficacia antihipertensiva de éstos.

Considera como adecuadas alternativas a los betabloqueantes, bloqueantes de los canales de calcio, inhibidores del enzima conversor de la angiotensina y antagonistas del receptor de la angiotensina. La mayoría de los pacientes con hipertensión necesitarán la combinación de dos fármacos para su control.

Dejando claro el respeto profesional que nos merecen los consensos del JNC, nos ha chocado la recomendación sobre el inicio del tratamiento con más de un medicamento. El JNC-7 recomienda que en pacientes con más de 20/10 mm Hg. de tensión arterial por encima de lo normal (estadio 2) el tratamiento se inicie con 2 fármacos, uno de los cuales debería ser un diurético ya que esto consigue el control de una manera más rápida (ver tabla 3). En nuestra humilde opinión, el control de la hipertensión como factor de riesgo cardiovascular no es cuestión de semejante urgencia y hay que tener en cuenta, como este mismo consenso comenta, que la introducción de dos antihipertensivos de manera simultánea, aumenta el riesgo de excesiva y sintomática hipotensión especialmente con las primeras dosis y en pacientes mayores y/o diabéticos.

En determinados pacientes que presenten otros factores acompañantes, puede ser más recomen-

**Tabla 3. Manejo de la HTA no complicada (JNC 7)**

<b>Clasificación TA</b>	<b>Modificación estilo de vida</b>	<b>Tratamiento farmacológico inicial</b>
Normal	Mantenimiento	No tto farmacológico
Prehipertensión	Sí	No tto farmacológico
HTA - Estadio 1	Sí	Tiazida. Alternativa: BB, IECA, ARA, BCC
HTA - Estadio 2	Sí	2 fármacos en la mayoría de los casos ( tiazida + BB, IECA, ARA, BCC)

dable el uso de otro abordaje (insuficiencia cardíaca, post-infarto agudo de miocardio, alto riesgo de cardiopatía isquémica, diabetes, insuficiencia renal crónica, prevención secundaria del accidente cerebro vascular, etc.) (ver tabla 4).

Así, en pacientes con hipertensión y **angor estable** los fármacos de elección son los beta bloqueantes y como alternativa pueden usarse BCC de acción prolongada.

En pacientes con hipertensión y **síndrome coronario agudo** (angina inestable o infarto agudo) el JNC-7 recomienda tratar la hipertensión inicialmente con un beta bloqueante y un IECAs, añadiéndose otro fármaco si es necesario para el control de la TA. En pacientes que ya han sufrido un infarto, beta bloqueadores, IECAs o antagonistas de aldosterona. En estos pacientes es recomendable también un buen control de su perfil lipídico y el tratamiento con aspirina. Nosotros

**Tabla 4. Manejo de la HTA en pacientes con factores de riesgo (JNC 7)**

Factores de riesgo	Fármaco recomendado						Ensayos Clínicos
	Diurético	BB	IECA	ARA	BCC	Antagonista Aldosterona	
Insuficiencia cardíaca	•	•	•	•			ACC/AHA heart failure guideline <sup>19</sup> , MERIT-HF <sup>20</sup> , COPERNICUS <sup>21</sup> , CIBIS <sup>22</sup> , SOLVD <sup>23</sup> , AIRE <sup>24</sup> , TRACE <sup>25</sup> , ValHEFT <sup>26</sup> , RALES <sup>27</sup>
Post-IAM		•	•				ACC/AHA Post-MI guideline <sup>28</sup> , BHAT <sup>29</sup> , SAVE <sup>30</sup> , Capricorn <sup>31</sup> , EPHEBUS <sup>32</sup>
Enfermedad coronaria	•	•	•			•	ALLHAT <sup>14</sup> , HOPE <sup>15</sup> , ANBP2 <sup>17</sup> , LIFE <sup>13</sup> , CONVINCENCE <sup>11</sup>
Diabetes	•	•	•	•	•		NKF-ADA guideline <sup>33,34</sup> , UKPDS <sup>35</sup> , ALLHAT <sup>14</sup>
Insuficiencia renal crónica			•	•			NKF guideline <sup>34</sup> , Captopril Trial <sup>36</sup> , RENAL <sup>37</sup> , IDNT <sup>38</sup> , REIN <sup>39</sup> , AASK <sup>40</sup>
Profilaxis ACV recurrente	•		•				PROGRESS <sup>16</sup>

