

E

Efectividad de Zofenopril sobre el componente pulsátil de la presión arterial en una cohorte de pacientes venezolanos procedentes de la práctica médica diaria

José Gregorio Chacón* para el Grupo de Registro Clínico Post-autorización de Zofenopril en Venezuela.

*Médico Especialista en Medicina Interna y Reumatología. Centro Clínico Profesional Caracas. Piso 2, consultorio 203, Caracas – Venezuela.

Correspondencia: Dr. José Chacón. Teléfono: 0212-360-24-95. Fax: 0212-363-85-96. E-mail: josechacon24@gmail.com

Las planillas originales del registro, completadas por los médicos participantes, reposan en los archivos de Asesoría Médica de la Unidad de Negocio LIBI SIGMA adscrita a la División Farma de Laboratorios Leti, S.A.V., Zona Industrial del Este, avenida 2, parcela 3, manzana J, Edificio Leti, segundo piso, Guarenas, estado Miranda, apartado 1722, Caracas – Venezuela, y están disponibles para fines de auditoría y validación de la data aquí presentada.

El producto farmacéutico utilizado en esta investigación (Zofenopril, Bifril®) fue proporcionado por Laboratorios Leti, S.A.V., bajo licencia de The Menarini Goup.

Recibido: 20 /01/ 2010

Aceptado:24/02/2010

11

Resumen

El Registro Post-autorización de Zofenopril evaluó el desempeño de este producto en la práctica diaria. Este reporte muestra el efecto sobre el componente pulsátil de la presión arterial en pacientes con hipertensión sistólica aislada y su variación por factores demográficos. Fue un estudio antes-después, abierto, multicentro y naturalístico pragmático, durante 8 semanas, analizado mediante un modelo general lineal para mediciones repetidas. La diferencia final entre el descenso sistólico y diastólico fue de 26 mm de Hg [IC95% 19-33, $p=0,0001$]. La presión del pulso y la pulsatilidad braquial mostraron descensos significativos (76 ± 14 , 64 ± 17 , 58 ± 13 y 51 ± 21 mm de Hg, $p=0,0001$ y $0,95 \pm 0,20$, $0,83 \pm 0,25$, $0,77 \pm 0,20$ y $0,67 \pm 0,31$, $p=0,0001$, respectivamente). No hubo asociación significativa entre variables demográficas y efecto farmacológico. Zofenopril normalizó el componente pulsátil de la presión arterial mediante un efecto independiente de las características demográficas evaluadas.

Palabras claves: hipertensión arterial sistólica, presión del pulso, índice de pulsatilidad, Zofenopril.

Abstract

The Zofenopril Post-Authorization Record was carried out to evaluate drug's performance in a real-world set. Therapeutic effect on blood pressure pulsatile component in isolated systolic hypertension patients and its impact by demographic factors is shown in this report. A before-after, observational, open, multicenter and naturalistic pragmatic study was carried out during 8 weeks and data was analyzed by a General Linear Model to Repeated Measures. Final difference among systolic and diastolic decrease was 26 mm Hg [CI95% 19-33, $p=0,0001$]. Pulse pressure and brachial artery pulsatility index shown significant decrease from baseline (76 ± 14 , 64 ± 17 , 58 ± 13 and 51 ± 21 mm Hg, $p=0,0001$ y $0,95 \pm 0,20$, $0,83 \pm 0,25$, $0,77 \pm 0,20$ and $0,67 \pm 0,31$, $p=0,0001$, respectively). No association was found between demographic factors and zofenopril pharmacologic effect. Pulsatile component of blood pressure was normalized by zofenopril with a demographic factors independent effect.

Key words: systolic hypertension, pulse pressure, pulsatility index, zofenopril.

El incremento en las cifras de presión del pulso (PP)¹, es reconocido como un importante factor de riesgo cardiovascular y un hallazgo observado con relativa frecuencia en el ejercicio clínico diario, particularmente entre pacientes de mediana y avanzada edad. El aumento, tanto en la rigidez arterial como en la amplitud de la onda de reflexión consecuente, elementos comunes y relacionados con la edad madura, explican este fenómeno^{2,3,4}. Existe evidencia de que el componente pulsátil de la presión arterial (PA) es un factor predictivo independiente de riesgo cardiovascular coronario cuando se lo compara con la presión arterial media⁵⁻⁹, el Framingham Heart Study demostró que la PP es un predictor de enfermedad cardíaca coronaria superior a la PAS y la PAD¹⁰. El mismo estudio, ha documentado el riesgo que representa el incremento de la PAS sobre el desarrollo de eventos cerebro-vasculares más que sobre episodios isquémicos coronarios¹¹. Asimismo, ha sido demostrado que el incremento en la PP es mejor factor de predicción para eventos cardios y cerebro-vasculares que la hipertensión arterial sistólica en pacientes de edad avanzada^{12,13}. La PAS se eleva con la edad, mientras que la PAD lo hace hasta la sexta década para luego decaer progresivamente^{14,15}. Este fenómeno explica el hecho de que la hipertensión arterial sistólica aislada tiene una prevalencia del 65% en individuos mayores de 60 años varones y mujeres¹⁶. Por otro lado, es importante considerar que una disminución de la PAD por debajo de 70 mm de Hg es también perjudicial, dado que un descenso extremo puede comprometer tanto el flujo cerebral como el coronario¹⁷⁻²⁰. Por el contrario, la disminución de la PAS en pacientes de edad media y avanzada origina una reducción significativa del riesgo de eventos globales²¹. Al menos, desde un punto de vista teórico, parece deseable disminuir la PAS en pacientes con hipertensión arterial sistólica aislada sin afectar significativamente la PAD, con el objeto de evitar una mayor amplitud de la presión del pulso y por lo tanto del índice de pulsatilidad de la arteria braquial. En el presente análisis se evaluó el efecto del tratamiento con zofenopril, un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina I, con actividad tisular preferencial, sobre la PP y su expresión normalizada, conocida como índice de pulsatilidad de la arteria braquial (IPAB) o presión del pulso relativa (PPR), en una cohorte de pacientes incluidos en la base de datos del Registro Post-autorización de Zofenopril en Venezuela, asimismo se determinó el efecto independiente de un conjunto de factores demográficos sobre los indicadores de efectividad.

