

**Nuevos retos terapéuticos de la hipertensión arterial y la enfermedad cardiaca**

*New therapeutic challenges of arterial hypertension and cardiac disease*

**Dr. Roberto Reyes Oliva; Dr. Gustavo Guerrero Jimenez; Dra. Maritza Martínez Dominguez; Dr. Alfredo Arredondo Bruce**

Hospital Provincial Docente Amalia Simoni. Camagüey, Cuba.

**RESUMEN**

**Fundamento:** todos los años surgen nuevas pautas acerca del manejo de la hipertensión arterial sistémica, tanto nacional como internacional y nuevos protocolos son liberados, que en ocasiones tienden a complicar el trabajo del clínico.

**Desarrollo:** un nuevo meta-análisis aclaró los beneficios de la inhibición de sistema renina angiotensina para el manejo de la insuficiencia cardiaca, muy importante después de los resultados poco claros del estudio. Los dos nuevos enfoques para tratar la hipertensión resistente al tratamiento, los dispositivos Rheos para la hipertensión resistente, y la denervación renal por catéter, muestran resultados muy prometedores, mientras que una vacuna contra la angiotensina II espera por resultados finales. Pacientes que tomaban el polypill fueron estudiados contra ocho grupos que tomaban por separado los componentes de las Polypill, lo cual mostró resultados muy alentadores.

**DeCS:** HIPERTENSION/Terapia; ENFERMEDAD CORONARIA; ANGIOTESINA II; MANEJO DE LA ENFERMEDAD

## **ABSTRACT**

**Background:** Every year, new national and international guidelines about systemic arterial hypertension management and new protocols are released, which tend to complicate the clinician's work at times.

**Development:** A new meta-analysis has clarified benefits of renin-angiotensin system (RAS) inhibition for heart failure especially important after the unclear results of the study. Two new approaches to treat resistant hypertension to treatment, Rheos devices for resistant hypertension and catheter-based renal denervation have shown promising results, whereas a vaccine against angiotensin II needs further clarification. Patients taking polypill were studied against eight groups taking separately polypill components, which showed quite encouraging results.

**DeSC:** HYPERTENSION/Therapy; CORONARY DISEASE; ANGIOTENSIN II; DISEASE MANAGEMENT

## **INTRODUCCION**

Algoritmo simplificado para el manejo de la hipertensión arterial sistémica

De acuerdo con investigadores canadienses, <sup>1</sup> es posible instaurar una guía de tratamiento basado en un algoritmo simplificado, usando bajas dosis y terapia con drogas combinadas, que ha mostrado ser superior en la práctica para el manejo de la hipertensión. Los resultados del protocolo de intervención (Simplified Treatment Intervention to Control Hypertension (STITCH) trial), fueron publicados en la revista Hipertensión en su número de Abril, 2009, <sup>2</sup> y previamente presentados en el Congreso de la Asociación Americana del Corazón, en el año 2007. <sup>3</sup> Los investigadores comentaron que el tratamiento de la hipertensión arterial (HTA) se ha ido complejizando, con los diferentes regimenes, guías nacionales, y la industria farmacéutica llevando a una Inercia terapéutica que tiene un amplio soporte, sin embargo, personalidades de la HTA de los EE.UU, culparon a las autoridades reguladores por demorar la aprobación de estas combinaciones medicamentosas como primera línea de tratamiento.

La investigación STITCH, apoyada por Pfizer (Canadá), involucró un total de 2104 pacientes con hipertensión no controlada (49 % bajo tratamiento) que abarcaron 45 médicos de

familia en el suroeste de Ontario, Canadá. Los consultorios fueron controlados para recibir cualquier asesoramiento acerca del Programa de Canadiense de Educación del Hipertenso (CHEP) o el manejo basado en el algoritmo propuesto por STITCH, el cual se basó en el uso de combinación a dosis fijas como terapia inicial. <sup>4</sup>

El algoritmo propuesto por STITCH consta de cuatro pasos:

- La terapia inicial con media tableta (bajas dosis) de inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina (EICAs) o bloqueador del receptor de la angiotensina (BRA) / diurético.
- Elevación progresiva de las dosis terapéuticas combinadas, hasta llegar a la dosis más alta.
- La adición de un bloqueador del canal cálcico (CCB), seguido por elevación paulatina de las dosis.
- La adición de otro de los agentes antihipertensivos secundarios.