AASK: African American Study of Kidney Disease and Hipertensión; ACC/AHA: American College of Cardiology/American Heart Association; AIRE: Acute Infarction Ramipril Efficacy; ALLHAT: Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial; ANBP2: Second Australian National Blood Pressure; BHAT: beta-blocker Heart Attack Trial; CIBIS: Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study; CONVINCENCE: Controlled Onset Verapamil Investigation of Cardiovascular End Points; COPERNICUS: Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival Study; EPHEBUS: Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study; HOPE: Heart Outcomes Prevention Evaluation Study; IDNT: Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial; LIFE: Losartan Intervention For Endpoint Reduction in Hypertension Study; MERIT-HF: Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in Congestive Heart Failure; NKF-ADA: National Kidney Foundation-American Diabetes Association; PROGRESS: Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study; RALES: Randomized Aldactone Evaluation Study; REIN: Ramipril Efficacy in Nephropathy Study; RENAAL: Reduction of Endpoints in Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus with the Angiotensin II Antagonist Losartan Study; SAVE: Survival and Ventricular Enlargement Study; SOLVD: Studies of Left Ventricular Dysfunction; TRACE: Trandolapril Cardiac Evaluation Study; UKPDS: United Kingdom Prospective Diabetes Study; ValHEFT: Valsartan Heart Failure Trial.

añadimos que, los beneficios demostrados por IECAs y antagonistas de aldosterona en pacientes con infarto se han demostrado exclusivamente en pacientes con disminución de la fracción de eyección o franco fallo cardíaco por lo que, en nuestra opinión, en caso de infarto antiguo y en el síndrome coronario debe darse siempre el beta-bloqueante y cuando haya disminución de la fracción de eyección, debe asociarse un IECA.

En pacientes con **insuficiencia cardíaca** tanto sistólica como diastólica se recomienda el uso de beta bloqueantes e IECAs en pacientes asintomáticos. En pacientes con síntomas de disfunción ventricular o en estadios avanzados se recomienda la combinación de diuréticos de asa y beta bloqueadores junto con IECAs, ARAs o antagonistas de la aldosterona.

En pacientes con **diabetes mellitus** suele ser necesario la combinación de dos o más fármacos. Tanto los diuréticos tiazídicos, como beta bloqueantes, IECAs, ARAs y BCC han demostrado ser eficaces en reducir la incidencia de enfermedad cardiovascular en diabéticos. Los IECAs y los ARAs además han demostrado actuar favorablemente sobre la progresión de nefropatía diabética (aunque, en nuestra opinión, más claramente los primeros)

En pacientes con **insuficiencia renal crónica** los objetivos terapéuticos son enlentecer el deterioro

renal y prevenir la enfermedad cardiovascular, para lo que pueden llegar a necesitarse la combinación de 3 ó más fármacos entre los que deben incluirse un IECA o un ARA (permitiéndose un aumento de hasta el 35% del valor basal de creatinina). En fases más avanzadas de fallo renal es imprescindible incluir un diurético de asa en dosis crecientes.

En pacientes con antecedentes de **accidente cerebrovascular agudo** el JNC-7 recomienda la asociación de IECA y tiazida. En caso de **enfermedad arterial periférica** recomienda utilizar aspirina junto con cualquiera de los antihipertensivos de primera línea. Por último recuerda que la hipertrofia ventricular izquierda es un factor de riesgo cardiovascular independiente pero que su regresión se consigue con un agresivo control de la tensión arterial independientemente del medicamento que se utilice (entre los de primera línea pues los vasodilatadores directos no han demostrado este efecto beneficioso).