El Registro Post-autorización de Zofenopril en Venezuela es el conjunto de datos derivados de la experiencia clínica estandarizada con el producto, en la práctica diaria del médico especialista venezolano.

El Registro tiene un diseño abierto, prospectivo y multicentro, con enfoque naturalístico de tipo pragmático y diseño "antes-después".

Los pacientes fueron incluidos si cumplían con los siguientes criterios: 1.- Diagnóstico nuevo de hipertensión arterial (HTA) según el Séptimo Informe del Comité Nacional Conjunto en Prevención, Detección, Evaluación y Tratamiento de la Hipertensión Arterial (JNC7)²². 2.- Diagnóstico conocido de HTA según JNC7, sin tratamiento por lo menos una semana antes de la inclusión en el registro.

El período de seguimiento fue de ocho (8) semanas, con cuatro (4) evaluaciones, realizadas al ingreso (estado basal) y a las semanas 1, 4 y 8 del tratamiento con Zofenopril.

Durante la primera evaluación se registraron las siguientes variables demográficas: edad, género, índice de masa corporal (IMC), glicemia, urea, creatinina, perfil lipídico, electrolitos séricos y procedencia geográfica. El hábito tabáquico, el nivel de actividad física y el consumo de alcohol fueron catalogados utilizando escalas ordinales de clasificación.

La administración de Zofenopril se llevó a cabo respetando las indicaciones, posología, modo de uso, advertencias, precauciones y demás elementos publicados en la Ficha Técnica del producto, oficialmente aprobada por el Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel".

El valor correspondiente a la presión arterial en cada visita de control se registró como el promedio de tres determinaciones realizadas en el miembro superior no dominante y con el paciente sentado, usando un esfigmomanómetro de mercurio. En cada evaluación, el médico participante pudo ajustar la dosis de zofenopril, según su juicio clínico, siguiendo el rango posológico oficialmente aprobado (15 a 60 mg/día) y se permitió el uso de tratamiento farmacológico concomitante, en caso de que el médico evaluador lo considerase necesario. Al final del período de observación se evaluó la percepción de efectividad y tolerabilidad por parte del médico y del paciente participante.

Para fines de este análisis solo se incorporaron pacientes extraídos de la base de datos general que cumplían con criterios para hipertensión arterial sistólica aislada según la European Society of Hypertension – European Society of Cardiology del año 2003²³ (PAS \geq 140 mm de Hg y PAD < 90 mm de Hg). La PP fue obtenida como la diferencia entre la PAS y la PAD y el índice de pulsatilidad de la arteria braquial se calculó como el cociente entre la PP y la PAD²⁴.

Los datos fueron analizados usando un modelo de intención a tratamiento (ITT) mediante el método Last Observation Carry Forward (LOCF), para lo cual los pacientes debían cumplir al menos la evaluación del día 7 (segunda evaluación). El análisis de los datos fue llevado a cabo utilizando los software Statistical Package for the Social Science (SPSS; SPSS Inc., Chicago Ill), versión 9.0 y el Programa para Análisis Epidemiológico de Datos Tabulados (EPIDAT, versión 3.1, Organización Panamericana de la Salud), considerado un nivel de significancia estadística menor de 0.05. Las comparaciones bivariadas fueron llevadas a cabo mediante análisis de varianza de una vía y t de Student para datos pareados. Se diseñó un Modelo General Lineal para Mediciones Repetidas, el cual permitió evaluar la evolución de cifras promedio de los componentes de la presión arterial, la evolución de las cifras promedio de la presión del pulso y el índice de pulsatilidad de la arteria braquial y determinar el efecto de las características demográficas sobre estas dos últimas variables, consideradas como indicadores de efectividad del tratamiento con zofenopril en este análisis.

Características de los pacientes

De 781 pacientes, evaluados por 195 médicos especialistas e incluidos en el Registro, 43 reunieron criterios para hipertensión arterial sistólica aislada; esto es una prevalencia del 6,4% para el total de casos válidos. La edad promedio de los pacientes fue $60,6 \pm 13,3$ años y el 58% fueron del género femenino. Los valores de glicemia, creatinina y BUN fueron los siguientes, $122,6 \pm 34,6$ mg/dl, $0,98 \pm 0,28$ mg/dl y $29,3 \pm 9,7$ mg/dl. Las cifras de colesterol total y fracciones HDL y LDL fueron $193,9 \pm 53,3$ mg/dl, $44,9 \pm 14,8$ mg/dl y $114,1 \pm 37,6$ mg/dl. El 81,4% de los casos declaró no padecer de diabetes mellitus y negó hábito tabáquico, asimismo el 90,7% manifestó actividad física escasa/ocasional y el 69,8% negó hábito alcohólico; finalmente, solo un 30% de la muestra fue tratada con al menos una segunda droga antihipertensiva y la dosis promedio de Zofenopril utilizada por los médicos participantes fue de 30 mg diarios. Todos estos datos se muestran en la Tabla 1.