Aunque el IECAs/diurético y BRA/diurético en combinación a dosis fijas se comercializan actualmente, ellas no se recomiendan como primera línea de tratamiento en las guías del CHEP, incluso para la hipertensión de segundo estadio, según la clasificación del (JNC) Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure <sup>5</sup> y en las guías del 2008 del CHEP. <sup>6</sup>

El resultado principal fue la proporción de pacientes tratados que obtuvieron sus objetivos de presión sanguínea sistólica [PSS]<140mm de Hg, presión sanguínea diastólica [PSD] < 90mm de Hg; o PSS < 130 MM DE Hg y PSD < 80mm de Hg para pacientes diabéticos, al nivel de consultorio a los seis meses de tratamiento. La proporción de pacientes que consiguieron normalizar la presión sanguínea en ese momento fue significativamente más elevada en el grupo STITCH, comparado con el grupo control (64, 7 % versus 52, 7 %, P.026). Los pacientes asignados al STITCH mostraron una reducción significativamente mayor en la PSS (los 22.9mm de Hg versus 17.5mm Hg el control; P =.002) y DBP (10.4mm de Hg versus 8.2mm Hg; P=.03).

La mejoría del control no fue paralelo por diferencias en el número de dosis antihipertensivas utilizadas. La asignación para el grupo STITCH no diabético y diabético respectivamente, eran los indicadores para llegar a los objetivos de TA predeterminados, pero no se tomó en cuenta el sexo y la edad de paciente. Los médicos del grupo STITCH estuvieron más satisfechos con este enfoque de la hipertensión, y obtuvieron mejores resultados, que el grupo control. Había un aproximado de seis veces de incremento de los resultados positivos con dosis fijas combinadas, que en el grupo control.

Compartiendo las influencias de las compañías farmacéuticas, y las iniciativas educativas del CHEP, el proceso de implementación fue muy simple, el cual consistió en una reunión inicial y un simple seguimiento por un farmacéutico clínico. Este proceso de manejo de la HTA podría ser una nueva vía para el cuidado y control de la hipertensión. También especulamos que tal enfoque podría ser en general aplicable para el tratamiento de las otras enfermedades crónicas.

En un comentario publicado por la universidad de Carolina, México, notó que los resultados del STITCH son compatibles con los conocidos efectos aditivos de las drogas combinadas, sugiriendo una mejor aceptación por los pacientes. Se cree que ensayos clínicos prácticos adicionales que usan combinaciones de drogas con dosis fijas y un algoritmo de tratamiento simplificado, son necesarios y justificados para analizar esta prometedora terapia.<sup>7</sup> Se recomiendan las combinaciones fijas de BRA y CCBs, del tipo de dihidropiridina, dado la eficacia de este para controlar la presión sanguínea y con resultados superiores a las combinaciones de diuréticos y IECAs. También deberían incluirse una media representativa de la comunidad, especialmente aquellos con limitaciones importantes de recursos, donde las barreras para implementar las guías son a menudo mayores.

Inhibición del sistema renina- angiotensina en la prevención de la insuficiencia cardíaca.

Los resultados del meta análisis revisado por Verdecchia, et al<sup>1</sup> indican que la disminución de la presión sanguínea es beneficiosa para la prevención de insuficiencia cardiaca congestiva (ICC) y que el efecto protector de los IECAs y BRA es mayor que la reducción en la presión sanguínea que producen. Los datos se tomaron de 31 ensayos clínicos publicados en septiembre de 2008. Las investigaciones compararon viejas drogas antihipertensivas (diuréticos y  $\beta$ -bloqueadores) o placebo, con drogas más modernas (IECAs BRA, y CCBs) en pacientes hipertensos o con cuadro clínico con un alto riesgo cardiovascular (diabetes, enfermedad de la arteria coronaria, o nefropatía). La ICC era un punto final predestinado de todas las investigaciones, que incluían importantes investigaciones como son entre otras; ALLHAT, Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial, y *Losartan* Intervention for Endpoint Reduction study. Los análisis de sensibilidad adicionales confirmaron que el estudio ALLHAT<sup>8</sup> ejerció influencias desproporcionadas sobre los cálculos aproximados de los efectos de los IECAs, BRA o CCBs versus otras drogas.

