



Universidad Autónoma de Madrid
Facultad de Medicina

Tesis Doctoral

Mononitrato de isosorbide de
liberación prolongada como
tratamiento adyuvante en la
hipertensión sistólica aislada mal
controlada en ancianos

DANIEL ABAD PÉREZ

MADRID 2017

ÍNDICE

I. ABREVIATURAS.....	1
II. INTRODUCCIÓN.....	4
1. LA HIPERTENSION ARTERIAL COMO PROBLEMA DE SALUD.....	4
1.1.Importancia de la HTA.....	4
1.2. Evolución de la PA con la edad.....	5
2. DEFINICION Y FISIOPATOLOGIA DE LA HIPERTENSION SISTÓLICA AISLADA.....	5
3. TRATAMIENTO DE LA HSA: CONSIDERACIONES GENERALES.....	8
3.1.Justificación.....	8
3.2.Curva en J.....	9
3.3. Recomendaciones en las Guías de Práctica clínica.....	11
4. ABORDAJE FARMACOLOGICO DE LA HSA.....	12
4.1. Efecto sobre la rigidez arterial de los fármacos antihipertensivos.....	12
4.2. Tratamiento farmacológico de la HSA.....	15
4.3. Los nitratos como tratamiento de la HSA.....	18
5. HTA RESISTENTE Y HTA REFRACTARIA.....	23

5.1.Definición.....	23
5.2.HTA pseudorresistente.....	24
5.3.Estrategias de tratamiento.....	26
6. NUEVAS HERRAMIENTAS PARA MEJORAR EL TRATAMIENTO DE LA HTA. EVALUACION HEMODINAMICA NO INVASIVA DEL PACIENTE HIPERTENSO.....	28
6.1.HOTMAN.....	29
III. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO.....	37
IV. HIPÓTESIS.....	38
V. OBJETIVOS DEL ESTUDIO.....	39
1. OBJETIVO PRINCIPAL.....	39
2. OBJETIVOS SECUNDARIOS.....	39
VI. MATERIAL Y MÉTODOS.....	41
1. DESCRIPCIÓN GENERAL.....	41
2. CRITERIOS DE INCLUSIÓN/EXCLUSIÓN.....	43
3. VARIABLES DEL ESTUDIO.....	45
4. ALEATORIZACIÓN Y CIEGO.....	50
5. SEGURIDAD DEL ENSAYO.....	50
6. PROCEDIMIENTOS DEL ENSAYO.....	54

7. ASPECTOS ÉTICOS.....	58
8. EVALUACIÓN DE LA EFICACIA.....	59
9. CÁLCULO DEL TAMAÑO MUESTRAL.....	59
10. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	60
11. FINANCIACIÓN.....	62
VII. RESULTADOS.....	63
1. PACIENTES INCLUIDOS.....	63
2. PÉRDIDAS DE SEGUIMIENTO.....	64
3. CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES.....	67
4. EFECTO DEL TRATAMIENTO.....	71
4.1.Variable principal.....	71
4.2.Variables secundarias.....	72
5. CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES RESPONDEDORES.....	77
6. ACONTECIMIENTOS ADVERSOS.....	80
7. EVALUACION HEMODINÁMICA NO INVASIVA MEDIANTE HOTMAN.....	81
VIII. DISCUSIÓN.....	85
1. CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES.....	87

2. EFECTOS SECUNDARIOS DE LA MEDICACIÓN.....	88
3. COMPARACIÓN CON OTROS ENSAYOS.....	89
4. LIMITACIONES DEL ESTUDIO.....	92
5. SUBESTUDIO DE ESTADO HEMODINÁMICO CON EL HOTMAN.....	93
IX. CONCLUSIONES.....	95
1. OBJETIVO PRINCIPAL.....	95
2. OBJETIVOS SECUNDARIOS.....	95
X. IBLIOGRAFÍA.....	97
ANEXO 1.	111
ANEXO 2.	112
ANEXO 3.	113

I. ABREVIATURAS

AA: Acontecimiento adverso

ACV: Accidente cerebrovascular

AEMPS: Agencia española del medicamento y productos sanitarios

CEIC: Comité de ética para la investigación científica

CI: Consentimiento informado

CIn: Índice cardíaco

CRD: Cuaderno de recogida de datos

DM: Diabetes mellitus

ECG: Electrocardiograma

EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica

FC: Frecuencia cardíaca

FRCV: Factor de riesgo cardiovascular

HSA: Hipertensión sistólica aislada

HTA: Hipertensión arterial

IA: Índice de aumento

IC: Insuficiencia cardíaca

IMC: Índice de masa corporal

IP: Investigador principal

ISI: Índice de estado inotrópico

LPM: Latidos por minuto

LSWI: Índice de trabajo sistólico del ventriculo izquierdo

MAPA: Monitorización ambulatoria de la presión arterial

MMP: Metaloproteasas de la matriz

ON: Óxido nítrico

PA: Presión arterial

PAC: Presión arterial central

PAD: Presión arterial diastólica

PAS: Presión arterial sistólica

PP: Presión de pulso

RAR: Reducción absoluta del riesgo

RR: Riesgo relativo

RRR: Reducción relativa del riesgo

SAHS: Síndrome de apnea-hipopnea del sueño

SI: Índice sistólico

SNS: Sistema nervioso simpático

SRAA: Sistema renina-angiotensina-aldosterona

SSVRI: Índice de resistencia vascular sistémica por latido cardíaco

VOP: Velocidad de onda de pulso

II. INTRODUCCIÓN

1. LA HIPERTENSION ARTERIAL COMO PROBLEMA DE SALUD.

1.1. Importancia de la HTA.

Las enfermedades cardiovasculares constituyen la primera causa de mortalidad en el mundo (1, 2) y, entre sus principales factores de riesgo, la hipertensión arterial (HTA) es uno de los más destacados, con efecto directo sobre el desarrollo de insuficiencia cardíaca (IC), insuficiencia renal, accidentes cerebrovasculares y cardiopatía isquémica, entre otros (3).

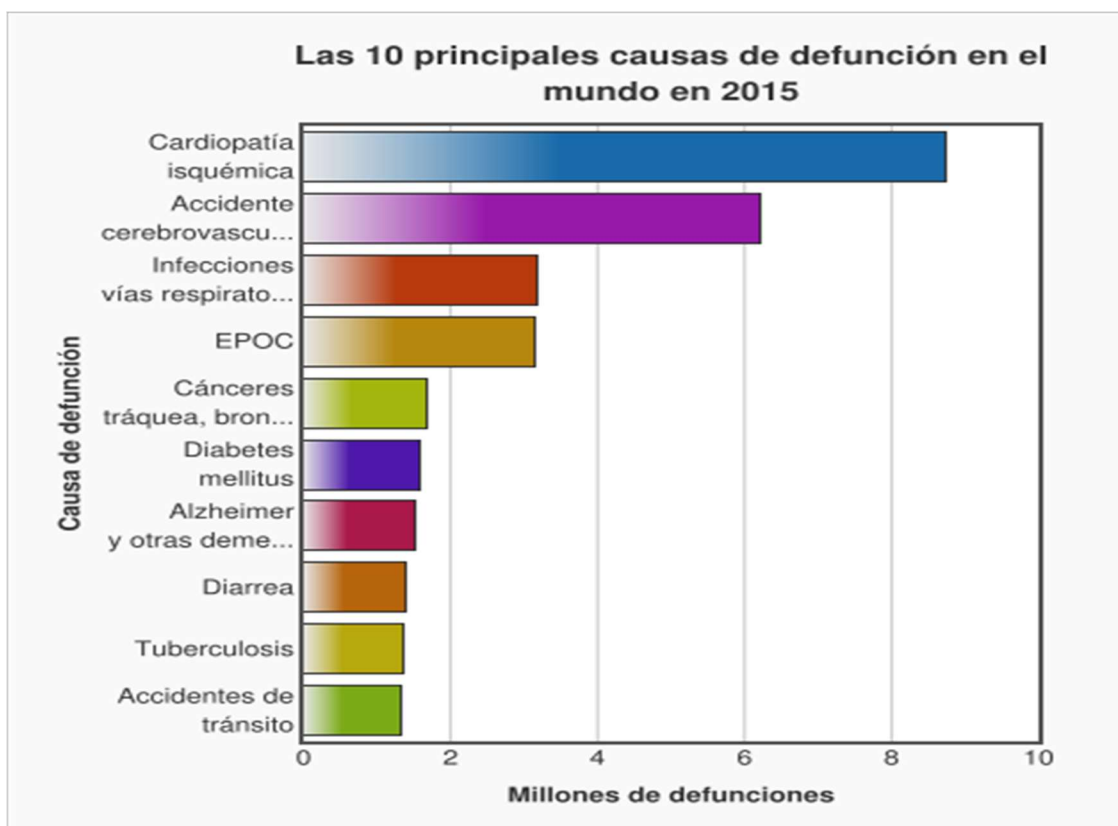


Figura 1. Causas de muerte a nivel mundial en 2015 (datos de la Organización mundial de la salud) (<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/es/>)

La prevalencia de la HTA en España es muy alta y se estima en más del 25% de la población adulta general (4, 5), aumentando hasta más del 60% entre los mayores de 65 años. El tipo de HTA más prevalente es la hipertensión sistólica aislada (HSA), especialmente en este rango etario, alcanzando un 80% entre los hipertensos de más de 80 años (6).

1.2. Evolución de la PA con la edad

La presión arterial sistólica (PAS) aumenta de manera progresiva a lo largo de la vida, mientras que la presión arterial diastólica (PAD) tiende a hacerlo hasta los 50 años, en un proceso que parece secundario al aumento progresivo de las resistencias periféricas; ya en la década de los 50 la PAD se estabiliza y, a partir de los 60 años, suele descender. A diferencia de la PAD, la PAS, que es uno de los principales parámetros predictores del riesgo cardiovascular por encima de la PAD en población anciana (7), sigue elevándose, así como la presión diferencial o presión de pulso (PP) (8). Las evidencias disponibles muestran como para cualquier valor de PAS en los ancianos, hay una relación inversa entre el valor de la PAD y el riesgo de accidente cerebrovascular (ACV), IC y cardiopatía isquémica, apoyando el concepto de que la PP actúa como factor de riesgo cardiovascular (FRCV) independiente en este grupo etario.

2. DEFINICION Y FISIOPATOLOGIA DE LA HIPERTENSION SISTÓLICA AISLADA.

La HSA se define como valores elevados de PAS (mayor o igual a 140 mm Hg) y valores normales de PAD (inferiores a 90 mm Hg) (9) con el consiguiente aumento en la PP. Este incremento en la PP es expresión, entre otros factores, de una mayor rigidez

aórtica, a través de su influencia sobre la onda refleja (10), proceso responsable en gran medida de este tipo de HTA, por lo que la rigidez aórtica constituye una de las dianas terapéuticas en la HSA (11).

Aunque son muchos los factores de riesgo que interfieren en el desarrollo de la HSA, incluyendo factores genéticos, los más importantes son la HTA previa y la edad (12). Ambos, además de otros como la diabetes mellitus (DM) o el tabaquismo, inducen cambios en la pared de las grandes arterias, especialmente sobre aquellas de mayor tamaño y con paredes más elásticas. La pérdida de la elasticidad arterial, con el consiguiente incremento de su rigidez, es el principal mecanismo fisiopatogénico implicado en la HSA y parece consecuencia de un proceso progresivo de disfunción endotelial y remodelación vascular, con degradación de fibras de elastina de la pared, que no pueden ser renovadas, y su recambio por otras de colágeno (13). En este proceso tienen especial relevancia un grupo de enzimas pertenecientes a la familia de las *metaloproteasas de la matriz* (MMP), constituida por unas 20 diferentes con actividad frente a algunas de las proteínas del tejido conectivo, fundamentalmente el colágeno, la elastina y los proteoglicanos (14); entre ellas, parece que las más importantes son la MMP-2 y la 9, aunque no son las únicas, ya que también se han asociado con el desarrollo de HSA la MMP-1 y la MMP-3. La actividad de las MMP está controlada de forma directa por una proteína contrarreguladora (TIMP), pero también de forma indirecta por el efecto de la endotelina y, en el sentido contrario, del propio óxido nítrico (ON) (15).

La MMP-2 participa, entre otros, en la degradación de la *óxido nítrico sintetasa endotelial*, lo que conlleva una reducción en la disponibilidad de ON y, por lo tanto, una menor capacidad de vasodilatación; de hecho, su inhibición en ratones implica una mejora de la función endotelial, con tasas menores de desarrollo de HTA (16). Respecto

a la MMP-9, sus niveles se relacionan de forma proporcional con los valores de PAS (17); en cuanto a las otras MMP, se ha demostrado la asociación de diferentes genotipos en los genes que las codifican con disfunción endotelial, con aumento de la rigidez arterial y con el desarrollo de HSA (18).

Otro mecanismo que tiene importancia en la pérdida de elasticidad arterial es la calcificación vascular, consecuencia del depósito de calcio en la matriz extracelular a medida que se produce la muerte de las células musculares de la pared. Este proceso, asociado con el aumento de la rigidez arterial y, por lo tanto, con la HSA, también lo está con el incremento de la velocidad de onda de pulso (VOP) (19).

Como consecuencia del remodelado de la pared de las grandes arterias se ven alteradas sus propiedades mecánicas, con disminución de la *compliance* arterial, en un proceso condicionado también por múltiples señales neuroendocrinas, entre las cuales la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) parece desempeñar un papel relevante. Por ello, tanto su bloqueo como el tratamiento directo sobre la disfunción endotelial, podrían ser dianas específicas sobre las que dirigir el tratamiento de la HSA. Pero es que el mismo daño endotelial podría ser también considerado como el causante de la HTA, y no sólo como consecuencia de la misma, en un círculo vicioso que prolonga la enfermedad y dificulta su control.

Aunque de forma menos frecuente, no es excepcional encontrar pacientes jóvenes con HSA; sin embargo, en ellos, al contrario de lo que sucede en los ancianos, no refleja un aumento de la rigidez arterial, sino más bien todo lo contrario, de manera que cuando se les hacen medidas de la presión arterial central (PAC) los valores suelen ser normales. Por ello, según las guías europeas para el tratamiento de la HTA (9), no

habría indicación de tratar a este tipo de pacientes, puesto que ni siquiera parecen tener una mayor tasa de evolución hacia HTA sisto-diastólica (20).

3. TRATAMIENTO DE LA HSA: CONSIDERACIONES GENERALES

3.1. Justificación

El objetivo de tratar la HTA es reducir la morbimortalidad incrementada asociada a su existencia. El tratamiento de la HSA ha demostrado reducir la morbimortalidad cardiovascular, siendo los resultados más consistentes los relacionados con la reducción de la tasa de ACV, así como la de IC (21) y hasta la mortalidad global (22, 23); estos beneficios se han probado incluso entre los muy ancianos, como puso en evidencia el estudio HYVET (24) y, entre ellos, incluso entre los más frágiles (25). Sin embargo, en este estudio, el criterio para la inclusión de los pacientes fue una cifra de PAS por encima de 160 mm Hg y, en el grupo de tratamiento activo, se consiguió una reducción de la PAS hasta 150 mm Hg; posteriormente, no ha habido ningún ensayo que haya demostrado que exista un beneficio secundario a la reducción por debajo de este valor. Además, es importante tener en cuenta que los pacientes representados en los ensayos clínicos en general, y en el HYVET en particular, rara vez son representativos de la práctica clínica habitual, al presentar menor comorbilidad, tasas menores de enfermedad cardiovascular y, sobre todo, de enfermedad renal avanzada o deterioro cognitivo, ya que a menudo estos son factores de exclusión de los propios estudios de investigación.