Efecto de Zofenopril sobre los componentes de la presión arterial evaluados, en pacientes con hipertensión arterial sistólica aislada.

Las cifras de presión arterial promedio, en la evaluación de ingreso fueron, 157 ± 13 y 81 ± 5 mm de Hg, para la PAS y la PAD respectivamente, asimismo, las cifras de PP e IPAB promedios fueron 76 ± 14 y $0,95 \pm 0,20$ mm de Hg, respectivamente. El descenso promedio de los componentes de presión arterial evaluados en este análisis, controlando el efecto de la co-medicación, fue estadísticamente significativo (Tabla 2 y Figura 1). Las cifras de la PP y del IPAB mostraron caídas estadísticamente significativas a lo largo del período de observación; 76 ± 14 , 64 ± 17 , 58 ± 13 y 51 ± 21 , $p=0,0001$ y $0,95 \pm 0,20$, $0,83 \pm 0,25$, $0,77 \pm 0,20$ y $0,67 \pm 0,31$, $p=0,0001$, respectivamente.

Por otro lado, el descenso en las cifras de PAS fue significativamente más acentuado con respecto a la PAD, lo que condujo a una reducción muy eficiente en las cifras del

componente pulsátil expresadas como presión del pulso y su valor normalizado. El descenso promedio de la presión arterial sistólica al final del período de estudio con respecto al valor basal fue de 30 ± 22 mm de Hg y para la presión arterial diastólica fue de 4 ± 6 mm de Hg (diferencia media 26 mm de Hg, IC95% 19 - 33, $p=0,0001$).

La Figura 2 muestra la caída promedio tanto de la PAS como de PAD en cada momento de evaluación con respecto al valor basal. La caída de la presión arterial sistólica mostró una tendencia constante durante las ocho semanas de evaluación hasta alcanzar una reducción del 19% al final del período de seguimiento, en tanto que la PAD mostró una reducción promedio más moderada (6%), apreciándose un valor constante en los dos últimos momentos de evaluación.

Impacto de las variables demográficas sobre el efecto de zofenopril en el componente pulsátil de la presión arterial expresado como presión del pulso e índice de pulsatilidad de la arteria braquial.

El Modelo General Lineal para Mediciones Repetidas se diseñó considerando como variables dependientes la evolución de la PP y el IPAB, controlando el efecto de la co-medicación, la cual fue considerada como variable de confusión en el modelo de regresión.

Los factores en el modelo estuvieron representados por el conjunto de variables demográficas registradas en esta investigación. Este análisis permitió determinar el efecto independiente de los factores sobre la caída tanto de la PP como del IPAB en la muestra de pacientes evaluados. No se observó asociación estadísticamente significativa entre las variables demográficas con el efecto que zofenopril produce sobre la caída de la PP y el IPAB (Tabla 3), por lo que la efectividad de este fármaco sobre los indicadores clínicos considerados, es independiente de las características clínicas de los pacientes y por lo tanto no es influenciado por las mismas.