En cuanto al **seguimiento** el JNC-7 recomienda, hasta que se obtenga las cifras de TA objetivo, visitas mensuales para pacientes en estadio 1 y más frecuentes para pacientes en estadio 2. Tras obtener el objetivo, las visitas de seguimiento se realizarán cada 3-6 meses. Es muy importante que el médico motive al paciente a tomar su medicación, pues el abandono es uno de los principales problemas de la terapia antihipertensiva.

## Referencias bibliográficas

1. Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. JAMA 2003;289:2560-72.
2. 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;157:2413-36.
3. Brookes L. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure- the NHLBI JNC7 Press Conference. Medscape Cardiology 7(1), 2003. © 2003 Medscape. Available at: <http://www.medscape.com/viewarticle/455849>
4. The trials of Hypertension Prevention Collaborative Research Group. Effects on weight loss and sodium reduction intervention on blood pressure and hypertension incidence in overweight people with high normal blood pressure. Arch Intern Med 1997;157:657-67.
5. He J, Whelton PK, Appel LJ, Charleston J, Klag MJ. Long term effects of weight loss and dietary sodium reduction on incidence of hypertension. Hypertension 2000;35:544-9.
6. Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM for the DASH-Sodium Collaborative Research Group. Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet. N Engl J Med 2001;344:3-10
7. Vollmer WM, Sacks FM, Ard J, et al. Effects of diet and sodium intake on blood pressure. Ann Intern Med 2001;135:1019-28.
8. Chobanian AV, Hill M. National Heart, Lung, and Blood Institute Workshop on Sodium and Blood Pressure: a critical review of current scientific evidence. Hypertension 2000;35:858-63.
9. Kelley GA, Kelley KS. Progressive resistance exercise and resting blood pressure. Hypertension 2000;35:838-43.
10. Whelton SP, Chin A, Xin X, He J. Effect of aerobic exercise on blood pressure. Ann Intern Med 2002;136:493-503.
11. Black HR, Elliot WJ, Grandits G, et al. Principal results of the Controlled Onset Verapamil Investigation of Cardiovascular End Points (CONVINCE) trial. JAMA 2003;289:2073-89.
12. Neal B, MacMahon S, Chapman N. Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other blood-pressure-lowering drugs. Lancet 2000;356:1955-64
13. Dahlof B, Devereux RB, Kjeldsen SE, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For End Point Reduction in Hypertension Study (LIFE). Lancet 2002;359:995-1003.
14. The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting-enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic. JAMA 2002;288:2981-97.
15. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of an angiotensin-converting enzyme inhibitor, ramipril,

