

Reflexiones acerca de un ensayo clínico sobre antihipertensivos realizado en Atención Primaria

Sr. Director: es habitual que el diseño, la coordinación e incluso la interpretación y la redacción del texto final de los ensayos clínicos lo realice la industria farmacéutica, por motivos logísticos y por el coste que conlleva su realización (elaboración del cuaderno de recogida de datos, CRD, informes de seguimiento, monitorización, seguros a los sujetos participantes, etc). Por esto, que un colectivo sanitario se atreva a emprender la aventura de acometer un ensayo clínico es meritorio *per se*, y es fascinante que logre llevarlo a cabo sin ningún tipo de financiación externa (de la industria farmacéutica, o de otro origen). Este es el caso de unos compañeros andaluces, y es motivo más que suficiente para felicitar a los mismos, autores y colaboradores, por el artículo reciente en SEMERGEN: "Eficacia de la doxazosina añadida a hipertensos esenciales mal controlados con losartán en monoterapia" SEMERGEN 2004;307:326-31¹.

Como la cuestión que tratan es candente, desearíamos comentar algunos puntos del original:

1) Dado lo insólito de llevar a cabo un ensayo clínico sin financiación externa, aunque sólo sea con 31 pacientes, convendría hacer una declaración explícita al respecto (y si los autores tuvieron financiación o apoyo logístico externo deberían declararlo); en todo caso sería oportuno que aportaran datos sobre algunos puntos concretos, como logística, Comité Ético que lo evaluó, consentimiento informado, seguros, y demás.

2) Sin entrar en consideraciones sobre el diseño o la metodología utilizada, que daría pie a otra carta al respecto, queremos reseñar que desde la publicación de los resultados del ensayo clínico ALLHAT² (que no se cita en la bibliografía) el papel de la doxazosina en el tratamiento de la hipertensión ha cambiado radicalmente quedando relegada a un cuarto escalón terapéutico tanto en las guías estadounidenses como en las europeas^{3,4} (lamentablemente, con más claridad en la guía estadounidense). Plantear la combinación que proponen los autores (losartán más doxazosina), que no aparece explícitamente en ninguna recomendación ni guía, ni tiene ensayos clínicos que la avalen, podría ser imprudente, sobre todo cuando se puede optar por otras asociaciones que sí han demostrado eficacia (diuréticos más bloqueadores beta).

3) Por último, recordar que el resultado intermedio (riesgo cardiovascular absoluto) con el que se valoró la eficacia de la medicación puede no ser el más idóneo. Los resultados intermedios, como la toma de la tensión arterial no deben suplantar a los verdaderos resultados de morbi-

mortalidad (infarto agudo de miocardio, insuficiencia cardiaca, accidentes vasculares cerebrales, etc.). Sabemos que doxazosina disminuye la tensión arterial (resultado intermedio), pero también que induce insuficiencia cardiaca y cardiopatía (resultado final), por lo que es atrevido ampararse en una reducción del riesgo cardiovascular para promover su uso, y quizá sea incluso imprudente cuando se obtienen resultados en periodos de tiempo tan cortos como los descritos en el estudio y se tiene un tamaño muestral tan escaso, que poco ayuda a mejorar el conocimiento acerca del tratamiento de la hipertensión, sobre todo cuando se ha demostrado ya que la doxazosina puede producir daño cardiovascular⁵.

Entendemos perfectamente que llevar a cabo un ensayo clínico (aunque sea piloto) es empresa mayor, y por ello creemos que deberían reservarse las energías para cuestiones clínicas sin resolver. No hay cuestión alguna a resolver respecto a la doxazosina, excepto saber cómo y cuándo se suprimirá del tratamiento de tantos hipertensos que la reciben innecesariamente, pese a su ineficacia y peligrosidad.

La propia revista SEMERGEN ha difundido los resultados del ensayo clínico ALLHAT respecto a doxazosina, tanto directa⁶ como indirectamente⁷. De hecho hubo alarma mundial al tener que interrumpir dicho ensayo, en la rama que se estudiaba la doxazosina, pues este bloqueador alfa disminuía la tensión arterial, pero multiplicaba por más del doble la probabilidad de sufrir insuficiencia cardiaca o de ingresar por ella en el hospital (comparada con clortalidona)^{2,6,7}. Es el eterno problema del resultado intermedio, que tantas vidas ha costado⁸.

