

## Coste-efectividad del tratamiento de la hipertensión arterial

**Sr. Editor:** Recientemente se ha publicado en la revista *MEDICINA CLÍNICA* un artículo en el que se analiza la prescripción de fármacos antihipertensivos por los médicos de atención primaria en la ciudad de Barcelona<sup>1</sup>. El trabajo constata que en un porcentaje elevado de pacientes hipertensos, los diuréticos tiazídicos y los bloqueadores adrenérgicos  $\beta$  no se utilizan como fármacos de primera elección. El editorial de *MEDICINA CLÍNICA*<sup>2</sup> que acompaña el artículo critica la falta de cumplimiento de las recomendaciones sobre el tratamiento de la hipertensión en la atención primaria. Sin embargo, ni el artículo ni el editorial presentan como fundamento de sus críticas los resultados de los análisis coste-efectividad que muestran una mayor eficiencia para los diuréticos tiazídicos y bloqueadores adrenérgicos  $\beta$  que los inhibidores de la ECA, bloqueadores de los canales de calcio y bloqueadores adrenérgicos  $\alpha$  en el tratamiento de la hipertensión arterial definida.

En un estudio publicado en *Pharmacoeconomics*<sup>3</sup> e *International Journal of Technology Assessment in Health Care*<sup>4</sup> se evaluó el coste-efectividad de los tratamientos antihipertensivos para la prevención primaria de la cardiopatía coronaria, comparando los costes del tratamiento con la efectividad medida en términos de años de vida ganados. En el estudio se evaluó el coste-efectividad del tratamiento de la hipertensión definida (PAD  $\geq 105$  mmHg) con 100 mg/día para la hidroclorotiazida (diurético), 320 mg/día para el propranolol (bloqueador adrenérgico  $\beta$ ), 225 mg/día para el captopril (inhibidor de la ECA), 12 mg/día para el prazosin (bloqueador adrenérgico  $\alpha$ ) y 40 mg/día para el nifedipino (bloqueador de los canales del calcio), y el coste-efectividad del tratamiento de la hipertensión límite con 75 mg/día para la hidroclorotiazida,

320 mg/día para el propranolol, 75 mg/día para el captopril, 12 mg/día para prazosin y 30 mg/día para el nifedipino. Estas dosis son las recomendadas por el Joint Committee on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure<sup>5</sup>.

El estudio constató que la estrategia coste-efectiva consistía en tratar la hipertensión definida con diuréticos y bloqueadores adrenérgicos  $\beta$  y la hipertensión arterial límite con diuréticos y bloqueadores de los canales del calcio. La tabla 1 presenta el coste-efectividad medio ( $C_A/E_A$ ) y el coste-efectividad incremental ( $C_A-C_B/E_A-E_B$ ) en los individuos de 40-49 y 50-59 años. El análisis del coste-efectividad incremental permite detectar los tratamientos eficientes, ya que compara las diferencias en el coste y la efectividad de los tratamientos evaluados. El estudio constató que los diuréticos tiazídicos dominan a los bloqueadores de los canales del calcio, inhibidores de la ECA y bloqueadores adrenérgicos  $\alpha$  para el tratamiento de la hipertensión definida, y a los bloqueadores adrenérgicos  $\beta$ , inhibidores de la ECA y bloqueadores adrenérgicos  $\alpha$  para el tratamiento de la hipertensión límite. Los bloqueadores adrenérgicos  $\beta$  y los bloqueadores de los canales del calcio se asocian con un coste-efectividad incremental mayor que el coste-efectividad medio de los diuréticos tiazídicos para el tratamiento de la hipertensión arterial definida y límite, respectivamente, por lo que su utilización depende de los recursos disponibles.