GRUPO VENEZOLANO PARA EL REGISTRO CLÍNICO POST-AUTORIZACIÓN DE ZOFENOPRIL

ACEVEDO DORIZADA	FIGUERA YEMINA	PARRA RAFAEL
ACOSTA MANUEL	FLORES LURLINYS	PAZ DAMARIS
ACOSTA SHIELES	FRANCO ANA	PINO MANUEL
AGÜERO ALBERTO	GAITIA ATILA	PINTO RAFAEL
AGUILAR RAMON	GALLARDO VIOLETA	PLAZA CIBELES
AIZPÚRUA JOSÉ	GARAY CLAUDIO	PORTILLO NELSON
ALCEGA SOFIA	GARCÍA ALIDA	PRIETO NOLIS
VALERO KATYUSKA	GENI OSCAR	PULGAR MARCOS
ALINEST AQUINO	GIL JESÚS	QUIÑONES JORGE
ALVARADO ANA	GIMENEZ DE FREITEZ MIREYA	RAMÍREZ JIMENEZ ELOY
ALVAREZ EDINOVSKY	GONZÁLEZ ARGENIS	RAMOS OLGA
ALVAREZ LUIS MANUEL	GONZÁLEZ BLADIMIR	REYES JOSÉ MARIA
ALVAREZ MIGUEL	GONZÁLEZ CLARA	REYES MAGALY
ALVAREZ NELSON	GONZÁLEZ HECTOR	RICHIUSA ROBERTO
ANDRADE FRANCISCO	GONZÁLEZ KARINA	RINCON RICARDO
ANES MATILDES	GONZÁLEZ MARÍA T.	RINCON RUBEN DARIO
AÑEZ LUIS	GONZÁLEZ RODOLFO	RIVERO JESÚS
APONTE BATALZAR	GONZÁLEZ ROSA	RODRÍGUEZ JESÚS
ARAGONÉS ANTONIETA	GONZÁLEZ ZOILA	RODRÍGUEZ JULIO
ARANGUIBEL LISET	GRUBERS MARÍA	RODRÍGUEZ LUISA
ARAUJO MIRELLA	GUAIMARE CARLOS	RODRÍGUEZ OLGA
ARMAS BARBARA	GUEVARA DANIEL	RODRÍGUEZ PLAZA LUIS
ARRIBAS CARLOS	GUILLEN SORAYA	RODRÍGUEZ VICENTE
BASTIDAS ISAAC	GUTIÉRREZ JUANA	ROJAS VÍCTOR
BEAUJON JOSÉ	HERNANDEZ EDSON	ROMERO ARNULFO
BELLERA JESÚS	HERNANDEZ FRANCISCO	ROSAS LUIS
BERRIZBETIA MARÍA	HERRERA MARITZA	ROSENTHL JACOBO
BETHANCOURT EDWING ALEX	HIDALGO JUDITH	RUIZ MARINO
BLANCO BELKIS	INFANTE EDUARDO	SÁNCHEZ JUANA
BLITZ IZZI	IVKOVIC SOLY	SÁNCHEZ LUISA
BRACHO TERESITA	JAUREGUI PETRA	SÁNCHEZ MARÍA G.
BRAVO VIRGINIA	LANZA LEONARDO	SANDOVAL REGULO
BRICEÑO OLGA	LILLO PAUL	SARDO LUISA
BUSTAMANTE GUSTAVO	LISBOA LISET	SEIJAS MORALBA
BUTRON JORGE	LOISOS ANA	SEQUERA MARISOL
CADENAS CARMEN ZULAY	LÓPEZ GÓMEZ LUIS	SILVA LESBIA
CALDERON EDUARDO	LÓPEZ MANUEL	SOSA JUDITH
CALTAGIRONE RAIMUNDO	LOPEZ SAYAYO	SOTO HENRY
CARABALLO TITO	LOVERA OMAIRA	SUÁREZ LUIS
CARRASQUERO MARTIN	LOZADA JESÚS	SUAREZ WILLIAMS
CASTELLANOS ALVARO	LUGO ADALBERTO	SUKERMAN EFRAIN
CASTELLANOS BETTY	LUGO CARMEN	TINEO ANTONIA
CASTILLO ALEXARIS	LUQUE JOSÉ	TORRES ANA
CASTILLO EGLEE	MAESTRACCI FELIPE	TORRES AURORA
CASTILLO ENDER	MARINO PAOLO	TORRES WILFREDO
CASTILLO JOSÉ LUIS	MARTINEZ JOSÉ	TOVAR JESÚS
CHÁVEZ CARLOS	MATA ORAMAICA	TRINIDAD RICARDO
CHÁVEZ JUAN	MATHEUS ALVARO	URBANO CARMEN
COLINA JOSÉ	MEJIAS AURA	URDANETA MAYELA
COLLET CAMARELLA HENRY	MENDOZA ADONAY	VALBUENA NILO
COLMENARES ONEIDA	MENDOZA HOMERO	VALENTE MARÍA LAURA
CRISTALINO ALFREDO	MERCHAN TERESA	VALENTINI ANTONIO
CUBEROS CARMEN	MOLINA NELYS	VALERO YONI
CUMARE ANDRES	MONTESINOS YURUANY	VASQUEZ DAMASO
DA MELIO REGULO	MONTILLA JORGE	VELARDE MARTIN
DAVALOS LUIS	MORA KEYLA	VELASQUEZ ROQUE
DE AROCHA GLADYS	MORAN CESAR	VELAZCO MIRIAN
DELGADO CARLOS	MOROS GUEDES JOSÉ	VILLAHERMOSA LERWIS
DELGADO FRANCO	MORR IGOR	VIVAS ENRIQUE
DIAZ FREDDY	MUCHATI LUIGI	YAYA ELIZABETH
FERNANDEZ ALI	MUÑOZ DANILO	YEPEZ ANA
FERRER ASDRUBAL	NIEVES TEODULO	YEPEZ HECTOR
FERRER JOSÉ	ODREMAN RODOLFO	ZAMORA JOSÉ
FIGUERA EDMUNDO	ORTIZ REINALDO	ZERPA LUIS
FIGUERA SIXTO	PARRA MORELIS	ZIRA ESTHER

Tabla 1. Características demográficas de la muestra

Edad (años; ±SD)	60,58 ± 13,3
Género (% femenino)	58,1
IMC (kg/m ² ; \bar{x} ±SD)	28,68 ± 6,09
Glicemia (mg/dl; \bar{x} ±SD)	112,55 ± 34,60
Creatinina (mg/dl; \bar{x} ±SD)	0,98 ± 0,28
BUN (mg/dl; \bar{x} ±SD)	29,29 ± 9,68
Colesterol total (mg/dl; \bar{x} ±SD)	193,87 ± 53,30
HDL colesterol (mg/dl; \bar{x} ±SD)	44,93 ± 14,75
LDL colesterol (mg/dl; \bar{x} ±SD)	114,06 ± 37,57
Estado de diabetes (%)	
DM 1	4,7
DM 2	14,0
No DM	81,4
Dosis final (mg/día; \bar{x} ±SD)	32 ± 10
Indicación (%)	
Única	69,8
Combinada	30,2
Estado tabáquico (%)	
1-10/día	16,3
11-20/día	0
>20/día	0
No tabáquico	81,4
Actividad física (%)	
Escasa/ocasional	90,7
Regular	4,7
Intensa	4,7
Alcohol (%)	
Poco frecuente	23,3
Frecuente	7
Muy frecuente	0
No alcohol	69,8
Dosis zofenopril (mg/día; \bar{x} ±SD)	32 ± 10