Es difícil entender el porqué del uso y difusión de un medicamento⁹. Así, en EE.UU. el impacto de la interrupción de la rama con doxazosina del ALLHAT ha conseguido frenar la prescripción y el uso de dicho bloqueador alfa, pero no para ser substituido por el medicamento que se demostró superior (y más barato), la clortalidona,...; sino por los antagonistas del receptor de la angiotensina II (ARA II)¹⁰ (más modernos, qué duda cabe, pero más caros y menos evaluados). Peor es en España, al menos en Valencia, donde se ha demostrado el aumento continuado de la prescripción de doxazosina, coincidiendo y a continuación de la demostración de su efecto de aumento de las complicaciones cardiovasculares en pacientes hipertensos¹¹ (tras la publicación y difusión de la interrupción del ALLHAT), lo que no cabe interpretar sino en clave de desconocimiento. Tras tener que interrumpir el ensayo clínico por las complicaciones de la doxazosina, aumentó el consumo de doxazosina, se estabilizó el de clortalidona, y aumentó el de ARA II.

De nada vale ni el comentario nacional en SEMERGEN^{6,7}, ni el internacional en revistas de renombre^{2,5,12}, pues se siguen promoviendo pautas irracionales de tratamiento en

la hipertensión y de la patología coronaria. Aunque en algunos lugares, como en el Reino Unido, los médicos generales reaccionan airadamente¹³ y logran, al menos, un editorial en el *British Medical Journal*¹⁴ que ayuda a poner en su sitio las propuestas sobre hipertensión que no cuentan con fundamento científico, y que, además, ignoran la voluntad del paciente, y la disminución de su calidad de vida con los efectos adversos y los inconvenientes de la polifarmacia que promueven. A nadie se le ocurre allí, claro, promocionar el uso de doxazosina, bloqueador alfa que habría que relegar al último escalón.

En la hipertensión lo que necesitamos son más diuréticos y más bloqueadores beta, pues son medicamentos de probada eficacia, y de mucho mejor resultado final que todos los demás^{5,12}. Seamos, pues, modernos, agresivos, atrevidos y valientes, y utilicemos los medicamentos más útiles, aunque baratos.

V. RUIZ GARCÍA^a, P. CERVERA CASINO^b
Y J. GÉRVAS CAMACHO^c

^aUnidad de Hospitalización a Domicilio. Hospital La Fe. Valencia. ^bÁrea 12. Atención Primaria. Denia. Alicante. ^cEquipo CESCA. Buitrago de Lozoya. Madrid.

Correspondencia: V. Ruiz García
Unidad de Hospitalización a Domicilio Hospital La Fe
Avda. de Campanar 21
46009 Valencia
Correo electrónico: ruiz_vicgar@gva.es