El estudio no evaluó el coste-efectividad del tratamiento antihipertensivo para prevenir el accidente cerebrovascular ni el coste-efectividad de la prevención secundaria de la enfermedad hipertensiva, pero los resultados del estudio demuestran que la estrategia coste-efectiva se debe basar en la utilización de diuréticos tiazídicos y bloqueadores adrenérgicos  $\beta$  para el tratamiento de la hipertensión arterial definida, y diuréticos tiazídicos y bloqueadores

de los canales del calcio para la hipertensión arterial límite. La utilización de inhibidores de la ECA, bloqueadores de los canales del calcio y bloqueadores adrenérgicos  $\alpha$  en la hipertensión arterial definida no asegura una mayor efectividad y resulta en una utilización ineficiente de los recursos sanitarios cuando no existen contraindicaciones para la utilización de los fármacos más coste-efectivos.

Pedro Plans Rubió

Dirección General de Salud Pública. Barcelona.

1. Grupo de estudio sobre el abordaje farmacológico de la hipertensión en atención primaria (AFHAP). Selección del tratamiento farmacológico de la hipertensión arterial en atención primaria. *Med Clin (Barc)* 2000; 114: 374-377.
2. Suárez C, Ruilope LM. Hipertensión arterial: cuanto más la conocemos peor la tratamos. [editorial]. *Med Clin (Barc)* 2000; 114: 379-380.
3. Pedro Plans-Rubió. Cost-effectiveness analysis of treatments to reduce cholesterol levels, blood pressure and smoking for the primary prevention of coronary heart disease. Evaluative study carried out in Spain. *Pharmacoeconomics* 1998; 13: 623-643.
4. Pedro Plans-Rubió. Cost-effectiveness of cardiovascular prevention programmes in Spain. *Int J Tech Assess Health Care* 1998; 14: 320-330.
5. Joint Committee on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. Report of the Joint Committee on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. *Arch Inter Med* 1993; 153: 154-183.

## Hemorragia intraocular tras la administración de estreptocinas intravenosa

**Sr. Editor:** Aunque la complicación hemorrágica más habitual del tratamiento trombolítico en el infarto agudo de miocardio (IAM) es el sangrado en las zonas de punción vascular, ocasionalmente pueden aparecer hemorragias espontáneas en cualquier zona del organismo. La hemorragia intraocular (HI) secundaria al tratamiento trombolítico del IAM es extremadamente rara, con una frecuencia detectada del 0,002% (1 de 40.889 casos) en el estudio GUSTO-I<sup>1</sup>. Se refiere un caso de HI espontánea complicada con un glaucoma agudo tras el tratamiento de un IAM con estreptocinas intravenosa.

Una mujer de 71 años fue ingresada en la unidad coronaria a consecuencia de un dolor torácico de 4 h de duración y presentación en reposo. Sus antecedentes personales revelaron una fibrilación auricular crónica tratada con digoxina (0,25 mg/día) y una tuberculosis pulmonar, diagnosticada 4 meses antes, por lo que seguía tratamiento actual con rifampicina (600 mg/día) e isoniácida (300 mg/día); no existía historia previa de diabetes o diátesis hemorrágica. En la exploración física sólo destacaba un soplo sistólico. La presión arterial fue de 150/85 mmHg y el pulso de 110 lat/min. En el ECG se constató una fibrilación auricular con una respuesta ventricular media entre 100 y 125 lat/min y un ascenso del segmento ST en las derivaciones I, aVL, V<sub>5</sub> y V<sub>6</sub>. Con el diagnóstico de IAM lateral, se inició una perfusión intravenosa de 1,5 millones de unidades de estreptocinas durante una hora. Nueve horas más tarde, la paciente refirió dolor súbito y pérdida de visión en el ojo derecho. La pupila derecha estaba fija y con un diámetro de 7 mm. No hubo hemicipleja o alteración de conciencia asociadas. Una ecografía del ojo derecho objetivó una masa corioidea en el polo posterior que protruía en el vítreo y una tomografía computarizada craneal reveló la ausencia de hemorragia intracranial. El examen del fondo de ojo puso de manifiesto una hemo-

TABLA 1

Coste-efectividad medio e incremental ( $\times 100$  ptas.) en los varones y mujeres de 40-49 y 50-59 años