En los estudios de grupo control versus placebo, el riesgo de ICC fue reducido en 21 % con IECAs (P=.007), mientras que los efectos de los BRA y CCBs no fueron importantes. En los estudios de diuréticos /  $\beta$  - bloqueadores v/s IECAs no se encontró diferencias ([OR] 1.02; 95% intervalo de confianza [CI] 0.84 - 1.24), mientras que los CCBs fueron relacionados con un riesgo de 18 % más alto de ICC (OR 1.18; 95 % o CI 1.00 - 1.39; P=.048). Debido

a la heterogeneidad importante entre las pruebas, los investigadores hicieron un análisis de regresión y descubrieron que el riesgo para ICC disminuyó en un 24 % (P (<.001) por cada 5 mm de Hg de reducción en la PSS. El riesgo para ICC era 19 % o menos con IECAs /BRA que con CCBs (P<.001) y 16 % y menos en estudios sin factores de riesgo múltiples (P=.009).

El Dr. Verdecchia, et al <sup>1</sup> con sus resultados aclaran varios asuntos que estaban sin resolver, al confirmar la asociación de la reducción de la TA y la prevención de ICC, a la vez que aclaran sobre "La alta posibilidad de riesgo excesivo de ICC relacionado con CCBs". Sugieren que la interpretación del edema periférico no es una manifestación de insuficiencia cardíaca, sino un efecto secundario de la droga, lo que podría ser una sobreestimación de ICC en casos que usan CCBs. Sus resultados también confirman las conclusiones de Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration (BPLTTC), que informó a ICC fue reducida en 18 % con IECAs en relación a los CCBs. <sup>9</sup>

Kristian Wachtell <sup>10</sup> comentó sobre las diferencias en la definición de la insuficiencia cardíaca como un punto final entre las pruebas y la necesidad de un consenso sobre los criterios diagnósticos de insuficiencia cardíaca. Es completamente posible la asociación más débil entre la reducción de presión sanguínea con CCBs y la reducción de ICC que podía ser el resultado de una asociación sistemática entre los efectos secundarios de los CCB y el desarrollo de ICC. Sin embargo, el tratamiento con IECAs o BRA podría ser la primera elección y una combinación de IECAs,  $\beta$  - bloqueadores, y un diurético, una lógica combinación de antihipertensivos para el tratamiento de la hipertensión moderada a grave, aunque la combinación no ha sido evaluada oficialmente podría ser la terapia más eficaz para la prevención de ICC.

Nuevas tecnologías emergentes para el tratamiento de la hipertensión arterial resistente. Presentación en el Congreso anual de la American College of Cardiology

Los datos obtenidos en dos ensayos clínicos con resultados prometedores acerca del tratamiento de la hipertensión resistente durante el Late-Breaking Clinical Trial session at the 2009 annual meeting of the American College of Cardiology (ACC) realizado en Marzo 29-31, 2009 en Orlando, Florida, sugieren que teniendo en cuenta que la hipertensión resistente se define como la presión sanguínea superior a los objetivos planteados a pesar del uso simultáneo de tres drogas de clases diferentes, incluyendo un diurético. Todos los pacientes estudiados presentaban una PSS  $\geq$  160mmHg (estadio III de hipertensión).

Datos obtenidos a los dos y tres años respectivamente en los estudios clínicos europeos y de los EE.UU, evaluaron la inocuidad y la eficacia clínica del sistema de hipertensión de Rheos <sup>TM</sup> (CVRx; Minneápolis, Minnesota) que fueron presentados por Marcos Rothstein, MD