BIBLIOGRAFÍA

- Martí Canales JC, Puerta Jiménez L. Eficacia de doxazosina añadida a hipertensos esenciales mal controlados con losartán en monoterapia. *SEMERGEN* 2004;30:326-31.
- ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major cardiovascular events in hypertensive patients randomised to doxazosin vs chlorthalidone. The antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT). *JAMA* 2000;283:1967-75.
- Lenfant C, Chobanian AV, Jones DW, Roccella EJ, Joint National Committee on the Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. Seventh report of the Joint National Committee on the Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (JNC 7): resetting the hypertension sails. *Hypertension* 2003;41:1178-9.
- Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2003;21:1011-23.
- Furberg CD, Psaty BM, Pahor M, Alderman MH. Clinical implications of recent findings from the Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial (ALLHAT) and other studies of hypertension. *Ann Intern Med* 2001;135:1074-8.
- Gérvas J. S-1996. Aumento de mortalidad en pacientes hipertensos tratados con doxazosina frente a clortalidona. *SEMERGEN* 2002; 26:413 [comentario bibliográfico sobre la publicación de los resultados del ALLHAT].
- Ruiz García V, Cervera Casino P. Los pacientes con Internet pueden saber tanto o más que los médicos. *SEMERGEN* 2004;30:34-5.
- Gérvas J, Pérez Fernández M. El resultado intermedio como problema de salud pública. A propósito de la mortalidad por cervicitatina. *Med Clin (Barc)* 2002;119:254-9.
- Naylor CD. The complex world of prescribing behaviour. *JAMA* 2004;291:104-6.
- Sttaford RS, Furberg CD, Finkelstein SN, Cockburn IM, Alehegh T, Ma J. Impact of clinical trial results on national trends of alpha-blocker prescribing, 1996-2002. *JAMA* 2004;291:54-62.
- Cervera Casino P. Difusión de nuevos medicamentos y su incorporación a la práctica clínica. En: Meneu R, Peiró, editores. *Elementos para la gestión de la prescripción y la prestación farmacéutica*. Barcelona: Masson, 2004; p. 77-106.
- Psaty BM, Lumley T, Furberg CD, Schellenbaum G, Pahor M, Alderman MH, et al. Health outcomes associated with various antihypertensive therapies used as first-line agents. *JAMA* 2003;289:2534-44.
- Burns GE, Green PN, Duerden MG, Sackin PA, Davies P, Williams B. Guidelines from the British Hypertension Society. *BMJ* 2004; 329:569-71.
- Treating hypertension with guidelines in general practice. *BMJ* 2004;329:523-4.

Réplica

Sr. Director: he leído con interés la Carta al Director del Dr. Ruiz et al y como médico en ejercicio me parece sorprendente la mala interpretación y crítica que se puede hacer en relación a diversos estudios e incluso a guías terapéuticas, lo cual atribuyo principalmente a una falta de información. Como profesional de la medicina, nada está más lejos de mí que utilizar o recomendar pautas terapéuticas que de alguna forma pudieran poner en peligro la salud de mis pacientes, pero también creo tener el deber moral de transmitir todas aquellas experiencias propias que pueden ayudar a clarificar ciertas dudas surgidas entorno a un medicamento. Por esta razón quisiera clarificar algunos de los comentarios que el Dr. Ruiz et al hacen en su carta.

En primer lugar, y tal y como reflejo en este artículo, en este estudio se pretendía hacer un primer acercamiento a una opción terapéutica dentro de mi práctica diaria, habiendo sido excesivo el trato de ensayo clínico, puesto que claramente y así lo indico tiene sus limitaciones debido al número de pacientes estudiados y que los resultados obtenidos deberían ser verificadas en un estudio más amplio. Sin embargo los resultados no van desencaminados en base a hallazgos de otros estudios que más adelante pasaré a comentar. Es cierto que, desde mi punto de vista injustamente, el estudio ALLHAT ha influido en las guías americanas para relegar a la doxazosina a una cuarta posición en el tratamiento antihipertensivo. Sin embargo, creo oportuno reseñar que las guías de la Sociedad Europea de Hipertensión y de cardiología¹, más afines a la realidad de nuestra población, se refieren al uso de bloqueadores alfa especialmente para el tratamiento con asociación de fármacos, pudiéndose combinar con otros antihipertensivos utilizados como primera línea, ya sean diuréticos, bloqueadores beta, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA), antagonistas del receptor de la angiotensina II (ARA II) o antagonistas del calcio. Por si esto fuera poco, las guías de la Sociedad Española de cardiología² y de la Sociedad Española de Hipertensión³ recomiendan el uso de bloqueadores alfa principalmente en combinación, y además, exponen ventajas adicionales que tienen estos fármacos sobre la dislipidemia y la hiperplasia de próstata, cuya prevalencia en los pacientes hipertensos es más que conocida. En segundo lugar, el plantear la combinación de doxazosina + losartán u otro ARAII no me parece tan ilógica puesto que esta opción es contemplada en las guías europeas ante-