Tratamiento	Varones		Mujeres	
	C/E	C/E incremental	C/E	C/E incremental
40-49 años				
Hipertensión ( $\geq 105$ mmHg)				
Hidroclorotiazida	8.564	8.564	12.911	12.911
Propranolol	8.648	8.780	12.987	13.105
Nifedipino	9.657	—	14.316	—
Prazosin	11.534	—	17.350	—
Captopril	38.678	—	57.983	—
Hipertensión (95-104 mmHg)				
Hidroclorotiazida	13.651	13.651	20.651	20.651
Nifedipino	14.144	15.623	21.405	23.636
Propranolol	18.456	—	27.935	—
Prazosin	24.003	—	36.491	—
Captopril	59.840	—	86.075	—
50-59 años				
Hipertensión ( $\geq 105$ mmHg)				
Hidroclorotiazida	7.459	7.459	9.585	9.585
Propranolol	7.522	7.625	9.742	10.006
Nifedipino	8.401	—	10.785	—
Prazosin	10.030	—	12.852	—
Captopril	32.586	—	43.414	—
Hipertensión (95-104 mmHg)				
Hidroclorotiazida	11.906	11.906	15.248	15.248
Nifedipino	12.321	13.566	15.642	16.783
Propranolol	16.067	—	21.010	—
Prazosin	20.894	—	27.010	—
Captopril	52.894	—	64.705	—

C/E: coste-efectividad, coste ( $\times 100$  ptas.) por año de vida ganado; C/E incremental: coste incremental/efectividad incremental.

rragia en el polo posterior del ojo derecho con los vasos retinianos discurrendo sobre ella. La presión intraocular del ojo derecho estuvo elevada hasta 50 mmHg. El ojo izquierdo estaba normal. La enferma recibió dos emboladas intravenosas de 100 g de manitol, pilocarpina al 2% cada 6 h y timolol al 0,5% cada 12 h. Quince horas más tarde, sin recuperación alguna de visión, la enferma sufrió una disociación electromecánica debida a una probable rotura cardíaca y murió. La familia negó su consentimiento para la realización de la autopsia.

Esta paciente tuvo dolor ocular y pérdida de visión poco después de haber recibido un tratamiento trombolítico con estreptocinasa intravenosa a consecuencia de un IAM. Seguidamente, una ecografía ocular y un fondo de ojo demostraron una masa coroidea hemorrágica. La midriasis observada en este caso se debió a un glaucoma agudo a causa de un desplazamiento hacia delante del iris empujado por la masa coroidea<sup>2,6,7</sup>. Debe destacarse que, pese a la amplia utilización de trombolíticos sistémicos en el IAM, sólo se hayan publicado 6 casos de HI<sup>2-7</sup>, cuatro de localización corioidea<sup>2,3,6,7</sup> y dos de localización retiniana<sup>4,5</sup>. La HI se ha observado durante la administración intravenosa de los trombolíticos estreptocinasa<sup>4,5</sup>, alteplasa<sup>3,6</sup>, anistreplasa<sup>7</sup> o combinación de estreptocinasa y alteplasa<sup>2</sup>. Tres de los cinco pacientes que desarrollaron una HI tuvieron factores de riesgo asociados: uno había sido sometido a maniobras previas de resucitación cardiopulmonar con el consiguiente riesgo de rotura de los vasos coroideos<sup>3</sup> y los otros dos estaban diagnosticados de telangiectasia retiniana congénita<sup>2</sup> y retinopatía proliferativa diabética<sup>4</sup>. Aunque se ha descrito la aparición de hemorragias coroideas en pacientes afectados de tuberculosis miliar<sup>8</sup>, en el presente caso la tuberculosis estuvo confinada al pulmón y probablemente no contribuyó al desarrollo de la HI. Por tanto, la aparición de dolor ocular y pérdida de visión después de un tratamiento trombolítico debe alertar al clínico sobre la posibilidad de una HI y, si existe una midriasis asociada, sobre la complicación de un glaucoma agudo.