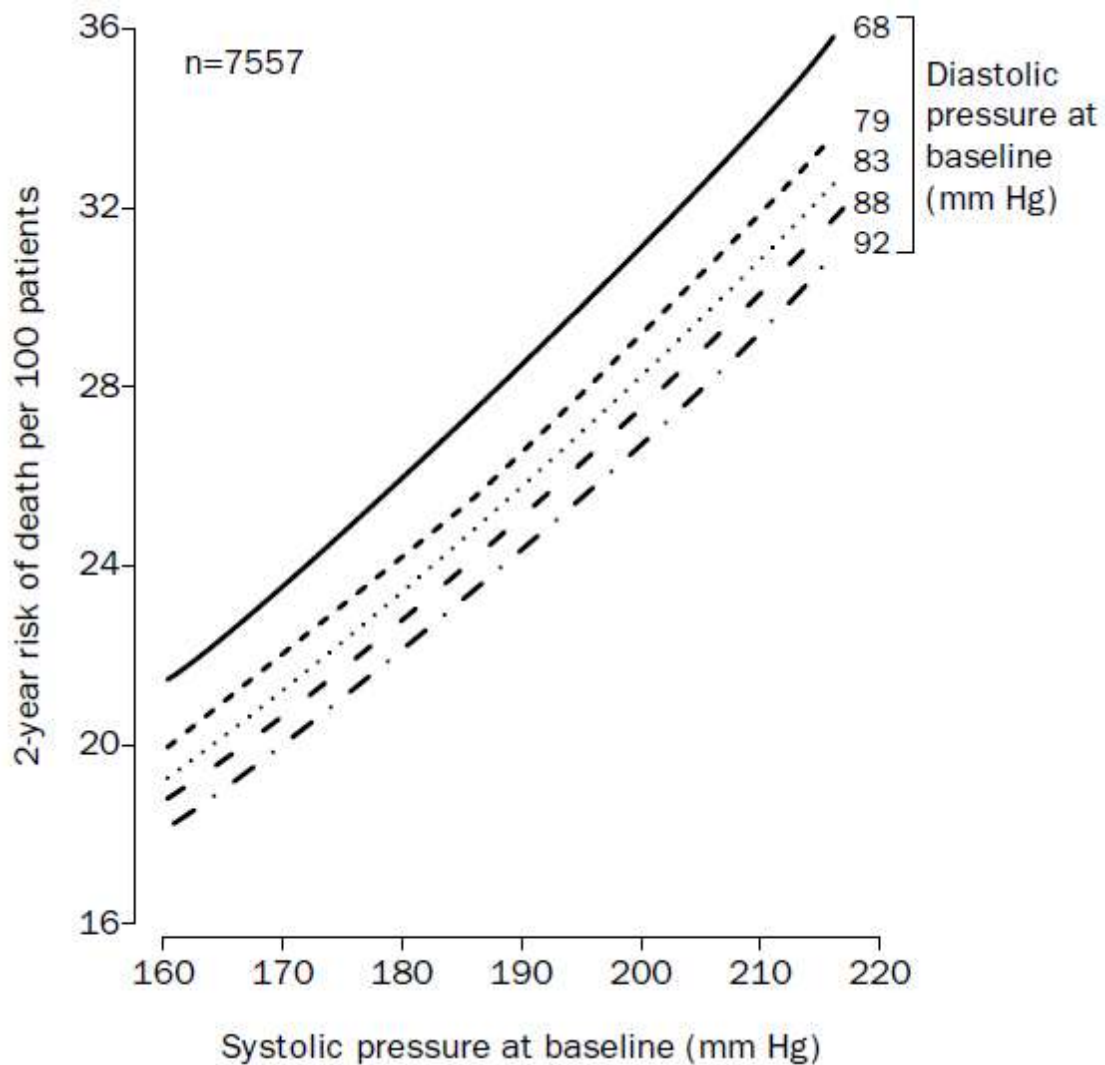


Figura 2. Riesgo de muerte según la PAS basal para diferentes valores fijos de PAD (extraído de Staessen JA et al. [22]).

3.2. Curva en J

Uno de los problemas no resueltos en relación con el tratamiento de la HSA es la denominada *Curva J*, una hipótesis que se formuló a finales de la década de los 70 (26) y que establece la idea de que existe también un límite inferior para el tratamiento de la HTA, por debajo del cual el descenso de la presión arterial (PA), lejos de mejorar los resultados clínicos, los empeora al comprometer la perfusión de órganos vitales, como

el corazón. Aunque se han publicado muchos otros estudios desde entonces, se mantiene la controversia sobre la propia realidad de dicho efecto y, especialmente, sobre el punto de corte a partir del cual tiene lugar, aunque a día de hoy supone un factor limitante para el control de las cifras de PA, ya que a menudo condiciona la intensificación del tratamiento farmacológico, especialmente en el contexto de la HSA, que suele cursar con cifras bajas de PAD. De forma mayoritaria, se aconseja no reducir los niveles de PAD en estos pacientes más allá de 60 mm Hg (9).

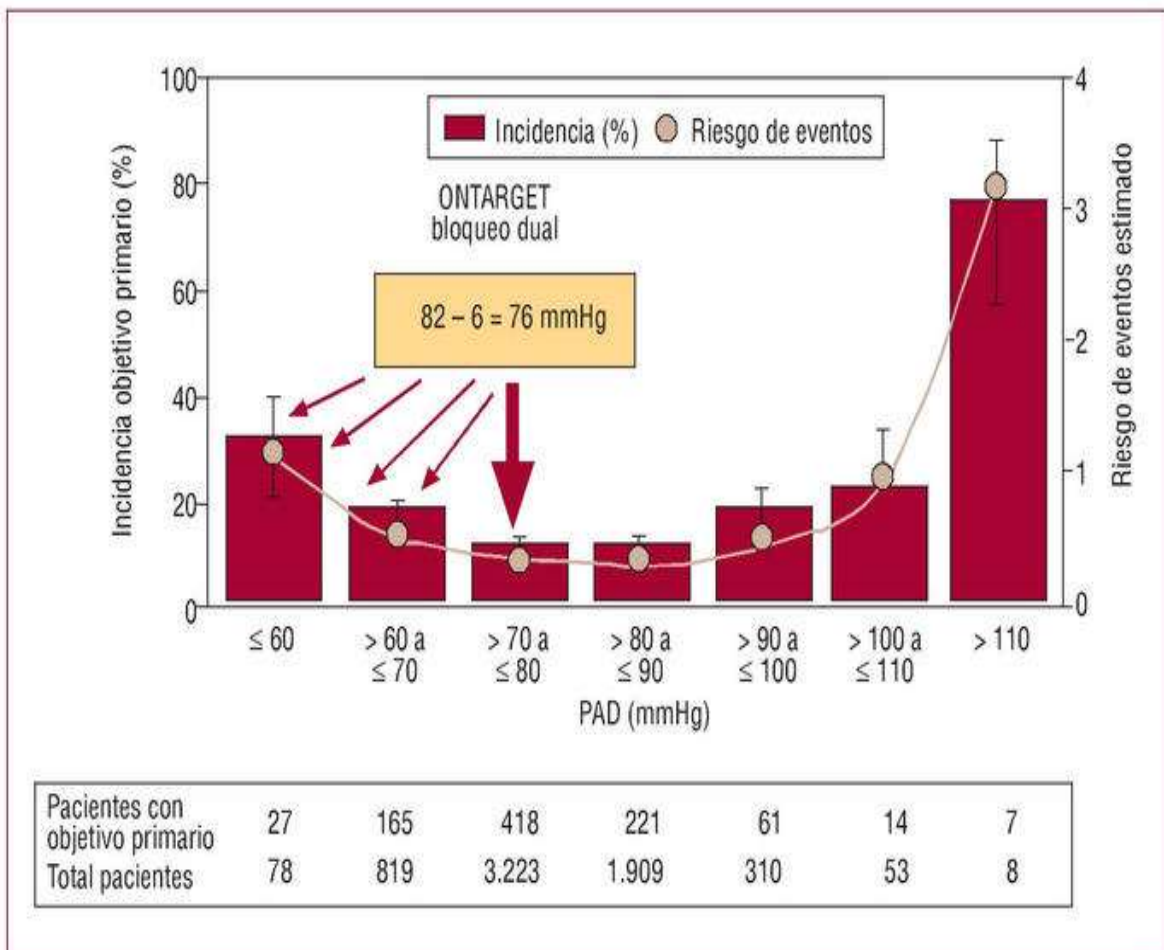


Figura 3. Curva J de eventos según la PAD en el estudio ONTARGET (extraído de Vidal-Pérez R et al. [27]).

3.3. Recomendaciones en las Guías de Práctica clínica.

La HSA constituye uno de los tipos de HTA que con más frecuencia se asocian a la no consecución de los niveles de PA objetivo y por lo tanto al mal control de la HTA. En ello influye de forma muy significativa el hecho de que la mayoría de los fármacos han sido desarrollados para actuar a nivel periférico, sobre las resistencias arteriolares, mucho más relacionadas con la PAD, y no sobre la propia rigidez arterial, mecanismo causante de la elevación de la PAS, por lo que es habitual conseguir un buen control de la primera y no de la segunda (11). Además, como ya se ha comentado anteriormente, en la HSA los valores de PAD suelen estar por debajo del límite inferior de la normalidad, por lo que resulta a menudo arriesgado aumentar las dosis de los hipotensores, ya que pueden causar episodios sincopales o reducir de forma excesiva la perfusión de los distintos órganos, especialmente del corazón, quien recibe el aporte sanguíneo durante la diástole, al contrario que el resto.

Las recomendaciones de las guías de práctica clínica no son consistentes para los ancianos de manera que tanto los objetivos de tratamiento como el momento en el que se debe comenzar son variables entre ellas. Además, se ven también modificados por el hecho de que esta población suele asociar mucha comorbilidad, que habitualmente influye sobre la PA y sus objetivos de control, como es la IC, la cardiopatía isquémica, la DM o la insuficiencia renal. Así, aunque clásicamente la recomendación era reducir la PAS por debajo de 140 mm Hg, la tendencia actual es a flexibilizar dichos límites (28), como en el caso de la última revisión de las guías de la Sociedad Europea de Cardiología (9) o de las guías NICE (29), donde se recomienda un objetivo máximo de 150 mm Hg; incluso, como en la guía de la American Heart Association, no se

establecen recomendaciones concretas para el tratamiento, sin fijar ningún valor máximo de PA como objetivo (30).

Además, entre los pacientes de edad más avanzada surgen otras dudas, relacionadas fundamentalmente con las interacciones farmacológicas y con los posibles efectos secundarios, ya que en ellos la polifarmacia es habitual. Entre los últimos, el más importante y habitual es la hipotensión ortostática, puesto que se asocia con caídas con alto riesgo de fracturas, especialmente entre los más ancianos al inicio del tratamiento; otros efectos secundarios no deseados son el declive de la función renal, el empeoramiento en el control de otras enfermedades, como por ejemplo la DM o, incluso, la posible influencia de algunos de los fármacos en el desarrollo de un deterioro cognitivo.

4. ABORDAJE FARMACOLOGICO DE LA HSA

4.1. Efecto sobre la rigidez arterial de los fármacos antihipertensivos

Actualmente existen herramientas para evaluar la función vascular de forma no invasiva. Así, se puede medir la PAC de manera incruenta, mediante el análisis de la onda de pulso; además, la VOP es el mejor parámetro para evaluar la elasticidad arterial (31, 32) y puede también ser estimada de forma no invasiva, siendo el método más habitual el que toma como referencia las arterias carótida y femoral (33). El cálculo de la VOP permite una evaluación accesible y exhaustiva de la rigidez arterial, mecanismo fisiopatológico subyacente en la HSA (34), y ya disponemos de evidencia que la relaciona con la morbimortalidad cardiovascular (35). Su aumento es consecuencia de un empeoramiento de la propia rigidez arterial, con una disminución asociada de la

distensibilidad de los grandes vasos y la consiguiente reducción de la capacidad de estos para manejar de forma adecuada los cambios de volumen que tienen lugar entre la sístole y la diástole.

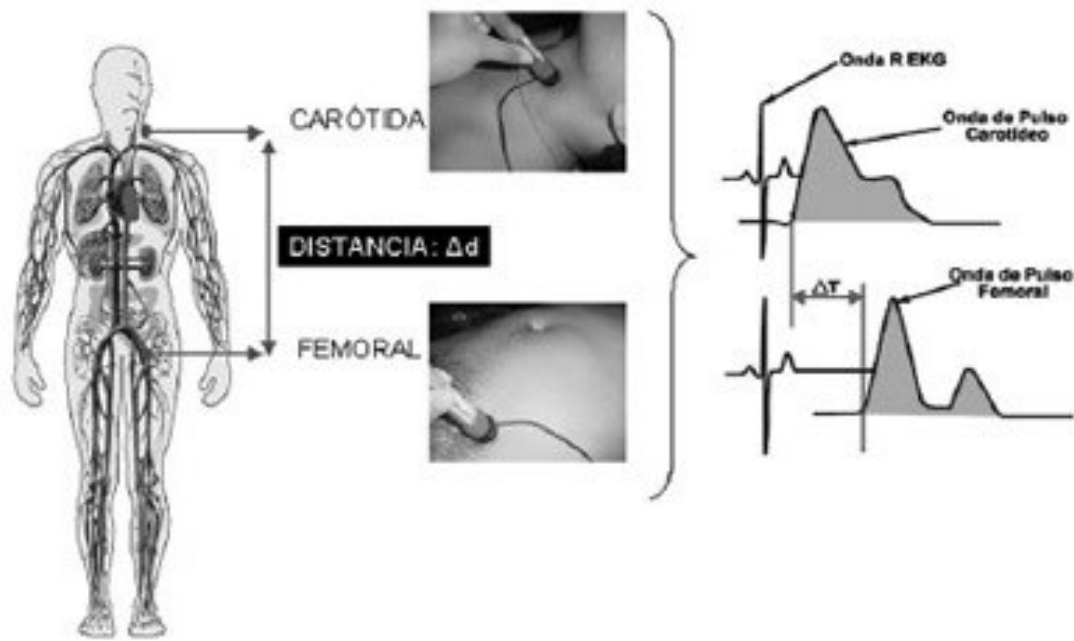


Figura 4. Medición de la VOP (adaptado de Espinoza F et al. [36])

Tras la generalización de la medición de la onda de pulso, se ha descrito un patrón típico de los pacientes con HSA resistente, con una elevada PP, secundaria a la suma durante la diástole de dos ondas que confluyen en la aorta: la generada a la salida de la sangre del ventrículo izquierdo y la reflejada a nivel periférico. El aumento en la PP aórtica que resulta de la colisión de ambas ondas es el llamado IA; su valor normal es del 100%, mientras que en los ancianos con HSA puede llegar hasta el 170%, ya que la onda no sólo es más precoz que en los jóvenes, sino que también es de mayor tamaño.