riormente citadas. Lo que me lleva a pensar que quizás convenga leer cuidadosamente las guías sin malinterpretar los contenidos. Por otro lado el Dr. Campo et al⁴ han demostrado que tanto un diurético (hidroclorotiazida) como la doxazosina son fármacos que representan una alternativa igual de razonable para asociar a otros fármacos antihipertensivos que en monoterapia no consiguen un buen control tensional (aparecen incluidos ARAI, IECA, calcioantagonistas y bloqueadores beta) siendo la eficacia similar de ambas combinaciones, con el añadido, que la combinación con doxazosina muestra un perfil clínico superior al diurético en efectos metabólicos. En tercer lugar y en relación a lo que el Dr. Ruiz et al llaman "resultado intermedio (riesgo cardiovascular absoluto) puedo entender que pueda estar más o menos de acuerdo con la metodología empleada ya que ésta puede ser más o menos criticable según quien la interprete. Pero lo que me alarma y me parece de poco rigor científico es afirmar con rotundidad que doxazosina induce insuficiencia cardiaca (IC) y cardiopatía. Quisiera preguntarle si usted tiene alguna evidencia propia de tal aseveración ¿Ha tenido usted constancia de casos de IC relacionados con doxazosina en España?. ¿No será que el paciente con hipertensión e IC necesita recibir un medicamento con una indicación específica para esta patología, en lugar de pedir que otro medicamento sin indicación para IC se la cure? Quizás el problema se trate de un diagnóstico diferencial incorrecto en este subgrupo de pacientes. La doxazosina es un fármaco ampliamente utilizado desde hace 12 años y no ha habido nunca un hallazgo que relacionase a la doxazosina con la IC. El estudio ALLHAT debería ser leído e interpretado con cautela ya que en ningún momento se asevera categóricamente que doxazosina induce IC. Este estudio aunque de gran envergadura tiene también sus limitaciones y ha suscitado numerosas polémicas en cuanto a su diseño y hallazgos⁵⁻⁸. La obligatoria retirada del tratamiento diurético antes de la aleatorización y su sustitución por doxazosina (fármaco que no tiene indicación para insuficiencia cardiaca) podría ser la causa de una mayor incidencia de esta patología al poner al descubierto casos de IC latente, los cuales dejan de recibir un fármaco que les era necesario. Además, y con gran sorpresa para todos en este estudio, también aparece una mayor incidencia de IC en la rama de pacientes con el IECA (lisinopril) y la rama con el calcioantagonista (amlodipino). Resultados que chocan frontalmente con los hallazgos obtenidos en el estudio ANBP-2 (*Australian National Blood Pressure Study-2*)⁹, que comparaba enalapril frente a hidroclorotiazida, y con los estudios NORDIL (*The Nordic Diltiazem study*)¹⁰ o CONVINCENCE (*Controlled Onset Verapamil Investigation of Cardiovascular Endpoints*)¹¹, que comparaban antagonistas del calcio (diltiazem o verapamilo) frente a diuréticos y bloqueadores beta. En todos los casos no se encontraron diferencias significativas en la aparición de IC. Si los IECA han demostrado que son capaces de mejorar la supervivencia de pacientes con IC ¿cómo es posible que favorezcan su aparición en el ALLHAT? y por lo tanto qué cabe esperar de un fármaco co-