(facultad de medicina de Washington University, St. Louis, Misuri).<sup>11</sup> el sistema de Rheos™ sistema utilizado para disminuir la TA usando energía de un generador de pulso implantable para activar los baro receptores del seno carotideo. En los dos estudios de viabilidad, el dispositivo de Rheos™ fue implantado quirúrgicamente y activado un mes después. Un total de 38 pacientes se enrolaron en el estudio de viabilidad clínica con el Rheos™ (US. 13 pacientes) (Europa, 25 pacientes) con la terapia del dispositivo CVRx la cual ha completado ya los 2 años de tratamiento. La edad media de estos pacientes era de 53 años, la presión sanguínea media fue de 183/105 mm de Hg, frecuencia cardíaca de 78 latidos por minuto, y por término medio tomaban aproximadamente cinco medicamentos antihipertensivos, incluyendo un diurético. Las reducciones en la PSS y la PSD eran sostenidas al año, a los dos años y mayor aún a los tres años; todas las reducciones de presión sanguínea fueron significativas comparado con la TA basal. La mayoría de los pacientes redujeron su PSS ≤ de 150mm de Hg a los tres años. La frecuencia cardiaca también se redujo significativamente. A los 3 años de tratamiento, los pacientes habían mejorado su índice terapéutico antihipertensivo en 11 %, en mediciones de 24h ambulatorias indicando la preservación de las diferencias circadianas diarias.

Un estudio grupo control/placebo valoró la inocuidad y la eficacia del sistema de Rheos™ al tratar la hipertensión resistente, el estudio Rheos™ Pivotal trial, en marcha, siguiendo las facilidades dadas por la Dirección de Alimentación y Fármacos (FDA.). El primer resultado fue la reducción de la PSS de > 10 mm de Hg a los 6 meses y sostenidos por más de 12 meses. Se enrolaron en la investigación 300 pacientes en 50 diferentes clínicas en los Estados Unidos y Europa se espera su conclusión a finales del 2009. El CVRx está en espera de los resultados finales de este estudio para obtener Pre -aprobación del mercado para la FDA En Europa, el sistema de Rheos™ recibió aprobación de CE Mark en el 2007.<sup>12</sup>

Durante la jornada del ACC, John Bisognano<sup>12</sup> (University of Rochester, Nueva York), informó que la terapia crónica con Rheos™ en pacientes con insuficiencia cardíaca en estadios precoces remodelaba las cámaras auriculares y ventriculares izquierdas mejorando la función sistólica. Estos beneficios se añaden a los conseguidos con la terapia médica agresiva". Un estudio de viabilidad está ahora en marcha para valorar el beneficio potencial de la terapia de Rheos™ en pacientes con insuficiencia cardíaca en estado más avanzado.<sup>13</sup> Otros datos revelan la mejoría de la estructura cardiaca y su función. Previniendo el daño orgánico, indicativo de los efectos beneficiosos de la terapia.

#### Denervación renal

Los datos sobre la segunda intervención para tratar la hipertensión resistente, usando un tratamiento basado en a denervación renal a través de un catéter percutaneo, fue

presentado por el Prof. Henry Krum, <sup>14</sup> MBBS, (Universidad de Monash, Melbourne, Australia), y publicado simultáneamente en The Lancet. Este enfoque del uso de un catéter conectado a un generador de radio frecuencia (Symplicity ®; cathater Ardian, Palo Alto, California). El primer estudio en seres humanos involucró 45 pacientes (promedio de edad 58 años) que en cinco centros en Australia, Polonia, y Alemania. Las cifras basales de TA fueron de 177/101mm de Hg, un filtrado glomerular calculado en 81mL/minuto/1.73m<sup>2</sup>, y una frecuencia cardiaca de 72 latidos por minuto, en pacientes que estaban tomando un promedio de 5 drogas antihipertensivas. <sup>15</sup>

El tratamiento fue aplicado sin complicaciones en 43 pacientes; uno presentó disección de arteria renal durante el paso del catéter y un pseudo aneurisma en el sitio de acceso femoral en un paciente que fue tratado con éxito. No se observaron complicaciones reno vascular en seis meses de seguimiento. Después del procedimiento la presión sanguínea tomada en consulta se redujo en 14/10mm Hg al mes, luego 21/10mm Hg a los tres meses, y se mantuvo una reducción de 22/11, 24/11, y 27/17 mm Hg a los 6, 9, y 12 meses, respectivamente. En el seguimiento el cálculo de filtración glomerular y la frecuencia cardiaca que se mantenían sin cambios. En 10 pacientes con un decrecimiento de 22/12mm de Hg en la presión sanguínea durante seis meses la secreción de noradrenalina renal fue reducida por 47 %, demostrando un título cuantioso de denervación renal.