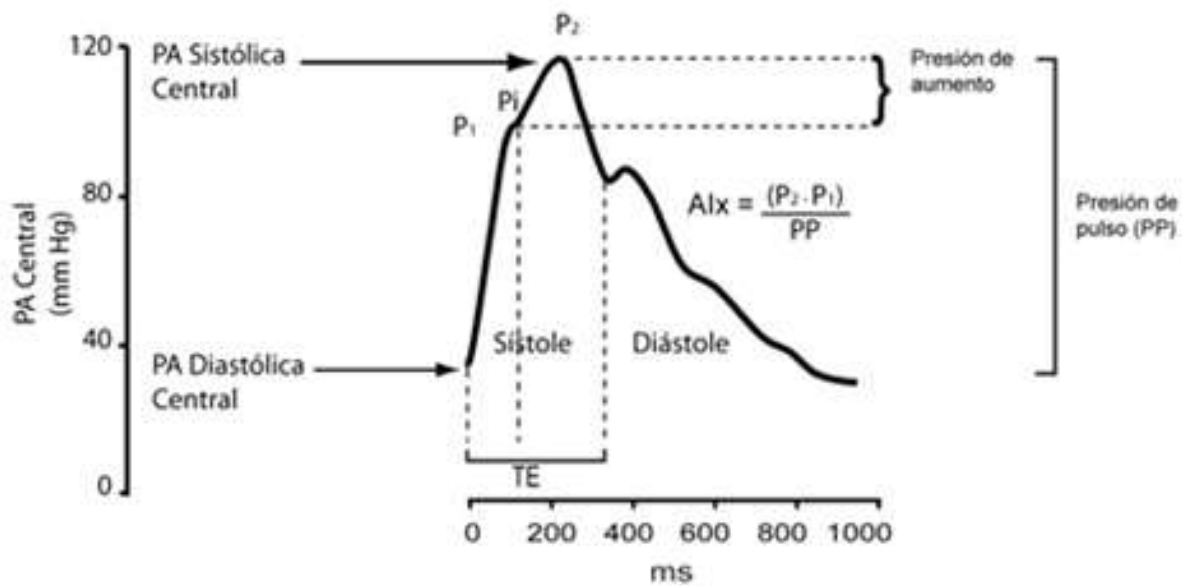


Figura 5. Componentes de la PAC (tomado de <http://www.htarosario.com.ar/actualizaciones/presion-arterial-central.php>)

A pesar del beneficio demostrado, ninguno de los antihipertensivos de primera línea son capaces de reducir de forma clínicamente relevante la *compliance* arterial y, consecuentemente, la PP (37, 38). Parece por tanto razonable asumir que un fármaco que no solamente descienda la PAS, sino también la PP, pueda tener beneficios adicionales en el tratamiento de la HSA; demostrables, a corto plazo, mediante la mejora en los parámetros de función vascular (PAC, VOP o IA) y, a largo plazo, con una reducción de la morbimortalidad cardiovascular.

Entre los grupos terapéuticos que podrían utilizarse para el tratamiento específico de la HSA, que actúen de forma directa sobre la rigidez arterial, se ha desarrollado recientemente el *alagebrium*, un fármaco con capacidad para eliminar los productos finales que se depositan en la pared de las arterias y terminan provocándola; sin embargo, a pesar de un desarrollo inicial prometedor, los estudios no han pasado de la fase II, probablemente como consecuencia de resultados negativos en otras áreas (11).

4.2. Tratamiento farmacológico de la HSA

En el momento actual no existen recomendaciones específicas para el tratamiento de la HSA con un grupo determinado de fármacos antihipertensivos. La evidencia disponible atribuye la mayor parte del beneficio conseguido en la reducción de la morbimortalidad, al descenso de la PA en sí mismo, y no tanto a la clase farmacológica con la que se alcance, sin diferencias al respecto entre pacientes más jóvenes o de edad más avanzada (39).

Sin embargo, los trabajos que se han llevado a cabo en HSA y que han demostrado mejores resultados se han realizado con diuréticos (40) y calcio-antagonistas (41, 42), por lo que parece que en este contexto, ambos podrían ser de primera elección. En cualquier caso, y a pesar de ello, no parece que los efectos de las distintas familias de antihipertensivos difieran de forma significativa entre jóvenes y adultos (39), por lo que las mismas recomendaciones serían aplicables a todos ellos.

Desde un punto de vista fisiopatológico, el tratamiento ideal de la HSA debería reducir las resistencias periféricas pero, de forma más específica, la rigidez arterial y la onda temprana de reflexión generada por dicha rigidez. Los antihipertensivos que reducen las resistencias periféricas producen descensos similares en PAS y PAD; por el contrario, los que mejoran la rigidez arterial de los grandes vasos deberían permitir una mayor caída de la PAS respecto a la PAD y, con ello, una reducción de la PP. En cualquier caso, es conocido que los ancianos con HSA tienden a ser peores respondedores al tratamiento, lo cual se acompaña de hiperactividad del sistema nervioso simpático (SNS), falta de bloqueo del SRAA y aumento de la sensibilidad a la sal (43).

Es importante también tener en cuenta en esta entidad que no todos los fármacos tienen el mismo efecto a nivel central, incluso para descensos similares de la PA braquial, por lo que sería conveniente favorecer el uso de aquellos con mayor capacidad para reducir la PAC. Con este objetivo y basado en el estudio LIFE (44), en el que se enfrentaron losartan y atenolol y se demostró una menor tasa de eventos con el antagonista de los receptores de aldosterona II (ARA-II) que con el betabloqueante, especialmente entre los ancianos y a pesar de una reducción similar de la PA braquial, en el trabajo de *Mackenzie et al.* (45) compararon el efecto sobre la PA braquial, la PP, la PAC, la VOP y el índice de aumento (IA), de un inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) (*perindopril*), un calcio-antagonista dihidropiridínico (*lercarnidipino*), un diurético (*bendrofluazida*) y un betabloqueante (*atenolol*); tras 10 semanas de tratamiento, si bien todos ellos consiguieron descensos similares de la PA y la PP en clínica, sólo los 3 primeros redujeron la PAC, que permaneció sin cambios en los tratados con atenolol, y sólo el calcio-antagonista redujo el IA, mientras que el IECA y el diurético no lo modificaron, y el betabloqueante incluso lo elevó; la VOP no varió en ninguno de los 4 grupos. Resultados similares se obtuvieron en un estudio previo más pequeño que comparó las mismas 4 familias de fármacos (46); por ello, y también porque han sido relacionados con una mayor tasa de ACV en la comparación con otros grupos (47), los betabloqueantes no serían de elección para el tratamiento de la HTA en el anciano, ni más concretamente de la HSA, salvo que su administración venga indicada para el tratamiento de alguna otra patología, como IC o prevención secundaria de cardiopatía isquémica.

Entre los trabajos realizados específicamente en el contexto de la HSA en ancianos, destaca el de *Kostis et al.* (48); aunque es antiguo y en él se comparó *clortadilona* con placebo y no con un fármaco activo, demostró que el tratamiento de

esta entidad reduce la tasa de eventos y mejora la supervivencia. Sí se ha comparado de forma directa este diurético frente a doxazosina en pacientes de edad avanzada, en el ALLHAT (49); aunque no se llevó a cabo en el contexto específico de la HSA, también en ese escenario consiguió una reducción de la tasa de eventos del 25% frente a la doxazosina, condicionada fundamentalmente por una menor incidencia de IC y de ACV. En cualquier caso, la mayor parte de la evidencia se ha extraído de estudios post-hoc de algunos de los grandes ensayos clínicos en el tratamiento de la HTA, con inclusión de miles de pacientes, entre los cuales un porcentaje elevado de ellos eran ancianos, aunque tampoco realizados en el ámbito específico de la HSA; es el caso del ACCOMPLISH (50), con un 41% de pacientes por encima de los 75 años, en el que se consiguió una reducción de los eventos cardiovasculares de la combinación de IECA con amlodipino frente a la de IECA con hidroclorotiazida.

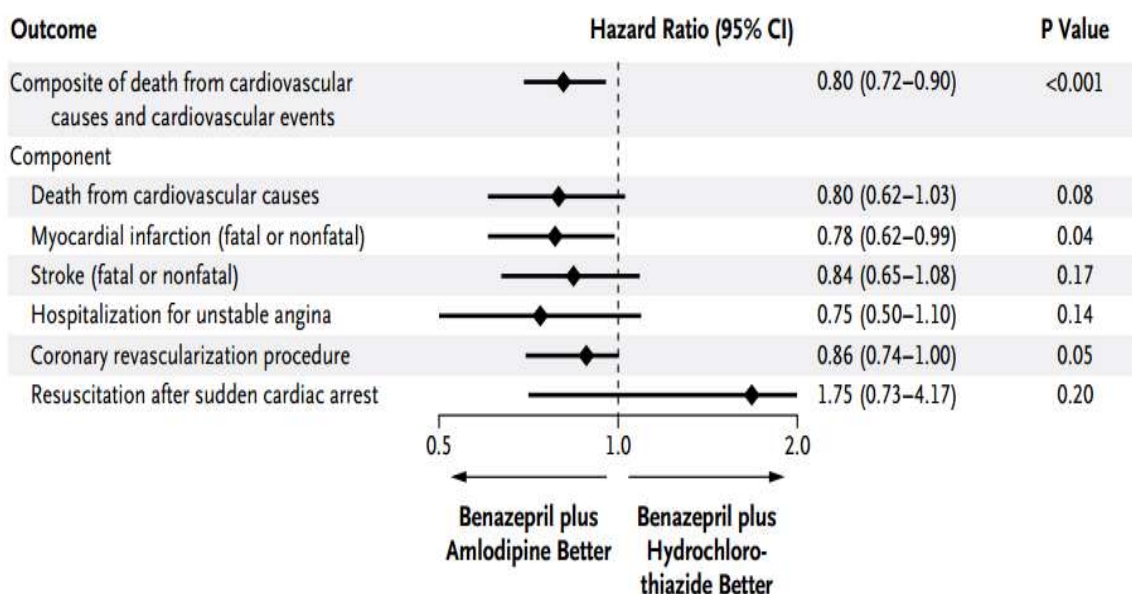


Figura 6. Resultados del estudio ACCOMPLISH (extraído de Jamerson K. et al [50]).

Además, y como en todos los hipertensos, en los pacientes con HSA es imprescindible implementar desde el momento inicial todas las medidas no

farmacológicas de tratamiento, incluyendo el abandono del hábito tabáquico, la restricción de sal, la pérdida de peso cuando esté indicada, y la realización de una actividad física moderada y adaptada a las condiciones físicas de cada paciente.

4.3. Los nitratos como tratamiento de la HSA

Gracias a los resultados obtenidos en estudios previos (51-58), existen indicios acerca de la posible utilidad de los fármacos donantes exógenos de ON para reducir de forma rápida la amplitud de la onda refleja y la PP, como consecuencia directa de sus efectos en las arterias musculares periféricas, lo que podría tener un efecto beneficioso en el control de la HSA, al descender la PAS sin prácticamente modificar la PAD, con el consecuente descenso de la PP. Todo esto ocurre con mayor probabilidad en aquellos pacientes con aumento de la onda refleja, en los que se pueden conseguir reducciones del IA en torno al 40%; este efecto sería también plausible con calcio-antagonistas, diuréticos y bloqueantes del SRAA, aunque con ellos, aparentemente, en menor proporción y a más largo plazo que con los nitratos, llegando a necesitar hasta 3 años para alcanzarlo, por lo que la adición del nitrato podría tener capacidad adyuvante mientras tanto.

Los nitratos son fármacos vasodilatadores no selectivos, por su efecto directo sobre el músculo liso. Constituyen una clase farmacológica que se viene utilizando desde hace mucho tiempo, aunque fundamentalmente en el tratamiento de los pacientes con angina de esfuerzo y en los síndromes coronarios agudos, por su efecto sobre el sistema arterial, y en el edema agudo de pulmón, gracias a su gran capacidad de vasodilatación venosa, gracias a lo cual se consigue una marcada reducción de la precarga; todo esto sin apenas efecto sobre las resistencias arteriales. En el campo de la

HTA, sin embargo, no son de uso habitual, salvo en el contexto de las crisis o emergencias hipertensivas, donde suelen utilizarse por vía intravenosa, ya que permiten un descenso rápido de las cifras tensionales, aunque con la dificultad de que producen taquifilaxia a los pocos días de tratamiento. En cualquier caso, se ha demostrado la existencia de niveles menores de ON entre los pacientes diabéticos y también en los hipertensos, con respecto a los controles sanos (59), por lo que la administración de fármacos que aumenten dichos niveles tiene una justificación fisiopatológica en el tratamiento de la HTA.

Vía de administración	Nombre	Vida media
Oral	Mononitrato de isosorbida	5 horas
Oral/sublingual	Dinitrato de isosorbida	1 hora
Sublingual	Nitroglicerina	2-4 minutos
Intravenosa	Nitroglicerina	2-4 minutos
Transdérmica	Nitroglicerina de liberación retardada	2-4 minutos

Tabla 1. Tipos de nitratos disponibles según su vía de administración

Todos los nitratos inducen una vasodilatación arterial intensa, mediada por la donación del ON a las células del endotelio, lo que produce efectos directos sobre las células musculares, con activación de la *guanilil ciclasa* para la fabricación de GMP cíclico, en un proceso que culmina con la inhibición de la entrada de calcio a las células musculares. De esta vasodilatación se derivan sus aplicaciones clínicas, pero también la mayor parte de sus efectos secundarios posibles, importantes en cuanto que resultan un factor limitante del tratamiento. Entre los más frecuentes destacan la cefalea y la hipotensión, especialmente de tipo ortostático, mientras que de manera menos habitual

se han reportado mareos, náuseas, astenia, debilidad o taquicardia. Todos ellos son, en general, efectos secundarios no graves pero que, sin embargo, sí constituyen un motivo frecuente de abandono del tratamiento, variable según los estudios, pero de hasta un 21%.

Revisada la literatura, hemos encontrado pocos trabajos que evaluaran el efecto de los nitratos sobre la PA y su capacidad de control de la HSA, o bien sobre la rigidez arterial y el efecto de los mismos sobre la PP a nivel central (52-57), todos ellos con tamaños muestrales pequeños y no siempre en el contexto específico de la HSA. Sus resultados más relevantes, son los siguientes:

1) En el estudio de *Pauca et al.* (52), la administración de *gliceril-trinitrato* a 50 pacientes que iban a ser sometidos a una cirugía cardíaca se tradujo en una reducción del 40% en la amplitud de la onda refleja (p: 0.0001).