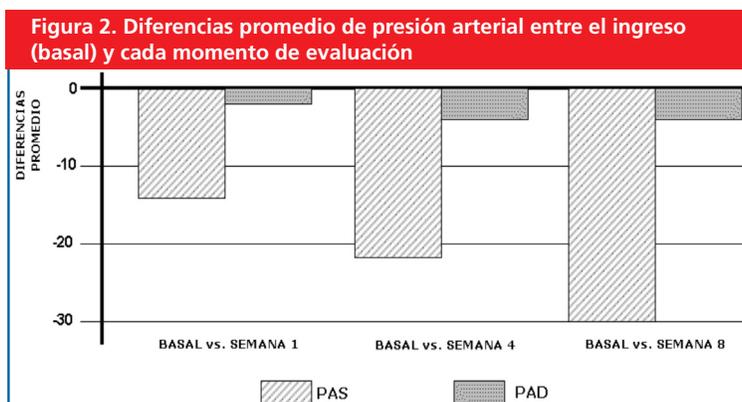
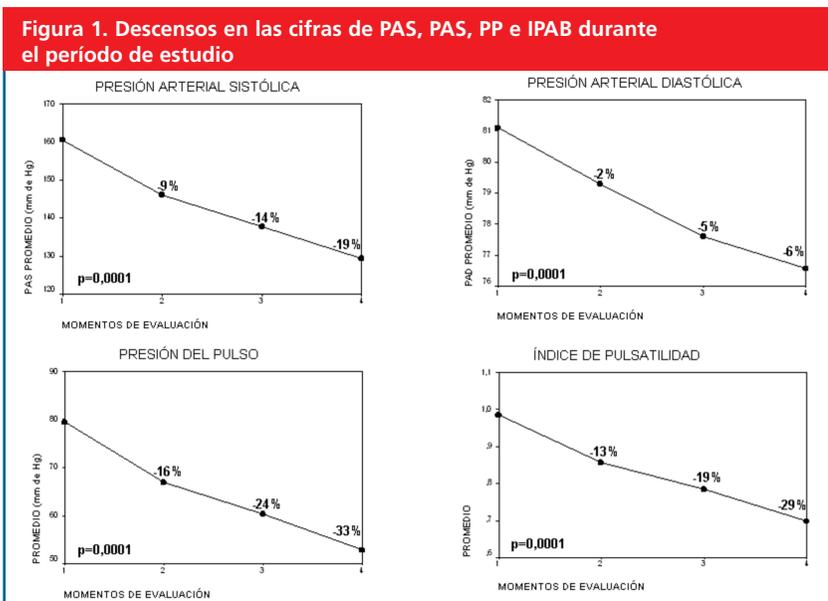


Tabla 2. Valores promedio de los componentes de la presión arterial durante el período de seguimiento

VARIABLES	BASAL	SEMANA 1	SEMANA 4	SEMANA 8	p
PAS	157 ± 13	143 ± 17	135 ± 14	127 ± 21	0,0001
PAD	81 ± 5	79 ± 7	77 ± 7	76 ± 6	0,0001
PP	76 ± 14	64 ± 17	58 ± 13	51 ± 21	0,0001
IPAB	0,95 ± 0,20	0,83 ± 0,25	0,77 ± 0,20	0,67 ± 0,31	0,0001

PAS: presión arterial sistólica, PAD: presión arterial diastólica, PP: presión del pulso, IPAB: índice de pulsatilidad de la arteria braquial.

Tabla 3. Impacto de las variables demográficas sobre el efecto de zofenopril en el componente pulsátil de la presión arterial

VARIABLES DEMOGRÁFICAS	VALOR DE p	
	PP	IPAB
Edad	0,532	0,629
Género	0,501	0,516
IMC	0,238	0,223
Creatinina sérica	0,813	0,752
Glicemia	0,620	0,475
Diabetes	0,370	0,318
Hábito tabáquico	0,571	0,609
Actividad física	0,649	0,523
Hábito alcohólico	0,553	0,607
Co-medicación	0,718	0,577
Nitrógeno ureico sanguíneo	0,529	0,498
Triglicéridos	0,637	0,686
Colesterol total	0,614	0,754
HDL-colesterol	0,803	0,834
LDL-colesterol	0,562	0,715
Dosificación	0,442	0,638
PAS Basal	0,400	0,450
PAD Basal	0,134	0,069

PAS: presión arterial sistólica; PAD: presión arterial diastólica; PP: presión del pulso; IPAB: índice de pulsatilidad de la arteria braquial.

Este primer reporte del Registro Post-autorización de Zofenopril en Venezuela llevado a cabo en trece regiones del país, mostró una prevalencia del 6,4% para el diagnóstico de hipertensión arterial sistólica aislada según los criterios usados en este análisis. Esta cifra es inferior a las reportadas previamente por dos grupos de investigadores, uno de origen nacional²⁵ y otro español²⁶; los cuales reportaron prevalencias del 34,52% y del 25,90%, respectivamente, obtenidas de estudios, que a diferencia del nuestro, solo incluyeron a pacientes mayores de 60 años. Finalmente, dos estudios de prevalencia adicionales, uno llevado a cabo en una pequeña comunidad de Perú y otro de gran escala realizado en Argentina, coinciden con nuestra investigación al no limitar el registro hacia pacientes mayores, por lo que toma los datos de la población general^{27,28}. El estudio peruano, que incluyó 108 pacientes, mostró una prevalencia de hipertensión sistólica aislada del 7.5%, a diferencia del estudio argentino, que incluyó 1.100 pacientes y el cual reveló una cifra de 45.5% en la muestra global, ascendiendo a 79.4%, en los pacientes mayores de 60 años; sin embargo, la muestra general presentó una edad promedio significativamente mayor a la correspondiente de nuestro análisis (66.1 ± 10.5 años vs. 60.58 ± 13.3 , $p=0.01$), lo cual podría explicar, al menos parcialmente, esta discrepancia.

El 30% de los pacientes fueron tratados con al menos una segunda droga antihipertensiva, razón por lo cual, esta variable, que denominamos co-medicación, fue incluida en todos nuestros análisis como factor de confusión y controlado su efecto potencial, por lo tanto los resultados obtenidos pueden ser atribuidos de manera confiable al efecto generado por Zofenopril.