mo doxazosina, que repito, no tiene indicación para la IC. En el estudio del Dr. Sobrino et al¹² se analizó la influencia de los distintos fármacos antihipertensivos (entre los que se encuentra doxazosina) en la aparición de la IC. Los resultados muestran que no se encuentran diferencias entre ellos. También me gustaría destacar los comentarios del editorial que el Dr. Rodicio (ex presidente de la Asociación Europea de Hipertensión) y el Dr. Leiva (actual presidente de la Sociedad Española de Urología)¹³ hacen, desde dos puntos de vista diferentes, del estudio ALLHAT basándose en su práctica clínica diaria con los bloqueadores alfa y en concreto con doxazosina. En este artículo una vez más se critica duramente al ALLHAT en cuanto a su metodología y resultados y advierten de una posible mala práctica médica, al suprimir el diurético y utilizar un fármaco como la doxazosina (sin indicación para la IC) en pacientes hipertensos que posiblemente tendrían una IC latente que estaba controlada por el diurético. Esto podría explicar porqué en la rama de los pacientes con doxazosina habría una mayor incidencia de esta patología. En definitiva, lo que el ALLHAT nos ha enseñado a todos los que practicamos la medicina junto con lo que indican las actuales recomendaciones terapéuticas, es que cuando la presión es elevada, para conseguir un buen control de la tensión arterial es necesario emplear dos o más fármacos sin que tenga una excesiva importancia la influencia del fármaco utilizado. Por otro lado, el tema que se comenta sobre el aumento de consumo de doxazosina tras el estudio ALLHAT, le hace a uno reflexionar sobre este asunto ya que me lleva a pensar en la poca confianza que se tiene de este estudio por parte de la gran mayoría del colectivo médico. La propia experiencia clínica diaria con este fármaco de cada uno de los profesionales sanitarios parece ser la directriz mandataria a la hora de interpretar este estudio y siempre teniendo como referencia la salud del paciente sin otros ánimos economicistas que pudieran derivarse de este ensayo y que aquí parece que subyacen. Estoy en completo desacuerdo en que los bloqueadores alfa sean relegados al último escalón y se potencien mucho más los diuréticos y bloqueadores beta que el resto de los antihipertensivos, ya que considero de suma importancia aplicar una estrategia de valoración de riesgo global a cada uno de nuestros pacientes, empleando las terapias de combinación que se adecuen en mejor medida a un tratamiento lo más individualizado posible.

J.C. MARTÍ CANALES.

Doctor en Medicina y Cirugía. Consultorio Puente de Génave. Puente de Génave. Jaén.

BIBLIOGRAFÍA

1. Guidelines Committee 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2003;21:1011-23.
2. González-Junatey JR, Mazón P, Soria Federico, Barrios Vivencio, Rodríguez L, Bertomeu V. Actualización de las guías de práctica clínica de la Sociedad Española de Cardiología en Hipertensión arterial. *Rev Esp Cardiol* 2003;56(5):487-97.
3. Guía sobre el diagnóstico y tratamiento de la hipertensión arterial en España 2002. Sociedad Española de Hipertensión- Liga Española

para la lucha contra la Hipertensión Arterial (SEH-LELHA) Hipertensión 2002;19(3):67-74.

4. Campo C, Segura J, Roldán C, Alcázar J, Rodicio J, Ruilope LM. Doxazosin GITS versus Hydrochlorothiazide as add-on therapy in patients with uncontrolled hypertension. *Blood Pressure* 2003; 12:16-21.
5. Standridge JB. A family physician questions the conclusions from ALLHAT. *Am J Hypertens* 2004;17(4):361-5.
6. Sjöholm A. ALLHAT: a critical assessment. *Blood Press* 2004; 13(2):75-9.
7. Houston MC. ALLHAT debate: diuretics are not preferred, first-line initial therapy for hypertension. *Arch Intern Med* 2004;164(5): 570-1.
8. Fagard RH. The ALLHAT trial: strengths and limitations. *J Hypertens* 2003;21(2):229-32.
9. Wing LM, Reid CM, Ryan P, Beilin LJ, Brown MA, Jennings GL, et al. Second Australian National Blood Pressure Study Group. A comparison of outcomes with angiotensin-converting-enzyme inhibitors and diuretics for hypertension in the elderly. *N Engl J Med* 2003;348(7):583-92.
10. Hansson L, Hedner T, Lund-Johansen P, Kjeldsen SE, Lindholm LH, Syversten JO, et al. Randomised trial of effects of calcium antagonists compared with diuretic and beta-blockers on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: The Nordic Diltiazem (NORDIL) study. *Lancet* 2000;356:359-65.
11. Black HR, Elliot WJ, Grandist G, Gramsch P, Lucente T, White WB, et al. Principal results of the Controlled Onset Verapamil Investigation of Cardiovascular Endpoints (CONVINCE) trial. *JAMA* 2003; 289:2073-82.
12. Sobrino J, Plana J, Felip A, Doménech M, Reth P, Adrián M, et al. Utilización de fármacos antihipertensivos y desarrollo de insuficiencia cardiaca. *Med Clin* 2004;123(9):328-31.
13. Rodicio JL, Leiva O. La hipertrofia benigna de próstata y los alfa-bloqueantes. *Hipertensión* 2003;20(9):379-80.