En la revista The Lancet, Michael Doumas, et al, <sup>16</sup> describieron sus resultados de un estudio de futuro que abre nuevos caminos en el tratamiento de la hipertensión resistente. Señalan que los pacientes en el estudio fueron inscritos sin ninguna preparación previa, así que su hipertensión aparentemente resistente podía haber sido atribuible a la hipertensión de bata blanca, una pseudo resistencia, a la mala adhesión al tratamiento, hipertensión secundaria, combinaciones inapropiadas de drogas, o dosis inadecuadas. Un estudio controlado con criterios de exclusión apropiados es necesario

#### Investigaciones acerca de la vacuna contra la angiotensina II

El desarrollo de un candidato de vacuna para la hipertensión arterial que pareció prometedor en los primeros ensayos clínicos ha sido suspendido luego de un estudio de fase II en el que la vacuna dejó de producir una caída de las cifras tensionales. La compañía que desarrollaba la vacuna biotecnológica de Cytos (Schlieren [Zurich], Suiza), anunció el 17 de marzo que esperaba los resultados de otro estudio, con terminación a fines del 2009, antes de determinar si proseguir con una fase II-B que estaba en preparativos. <sup>17</sup>

La vacuna, conocida com CYT006 - AngQb, contra la angiotensina II. Es un compuesto conjugado de angiotensina II covalente, vinculado con partículas virales derivadas de bacteriófago RNA Q $\beta$ , de un virus recombinante que es administrado por inyección

subcutánea. El CYT006 - AngQb fue la primera vacuna humana en producir disminución de la presión sanguínea, se produjeron las reducciones consistentes de presión sanguínea en modelos preclínicos. En fase I, era segura y bien tolerada, y todos los participantes mostraron una respuesta de anticuerpo específico a la angiotensina II.<sup>18</sup> En la fase II-B, 72 pacientes con hipertensión de ligera a moderada le fueron administrados 300µg de CYT006 - AngQb. El estudio descubrió que la vacuna era segura, bien tolerada y eficaz para bajar la presión sanguínea ambulatoria, y redujo la hipertensión matutina comparada con placebo.

19-21

El segundo estudio de fase II fue diseñado para evaluar la inocuidad, la tolerabilidad, y la eficacia de una formulación modificada y régimen de tratamiento. Este estudio a doble ciego controlado constó de 69 pacientes con hipertensión ligera a moderada, 46 de recibieron un total de cinco inyecciones subcutáneas de 300µg CYT006 - AngQb con Alhydrogel<sup>®</sup>, controlándose al inicio y a las semanas 2, 4, 6, y 10. La vacuna demostró ser segura y eficaz. Sin embargo, cuando el nuevo régimen de tratamiento produjo un notable aumento de los anticuerpos, superior que el régimen anterior, la vacuna fallo en reducir la TA, ambulatoria a la semana 14. En el análisis de estos datos para poder comprender las razones de este resultado. Se ha postulado que el nuevo régimen puede producir títulos más altos pero de baja afinidad.<sup>22</sup> también podría ser posible que el primer resultado de estudio de 2a fase fuese un falso/positivo. Los resultados del tercer estudio de II de fase, que estará disponible a finales de año, son esperados para suministrar la claridad necesaria al estudio.

La mayoría de los intentos previos de producir vacunas contra el eje renina-angiotensina han fallados.<sup>23</sup> No obstante, hay dos otras vacunas preparadas recientemente que prometen resultados óptimos, una de las cuales ha avanzado en los últimos ensayos clínicos. Las vacuna terapéutica contra la Angiotensina (ATV) es un conjugado de 12 amino-ácidos análogos a la angiotensina combinados con una nueva propiedad coadyuvante, CoVaccine HT<sup>™</sup>. El ATV se está desarrollado por BTG (Londres, U.K.), que adquirieron la vacuna de Protherics en diciembre del 2008.<sup>24</sup>

Otro de las partículas virales que han sido desarrolladas y estudiado pre clínicamente por investigadores en China, es la Vacuna ATR12181, que apunta el receptor de I-A de tipo angiotensina II tipo I-A, la cual ha demostrado reducir la presión arterial en ratas hipertensas, [sin señales de la enfermedad autoinmune. Sin embargo, ningún dato ha sido reportado en seres humanos.<sup>25, 26</sup>