- on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med* 2000;342:145-53.
16. PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of perindopril-based blood pressure lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet* 2001;358:1033-41.
  17. Wing LMH, Reid CM, Ryan P, et al, for Second Australian National Blood Pressure Study Group. A comparison of outcomes with angiotensin-converting-enzyme inhibitors and diuretics for hypertension in the elderly. *N Engl J Med* 2003;348:583-92.
  18. Psaty BM, Manolio TA, Smith NL, et al. Time trends in high blood pressure control and the use of antihypertensive medications in older adults. *Arch Intern Med* 2002;162:2325-32.
  19. Hunt SA, Baker DW, ChinMH, et al. ACC/AHA guidelines for the evaluation and management of chronic heart failure in the adult. *Am J Coll Cardiol* 2001;38:2101-13.
  20. Tepper D. Frontiers in congestive heart failure: effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure. *Congest Heart Fail* 1999;5:184-5
  21. Packer M, Coats AJ, Fowler MB, et al. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001;344:1651-8.
  22. CIBIS Investigators and Committees. A randomized trial of beta-blockade in heart failure: the Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS) *Circulation* 1994;90:1765-73.
  23. The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991;325:293-302.
  24. The Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) Study Investigators. Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. *Lancet* 1993;342:821-8.
  25. Kober L, Torp-Pedersen C, Carlsen JE, et al, for Trandolapril Cardiac Evaluation (TRACE) Study Group. A clinical trial of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor trandolapril in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1995;333:1670-6.
  26. Cohn JN, Tognoni G. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001;345:1667-75
  27. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al, for Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *N Engl J Med* 1999;341:709-17.
  28. Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, et al. ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:1366-74.
  29. Beta-blocker Heart Attack Trial Research Group. A randomized trial of propranolol in patients with acute myocardial infarction, I: mortality results. *JAMA* 1982;247:1707-14
  30. Hager WD, Davis BR, Riba A, et al, for the Survival and Ventricular Enlargement (SAVE) Investigators. Absence of a deleterious effect of calcium channel blockers in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction: the SAVE Study Experience. *Am Heart J* 1998;135:406-13.
  31. The Capricorn Investigators. Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomised trial. *Lancet* 2001;357:1385-90.
  32. Pitt B, Remme W, Zannad F, et al. Eplerenone a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003;348:1309-21
  33. American Diabetes Association. Treatment of Hypertension in adults with diabetes. *Diabetes Care* 2003;23 (Suppl 1): S80-2.
  34. National Kidney Foundation Guideline. K/DOQI clinical practise guidelines for chronic kidney disease: Kidney Disease Outcome Quality Initiative. *Am J Kidney Dis.* 2002;39 (Suppl 2): S1-246
  35. UK Prospective Diabetes Study Group. Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 39. *BMJ.* 1998;317:713-20
  36. Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rohde RD. The effect of the angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy: The Collaborative Study Group. *Engl J Med* 1993;329:1456-62
  37. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001;345:861-9.
  38. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Eng J Med* 2001;345:851-60
  39. The GINSEN (Gruppo Italiano di Study Epidemiologici in Nefrologia) Group. Randomised placebo controlled trial of effect of ramipril on decline in glomerular filtration rate and risk of terminal renal failure in proteinuric, non-diabetic nephropathy. *Lancet* 1997;349:1857-63.
  40. Wright JT Jr, Agodoa L, Contreras G, et al. Successful blood pressure control in the African American Study of Kidney Disease and Hypertension. *Arch Intern Med* 2002;162:1636-43.

## EFICACIA DE LA DOTRECUGINA (PROTEINA C ACTIVADA RECOMBINANTE) EN EL TRATAMIENTO DE LA SEPSIS SEVERA

La dotrecogina o proteína C activada recombinante humana, es una sustancia que interviene en múltiples procesos fisiológicos y patológicos a través de su efecto profibrinolítico, antitrombótico y antiinflamatorio. Recientemente ha sido autorizada para el tratamiento de la sepsis grave con fallo de órganos y el Comité de Farmacia y Terapéutica (CFT) de nuestro complejo ha recibido peticiones de inclusión por lo que parece pertinente analizar los datos publicados sobre eficacia y relación beneficio/riesgo de este medicamento. Para más información sobre meca-

nismo de acción y farmacología del medicamento remitimos al lector al excelente artículo sobre dotrecogina publicado en el "Boletín farmacoterapéutico" del servicio de Farmacia de nuestro complejo.

Por el momento, la evaluación de eficacia clínica de la dotrecogina en la sepsis severa se basa únicamente en un ensayo clínico (ECC) en fase III (hay un ECC en fase II para el estudio de la curva dosis-efecto sobre variables hematológicas), el Protein C Worldwide Evaluation in Severe Sepsis (PROWESS), que consiste en un ensayo multi-

céntrico (164 centros en 11 países incluida España) doble ciego, controlado con placebo en 1690 pacientes con sepsis severa definida como proceso infeccioso agudo + tres o más signos de síndrome inflamatorio sistémico + fallo de al menos un órgano donde se evalúa el efecto de una infusión de dotrecogina a dosis de 24 ug/kg/hora durante 96 horas sobre la mortalidad a los 28 días (variable principal). Los resultados muestran una reducción en esta variable pasando de 30,8% de mortalidad en el grupo placebo a 24,7% en el grupo de la dotrecogina lo que resulta en una reducción absoluta del 6,1% y un NNT (número necesario de tratamientos) para evitar una muerte de 16.