Infección urinaria en niños: importancia de un diagnóstico correcto

Sr. Director: el diagnóstico de infección urinaria se establece por el aislamiento y cultivo de un número determinado de bacterias en orina¹. El método de recogida influye en la fiabilidad del diagnóstico: bolsa perineal, punción suprapúbica, cateterismo vesical limpio o micción media limpia².

Las tiras reactivas de orina son una aproximación en los casos de sospecha clínica, siendo obligatoria la confirmación bacteriológica³.

En la infancia y especialmente en los más pequeños, el diagnóstico de infección de orina, obliga con posterioridad a una serie de pruebas diagnósticas para descartar complicaciones o malformaciones urinarias asociadas^{1,3,4}.

La infección urinaria alta o pielonefritis aguda conlleva una morbilidad aguda y un riesgo de daño renal permanente que es mayor en menores de tres años y si hay anomalías del tracto urinario, retraso del tratamiento o recurrencias^{2,5}.

Reconocer al niño pequeño con riesgo de infección del tracto urinario y realizar su diagnóstico correcto supone un reto, pues la clínica es inespecífica y la orina se contamina con frecuencia durante la micción con bacterias periuretrales².

En el seguimiento posterior a un episodio de infección urinaria, a veces, nos enfrentamos con el dilema de qué hacer con aquellos casos etiquetados como infección de orina por tiras reactivas sin confirmación bacteriológica y tratados con antibióticos. Tal supuesto no debería presentarse.

El diagnóstico correcto de infección urinaria en niños permite reducir la morbilidad y secuelas asociadas a esa infección, no sólo por permitir una pauta terapéutica adecuada, sino también por guiar los estudios diagnósticos de imagen para valorar la morfología y función renal, así como la detección de una posible enfermedad urológica subyacente asociada a la infección^{5,6}. El infradiagnóstico conlleva un mayor riesgo de daño renal y el sobrediagnóstico a un tratamiento inútil y a la realización de pruebas innecesarias, molestas y costosas⁶.

La masificación y presión asistencial elevada no debe hacernos olvidar los principios de una buena praxis médica. Queremos recordar la obligatoriedad de confirmación bacteriológica ante toda sospecha clínica de infección urinaria en niños, evitando el uso de antibióticos previo a la recogida de la muestra de orina.

Una vez recogido el urocultivo, de modo apropiado, el tratamiento antibiótico no debe demorarse³. Se iniciará la antibioticoterapia de modo empírico según edad y criterios clínico-biológicos de infección urinaria de vías altas o bajas, hasta que lleguen los resultados del cultivo y antibiograma⁷.

M.A. SAN JOSÉ GONZÁLEZ Y P. MÉNDEZ FERNÁNDEZ
Centro de Salud de Fonsagrada. Fonsagrada. Lugo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Muley Alonso R. Infección urinaria. *Pediatría* 1999;120:383-414.
2. Romero FJ, Barrio AR. Punción suprapúbica y sondaje vesical. *An Pediatr Contin* 2003;1:97-100.
3. Aristegui Fernández J, Rodrigo Gonzalo de Liria C. Infección urinaria. En: Delgado Rubio A, editor. *Protocolos diagnósticos y terapéuticos de la Asociación Española de Pediatría*. Tomo 2. Aristegui Fernández J. Infectología. Primera edición. Bilbao: Asociación Española de Pediatría, 2001; p.129-37.
4. Collins R, Devries RC. Recurrent urinary tract infections in children: a logical approach to diagnosis, treatment and long-term management. *Comprehensive Therapy* 1997;23:44-8.
5. Riccabona M. Urinary tract infections in children. *Curr Opin Urol* 2003;13:59-62.
6. Muley Alonso R. Protocolo diagnóstico y evolutivo de la infección urinaria. *Rev Esp Pediatr* 1999;55:48-58.
7. Mintegi S, Vázquez MA, Benito FJ. Enfermedades y síntomas nefrourológicos. En: Benito FJ, Mintegi S, editores. *Diagnóstico y tratamiento de urgencias pediátricas*. 3.ª ed. Madrid: ERGON, 2002; p. 253-9.