Un candidato. Polypill. Tres drogas antihipertensivas combinadas con estatinas y aspirina

Desde que Wald y Law <sup>27</sup> describieron el concepto del "Polypill" en 2003, varios grupos han estado trabajando para producir una tableta o píldora que combine tres drogas diferentes en una sola pastilla (económico) y para ser tomados una diaria para la prevención primaria o secundaria de la enfermedad cardíaca. En cada caso, el polypill debe ser evaluado para determinar si los efectos de cada componente en la formulación son similares a los efectos de cada uno por separado. En la reunión anual del ACC realizada en marzo 29-31 del 2009 en Orlando, Florida, se presentó es estudio Indio, Polycap Study (TIPS). <sup>28</sup> Cuyos resultados divulgados simultáneamente en The Lancet. <sup>29</sup> mostraron que la tolerabilidad del Polycap era similar a otros tratamientos, no obstante la cantidad creciente de componentes activos en una pastilla.

El Polycap <sup>TM</sup> (Quintapill®, Cadila Pharmaceuticals, Ahmedabad, India) contiene bajas dosis de cinco drogas genéricas:  $\beta$  -bloqueadores (atenolol 50mg), un diurético (hidroclorotiazida 12.5mg), un IECA (ramipril 5mg), una estatina (simvastatin 20mg), y aspirina (100mg). <sup>30</sup> Un estudio a doble ciego fase II fue llevado en 50 centros en la India, enrolando 2053 pacientes sin enfermedad cardiovascular, con una edad entre 45 a 80 años, y con un factor de riesgo, quienes fueron controlados y asignados a Polycap<sup>TM</sup> (n = 412) o uno de ocho a otros grupos, cada uno con 200 personas, con aspirina sola, simvastatina sola, hidroclorotiazida sola, combinación de tres drogas solas, combinación de tres drogas, o tres drogas más aspirina. Muchos casos fueron asignados a 12 semanas de tratamiento. El primer resultado fue el efecto de las estatinas en las lipoproteínas de baja densidad, la tensión arterial, la frecuencia cardíaca, por los efectos del atenolol, la excreción urinaria de 11-dehidrotromboxane B2 por la acción antiplaquetaria de la aspirina, y la seguridad de la suspensión de las drogas.

Comparado con grupos que no recibían terapias anti hipertensivas, Polycap <sup>TM</sup> se redujo la PSS en 7.4mm de Hg y la PSD en 5.6mm de Hg, que era similar a cuando se usaban tres drogas, con o sin aspirina. Las reducciones en la presión sanguínea aumentaron con el número de drogas usadas (2.2 / 1.3mm de Hg con 1 droga, 4.7 / 3.6mm de Hg, con dos drogas, y 6.3/4.5mm de Hg con tres drogas). Las reducciones en la frecuencia cardiaca con Polycap <sup>TM</sup> y otros grupos que usaban atenolol eran similares (7.0 latidos por minuto), y ambos eran significativamente mayor que los grupos sin atenolol (P<.0001). Las reducciones en 11 - dehidrotromboxane de B2 eran similares con Polycap <sup>TM</sup> comparado con la tres drogas por separado más aspirina, y aspirina solamente, comparado con grupos sin aspirina. Las lipoproteínas de baja densidad del colesterol se redujeron a 0.70 mmol/L (27 miligramos/dL), menos que con simvastatin solamente (0.83 mmol/L [31 miligramos / dL], P =.04); ambas reducciones eran mayores que en los grupos sin simvastatin (P<.0001 ).

Las reducciones en triglicéridos y colesterol total eran también ligeramente más bajas con las 3 drogas antihipertensivas y aspirina comparado con simvastatin solamente. Los investigadores no han determinado aún la razón para estas discrepancias.

### **Desarrollos del futuro**

En una publicación del Dr.Christopher P. Cañón,<sup>31</sup> Doctor en Medicina (Harvard University, Boston, Massachusetts) en el The Lancet, dijo que aunque los TIPS no dan todas las respuestas, el estudio toma un primer paso adelante y crucial, aumentando las esperanzas que junto a otros esfuerzos mundiales de mejorar dieta y hacer ejercicio, el Polypill™ pudiera reducir la carga de la enfermedad cardiovascular considerablemente en el mundo entero." Pidió una fase III de prueba para valorar la viabilidad verdadera de esta estrategia" y documentar la reducción en la mortalidad, del IMA, y la ECV, con el enfoque de Polypill™ comparado con la práctica actual.