2) En el trabajo de *Starmans-Kool et al.* (53), llevado a cabo sobre 25 pacientes con HSA entre 60 y 80 años, la administración de *dinitrato de isosorbide* comparado con placebo, redujo de forma estadísticamente significativa la PP clínica (descenso de 17 frente a 5 mm Hg con el nitrato y con placebo, respectivamente), y de manera no significativa tanto la PAS como la presión arterial media (PAM); no se consiguieron diferencias significativas en dichos parámetros medidos por monitorización ambulatoria de la presión arterial (MAPA).

3) En el ensayo de *Duchier et al.* (54), se comparó la administración de *dinitrato de isosorbide* de liberación prolongada en dosis de 20 a 40 mg dos veces al día frente al tratamiento con placebo a lo largo de un período de 12 semanas; en dicho estudio se consiguió una reducción de la PAS de 27

mm Hg en el grupo activo frente a los 13 mm Hg en el del placebo ($p < 0.001$), sin cambios significativos respecto a la PAD ni la frecuencia cardíaca (FC), y sin diferencias significativas tampoco en los efectos secundarios.

4) En el trabajo de *Stokes et al.* (55) se secuenciaron 10 pacientes con HSA entre 65 y 77 años, que venían tomando previamente *mononitrato de isosorbide*, a dicho fármaco durante 2 semanas y placebo las 2 siguientes, o viceversa. Se demostró una reducción significativa tanto en la PAS como en el IA durante el tiempo en que mantuvieron el tratamiento activo, independientemente del orden en el que lo hubieran recibido, por lo que se descartó que esta formulación produzca tolerancia cuando se administra en dosis única diaria.

5) En cuanto al estudio de *Felizardo et al.* (56), realizado sin grupo control, se administró durante 30 días *mononitrato de isosorbide* en dosis única diaria de 50 mg a 24 pacientes con HTA esencial y PAS por encima de 160 mm Hg; en este caso se consiguió una reducción de la PAS clínica de 28 mm Hg ($p < 0.001$) y de la PAS por MAPA de 12 mm Hg ($p: 0.03$), en ambos casos sin diferencias significativas respecto a la PAD.

6) El de *Cecelja et al.* (57) es un subestudio de otro mayor en el que se hacía un seguimiento a 411 mujeres en el Reino Unido, para valorar la evolución de la PA y de la función vascular a lo largo de 10 años. Entre todas ellas, se seleccionaron 42 pacientes a quienes se les midió la PA y los datos de función vascular, antes y unos minutos después de la administración de 400 mcg de nitroglicerina sublingual. En ellas, se confirmó un descenso marcado y estadísticamente significativo tanto de la PAS central (desde

117.2 ± 13.9 mm Hg hasta 103.4 ± 12.8 mm Hg) como de la PP central (desde 43.1 ± 10.0 mm Hg hasta 33.1 ± 8.3 mm Hg), esta última fundamentalmente a expensas de un descenso del IA, sin cambios en la VOP.

Autor	n	Edad	Fármaco	Vs	Tiempo	Resultado
Duchier 1987	40	80	ISD 20/40 mg b.i.d	Placebo	12 sem	Reducción significativa de PAS _{clínica}
Felizardo 1997	24	68,5	ISMN 50 mg QD	No	30 días	Reducción PAS _{clínica} /MAPA: 28/12 mmHg
Starmans 1998	25	70	ISD 20/40 mg b.i.d	Placebo	8 sem	Reducción PP _{clínica} : 12 mmHg
Stokes 1999	10	69,4	ISMN 60 mg QD	Placebo	2 sem	Reducción PAS: 13,5±8,3 mm Hg
Pauca 2005	50	64,6	Gliceril Trinitrato iv	No	1 dosis	Reducción 14.6/9.6 mmHg onda refleja
Cecelja 2012	41	57,5	Nitroglicerina SL	No	1 dosis	Descenso PAS/PP _{central} : 14/10 mmHg

Tabla 2. Resumen de los ensayos más relevantes en el tratamiento de la HTA con nitratos.

Parece que en los ancianos con HSA la presencia de una onda prominente refleja en la onda de pulso implica que, con una mayor probabilidad, los nitratos serán capaces de reducir la PA, aunque su uso está limitado por la idea de que generan tolerancia a corto plazo. Sin embargo, además del mencionado trabajo de *Stokes et al.* (55), se ha visto en los estudios in vitro que mononitrato de isosorbide de liberación prolongada se asocia con una menor tolerancia que la nitroglicerina o el dinitrato de isosorbide, y sólo

induce taquifilaxia cuando se administra dos veces al día, pero no si se da en una sola toma (60). Igualmente, la tolerancia se reduce si se asocian bloqueantes del SRAA (61), por lo que el uso conjunto de ambos fármacos podría ser una opción muy buena en el tratamiento de la HSA del anciano, ya que además consiguen efectos aditivos a diferentes niveles (62).

En el caso de conseguir un resultado favorable, el tratamiento con nitratos podría ser, al menos, parte de la respuesta al reto que planteaba O'Rourke en su artículo (20), en el que señalaba como principales objetivos para el futuro de la HTA, no sólo la reducción de los propios valores de PA, sino especialmente la repercusión que este hecho pueda tener sobre la disminución de la tasa de eventos cardiovasculares, teniendo muy en cuenta el efecto de los tratamientos sobre el envejecimiento vascular y los parámetros que lo cuantifican.

5. HTA RESISTENTE Y HTA REFRACTARIA

5.1. Definición

Se define la HTA resistente como aquella mal controlada a pesar del uso de 3 fármacos en dosis plenas, siendo preferentemente uno de ellos un diurético (9), una definición en la que recientemente se han incluido también aquellos controlados con ≥ 4 fármacos (63).

Por otro lado, y en una diferenciación establecida en los últimos años, se ha acuñado el término HTA refractaria para referirse a un grupo de pacientes de especial dificultad para el manejo, ya que no consiguen controlarse a pesar de estar bajo tratamiento con 5 o más hipotensores, incluyendo una tiazida y espironolactona (64).

Con una prevalencia estimada en torno a un 3%, los factores de riesgo para padecerla son prácticamente los mismos que para la HTA resistente (65), aunque es más frecuente entre pacientes más jóvenes, sobre todos mujeres y de raza negra.

El tratamiento farmacológico de la HSA no siempre consigue el control de las cifras de PAS. No hay datos concretos de prevalencia de la HSA resistente, pero sí está bien demostrado que es la HSA “per se” es un factor de riesgo independiente para disminuir las posibilidades de control (66) y en la mayoría de los casos, la falta de control es a expensas de la PAS, por lo que la proporción de pacientes con HSA resistente debe ser mayor que la observada entre los pacientes con HTA sisto-diastólica, en la que la prevalencia se estima entre un 10 y un 30% según los estudios (9, 63, 67). En cualquier caso, es de esperar que esta prevalencia se incremente, en relación con el aumento de los factores de riesgo de mal control, que incluyen el envejecimiento de la población, la obesidad, la DM, el síndrome de apnea-hipopnea del sueño (SAHS) o la insuficiencia renal (2); también el tabaquismo empeora el control de la PA, aunque en este último caso su prevalencia está disminuyendo.

5.2. HTA pseudorresistente

Para diagnosticar la refractariedad en cualquier paciente hipertenso, es imprescindible descartar que se trate de una HTA *pseudorresistente*; detectar esta situación es fundamental para evitar el sobret ratamiento y la realización de nuevas pruebas diagnósticas, con los efectos secundarios, las complicaciones y el sobre coste asociado con todo ello (68).

Son varias las causas de esta entidad; entre las más importantes podemos destacar las siguientes:

1) Reacción de alerta o “de bata blanca”: requiere confirmación mediante monitorización ambulatoria de la PA (MAPA), en la que los valores medios de PA de 24 horas deben ser superiores a 130/80 mm Hg. Se calcula que aproximadamente un 30% de los casos corresponden a HTA pseudorresistentes por reacción de alerta (63), que son especialmente frecuentes entre aquellos pacientes con medidas de la PA persistentemente elevadas en la consulta, sin datos de lesión asociado de órgano diana, así como entre aquellos otros con síntomas de hipotensión secundarios al tratamiento (mareo, somnolencia, ortostatismo), a pesar de medidas elevadas en la consulta.

2) Mala adherencia al tratamiento: existen múltiples métodos para evaluar la adherencia a los tratamientos, desde los más complejos, como el recuento de las pastillas hasta la medición de los metabolitos de los fármacos en sangre u orina, pasando por otros más sencillos y de más fácil aplicación, entre los cuales el test de Morisky-Green es uno de los más validados y rápidos (69); consiste en 4 preguntas simples, lo que permite su aplicación rutinaria en la consulta.

TEST DE MORISKY GREEN

¿Se olvida alguna vez de tomar los medicamentos? SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>
¿Toma los medicamentos a las horas indicadas? SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>
Cuando se encuentra bien ¿deja alguna vez de tomarlos? SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>
Si alguna vez le sientan mal, ¿deja de tomar la medicación? SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>
<i>Para considerar una buena adherencia, la respuesta de <u>todas</u> las preguntas debe ser adecuada (no, sí, no, no)</i>
Cumplimiento terapéutico: SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>

Figura 7. Test de Morisky-Green para valorar el cumplimiento terapéutico.

3) Mala calidad de las medidas: la técnica de medición de la PA debe ser la adecuada para asegurar la fiabilidad de los datos, mediante triple toma bajo las condiciones estandarizadas, y llevada a cabo con aparatos validados, incluyendo el uso de manguitos de medida con el tamaño necesario para la circunferencia del brazo del paciente, ya que se ha demostrado que el uso de manguitos de menor tamaño puede sobreestimar la PAS hasta en 15 mm Hg (70). La frecuencia de errores es especialmente elevada en entre los pacientes con fibrilación auricular, en los cuales las medidas automáticas pueden no ser fidedignas, por lo que en muchos casos es necesario tomarlas de forma manual.

5.3. Estrategias de tratamiento

Por el momento, no existe ninguna pauta clara para el tratamiento de esta entidad (63), ya que hasta fechas recientes no había estudios que evaluaran la eficacia de la combinación de tres o más fármacos; sin embargo, en los últimos tiempos se han publicado algunos ensayos, que pueden modificar este hecho.

Así, en general, tras el bloqueo del SRAA asociado a un diurético y a un calcio-antagonista dihidropiridínico, dos son las posibilidades más habituales, en el caso de necesitar un cuarto fármaco:

1) La menos frecuente y, quizá, menos efectiva, es el uso de doxazosina de liberación prolongada, un alfa-bloqueante que, en cualquier caso, ha demostrado su eficacia en la reducción de la PA como agente de tercera línea (71).

2) Lo más habitual en la práctica clínica y más contrastado tras la publicación de los últimos ensayos (72, 73), es añadir un antagonista de los receptores de mineralocorticoides, habitualmente espironolactona en dosis de 12.5-50 mg/día según la función renal (idealmente debe estar por encima de 45 ml/min) y los niveles de potasio, aunque estas dosis no están del todo definidas y quedan muy lejos de las habituales en el hiperaldosteronismo primario. Este hecho se ha visto refrendado en un análisis comparativo directo frente a doxazosina, bisoprolol y placebo (74), en el que obtuvo los mejores resultados respecto al control de la PA e, incluso, en comparación frente a la denervación renal (75), una terapia prometedora en estas situaciones, aunque últimamente ha perdido fuerza a raíz de la publicación del mayor ensayo para probarlo en el año 2014 (76).

Aunque la mayor tasa de éxito con este fármaco se atribuye a una frecuencia superior a la que se había pensado hasta ahora de hiperaldosteronismo en el contexto de la HTA refractaria y en la resistente, la espironolactona puede tener efectos antihipertensivos a través de otros dos mecanismos diferentes: su capacidad como diurético, ya que una situación hemodinámica con predominio de la hipervolemia es lo más asiduo en estos pacientes refractarios (77), y por su contribución al bloqueo del SRAA en un punto diferente al que lo hacen los IECA o los ARA-II (78).

Sus principales efectos secundarios vienen derivados de su capacidad antiandrogénica y agonista de la progesterona, y son fundamentalmente ginecomastia, impotencia o pérdida de la libido, y alteraciones menstruales, todos ellos con una frecuencia de aparición dosis-dependiente, al igual que la hipotensora (79). Como alternativa cuando los efectos secundarios lo hagan

intolerable se podría utilizar la *eplerenona*, ya que es mucho más selectiva sobre los receptores de la aldosterona y, por lo tanto, tiene menor efecto sobre los receptores hormonales, por lo que la tasa de eventos adversos es menor, aunque también lo es su eficacia como hipotensor, al menos en el ámbito concreto del hiperaldosteronismo, que es donde se han comparado (80).

En cualquier caso, puesto que la evidencia científica es escasa, muchas de las recomendaciones internacionales se basan simplemente en opiniones de expertos y no en ensayos clínicos aleatorizados.

6. NUEVAS HERRAMIENTAS PARA MEJORAR EL TRATAMIENTO DE LA HTA. EVALUACION HEMODINAMICA NO INVASIVA DEL PACIENTE HIPERTENSO.

A pesar de los conocimientos fisiopatológicos sobre la HTA, tanto en la población general afecta como en otras situaciones más particulares, como la HSA del anciano, la implicación de diferentes mecanismos y sistemas es amplia (SNS, SRAA, volemia, etc.) y la contribución de cada uno de ellos al incremento final de las cifras de PA es variable de unos sujetos a otros.

Por ello, desde un punto de vista teórico, un abordaje posible para mejorar el control de la HTA sería disponer de la información referente a la contribución de cada uno de los sistemas y moduladores de la PA en el paciente particular, lo que permitiría personalizar el tratamiento y dirigirlo a normalizar o mejorar las diferentes alteraciones encontradas en cada uno de ellos.

En los últimos años, se ha desarrollado, el *HOTMAN* (*the HOTMAN System* ® *Hemo Sapiens Inc.*) una herramienta no invasiva que aporta precisamente esta información y que se ha demostrado como equivalente a los métodos invasivos (81).

6.1. HOTMAN

El HOTMAN utiliza los cambios en la bioimpedancia eléctrica torácica, ajustados por los cambios en el volumen intravascular con cada latido, para obtener el estado hemodinámico del paciente.

De acuerdo con la idea de que el principal objetivo del sistema cardiovascular es aportar la suficiente cantidad de oxígeno a los tejidos, se creó este sistema que clasifica el estado hemodinámico según 4 variables: cronotropismo, inotropismo, volemia y resistencias periféricas. Como se describe en la figura 8, cada una de las familias de hipotensores actúa a un nivel distinto.