Estos resultados (espectaculares en esta indicación donde no hay alternativas) han originado la aprobación del registro por las agencias de evaluación de medicamentos americana (FDA) y europea (EMA) pero es importante aclarar que la FDA lo ha hecho exigiendo evaluación adicional de determinadas cuestiones no resueltas (eficacia en pacientes menos graves y niños y relación beneficio/riesgo en asociación a dosis bajas de heparina), llamando la atención sobre aspectos criticables del ensayo y matizando las conclusiones en el sentido de reconocer el efecto beneficioso limitado a determinados subgrupos de pacientes. Nosotros también tenemos reservas a la hora de aceptar las conclusiones del estudio.

El principal problema para aceptar este supuesto beneficio de la dotrecogina se basa en que durante la realización del ensayo se modificó el método de producción de la dotrecogina y se introdujeron modificaciones importantes con respecto al protocolo original.

## 1.- Modificaciones del protocolo durante el ensayo.

El ensayo estaba diseñado para incluir 2280 pacientes con dos análisis intermedios cuando se llevaran 760 y 1520 pacientes. Justo antes del primer análisis intermedio (que obtuvo similar mortalidad en los dos grupos) se decidió modificar los criterios de exclusión de tal manera que se aumentara la capacidad del ensayo para detectar diferencias en la mortalidad por sepsis (se excluyeron pacientes con altas probabilidades de morir por causas otras que la sepsis: trasplantados, moribundos, neoplasias metastásicas, pancreatitis, etc. También se excluyeron aquellos con fallo de un órgano con más de 24 horas de evolución, se modificó el placebo (albúmina 0,1% en lugar

de solución salina) y se eliminó el nivel de deficiencia de proteína C como variable primaria del estudio. Por muy razonable, comprensible y lógica que sean estas modificaciones no deja de ser una modificación importante que cuestiona los resultados y, sobre todo, dificulta su interpretación. Sobre todo si antes de los cambios no hay diferencias y, a partir de los cambios, se detecta una mayor diferencia en la eficacia de la dotrecogina y sobre todo si, en el segundo análisis intermedio cuando se llevan 1690 pacientes tratados, se decide interrumpir el ensayo ante el hallazgo de una diferencia estadística de mortalidad favorable a dotrecogina. Como comentario colateral, recordamos que otras alternativas que no han demostrado eficacia en esta indicación, como la antitrombina, mostraron también diferencias favorables en análisis intermedios.

## 2.- Interpretación de los análisis estratificados

Otro de los puntos conflictivos es la interpretación del efecto de la dotrecogina en determinados subgrupos de pacientes. En el diseño del estudio se había previsto realizar análisis estratificados en función de las variables gravedad según la escala APACHE, edad y nivel de proteína C reactiva aunque después se realizaron análisis por otros subgrupos. Así, los resultados del estudio mencionan que la dotrecogina sería mas efectiva en pacientes mayores de 50 años, con valor de la escala de APACHE por encima de 24, en los que hubiera fallo de mas de un órgano y en los pacientes con shock. Además la dotrecogina no mostró eficacia en pacientes con valores de APACHE por debajo de 20.

Dado que en este ensayo se ha encontrado una frecuencia importante de hemorragias graves, deviene de gran importancia el determinar qué subgrupos de pacientes podrían beneficiarse más de este tratamiento. Sin embargo, el ensayo ha incumplido doblemente un requisito importante para garantizar la fiabilidad de los análisis por subgrupos: Cuando se hacen análisis estratificados es importante la asignación aleatoria por estos subgrupos. Sin embargo, esta estratificación no se tuvo en cuenta en el momento de la asignación aleatoria de los pacientes lo que aumenta el riesgo de que los grupos no sean comparables. Además, como la estratificación resta poder al análisis, la interrupción del ensayo antes del reclutamiento de los 2280 pacientes previstos confiere todavía menor valor a estos análisis. Por tan-

to, los resultados de los análisis estratificados, están lejos de clarificarnos qué pacientes podrían beneficiarse más de esta intervención.