Otros polypills están actualmente en desarrollo, incluyendo la pastilla de corazón roja, que contiene dos drogas de antihipertensivas (un IECA, lisinopril; y un diurético, hidroclorotiazida) más aspirina y simvastatina, y está siendo evaluado en pacientes con riesgo de enfermedad cardiovascular (Program to Improve Life and Longevity (PILL) pilot study and in the Improving Adherence using Combination Therapy (IMPACT) trial). Uno polypill de 3 drogas para la prevención secundaria en pacientes que han tenido un IMA han sido desarrolladas por el centro nacional para investigación cardiovascular en Madrid, España, en colaboración con Ferrer Internacional (Barcelona, España). Este polypill contiene aspirina, una estatina, y un IECA, y está programado para ponerse disponible en 2010.<sup>32-34</sup>

### **REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

- 1.Verdecchia P,Angeli F,Cavallini C.Blood pressure reduction and renin-angiotensin system inhibition for prevention of congestive heart failure: a meta-analysis. Eur Heart J.2009;30:679-688.
- 2.Feldman RD,Zou GY,Vandervoort MK,Wong CJ,Nelson SA,Feagan BG.A simplified approach to the treatment of uncomplicated hypertension:a cluster randomized, controlled trial.Hypertension 2009;53:646-653.
- 3.Feldman RD, Zou G, Feagan BG.The Simplified treatment Intervention to Control Hypertension (STITCH) trial: A cluster randomized controlled trial of a step-care algorithm using initial fixed dose combination therapy for the management of hypertension. Presented

at Scientific Sessions 2007 of the American Heart Association meeting; November 4-7, 2007; Orlando, Florida.

4.Khan NA,Hemmelgarn B,Padwal R.Canadian Hypertension Education Program..Can J Cardiol 2007;23:539-550.

5.Chobanian AV,Bakris GL,Black HR.Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure.Hypertension 2003;42:1206-1252.

6.Khan NA,Hemmelgarn B,Herman RJ.The 2008 Canadian Hypertension Education Program recommendations for the management of hypertension: part 2 - therapy.Can J Cardiol 2008;24:465-475.

7.Egan BM.Fixed-dose combinations and hypertension control in community-based practices:application of the "keep-it-simple" principle.Hypertension 2009;53:598-599.

8.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: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). JAMA. 2002; 288:2981-2997.

9.Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomised trials. Lancet 2003;362:1527-1535.

10.Wachtell K.Prevention of congestive heart failure in high risk patients.Eur Heart J 2009;30:638-639.

11.Rothstein M, de Leeuw P, Elletson M. The DEBuT and Rheos Feasibility Investigators, Chronic treatment of resistant hypertension with an implantable device: interim two year results of two studies of the Rheos® hypertension system. Orlando: Presented at the American College of Cardiology 58th Annual Scientific Session. 2009

12.Bisognano JD,de\_Leeuw PW,Bach DS.Improved cardiac structure and diastolic flow velocities in early-stage heart failure with chronic treatment using an implantable device:Results From European and United States trials of the Rheos System.J Am Coll Cardiol 2009;53:1051-168.

13. Baroreflex Hypertension Therapy system. Press release, October 31, 2007. Available at: <http://www.cvr.com/pdf/contentmgmt/cemarkpdffinal103107.pdf> Accessed May 27, 2009.