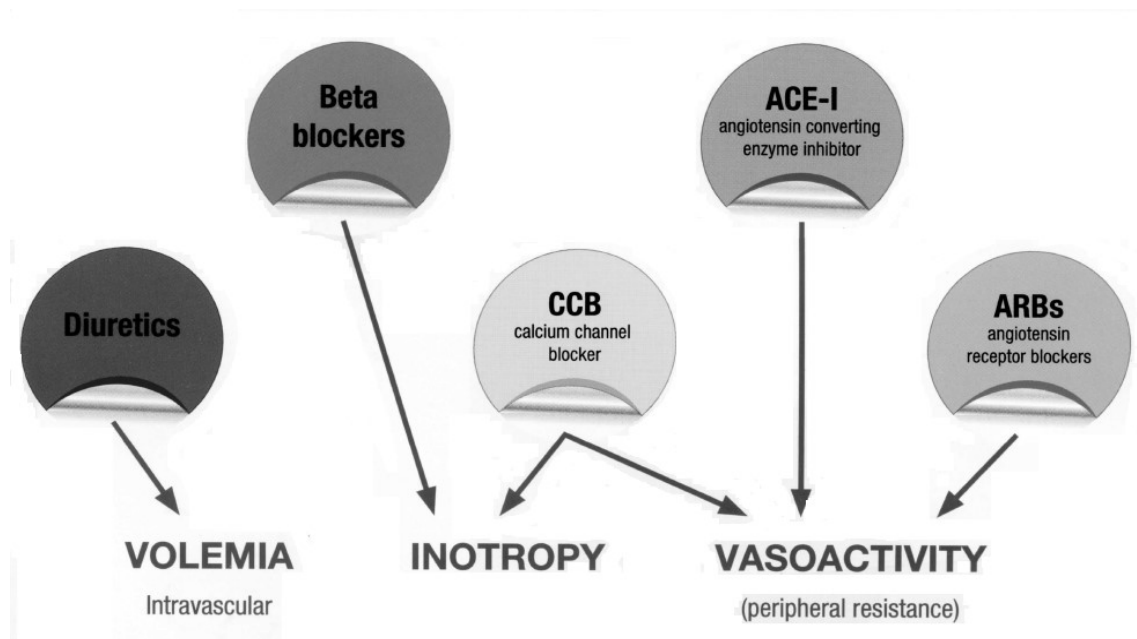


Figura 8. Efecto de cada una de las familias de hipotensores (adaptado de Fadl Elmula FE et al. [82]).

Su medición se lleva a cabo tras al menos 5 minutos en reposo en decúbito supino, mediante la aplicación de una corriente alterna de alta frecuencia y baja intensidad (mucho más baja comparado con aparatos previos similares, lo que lo convierte en más seguro), con un total de 8 sensores localizados a ambos lados del cuello y la parte alta del abdomen, que incorporan también los datos del electrocardiograma (ECG); tras introducir de forma manual los valores de la PA, el propio aparato realiza una serie de cálculos matemáticos para obtener los resultados, basado en las mencionadas variables.

Agrupando los resultados en una escala en la que el eje de abscisas es el volumen por cada latido cardíaco y el de ordenadas es la PAM, se establecen 9 categorías, tal y como se muestra en la figura 9, entre las cuales sólo una de ellas corresponde a una situación hemodinámica adecuada, que sería el estado de “normotensión” y “normodinamia”. Todos los demás son, por lo tanto, patológicos, en los que alguno de los mecanismos de regulación está alterado, bien sea por exceso (hipertensión/hiperdinamia), o bien por defecto (hipotensión/hipodinamia).

Los resultados se expresan a través de varios parámetros, como son el CIn (*índice cardíaco*), una medida del gasto cardíaco cuyas unidades son $l/min/m^2$; el SI (*índice sistólico*), que constituye el volumen por latido y se expresa en ml/m^2 , el ISI (*índice de estado inotrópico*), que indica la máxima aceleración en la aorta y se expresa en l/s^2 ; el LSWI (*índice de trabajo sistólico del ventrículo izquierdo*), referido a la cantidad de trabajo que hace el corazón durante la diástole, relacionado con el consumo de oxígeno por parte del corazón y medido en $g.m/m^2$; y el SSVRI (*índice de resistencia vascular sistémica por latido cardíaco*), que da una medida de la post-carga cardíaca por latido y se mide en $F.\Omega/m^2$.

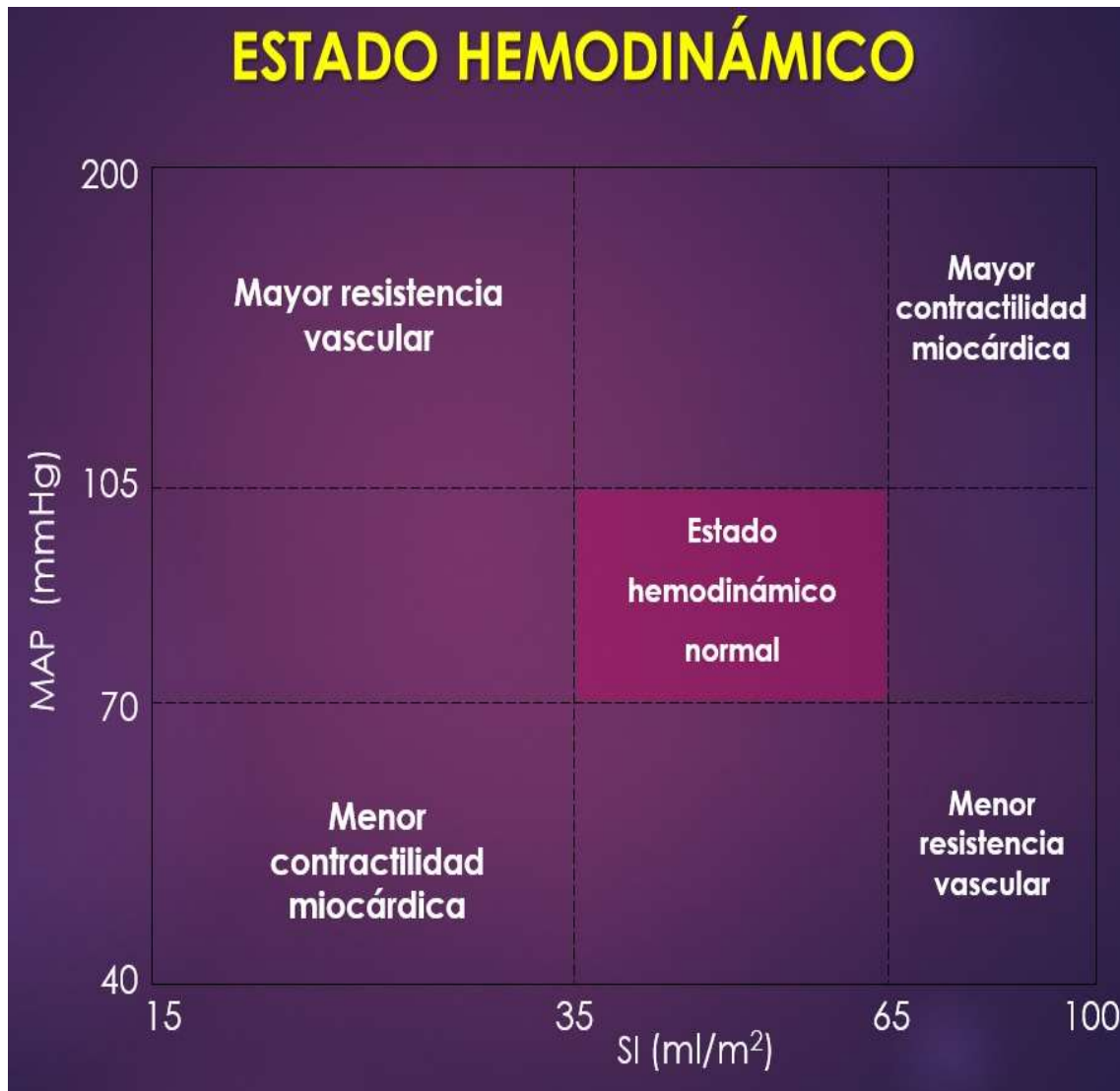


Figura 9. Estado hemodinámico (adaptado de B. Bo Sramek)
<http://www.hemodynamicsociety.org/hypert.htm>

Con la combinación de todos ellos y según se muestra en la figura 9, se clasifica a los individuos hipertensos en 3 situaciones, en función del volumen por cada latido cardíaco (SI): hipodinámicos, normodinámicos e hiperdinámicos que, en general, se corresponden con un aumento de las resistencias vasculares periféricas, una situación de hipovolemia y un aumento del inotropismo cardíaco, respectivamente. De esta forma, esta clasificación permite una aproximación terapéutica específica e individualizada sobre la verdadera causa de la HTA, para así conseguir una mayor reducción de las

cifras de PA, evitando el uso de tratamientos estandarizados que, en muchos casos, no se dirigen contra la causa concreta de la HTA en cada uno de los pacientes y que, por lo tanto, a menudo resultan del todo ineficaces.

En los estudios que se han hecho sobre diferentes poblaciones, los resultados son siempre similares; en el más representativo de ellos, las alteraciones que se han encontrado con mayor frecuencia son las siguientes, aunque en la mayoría de los casos no se daban de forma aislada, sino en combinación de 2 de ellas o, incluso, de las 3 (77):

- Hipervolemia en el 96.4% de los pacientes del estudio: en la mayor parte de los casos no se acompañaba de signos clínicos de sobrecarga hídrica y se objetivó incluso entre los tratados con diuréticos (el 71.6% de los pacientes con hipervolemia usaban tratamiento diurético).
- Hipoinotropismo en el 42.5%.
- Vasoconstricción en el 49.3%.

Teniendo en cuenta este hecho y como se comprobó en el propio estudio, el número de pacientes respondedores a cada tratamiento concreto es limitado y, a menudo, esos mismos pacientes no consiguen igual respuesta si se modifica el tratamiento por otro de una familia farmacológica diferente; en resumen, lo que puede ser bueno para unos pacientes, no necesariamente lo será para otros. De forma específica, para el tratamiento de la hipervolemia, se deben administrar diuréticos; para la reducción del inotropismo, podemos usar betabloqueantes o calcio-antagonistas no dihidropiridínicos; y sobre las resistencias vasculares, actúan los bloqueantes del SRAA y los calcio-antagonistas dihidropiridínicos (véase figura 8). De esta manera, en función

de cual sea la alteración predominante será necesario añadir fármacos, aumentar su dosis o, incluso, reducirla, como ocurriría en las situaciones hipodinámicas, en las que la reducción de los betabloqueantes podría contribuir a la normalización del estado hemodinámico y, con ello, a un buen control de la PA, ya que este hecho anularía los mecanismos contrarreguladores que se ponen en marcha para compensar dicha situación. En el caso concreto de los nitratos, no parecen modificar de forma significativa ninguno de los parámetros, salvo un leve aumento del cronotropismo, probablemente reactivo a la vasodilatación.

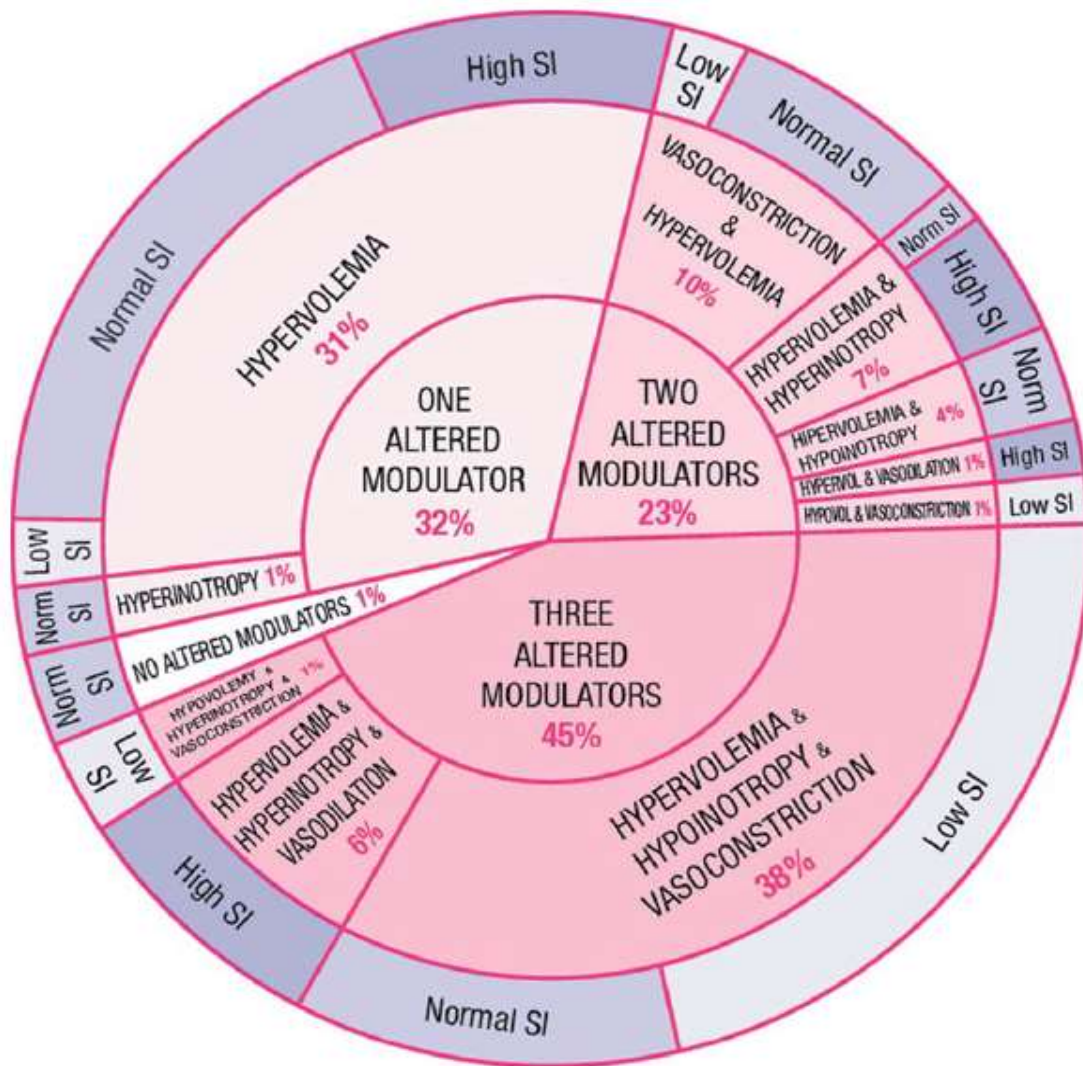
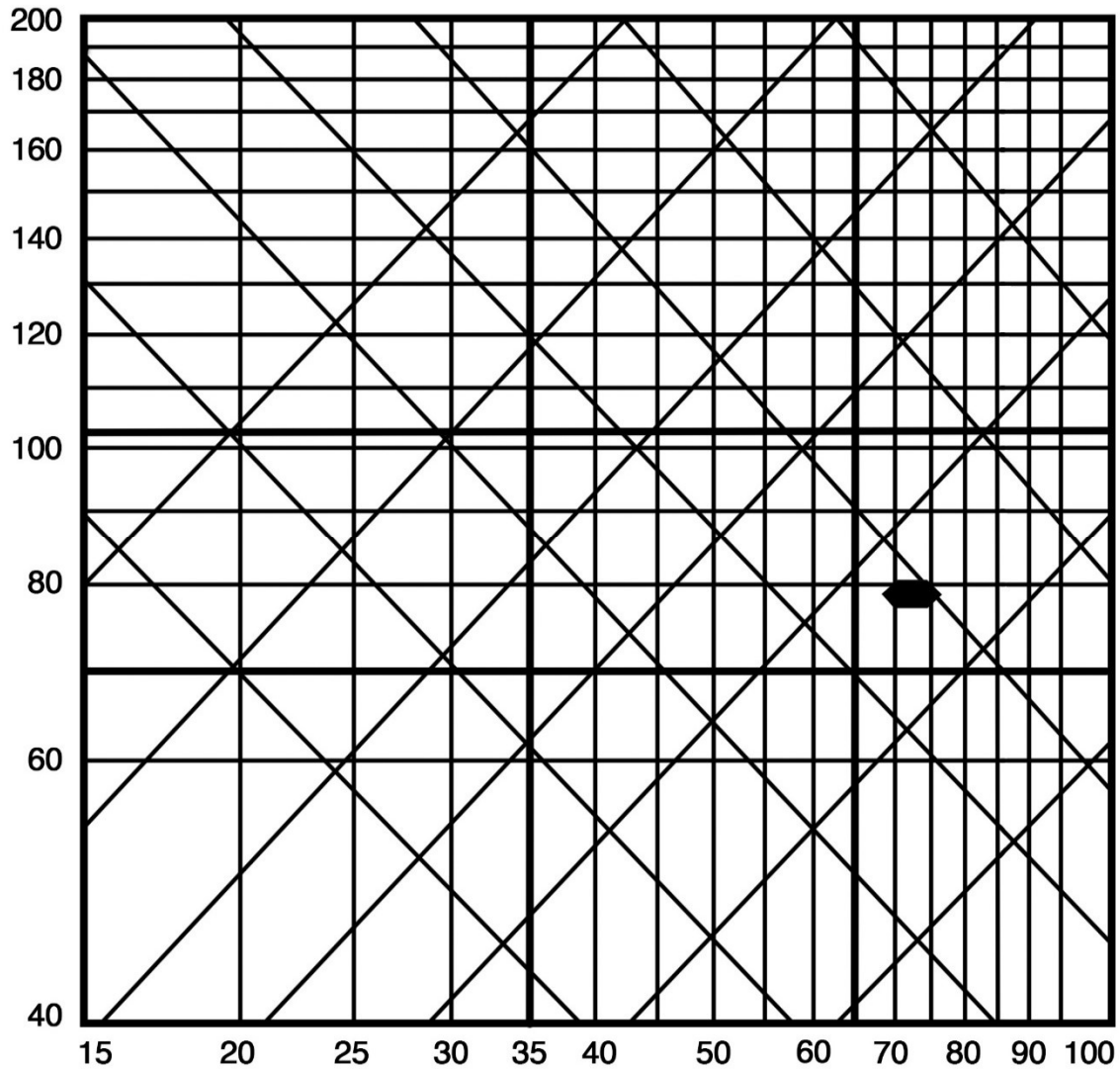