El tratamiento con una dosis diaria promedio de 30 mg de Zofenopril en la cohorte de pacientes redujo de manera estadísticamente significativa tanto la PAS como la PAD de manera lenta y progresiva durante las ocho semanas de seguimiento, sin embargo, la reducción evidenciada en la PAS fue cuantitativamente más acentuada que la documentada en la correspondiente PAD, lo que refleja un efecto deseable sobre el componente pulsátil de la presión arterial y explica el descenso más acentuado que se obtuvo en las cifras de PP y más aún en su expresión normalizada conocida como IPAB, el cual es un indicador más adecuado debido a que la PP absoluta es afectada por cambios en la PAD y ha sido demostrado que este índice, más que la PP y la presión arterial media, puede ser un factor predictivo para un adecuado control de la presión arterial^{29,30}. Por otro lado, una lección importante del Framingham Heart Study ha sido que en individuos de mediana y avanzada edad, tal como la cohorte evaluada en este análisis, el riesgo de enfermedad cardíaca coronaria está inversamente relacionado con la PAD a cualquier nivel de PAS mayor de 120 mm de Hg, lo cual es consis-

tente con el planteamiento que un elevado valor de PP es un importante componente de riesgo; más aún, ni la PAS ni la PAD es superior a la PP para predecir riesgo cardiovascular³¹. Asimismo, este estudio mostró que un incremento en la PP sin cambios en la PAS provoca mayor riesgo de enfermedad cardíaca coronaria que un incremento en la PAS sin cambios en la PP. A medida que la edad avanza se produce una disminución tanto en la PAD como en la capacidad de este componente de presión arterial para predecir riesgo cardiovascular³². La presión del pulso ha sido fuertemente asociada con el incremento de riesgo de enfermedad cardíaca coronaria, particularmente en muestras de pacientes con edades promedio de 61.2, 51.6, 53.1 y 59.5 años en diferentes series publicadas^{31,33-35}; la edad promedio de nuestra cohorte de pacientes venezolanos fue de 60.58 ± 13 años, coincidente con los grupos de riesgo mostrados en series de pacientes foráneas^{31,33-35}. Por otro lado, la PP es el mejor predictor de estenosis carotídea; existe una correlación negativa entre la PAD y la estenosis carotídea particularmente en pacientes con hipertensión arterial sistólica aislada. De tal manera, que los componentes pulsátiles de la presión arterial, PP elevada y una PAD disminuida, son los marcadores de riesgo más sensibles para el diagnóstico de estenosis carotídea³⁶. Por otra parte, descensos de cualquier magnitud en la cifra de PAS provocan caídas tanto en la PP como en el IPAB, sin embargo, una disminución de la PAD proporcionalmente mayor a la ocurrida en la PAS, produce incrementos no deseables en el IPAB a pesar de mantenerse cifras disminuidas en la PP, lo que evidencia el efecto de la PAD sobre la PP y enfatiza la necesidad de normalizar este parámetro, tal como ha sido sugerido previamente²⁹. Estos resultados apoyan la idea de que, al menos teóricamente, el tratamiento farmacológico de la hipertensión arterial sistólica aislada, sería de mayor eficiencia si es capaz de generar un impacto proporcionalmente mayor en el descenso de la PAS³⁷. El principal resultado extraído en este análisis fue el efecto diferencial de zofenopril sobre la PAS y PAD en la cohorte de pacientes con hipertensión arterial sistólica aislada extraídos de la base de datos del Registro Post-autorización de Zofenopril en Venezuela. El tratamiento con una dosis promedio de 30 mg de zofenopril al final del período de estudio disminuyó un 19% los valores de la PAS basal sin afectar en una magnitud clínicamente significativa los valores de PAD, con lo que, el tratamiento con zofenopril en este grupo de pacientes no solo impacta positivamente sobre el riesgo cardiovascular al disminuir el efecto tanto de la PAS y la PP elevadas sino que no genera un riesgo adicional derivado del compromiso del flujo coronario, generado por una disminución de la PAD, situación que no fue observada en esta investigación. El diseño del Registro Post-autorización de Zofenopril en Venezuela, que contempla la inclusión de un total de 1.064 pacientes, evaluados por 195 médicos especialistas de todo el país, sigue una metodología de tipo naturalística³⁸, por lo que su principal característica es la de reproducir las condiciones de la práctica clínica real. Una de las limitaciones más importantes de este tipo de abordaje podría derivarse de la ausencia absoluta de control de variables potencialmente confusoras. En este sentido, es fundamental, estimar mediante técnicas esta-