Julián Ortega Carnicer, Lourdes Porras Lea<sup>§</sup>  
y Alfredo Fernández Ruiz<sup>§</sup>

Servicios de Medicina Intensiva, <sup>§</sup>Interna y <sup>¶</sup>Oftalmología.  
Complejo Hospitalario de Ciudad Real.

- Mahaffey KW, Granger CB, Toth CA, White HD, Stebbins AL, Barbash GI et al. Diabetic retinopathy should not be a contraindication to thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: review of ocular hemorrhage incident and location in the GUSTO-I trial. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 1606-1610.
- Steinemann T, Goins K, Smith T, Amrien J, Hollins J. Acute closed-angle glaucoma complicating hemorrhagic choroidal detachment associated with parenteral thrombolytic agents. *Am J Ophthalmol* 1988; 106: 752-753.
- Khawly JA, Ferrone PJ, Holck DEE. Choroidal hemorrhage associated with systemic tissue plasminogen activator. *Am J Ophthalmol* 1996; 121: 577-578.
- Caramelli B, Tranchesi BJR, Gebara OCE, Ferreira de Sa LC, Pileggi FJC. Retinal haemorrhage after thrombolytic therapy. *Lancet* 1991; 337: 1356-1357.
- Sunderraj P. Intraocular hemorrhage associated with intravenously administered streptokinase. *Am J Ophthalmol* 1991; 112: 734-735.
- Chorich LJ, Derick RJ, Chambers RB, Cahill KV, Quartetti EJ, Fry JA et al. Hemorrhagic ocular complications associated with the use of systemic thrombolytic agents. *Ophthalmology* 1998; 105: 428-431.
- Gutiérrez Morlote J, Castro Ibáñez MT, Rodríguez Borregán JC, Pérez Torres S, San José Garagarza JM. Hemorragia corioidea después de tratamiento fibrinolítico en el infarto agudo de miocardio. *Med Intensiva* 1998; 22: 429-431.
- Shiono T, Abe S, Horiuchi T. A case of miliar tuberculosis with disseminated choroidal haemorrhages. *Br J Ophthalmol* 1990; 74: 317-319.

## Hepatitis aguda por candesartan

**Sr. Editor:** Los bloqueadores de los receptores AT1 de angiotensina II (AT1-AII) son un grupo de fármacos antihipertensivos de reciente introducción en el arsenal terapéutico para el control de las cifras tensionales elevadas, fundamentalmente en aquellos pacientes que no toleran los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina. Candesartan es el cuarto antagonista de los receptores AT1-AII y su perfil de seguridad ha sido estudiado en diferentes trabajos<sup>1,2</sup>, describiéndose como posibles efectos adversos la aparición de cefalea, mareos, ocasionalmente tos, y elevación transitoria de enzimas hepáticas. Presentamos el caso de una mujer hipertensa que, durante el tratamiento con candesartan y amlodipino, desarrolló un cuadro de hepatitis aguda no colestásica que remitió tras la suspensión de dichos fármacos. Tras realizar una búsqueda bibliográfica en la base de datos MEDLINE (1998-2000), cruzando como palabras clave *candesartan*, *adverse effects*, *hepatitis*, *liver* y *toxicity*, no hemos encontrado ningún caso descrito de hepatitis aguda en relación con la toma de candesartan cilexetil.

Mujer de 41 años de edad, con una hipertensión arterial (HTA) de larga evolución y probable origen esencial, en seguimiento por nuestra unidad de hipertensión, que tras aproximadamente 5-6 meses de tratamiento antihipertensivo con candesartan 16 mg/día y amlodipino 10 mg/día, ingresó en nuestro hospital por presentar un cuadro de ictericia progresiva de una semana de evolución, alcanzando valores máximos de bilirrubina total de hasta 20 mg/dl (de predominio directo), así como GPT de 2.700 U/l, GOT de 1.600 U/l, GGT de 51 U/l y fosfatasa alcalina de 321 U/l. Se diagnosticó de hepatitis aguda no colestásica, sin que fuera posible determinar su etiología tras realizar estudios correspondientes. En este sentido, se realizó una ecografía abdominal que fue normal, se solicitaron marcadores serológicos para virus A, B y C de la hepatitis, así como otros virus hepatotropos, que fueron negativos. No se evidenciaron autoanticuerpos salvo unos antinucleares (ANA) positivos a título de 1/160 con patrón moteado fino en Hep2. El metabolismo del hierro, cobre y ceruloplasmina se encontraban dentro de los límites de la normalidad.