Figura 10. Distribución de las alteraciones hemodinámicas en la población del ensayo (tomado de Viigimaa M et al. [77]) (SI: índice sistólico)

Basado en las múltiples combinaciones de alteraciones que se pueden encontrar al realizar esta prueba, se ha desarrollado un algoritmo concreto de modificación de los hipotensores según los resultados en el paciente individual, que ha demostrado conseguir un marcado descenso de la PA entre aquellos previamente mal controlados con el tratamiento que venían utilizando (83); sin embargo, este procedimiento, que aún no se ha aplicado a la práctica clínica diaria y sólo se ha utilizado en centros especializados en el tratamiento de la HTA, no ha conseguido, por el momento, mejores resultados que el manejo clínico habitual por parte de expertos en la materia, por lo que a día de hoy su puesta en práctica no tiene una clara indicación (83). Quizá podría ser útil en el seguimiento de los hipertensos por parte de médicos no especialistas en HTA, aunque el tiempo que hay que dedicar a la realización de la prueba y su elevado precio, no hacen por el momento posible su aplicación en la práctica clínica diaria fuera de las unidades monográficas.

Así, a pesar de ser una técnica novedosa, aún con escasas evidencias sobre su utilidad clínica, se postula como una herramienta interesante para poder conocer mejor las alteraciones hemodinámicas dominantes en un sujeto concreto y contribuir así a un tratamiento más individualizado y, con ello, a un mejor control de la HTA.

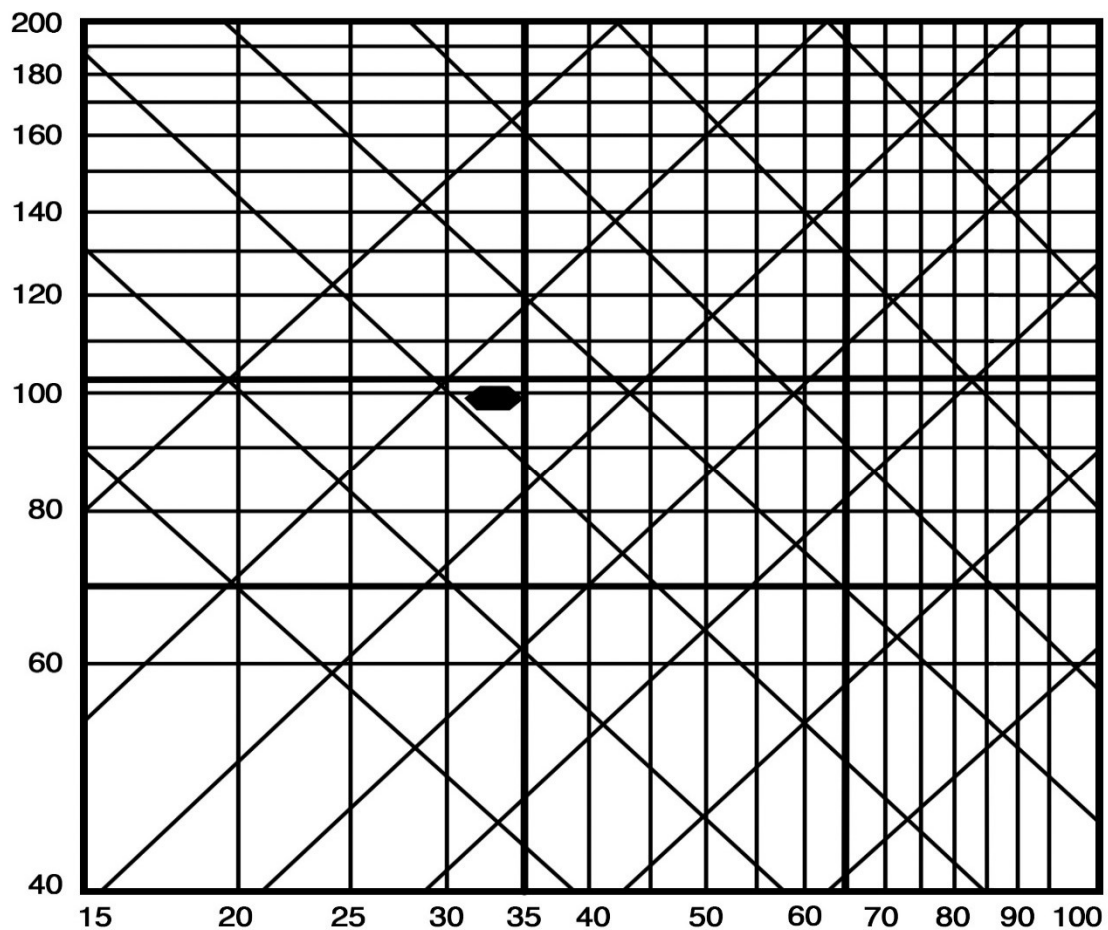
A modo de ejemplos, el resultado de la figura 11 es el de un caso real en el que el paciente, a pesar de estar normotenso (PA: 108/65 mm Hg; PAM: 79 mm Hg), se encuentra en un estado hiperdinámico, como consecuencia de una excesiva vasodilatación, por lo que en este caso concreto, sería probablemente conveniente reducir la dosis del vasodilatador que esté tomando, para evitar posibles efectos adversos del tratamiento.



	Parameter	Value	Units	Normal Range
PERFUSION FLOW	CIn	4.1	l/min/m ²	2.8-4.2
HEMODYNAMIC STATE	SI	72	ml/m ²	35-65
	PAM	79	mm Hg	70-105
CONTRACTILITY & LV PERFORMANCE	ISI	1.38	l/s ²	0.93-1.46
	LSWI	75	g.m/m ²	39.8-73.5
AFTERLOAD	SSVRI	84	F.Ω/m ²	101-186
BLOOD PRESSURE	PAS/PAD	108/65	mm Hg	

Figura 11. Resultados del HOTMAN (paciente 1) (CIn: índice cardíaco; SI: índice sistólico; PAM: presión arterial media; LV: ventrículo izquierdo; ISI: índice de estado inotrópico; LSWI: índice de trabajo sistólico del ventriculo izquierdo; SSVRI índice de resistencia vascular sistémica por latido cardíaco; PAS: presión arterial sistólica; PAD: presión arterial diastólica).

En la figura 12 tenemos un paciente con una PA en el límite alto de la normalidad (PA: 135/81 mm Hg; PAM: 99 mm Hg) pero, a pesar de ello, con varias alteraciones hemodinámicas, que incluyen estados de hipoinotropismo e hipocronotropismo, compensado por cierto grado de hipervolemia y, sobre todo, de vasoconstricción; por lo tanto, aunque la PA real del paciente se encuentra dentro de los objetivos, sin embargo sería favorable un ajuste del tratamiento, con aumento de la combinación de IECA/HCTZ que venía tomando, y reducción de su betabloqueante.



HEMODYNAMIC STATE	HEMODYNAMIC MODULATORS
40% HYPODYNAMIC	87% HYPOCHRONOTROPY
NORMOTENSION	27% HYPERVOLEMIA
SYSTOLIC HYPERTENSION	47% HYPOINOTROPY
	64% VASOCONSTRICTION

Figura 12. Resultados del HOTMAN (paciente 2).

III. JUSTIFICACION DEL ESTUDIO

Teniendo en cuenta que:

1) La HSA constituye un problema de gran impacto socio-sanitario, dado el envejecimiento de la población y su impacto en el incremento de la morbimortalidad cardiovascular.

2) El tratamiento de la HSA presenta una serie de dificultades y limitaciones, en parte determinadas por la ausencia de fármacos eficaces para modificar el trastorno fisiopatológico subyacente de la misma.

3) El mejor conocimiento de los distintos moduladores hemodinámicos que pueden contribuir a la falta de control y la disponibilidad de metodología no invasiva para su evaluación, pueden contribuir al mejor control de esta entidad, en el presente trabajo se pretende evaluar el efecto de los nitratos como fármacos con capacidad de modificar la elasticidad de los grandes vasos en pacientes ancianos con HSA no controlados con tratamientos habituales y, en un segundo paso, evaluar mediante un método no invasivo las alteraciones hemodinámicas que subyacen en los pacientes ancianos con HSA.

IV. HIPOTESIS

1) La adición de mononitrato de isosorbide de liberación retardada al tratamiento habitual de pacientes ≥ 65 años con HSA mal controlada, produce un efecto favorable sobre la función vascular que se traduce en una reducción de la PP y en la mejora de los parámetros que la estiman y en el grado de rigidez arterial (PAC, VOP e IA).

2) Existe una gran variabilidad en la contribución de los moduladores hemodinámicos de la PA en pacientes ancianos con HSA.

V. OBJETIVOS DEL ESTUDIO

1. OBJETIVO PRINCIPAL

El objetivo principal del estudio es estimar la diferencia sobre la PP clínica tras 3 meses de tratamiento conseguida con mononitrato de isosorbide de liberación retardada frente a placebo, añadidos al tratamiento habitual, en pacientes de 65 años o más, con HSA mal controlada.

2. OBJETIVOS SECUNDARIOS

1) Cuantificar los cambios inducidos por mononitrato de isosorbide de liberación prolongada sobre la función vascular, estimada mediante el IA, la PAC y la VOP, a los 3 meses de tratamiento.

2) Estimar la frecuencia, tipo y severidad de efectos adversos, y la proporción de pacientes en los que estos son causa de abandono, con especial atención a la cefalea y la hipotensión ortostática, ya que son los más habituales con este fármaco.

3) Cuantificar el porcentaje de pacientes que alcanzan el objetivo de control de PAS clínica (<140 mmHg) en ambos grupos de tratamiento, tras los 3 meses del estudio.

4) Cuantificar el porcentaje de pacientes que alcanzan el objetivo de PAS media de 24 horas en la MAPA (<130 mmHg), tras los 3 meses del estudio.

5) Cuantificar el cambio sobre la PP de 24 horas registrada en la MAPA tras los 3 meses de tratamiento.

6) Cuantificar el porcentaje de pacientes que consiguen un descenso significativo de la PAS en la clínica (al menos 10 mm Hg) a los 3 meses de tratamiento.

7) Describir las alteraciones hemodinámicas mediante el sistema HOTMAN (the HOTMAN System ® Hemo Sapiens Inc.) de una muestra de los pacientes incluidos en el grupo activo del ensayo clínico.

VI. MATERIAL Y MÉTODOS

1. DESCRIPCIÓN GENERAL

En nuestro estudio se pretende evaluar el efecto sobre la PP y sobre los parámetros de función vascular (VOP, IA y PAC) de la adición de mononitrato de isosorbide de liberación prolongada al tratamiento antihipertensivo habitual en pacientes ≥ 65 años, con HSA mal controlada. Se ha decidido excluir del estudio a todos aquellos pacientes con valores de PAS por encima de 180 mm Hg, por el alto riesgo vital inminente que tienen estos pacientes, para no interferir en la intensificación de su tratamiento según la práctica habitual. También se ha excluido a aquellos otros con esperanza de vida inferior a un año.

Inicialmente se planteó el estudio únicamente sobre pacientes con HSA resistente, definida como aquella mal controlada a pesar de tratamiento con al menos 3 fármacos en dosis plenas, siendo uno de ellos un diurético (9); sin embargo, en posteriores enmiendas al protocolo, aprobadas por el Comité de Ética para la Investigación Científica (CEIC) y por la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS), se redujo el criterio de inclusión a mal control a pesar de tratamiento únicamente con dos fármacos durante un mínimo de un mes antes de la inclusión. Esta modificación se llevó a cabo tras constatar el escaso número de pacientes con HSA en situación de refractariedad según la definición previa y a pesar de las estimaciones habituales, fundamentalmente por dos motivos: o no se alcanzan las dosis máximas de los fármacos con el fin de evitar posibles efectos secundarios, incluso aunque sigan tratamiento con varios de ellos, o bien se acepta el control insuficiente de

la PAS antes de administrar nuevos tratamientos que puedan reducir aún más la PAD, ya habitualmente muy baja.

Se trata de un ensayo clínico fase III, aleatorizado, randomizado, multicéntrico y doble-ciego, controlado con placebo, que se ha llevado a cabo en el Hospital Universitario de La Princesa de Madrid, en colaboración con múltiples centros de Atención Primaria de la Comunidad.

El estudio fue diseñado para evaluar la eficacia y seguridad de mononitrato de isosorbide de liberación prolongada, un fármaco ya aprobado para uso humano desde hace muchos años, en una indicación diferente de aquella para la que lo estaba. Para ello, diseñamos un estudio comparado con placebo, para conocer el efecto neto de la intervención.