dísticas complejas, el efecto de factores no controlados, en una muestra intencionada, no aleatorizada, sobre los indicadores de efectividad, que en nuestro caso fueron la PP y el IPAB. En este análisis se diseñó un Modelo General Lineal para Mediciones Repetidas asumiendo la PP y el IPAB como variables dependientes con el objeto de estimar el impacto de las características demográficas no controladas sobre el efecto del tratamiento con Zofenopril en el componente pulsátil de la presión arterial y controlar el efecto de la co-medicación, la cual fue considerada como variable de confusión más importante en el modelo de regresión. Este análisis permitió determinar el efecto independiente de los factores sobre la caída tanto de la presión del pulso como del índice de pulsatilidad en la muestra de pacientes evaluados. Los valores obtenidos por el modelo descartaron alguna asociación estadísticamente significativa entre las variables demográficas con el efecto que Zofenopril produce sobre la caída de la PP y el IPAB, por lo que podemos afirmar que la efectividad de este fármaco sobre los indicadores clínicos considerados, fue independiente de las características clínicas de los pacientes y por lo tanto no fue influenciado por las mismas. La evaluación y seguimiento de los pacientes, se llevó a cabo reproduciendo las condiciones de la práctica clínica diaria, dado el abordaje naturalístico del Registro, por lo que las cifras tensionales fueron obtenidas en el consultorio por el médico tratante empleando un esfigmomanómetro. Este es un método adecuado en un estudio de esta naturaleza y su valor en la monitorización del tratamiento de pacientes hipertensos ha sido demostrado, dado que reproduce de manera aceptable los valores derivados del monitoreo ambulatorio de presión arterial³⁹. Un posible sesgo de esta investigación es el "efecto de bata blanca", sin embargo, un estudio reciente ha demostrado que este fenómeno es un problema de mayor prevalencia entre personas jóvenes, con edad promedio mucho menor que los pacientes que formaron parte de este análisis⁴⁰.

Para nuestro conocimiento esta es la primera evaluación de efectividad llevada a cabo con Zofenopril utilizando un enfoque naturalístico en un ambiente de práctica clínica diaria y es el primer estudio de esta naturaleza realizado con un producto antihipertensivo en Venezuela. Los aspectos relacionados con percepción de efectividad y tolerabilidad no fueron considerados en este análisis debido a que serán objeto de otra publicación. Durante este corto período de seguimiento y utilizando una metodología que evalúa el efecto terapéutico de un producto farmacéutico en un ambiente no controlado que reproduce las condiciones reales de la práctica diaria hemos demostrado la efectividad del tratamiento con Zofenopril en pacientes venezolanos con diagnóstico de hipertensión arterial sistólica aislada, tratados en consultas especializadas tanto de medicina interna como de cardiología.

Conclusión

El tratamiento con 30 mg de Zofenopril como dosis promedio diaria, disminuyó la PAS en una magnitud significativamente mayor que el descenso observado en la PAD, por lo que produjo un descenso significativo de las cifras de PP e IPAB en pacientes venezolanos portadores de hipertensión arterial sistólica aislada, efecto que fue independiente de las características demográficas consideradas en la investigación.

Agradecimientos

A la Dra. Anna Alfieri y al Lic. Francisco Candellet por la revisión crítica de este manuscrito.

Referencias

1. Bates B. Presiones y pulsos: arterial y venoso. En: Nueva Editorial Interamericana S.A. de C.V. Propedéutica Médica. Primera edición en español. México: Lippincott Company, 1977:130-143.
2. Nichols WW, Nicolini FA, Pepine CJ. Determinants of isolated systolic hypertension in the elderly. *J Hypertens.* 1992; 10(suppl 6):S73-S77.
3. Mazzaro L, Stephen JA, Robin S, Douglas RS, Phillip EG. Aortic input impedance increases with age in healthy men and women. *Hypertension.* 2005; 45:1101-1106.
4. Mitchell GF, Parise H, Benjamin EJ, Larson MG, Keyes MJ, Vita JA, Vasan RS, Levy D. Changes in arterial stiffness and wave reflection with advancing age in healthy men and women: the Framingham Heart Study. *Hypertension.* 2004; 43:1239-1245.
5. Darne B, Girerd X, Safar M, Cambien F, Guize L. Pulsatile versus steady component of blood pressure: a cross-sectional analysis and a prospective analysis on cardiovascular mortality. *Hypertension.* 1989; 13:392-400.
6. Madhavan S, Ooi WL, Cohen J, Alderman MH. Relation of pulse pressure and blood pressure reduction to the incidence of myocardial infarction. *Hypertension.* 1994; 23:395-401.
7. Fang J, Madhavan S, Cohen H, Alderman MH. Measures of blood pressure and myocardial infarction in treated hypertensive patients. *J Hypertens.* 1995; 13:413-419.
8. Benetos a, Safar M, Rudnichi a, Smulyan H, Richard JL, Ducimetiere P, Guize L. Pulse pressure: a predictor of long-term cardiovascular mortality in a French male population. *Hypertension.* 1997; 30:1410-1415.
9. Mitchell GF, Moye LA, Braunwald E, Rouleau JL, Bernstein V, Geltman EM, Faker GC, Pfeffer MA. Sphygmomanometrically determined pulse pressure is a powerful independent predictor of recurrent events after myocardial infarction in patients with impaired left ventricular function. *Circulation.* 1997; 96:4254-4260.
10. Stanley SF, Shehzad A, Khan BS, Nathan DW, Martin GL, Daniel L. Is pulse pressure useful in predicting risk for coronary heart disease? The Framingham Heart Study. *Circulation.* 1999; 100:354-360.
11. Kannel WB, Wolf PA, McGee DL, Dawber TR, McNamara P. Systolic blood pressure arterial rigidity and risk of stroke: The Framingham Study. *J Am Med Assoc.* 1981. 245:1225-1229.