A la semana de retirar la medicación antihipertensiva comenzaron a descender las cifras de bilirrubina y transaminasas, siendo la evolución favorable y en el momento del alta, 3 semanas después se encuentra asintomática. Los valores de bilirrubina eran de 4 mg/dl y las transaminasas se habían normalizado. Durante su hospitalización no precisó medicación antihipertensiva pero tras el alta, y dado que comenzó a presentar cifras de presión arterial elevadas, se decidió iniciar tratamiento con doxazosina 4 mg/día, amlodipino 5 mg/día, y atenolol 25 mg/día, sin evidenciarse en nuevos controles posteriores nuevos datos de afección hepática. Por todo ello, y dado que se ha reintroducido en su tratamiento el antagonista del calcio que la paciente había tomado previamente, y en ausencia actual de otros datos de enfermedad sistémica, creemos que el cuadro que presentó la paciente fue de una hepatitis aguda tóxica casi con toda probabilidad condicionada por la toma de candesartan.

Dada la reciente introducción de este grupo de fármacos antihipertensivos, existen pocos trabajos que hayan puesto de manifiesto la aparición a largo plazo de efectos secundarios como el descrito en nuestra paciente. Si bien el candesartan ha sido estudiado en pacientes con disfunción renal y hepática, habiéndose demostrado que no existen riesgos de toxicidad acumulativa ni necesidad de ajuste de dosis con el uso de este fármaco<sup>3,4</sup>, creemos que aquellos pacientes que estén bajo tratamiento con candesartan deberían monitorizarse los valores de enzimas hepáticas, sobre todo cuando se utilice en combinación con otros fármacos, antihipertensivos o no, que potencialmente pudieran tener efectos deletéreos sobre la función hepática, o bien en aquellos pacientes con enfermedad hepática de base. En estudios comparativos la dosis terapéutica, que demostró ser eficaz y tolerable, fue entre 4 y 12 mg de candesartan una vez al día, incluidos pacientes ancianos e hipertensos con insuficiencia renal<sup>5</sup>. De cualquier forma, sería recomendable la realización de estudios de seguridad a largo plazo en los que se analizara la incidencia, grado y reversibilidad de otros efectos adversos asociados al uso de candesartan.

I. Vallejo, S. García Morillo y E. Pamies

Servicio de Medicina Interna. Unidad de HTA y Lípidos.  
Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla.

- McClellan KJ, Goa KL. Candesartan cilexetil. A review of its use in essential hypertension. *Drugs* 1998; 56: 847-869.
- Stoukides CA, McVoy HJ, Kaul AF. Candesartan cilexetil: an angiotensin II receptor blocker. *Ann Pharmacother* 1999; 33: 1287-1298.
- De-Zeeuw D, Remuzzi G, Kirch W. Pharmacokinetics of candesartan cilexetil in patients with renal or hepatic impairment. *J Hum Hypertens* 1997; 11 (Supl 2): 37-42.
- Hoogkamer JF, Kleinbloesem CH, Ouwerkerk M, Hogemann A, Nokhodian A, Kirch W et al. Pharmacokinetics and safety of candesartan cilexetil in subjects with normal and impaired liver function. *Eur J Clin Pharmacol* 1998; 54: 341-345.
- Ogihara T, Arakawa K. Clinical efficacy and tolerability of candesartan cilexetil. *Candesartan Study Groups in Japan. J Hum Hypertens* 1999; 12 (Supl 1): 27-31, 33-34.