Todos los aspectos relacionados con los objetivos y metodología del estudio han sido publicados previamente (84).

En un subestudio posterior, no planificado inicialmente, se ha realizado una medida del estado hemodinámico mediante un HOTMAN a una submuestra de los pacientes incluidos en el estudio dentro del grupo de tratamiento activo, una vez desenmascarado el ciego, para conocer su estado hemodinámico y la posible relación de éste con la respuesta concreta de cada uno de los pacientes al tratamiento administrado.

La fase de reclutamiento comenzó en enero de 2013 y finalizó en septiembre de 2016.

El ensayo fue inscrito en el Registro de Ensayos Clínicos de la Unión Europea (EUDRACT Number: 2012-002988-10), el protocolo fue aprobado por el CEIC de la Comunidad de Madrid, y fue subvencionado por el Ministerio de Sanidad, Servicios

sociales e Igualdad, a través de la convocatoria para el desarrollo de ensayos clínicos independientes (Exp N° EC11-111).

El factor inicialmente limitante es la incidencia de efectos adversos que lleven al abandono del tratamiento, cuantificado en un máximo de un 20% según los resultados de estudios similares previos (52-57), por lo que es importante conocer la tolerabilidad y eficacia de la intervención.

Aunque solamente fuera un porcentaje pequeño de pacientes los que mejoraran, en caso de demostrarse el efecto beneficioso se justificaría la puesta en marcha de un estudio de morbimortalidad.

2. CRITERIOS DE INCLUSIÓN/EXCLUSIÓN

La población objetivo del estudio comprende a todos aquellos pacientes de ambos sexos, con edad ≥ 65 años, atendidos en la unidad de HTA del Hospital Universitario de la Princesa de Madrid, así como en los centros de salud participantes en el proyecto. Todos los pacientes dieron su consentimiento informado (CI) por escrito antes de iniciar su participación en el estudio.

Los pacientes se incluían en el ensayo si cumplían todos los criterios de inclusión y ninguno de los de exclusión (tabla 3).

<i>Criterios de inclusión</i>	<i>Criterios de exclusión</i>
Edad ≥ 65 años	Tratamiento concomitante con nitratos, intolerancia a ellos o cualquier otra contraindicación para su uso (hipersensibilidad, glaucoma de ángulo cerrado)
HSA mal controlada: PAS ≥ 140 mm Hg y PAD < 90 mm Hg y PAS por MAPA ≥ 130 mm Hg, a pesar de tratamiento con al menos 2 fármacos desde un mínimo de 30 días antes de la inclusión	Tratamiento asociado con inhibidores de la fosfodiesterasa 5
Buena adherencia al tratamiento, definida por una respuesta adecuada a todas las preguntas en el test de Morisky-Green.	PAS ≥ 180 mmHg
Esperanza de vida superior a un año	Fibrilación auricular permanente
Firma del CI	HTA secundaria
Capacidad para entender los procedimientos del estudio y para cumplirlos durante toda la duración del mismo	Insuficiencia cardíaca congestiva, grado III-IV de la NYHA
	Enfermedad renal crónica con filtrado glomerular ≤ 30 ml/min, estimado por MDRD
	Insuficiencia hepática
	Enfermedad oncológica activa
	Anemia ≤ 8 g/dl
	Participación simultánea en otro ensayo clínico
	Negativa a la firma del CI
	Cualquier otra circunstancia que, bajo criterio del investigador, recomiende la exclusión del paciente del estudio

Tabla 3. Criterios de inclusión y exclusión para la participación en el ensayo (PAS: presión arterial sistólica; PAD: presión arterial diastólica; MAPA: monitorización ambulatoria de la presión arterial; CI: consentimiento informado; HTA: hipertensión arterial; NYHA: New York Heart Association; MDRD: modification of diet in renal disease).

3. VARIABLES DEL ESTUDIO

Las principales variables que se han medido, son las siguientes:

- Características demográficas: sexo, edad, peso, altura e índice de masa corporal (IMC) (calculado como el peso dividido entre la altura en metros al cuadrado).
- Tratamientos asociados, tanto los hipotensores como el resto de la medicación que estuviera tomando en el momento de la inclusión o en las visitas posteriores, en caso de que se hubiera añadido algún fármaco al tratamiento habitual.
- Antecedentes médicos personales, con especial atención a la presencia de diabetes, dislipemia y enfermedad micro o macrovascular establecidas.
- Analítica sanguínea, con hemograma y bioquímica básica, incluyendo perfil lipídico, función renal y transaminasas.
- Valores en clínica de PAS, PAD y FC, a partir de los cuales se ha calculado la PP, en el momento de la inclusión, a las 6 semanas del inicio del tratamiento y a la finalización del mismo. El valor final que se ha tenido en cuenta ha sido el resultado de la media de 3 medidas realizadas tras 5 minutos en sedestación, separadas entre sí un minuto, siempre entre las 8 am y las 10 am, antes de que el paciente tomara su medicación habitual o la del ensayo. Además, para descartar la existencia de ortostatismo, se ha realizado una medida más después de 3 minutos en bipedestación; se define la hipotensión ortostática como

una caída de la PAS ≥ 20 mm Hg o una caída de la PAD ≥ 10 mm Hg en esas condiciones (9).

Para llevar a cabo las medidas de la PA se ha utilizado un aparato automático validado, modelo *Omron M6 Comfort IT* (<https://www.omron-healthcare.com>).

- Valores medios de PAS, PAD y FC en la MAPA de 24 horas, a partir de los cuales se ha calculado la PP. Se ha realizado antes del inicio del tratamiento (también se ha dado como válida si se le había hecho al paciente una en el mes previo a la inclusión, como parte de su seguimiento clínico habitual) y justo a la finalización del mismo, con los pacientes tomando su medicación habitual en la primera y, además, la medicación del estudio en la segunda. Para la realización de estas pruebas se ha utilizado un aparato validado modelo *Spacelabs* (Spacelabs device, OSI systems company, US; www.spacelabshealthcare.com), programado para realizar las medidas de la PA cada 20 minutos en horario diurno (de 7 am a 10 pm) y cada 30 minutos en el nocturno.

- PAC, IA y VOP antes de la inclusión y a la finalización del estudio mediante un único aparato, modelo *SphygmoCor Vx System* (AtCor Medical Pty Ltd., West Ryde, Australia). El análisis de la onda de pulso se ha obtenido mediante compresión de la arteria radial utilizando un micromanómetro (SPC-301; Millar Instruments, Houston, TX, USA). Para asegurar la consistencia y uniformidad de los resultados, estas mediciones han sido realizadas a todos los pacientes siempre en decúbito supino y sólo por 2 únicos investigadores, previamente entrenados para ello.

Altura: _ _ _ cm IMC: _ _ , _ _
Peso: _ _ _ , _ Kg
PAS / PAD <u>sedestación</u> (mmHg) PAS / PAD 1: _ _ _ □□ _ _ _ (mmHg) PAS / PAD 2: _ _ _ □□ _ _ _ (mmHg) PAS / PAD 3: _ _ _ □□ _ _ _ (mmHg)
PAS / PAD <u>bipedestación</u> (mmHg) PAS / PAD 1: _ _ _ □□ _ _ _ (mmHg)
FC _ _ latidos /minuto

Figura 13. Hoja del cuaderno de recogida de datos en la primera visita.

- Test de Morisky-Green, para la evaluación del nivel de adherencia al tratamiento, en la visita previa de inclusión, en el control a las 6 semanas, y en la visita final.

- Valoración de posibles efectos secundarios en cada una de las visitas tras el inicio de la medicación del ensayo, mediante pregunta abierta al paciente, y también de forma dirigida sobre aquellos más habituales, fundamentalmente hipotensión ortostática y cefalea.

- Evaluación del estado hemodinámico a los pacientes incluidos en el subestudio. Para ello se ha utilizado el HOTMAN (the HOTMAN System ® Hemo Sapiens Inc.), llevado a cabo en decúbito supino, tras 5 minutos de descanso en dicha posición. Este sistema toma medidas de la bioimpedancia torácica a través de un total de 8 sensores situados a ambos lados del cuello y del

tórax, como se muestra en la figura 14 que, junto con el valor de la PA que se debe introducir manualmente, son posteriormente tratados mediante cálculos matemáticos para obtener cada uno de los valores referidos al estado hemodinámico. Se necesitan al menos 3 minutos de registro o incluso más, si no se consigue estabilidad del mismo, para que se puedan calcular dichos valores, puesto que lo que se tiene en cuenta es el minuto en el que se consiga una señal más constante y con la mejor calidad posible de los valores. La PA se ha medido también en decúbito supino con el mismo *Omron M6 Confort IT* utilizado para el resto de las medidas, con un manguito del tamaño adecuado.

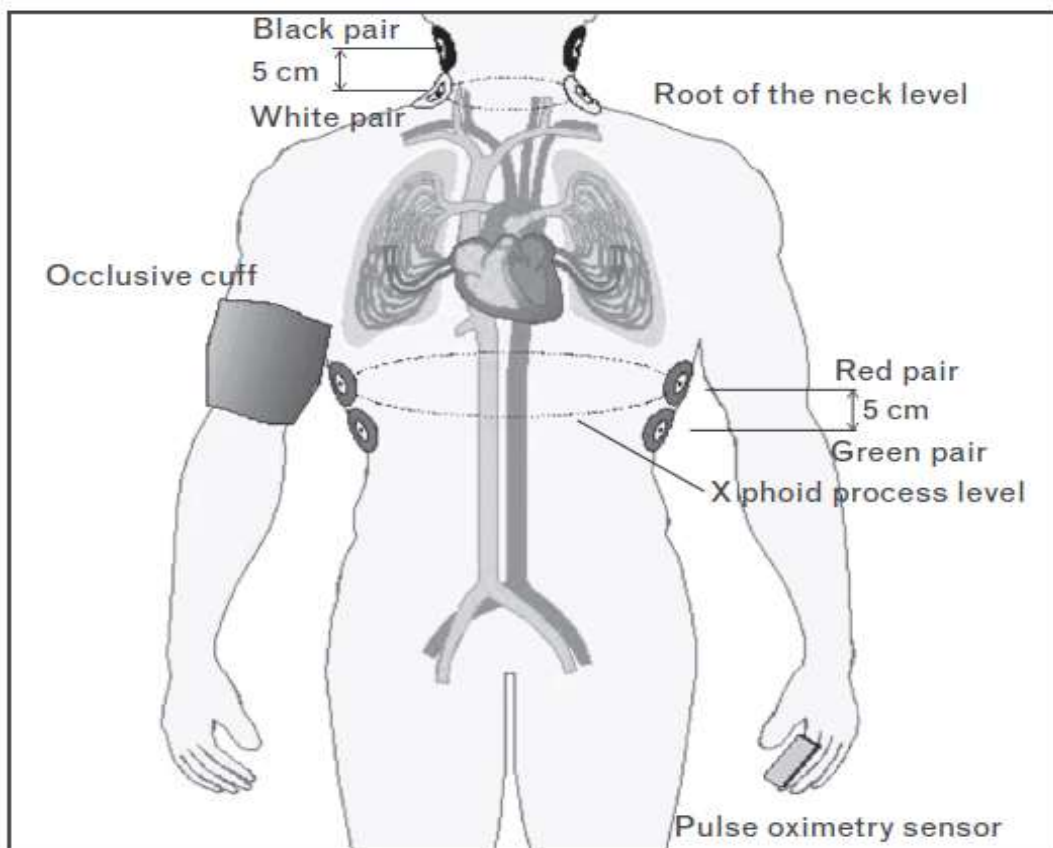


Figura 14. Sensores de medida del Hotman (tomado de [83]).

Todos los datos han sido recogidos en el cuaderno de recogida de datos (CRD) de cada uno de los pacientes individuales, almacenado junto al resto de la documentación del ensayo por cada uno de los investigadores durante todo el proceso.

El estudio ha sido supervisado y controlado por un monitor de ensayos clínicos, quien ha comprobado el grado de cooperación y cualificación de los investigadores y ha sido el responsable de su buena marcha, así como de efectuar los pertinentes controles de calidad; ha examinado toda la documentación y determinando su validez. Asimismo, también ha sido el encargado de la comunicación de los efectos adversos.

Procedimientos Estudio	Screening: Visita -1 * (Día -7)	Randomización: Visit 0 * (Día 0)	Visita 1 * Día 7(+/-3)	Visita 2 Semana 7(+/-5)	Visita 3 Semana 12(+/-7)	Cierre Visita 4 Semana 12(+/-5)
Firma Consentimiento Informado	X					
Historia Médica (FC, Peso, Demograficos,)	X					
Pruebas de elasticidad vascular y PAC			X		X	
Reacciones adversas				X		X
Tratamiento			X	X **		
Bioquímica		X				
Hematología		X				
PA Clínica	X			X		X
Medicación concomitante	X			X		X
MAPA		X				X
Cuestionario de Morinsky Green	X			X		X

Tabla 4. Resumen de las tareas en casa visita (FC: frecuencia cardíaca, PA: presión arterial, PAC: presión arterial central, MAPA: monitorización ambulatoria de la presión arterial). (*Si procediera podrían solaparse las visitas -1, 0 y 1. ** Titulación de la medicación en los casos indicados).

4. ALEATORIZACIÓN Y CIEGO

Tras la inclusión en el ensayo, se numeraba a los pacientes con un código secuencial, en función de su orden de entrada en el mismo. Después, la asignación a cada una de las ramas de tratamiento se ha hecho mediante aleatorización simple, según el orden de entrada, con un listado de números aleatorios centralizado.

Tanto el fármaco activo como el placebo han sido almacenados bajo las condiciones especificadas en la etiqueta del producto, en un área segura del Departamento de Farmacia del Hospital Universitario de la Princesa, según la orden SCO/256/2007, de 5 de febrero, en el artículo 6.4, para evitar el acceso a los mismos de personal no autorizado. Ambos productos han sido fabricados por la compañía farmacéutica Defabar S.L. en forma de cápsulas de gelatina dura granate, idénticas entre sí y con la misma presentación en las cajas y en los blisters, para que fueran indistinguibles; en el caso de las cápsulas del placebo, su contenido eran esferas inertes de celulosa microcristalina. Todos ellos estaban marcados con un número de lote para asegurar su trazabilidad.

5. SEGURIDAD DEL ENSAYO

Se define un acontecimiento adverso (AA) como un suceso médico indeseable en un paciente o sujeto de investigación clínica, al que se le ha administrado un producto farmacéutico o nutricional, y que no tiene necesariamente relación causal con este tratamiento. Un AA puede ser un signo, síntoma, hallazgo de laboratorio o resultado de una prueba anormal. El periodo de comunicación de un AA comienza en el

momento de la administración del fármaco en estudio y continúa hasta el último seguimiento.