14.Krum H, Schlaich M, Sobotka P, et al. Catheter-based renal denervation reduces blood pressure in patients with resistant hypertension. Orlando: Presented at the American College of Cardiology 58th Annual Scientific Session; 2009

15. Krum H, Schlaich M, Whitbourn R. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: a multicentre safety and proof-of-principle cohort study. *Lancet* 2009;373:1275-1281.
16. Doumas M, Douma S. Interventional management of resistant hypertension. *Lancet* 2009;373:1228-1230.
17. Cytos Biotechnology announces alignment of resources following setback in the development of its hypertension vaccine CYT006-AngQb. *Cytos Biotechnology* 2009;12(9):1. Disponible en: [http://www.cytos.com/userfiles/file/Cytos\\_Press\\_E\\_090317.pdf](http://www.cytos.com/userfiles/file/Cytos_Press_E_090317.pdf)
18. Ambühl PM, Tissot AC, Fulurija A. A vaccine for hypertension based on virus-like particles: preclinical efficacy and phase I safety and immunogenicity. *J Hypertens* 2007;25:63-72.
19. Tissot AC, Nussberger J, Maurer P. CYT006-AngQb, a vaccine against hypertension targeting angiotensin II, reduces early-morning and day-time blood pressure. *Circulation* 2007;116:II-556.
20. Tissot AC, Maurer P, Nussberger J. Effect of immunisation against angiotensin II with CYT006-AngQb on ambulatory blood pressure: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase IIa study. *Lancet* 2008;371:821-827.
21. Cytos Biotechnology. CYT006-AngQb Phase IIa results. Conference call 2009;27(4):1. Disponible en: [http://www.cytos.com/userfiles/file/090317\\_Telco\\_09.pdf](http://www.cytos.com/userfiles/file/090317_Telco_09.pdf)
22. Pandey R, Wu YQ, Fang H, Su LJ. Vaccine for hypertension: modulating the renin-angiotensin system. *Int J Cardiol* 2009; 29(4):3.
23. Angiotensin Therapeutic Vaccine. *Int J Cardiol* 2009;29:2. Disponible en: <http://www.btgplc.com/BTGPipeline/279/AngiotensinTherapeutic.html>
24. Protherics. Press release 2008; 24(6):4. Disponible en: [http://www.btgplc.com/Documents/News/2008\\_06\\_24\\_ATV.pdf](http://www.btgplc.com/Documents/News/2008_06_24_ATV.pdf) Accessed May 27, 2009.
25. Zhu F, Liao Y-H, Liudong L. Observation of long-term efficacy and safety of an ATR12181 vaccine against hypertension in SHR. *Circulation* 2006;114:II-575.
26. Zhu F, Liao Y-H, Liudong L. Target organ protection from a novel angiotensin II receptor (AT1) vaccine ATR12181 in spontaneously hypertensive rats. *Cell Mol Immunol* 2006;3:107-114.
27. Wald NJ, Law MR. A strategy to reduce cardiovascular disease by more than 80%. *BMJ* 2003;326:1419-1424.
28. Yusuf S, Pais P. Impact of combinations of three blood pressure lowering drugs, a statin and aspirin on cardiovascular risk factors in 2000 individuals without cardiovascular disease.

Orlando: Presented at the American College of Cardiology 58th Annual Scientific Session; 2009

29.The Indian Polycap Study (TIPS). Effects of a polypill (Polycap) on risk factors in middle-aged individuals without cardiovascular disease (TIPS):a phase II, double-blind, randomised trial. Lancet 2009;373:1341-1351.

30.Xavier D,Pais P,Sigamani A.The need to test the theories behind the Polypill: rationale behind the Indian Polycap Study.Nat Clin Pract Cardiovasc Med 2009;6:96-97.

31.Cannon CP.Can the polypill save the world from heart disease?. Lancet 2009;373:1313-1314.

32.University of Auckland. PILL Pilot: Programme to Improve Life and Longevity. [serie en Internet.] 2009 [citado 27 de mayo 2009.]. Disponible en:<http://www.ctru.auckland.ac.nz/images/ctru/pdf/cardiovascular/pill.pdf>

33.University of Auckland. IMPACT. Disponible en: <http://www.ctru.auckland.ac.nz/images/ctru/pdf/cardiovascular/impact.pdf>

34.Sanz G,Fuster V.Fixed-dose combination therapy and secondary cardiovascular prevention:rationale, selection of drugs and target population.Nat Clin Pract Cardiovasc Med 2009;6:101-110.

Recibido: 1 de octubre de 2009

Aprobado: 22 de diciembre de 2009

*Dr. Roberto Reyes Oliva.* Especialista de I Grado en Medicina Interna. Profesor Instructor. Hospital Provincial Docente Amalia Simoni. Camagüey, Cuba.