

# VALSARTAN IN A JAPANESE POPULATION WITH HYPERTENSION AND ANOTHER CARDIOVASCULAR DISEASE (JIKEI HEART STUDY): A RANDOMISED, OPEN LABEL, BLINDED ENDPOINT MORBIDITY-MORTALITY STUDY.1

Dr. José Manuel Sosa\*

Se trata de un estudio de diseño PROBE (Prospectivo aleatorizado, abierto con evaluación ciega de puntos finales). Entre Enero del 2002 y Diciembre del 2004 se enrolaron 3081 pacientes japoneses (edad media 65 años, un tercio fueron mujeres) con hipertensión y enfermedad arterial coronaria y /o falla cardiaca; los pacientes fueron randomizados a terapia convencional o a terapia convencional mas valsartan. La meta del estudio fue a reducir la Presión arterial a 130/80 mm de Hg. La hipótesis a demostrar fue que la adición de valsartan mejoraría la morbilidad y mortalidad cardiovascular al ser añadido a la terapia convencional en pacientes con HTA y enfermedad cardiovascular.

El punto primario final combinado de morbilidad y mortalidad cardiovascular incluyó: Hospitalización por accidente cerebro vascular: stroke o ataque isquémico transitorio (TIA), infarto agudo de miocardio (IMA), hospitalización por insuficiencia cardiaca (ICC), hospitalización por angina de pecho, aneurisma disecante de aorta, duplicación de creatinina sérica o transición a diálisis. Los puntos finales secundarios fueron cada componente del punto final primario por separado y la mortalidad total.

Se randomizaron 3081 pacientes, 1541 recibieron valsartan y 1540 no recibieron bloqueadores de receptores de angiotensina (BRA). Al inicio del estudio 75% de los pacientes recibían calcioantagonistas, más de 40% recibían inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, aproximadamente 20% recibían beta bloqueadores y 7% recibían diuréticos. La dosis recomendada de valsartan fue de 40 a 160 mg/día y el promedio final fue de 76mg/día. El estudio fue detenido luego de tres años de seguimiento (Enero del 2006) por encontrarse un beneficio indudable en el brazo de pacientes que recibió valsartan en quienes se observó un 39 % de reducción del punto final primario

atribuible principalmente a menor incidencia de stroke, TIA, angina e ICC. No hubo beneficio en lo referente a mortalidad , incluyendo mortalidad cardiovascular ni reducción en IMA.

Durante el estudio la presión arterial (PA) alcanzo cifras similares en ambos grupos: 131/77mm de Hg. en el brazo de valsartan y 132/78mmde Hg en el grupo control. Como posterior evidencia de la paridad en la reducción de cifras de PA, 75% de los pacientes en el brazo de valsartan y 70% en el brazo comparador alcanzaron la meta de PA menor a 130/80 mm de Hg; al final del estudio solo 4% de los pacientes en cada grupo mantuvieron presiones por encima de 140/90 mm de Hg.

Los autores del estudio concluyen que la adición de valsartan a la terapia convencional previene más eventos cardiovasculares y que este beneficio no puede ser enteramente explicado por una diferencia en el control de la PA.

En el mismo ejemplar de la revista Lancet que publica este estudio se encuentra un editorial de los Dres. Jan Staessen y Tom Richart (Universidad de Leuven Bélgica)<sup>2</sup> quienes analizan el estudio y realizan las siguientes observaciones:

1. Existen debilidades en el diseño, incluyendo el compromiso de los investigadores en hacer un estudio factible y señalan que el tamaño de la muestra y la incidencia de los eventos clinicos importantes fueron más bajos que en otros estudios y la adición de no BRA terapia en el brazo comparador no es comparable con la adición de valsartan hasta el segundo año de seguimiento. Además del diseño del estudio PROBE no protege contra posibles sesgos en reportar eventos o admitir pacientes al hospital.

2. La patología cerebrovascular y las admisiones nuevas por angina de pecho e ICC fueron los principales indicadores del beneficio en el punto final primario del estudio JIKEI. Los autores hallan difícil

---

(\*): Médico Asistente Hospital Alberto Sabogal

comprender como en un estudio abierto en el cual los investigadores son conscientes del tratamiento administrado la hospitalización puede ser parte de la medida de puntos primarios. Asimismo refieren que si bien no hubo diferencias significativas en las presiones arteriales finales entre los dos brazos de tratamiento si existieron diferencias tempranas en las presiones sistólicas y diastólicas particularmente a los seis y doce meses: ambas fueron mas bajas en el brazo de valsartan y como se ha observado en estudios anteriores ( Systolic Hipertensión in Europe trial y el Valsartan Antihypertensive Long term Use Evaluation) se demostró que una rápida disminución de la presión arterial se traslada en un beneficio temprano y que la disminución de la diferencia de cifras entre los brazos de tratamiento no elimina el beneficio inicial .Staessen y Richart señalan que pequeñas diferencias en las cifras tensionales explican la mayoría de los éxitos en terapia cardiovascular.

3. No consideran que valsartan o algún otro BRA puedan conferir beneficios más allá de la disminución de la PA, en cambio consideran que el tratamiento antihipertensivo es seguro y previene complicaciones cardiovasculares. Agresivo en este caso significa la optimización de la terapia combinada en la cual cada

droga es prescrita a su dosis mas baja para alcanzar las metas y mejorar la tolerancia.

La incidencia de enfermedades cardiovasculares se está incrementandoglobalmente y se ha constituido en la primera causa de mortalidad en países desarrollados y ocupa los primeros puestos en países en vías de desarrollo como el nuestro, por lo cual debemos poner énfasis en el control de enfermedades como la HTA, la cual puede ser fácilmente detectable pero lamentablemente el diagnóstico se realiza tardíamente en la mayoría de los casos.

La búsqueda de la terapia antihipertensiva óptima incluye a los BRA que han demostrado beneficios clínicos en pacientes de riesgo de enfermedad cardiovascular. Sin embargo no hay evidencia de estos beneficios en grandes muestras de población latino americana , el estudio JIKEI realizado en japoneses es interesante para nosotros ya que el riesgo cardio metabólico en latino americanos se parece más al de los japoneses que al de los anglosajones.

1. Mochizuki S, Dahlöf B, Shimizu M et al. Valsartan in a Japanese population with hypertension and other cardiovascular disease (Jikei Heart Study): a randomized, open-label, blinded end point morbidity-mortality study. *Lancet* 2007; 369:1431-1439.
2. Staessen JA, Richart T. Sum and Substance in the Jikei Heart Study. *Lancet* 2007; 369:1407-1408.