### 3.- Aumento del riesgo de hemorragia frente a placebo

Por último la dotrecogina produjo un aumento al límite de la significación estadística de las hemorragias graves frente a placebo (3,5% vs 2%,  $p=0,06$ ) lo que en un ensayo interrumpido nos sugiere que con el diseño original la diferencia podría alcanzar significación estadística. En el estudio hubo 4 muertes por hemorragia en el grupo de dotrecogina por ninguna en el grupo de placebo; este riesgo de hemorragia es mayor entre los pacientes con valores más bajos de la escala de gravedad APACHE II. De hecho durante los 6 primeros meses de comercialización en USA se han notificado 44 casos de ellos 9 mortales y se ha llamado la atención sobre la posibilidad de que la utilización de dotrecogina fuera del entorno del ensayo clínico presentaría un mayor riesgo de hemorragia intracraneal del encontrado en el ensayo. Otros efectos indeseados estadísticamente más frecuentes con dotrecogina que con placebo son hipertensión (4,1% vs 1,7%;  $p=0,003$ ), abscesos (3,1% vs 1,4%  $p=0,024$ ) y trombopenias (2,1% vs 0,8%;  $p=0,029$ ).

## Conclusión

El ensayo PROWESS encuentra que la dotrecogina es eficaz en el tratamiento de pacientes con sepsis severa y fallo orgánico. Sin embargo algunas cuestiones de índole metodológica restan fiabilidad a estos resultados. Además este ensayo sugiere que el medicamento sería más efectivo en determinados subgrupos de pacientes y no sería efectivo y si peligroso en otros; sin embargo, de nuevo las características del ensayo impiden concluir esto de manera terminante.

En conclusión, la dotrecogina es un medicamento claramente no inocuo, posiblemente efectivo en determinados subgrupos de pacientes con sepsis severa, pero no en otros, y con una evaluación clínica en esta indicación insuficiente. En nuestra opinión es necesario realizar, al menos otro ensayo clínico, para confirmar estos hallazgos, determinar qué tipo de pacientes pueden beneficiarse más y conocer otros aspectos de índole práctica (por ejemplo el riesgo de hemorragia en situaciones no controladas o en asociación con heparina)

Dada la ausencia de alternativas, si se utiliza, debería reservarse para pacientes que cumplan todas las condiciones del grupo con resultados más favorables del ensayo: pacientes mayores de 50 años con sepsis severa y fallo de más de dos órganos que estén ingresados en unidades de críticos, presenten valores elevados en las escalas de gravedad y no cumplan ninguno de los muchos criterios de exclusión utilizados en el ensayo.

## Referencias bibliográficas

1. Anónimo. Proteína C activa. Un nuevo tratamiento para la sepsis. Boletín Farmacoterapéutico del Servicio de Farmacia. Complejo Hospitalario Universitario de Santiago. Nov 2002.
2. Comité de Especialidades Farmacéuticas de la European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. Xigris. CPMP/2471/02 <http://www.emea.eu.int>
3. Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF, LaRosa SP, Dhainaut JF y cols for the PROWESS Study Group. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. N Engl J Med 2001; 344: 699-709
4. Bernard GR, Wright TJ, Ely EW y cols. Safety and dose-relationship of recombinant human activated protein C on coagulopathy in severe sepsis. Crit Care Med 2001;29:2051-59
5. Davidson BL, Geerts WH, Lensing AWA. Activated Protein C for severe sepsis (ed). N Engl J Med 2002; 347:1035-7.
6. Warren HS, Suffredini AF, Munford RS. Risks and benefits of activated protein C treatment for severe sepsis. N Engl J Med 2002; 347:1027-30
7. Siegel JP. Assessing the use of activated protein C in the treatment of severe sepsis. N Engl J Med 2002; 347: 1030-4
8. Braden JM, Lee H, Doig CJ, Johnson D, Donaldson C. An economic evaluation of activated protein C treatment for severe sepsis. N Engl J Med 2002;347:993-1000
9. Varios autores y varios títulos. Crit Care Med 2003; 31 nº 3 suppl.
10. Anónimo. Dotrecogine alfa. Peut-être pour certains cas de sepsis sévères?. La Revue Prescrire 2003;235:15-18