12. Safar ME, Rudnichi A, Asmar R. Drug treatment of hypertension: the reduction of pulse pressure does not necessarily parallel that of systolic and diastolic blood pressure. *J Hypertens*. 2000; 18: 1159-1163.
13. Safar ME, Blacher J, Mourad JJ, London GM. Stiffness of carotid artery wall material and blood pressure in humans. *Stroke*. 2000; 31: 782-790.
14. The working group on hypertension in the elderly. Statement on hypertension in the elderly. *JAMA*. 1988; 256:70-74.
15. Stanley SF, William G, Nathan DW, Martin GL, Michael AW, William BK, Daniel L. Hemodynamic patterns of age-related changes in blood pressure: The Framingham Heart Study. *Circulation*. 1997; 96:308-315.
16. Staessen J, Amery A, Fagard R. Isolated systolic hypertension in the elderly. *J Hypertens*. 1990; 8:393-405.
17. Kaplan NM. New issues in the treatment of isolated systolic hypertension. *Circulation*. 2000; 102:1079-1081.
18. Wilkinson IB, Webb DJ, Crockcroft JR. Isolated systolic hypertension: a radical rethink. *Lancet*. 2000; 320:1685.
19. Safar ME, London GM. Therapeutic studies and arterial stiffness in hypertension: recommendations of the European Society of Hypertension. *J Hypertens*. 2000; 18:1527-1535.
20. Hansson L. Treatment of hypertension and the curve J. *J Clin Hypertens*. 1999; 1:136-140.
21. Staessen JA, Thijs L, Gasowski J, Cells H, Fagard RH. Treatment of isolated systolic hypertension in the elderly: further evidence from the systolic hypertension in Europe (Syst-eur) trial. *Am J Cardiol*. 1998; 82(9B): 20R-22R.
22. Aram VCh, George IB, Henry RB, William CC, Lee AG, Joseph II Daniel WJ, Barry JM, Suzanne O, Jackson TW, Edward JR, and the National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. Séptimo Informe del Comité Nacional Conjunto en Prevención, Detección, Evaluación y Tratamiento de la Hipertensión Arterial. *Hypertension*. 2003; 42:1206-1252.
23. European Society of Hypertension-European Society of Cardiology Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *Journal of Hypertension*. 2003; 21:1011-1053.
24. Sunagawa K, Burkhoff D, Lim KO, Sagawa K. Impedance loading servo pump system for excised canine ventricle. *Am J Physiol* 1982; 243: H346-50.
25. Paramio A, Marin D. Prevalencia de la hipertensión arterial sistólica aislada y factores de riesgo asociados en dos barrios del municipio Independencia. Estado Táchira. República Bolivariana de Venezuela. [citado el 01 de julio de 2009]. Disponible en: http://www.ucmh.sld.cu/rhab/rhcm_vol_6num_2lrhcm20207.htm.
26. Cinza S, Cabarcos O, Nieto P, Torre C. Prevalencia de hipertensión arterial en población mayor de 65 años ingresada en un Servicio de Medicina Interna. *An Med Interna* 2006; 23(12):577-581.
27. Karim R, Jorge R. Prevalencia de hipertensión arterial en Carampoma Huarochirí – Lima –Perú. *Acta Andina* 1998; 7(2): 147-153.
28. Mario B, Marcos M, Rodolfo L, et al. Estudio Hy-Sys: prevalencia y nivel de control de hipertensión sistólica en centros médicos de la Argentina. *Rev Fed Arg Cardiol* 2003; 32: 518-525.
29. Yuji Y, Toshikazu I, Takashi T, Masashi K, Shunichiro S. Significance of pulsatility of brachial artery pressure for blood pressure control. *Int Heart J*. 2008; 49:295-302.
30. Yuji Y, Chieko N, Atsuyoshi M. Relation of pulsatility of brachial artery pressure to resistant hypertension. *Hypertens Res*. 2004; 27:641-646.
31. Stanley SF, Shehzad AK, Nathan DW, Martin GL, Daniel L. Is pulse pressure useful in predicting risk for coronary heart disease?: The Framingham Heart Study. *Circulation*. 1999; 100:354-360.
32. Kannel WB, Gordon T, Schwartz MJ. Systolic versus diastolic blood pressure and the risk of coronary heart disease. *Am J Cardiol*. 1971; 27:335-346.
33. Fang J, Madhavan S, Cohen H, Alderman MH. Measures of blood pressure and myocardial infarction in treated hypertensive patients. *J Hypertens*. 1995; 13:413-419.
34. Benetos A, Safar M, Rudnichi A, Smulyan H, Richard JL, Ducimetiere P, Guize L. Pulse pressure: a predictor of long-term cardiovascular mortality in a French male population. *Hypertension*. 1997; 30:1410-1415.
35. Mitchell GF, Moye LA, Braunwald E, Rouleau JL, Bernstein V, Geltman EM, Faker GC, Pfeffer MA. Sphygmomanometrically determined pulse pressure is a powerful independent predictor of recurrent events after myocardial infarction in patients with impaired left ventricular function. *Circulation*. 1997; 96:4254-4260.
36. Stanley S, Franklin KS, Steve HB, Michael AW, Lewis HK. The importance of pulsatile components of hypertension in predicting carotid stenosis in older adults. *Journal of Hypertension*. 1997; 15 (10): 1143-1150.
37. van Zwieten PA. Drug treatment of isolated systolic hypertension. *Nephrol Dial Transplant*. 2001; 16:1095-1097.
38. Sacristán JA, Galende I, Soto J. Estudios naturalísticos para valorar la efectividad de los medicamentos tras su comercialización: ¿por qué, cuándo y cómo? *Atención Primaria* 1988; 22(3): 182-85.
39. Mandal AK, Miller WG, Saklayen MG, Markert RJ. Comparison of manual versus automated blood pressure measurements in treated hypertensive patients. *Am J Med Sci*. 1997; 314(3):185-9.
40. Babic BK, Bagatin J, Kocic S, Ostojic SB, Carevic J, Berobic N. Comparison between continuous ambulatory arterial blood pressure monitoring and standard blood pressure measurements among patients of younger and older age group. *Coll Antropol*. 2009; 33(1):65-70.