Los principales efectos adversos del tratamiento con mononitrato de isosorbide de liberación prolongada son cefalea, hipotensión ortostática, somnolencia, mareo y astenia, todos los cuales suelen desaparecer con la continuación del tratamiento. Con menor frecuencia pueden aparecer otros como bradicardia, angina de pecho, hipotensión, síncope, náuseas, vómitos, dermatitis exfoliativa, reacciones alérgicas y flushing. En caso de sobredosis, sí es más habitual que se produzcan situaciones de hipotensión, taquicardia/bradicardia, vómitos, cianosis, shock, convulsiones, agitación, fallo respiratorio y metahemoglobinemia.

El período para la detección de los AA durante el estudio incluía desde el momento de la administración de la primera dosis hasta la última visita de seguimiento. La asociación entre los posibles AA y la medicación del estudio ha sido clasificada como relacionada o no por parte de un médico encargado de ello. Aquellos considerados como secundarios a la medicación del ensayo, de la misma forma que los que obligaran a la exclusión del paciente del estudio y los presentes en la visita final, han sido monitorizados hasta su completa resolución o, al menos, hasta considerarlos estabilizados. Todos los AA acaecidos durante el ensayo clínico se han comunicado al CEIC y la AEMPS a través del monitor del ensayo, en el plazo legalmente asignado para ello; una vez resueltos, también se ha realizado la correspondiente notificación.

En general se han consideradas reacciones adversas graves y/o amenazantes para la vida, todos aquellos acontecimientos adversos con una relación posible o probable con la medicación y que cumplan alguno de los siguientes criterios:

- Causa el fallecimiento del paciente.
- Amenaza la vida del paciente.
- Requiere hospitalización o la prolongación de una hospitalización ya existente.
- Causa invalidez o incapacidad permanente o significativa.
- Sobredosis accidental o voluntaria.
- Un acontecimiento médico importante, entendiendo como tal todo aquel que precise de un tratamiento intensivo urgente

En el caso de una enfermedad aguda del paciente o de AA, estaba recogido en el protocolo que era decisión del investigador principal (IP) la necesidad o no de romper el ciego respecto al tratamiento del ensayo, para lo cual se almacenaban los códigos de aleatorización en la propia farmacia hospitalaria, sólo accesibles para el IP en esta circunstancia. En el caso de rotura del ciego, estaba previsto que se registraran los motivos que llevaran a ello, así como la fecha y la hora en la que se produjera. Asimismo, estaban también especificados los posibles eventos considerados suficientes para romper el ciego e incluían, fundamentalmente, la admisión hospitalaria o a un servicio de urgencias como consecuencia de algún posible efecto secundario del fármaco del estudio, principalmente síncope, hipotensión severa o shock de cualquier causa. También estaba precisado en el protocolo la posibilidad de excluir a cualquier paciente antes de finalizar el tratamiento, pero sin necesidad de desenmascarar su tratamiento, en los siguientes casos:

- Retirada del CI por parte del paciente: los participantes tenían el derecho de dar por finalizado el estudio en cualquier momento, sin tener que justificarlo y sin que ello supusiera ningún menoscabo en su posterior seguimiento médico.
- Aparición de algún AA importante y que, a juicio del IP, se considerase suficiente para la finalización del tratamiento, pero sin que ello implicara la necesidad de conocer el fármaco administrado.
- Cumplimiento de alguno de los criterios de exclusión, bien por aparición del mismo durante el desarrollo del estudio o bien por su confirmación de forma retrospectiva, en el caso de haberlo pasado por alto en el momento de la inclusión.
- Desviación significativa del protocolo.
- Progresión de alguna de las patologías de base del paciente, que obligaran a la suspensión del fármaco o que impidieran al paciente el cumplimiento con los procedimientos del mismo.
- Pérdida de seguimiento.
- Muerte.

El estudio se ha llevado a cabo sin un sponsor externo, bajo la coordinación de un comité científico y la supervisión de un comité de seguridad, siempre ciego a la asignación de los pacientes a cada una de las ramas del tratamiento. El comité de seguridad ha estado compuesto por 2 médicos, ambos expertos reconocidos en el área

del tratamiento de la HTA; además, en el comité científico se ha incluido también a un estadístico y un experto en bioética.

6. PROCEDIMIENTOS DEL ENSAYO

Una vez completado el “screening”, confirmado que cada uno de los pacientes cumplía todos los criterios de inclusión y ninguno de los de exclusión, eran derivados al investigador responsable de la realización de las pruebas de función vascular. Dichas medidas, incluyendo la PAC, el IA y la VOP, se realizaban siempre tras 5 minutos en decúbito supino, entre las 8 am y las 10 am, sin haber tomado aún la medicación de la mañana. En esa misma visita, después de la realización de las pruebas se llevaba a cabo la aleatorización y se les administraba medicación suficiente para las 12 semanas del estudio. Tras ello, se les explicaba la posología y la posible aparición de AA, con especial atención a la cefalea y la hipotensión ortostática, puesto que son los más frecuentes.

El fármaco se fabricó en formato polvo, envasado en cápsulas de 20 mg de mononitrato de isosorbide de liberación prolongada o el correspondiente placebo. Durante las 6 primeras semanas, los pacientes debían tomar 2 cápsulas juntas por la mañana, entre las 9:30 am y las 10:30 am, para una dosis total de 40 mg diarios, añadidos a su tratamiento habitual.

Tras el inicio del tratamiento, estaban programadas 3 visitas:

- Visita de control a las 6 semanas, para control clínico y de la posible aparición de efectos adversos. Se preguntaba sobre ellos de forma abierta, independientemente de su relación o no con la medicación del estudio, y

de forma específica sobre la aparición de cefalea y de ortostatismo; también se evaluaba el cumplimiento terapéutico, nuevamente mediante el test de Morisky-Green y, además, se realizaba una medida de la PA clínica, con el mismo aparato y con idéntico procedimiento que en la visita de inclusión, incluyendo la toma tras 3 minutos en bipedestación, para detectar la aparición de hipotensión ortostática asintomática. En el caso de que el objetivo de PAS por debajo de 140 mm Hg no se hubiera conseguido, se indicaba el aumento de la dosis a 60 mg al día (3 cápsulas juntas por la mañana, en el mismo tramo horario); en caso contrario, es decir, si los valores de PAS estaban por debajo de esa cifra, se mantenía la dosis de 40 mg al día (2 cápsulas).

- Medida final de los parámetros de función vascular (PAC, IA y VOP), entre 2 y 5 días antes de la visita final, con el mismo aparato y procedimiento que en la inclusión, mientras el paciente estaba aún en el período de tratamiento del ensayo, pero sin haber tomado la medicación de la mañana. Los valores obtenidos en esta visita han sido los utilizados para su comparación con los de la visita de inclusión.

- Visita final, a las 12 semanas de tratamiento, para la conclusión del estudio, excepto en aquellos pacientes que hubieran sido retirados del mismo con antelación o en aquellos otros con efectos secundarios que necesitaran seguimiento posterior. Nuevamente se medían la PAS, PAD y FC, y se calculaba la PP, además de la PA tras 3 minutos en bipedestación, con el mismo aparato y procedimiento que en las visitas previas. La media de estos resultados es la que se ha tenido en cuenta para calcular el efecto del fármaco, mediante su comparación con los datos de la visita de inclusión.

Se hacía en esta ocasión la última valoración del cumplimiento del tratamiento, mediante el mismo test de Morisky-Green, y esta vez también a través del recuento de las cápsulas sobrantes, así como una valoración de los posibles efectos secundarios, incluyendo otra vez la pregunta directa por la aparición de cefalea u ortostatismo.

- Meses después de la última visita, ya desenmascarado el ciego, se ha reclutado a una subpoblación de 16 pacientes, todos ellos pertenecientes al grupo del nitrato durante la fase de tratamiento, y se les ha realizado una medida del estado hemodinámico, mediante la realización de un HOTMAN, tal y como se ha descrito previamente.

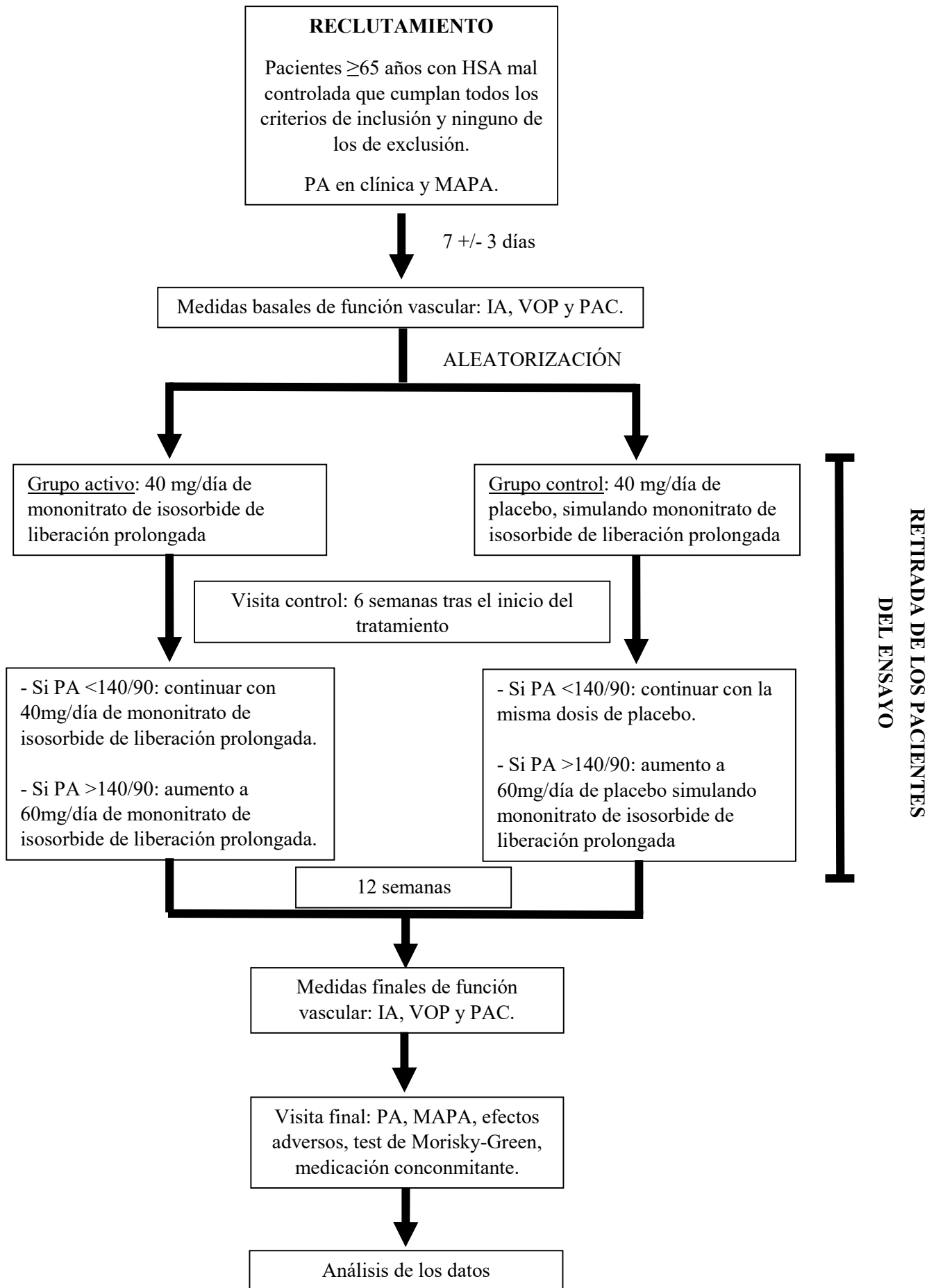


Figura 15. Flujo de pacientes (HSA: hipertensión sistólica aislada, PA: presión arterial, MAPA: monitorización ambulatoria de la presión arterial, IA: índice de aumento, VOP: velocidad de onda de pulso, PAC: presión arterial central).

7. ASPECTOS ÉTICOS

La planificación y desarrollo de este ensayo clínico se ha llevado a cabo siguiendo la legislación local y nacional, y de acuerdo a las recomendaciones para ensayos clínicos y evaluación de fármacos en el ser humano que figuran en las guías de la Asociación Médica Mundial, en la última revisión de la Declaración de Helsinki (Seúl 2008), en las guías de buena práctica clínica (CPMP/ICH/135/95) y en la actual Legislación Española en materia de ensayos clínicos y de protección de datos y manejo de productos farmacológicos.

Durante todo el estudio se han seguido las instrucciones y procedimientos recogidos en el protocolo, aprobado por el CEIC del Hospital de La Princesa y que ha contado con la autorización de la AEMPS, así como con la conformidad de las Gerencias implicadas, tanto en el hospital como en los centros de salud. Las sucesivas modificaciones del protocolo que se han realizado han tenido el respaldo por escrito del equipo investigador y el consentimiento de las citadas instituciones.

El IP ha sido el responsable de asegurar que a ninguno de los pacientes incluidos en el estudio se le realizara ninguna prueba o se les administrara medicación antes de la firma del CI, de acuerdo con los principios de la última versión de la declaración de Helsinki. Para ello, se proporcionaba a los candidatos o a sus tutores legales, toda la información detallada sobre el desarrollo del ensayo, sus procedimientos, objetivos y posibles beneficios y perjuicios para el paciente, incluyendo los efectos secundarios más esperables. Además, se les explicaba que con la firma del CI estaban dando permiso a las autoridades reguladoras y a los encargados del seguimiento del ensayo para la revisión de sus registros médicos, con el objetivo de confirmar la información recogida en el CRD. Asimismo, se daba a los pacientes la oportunidad de aclarar cualquier duda

al respecto de todo el proceso y se les informaba de su derecho a retirar el CI en cualquier momento a partir de entonces, sin necesidad de justificación alguna. Aquellos que se negaron a dar su CI, no fueron incluidos en el estudio.

Toda la documentación de los pacientes se ha guardado en el archivo del investigador, en lugar seguro para evitar el acceso a los datos de otras personas.

De acuerdo con la legislación española (RD 223/2004 del 6 de febrero), se contrató una póliza de seguro civil antes de del inicio del ensayo clínico, para cubrir el riesgo de daños sobre los participantes del estudio derivados de los posibles efectos secundarios provocados por la medicación o los procedimientos del mismo.

8. EVALUACIÓN DE LA EFICACIA

La medicación se ha considerado eficaz si consigue un descenso significativo de la PP con respecto al placebo, de acuerdo con el objetivo principal del estudio. Además, se han tenido en cuenta como datos para la evaluación de los resultados respecto a los objetivos secundarios los cambios obtenidos en las pruebas de función vascular, el porcentaje de pacientes que han alcanzado los objetivos de control de la PAS clínica y por MAPA, así como el cambio en la PP medida por MAPA.

Todos los datos de eficacia se han cuantificado mediante la comparación entre los valores obtenidos en las visitas de inclusión y final.

9. CÁLCULO DEL TAMAÑO MUESTRAL

El tamaño muestral se ha determinado mediante el efecto esperado de la medicación en la PP, ya que ésta es la variable principal del estudio. De acuerdo con los

resultados obtenidos por *Starmans-Kool et al.* (53), la PP tras el tratamiento podría ser de 87 mm Hg en el grupo placebo y de 79 mm Hg en el grupo de tratamiento activo, en ambos casos con una desviación estándar de 16 mm Hg.

Con el objetivo de conseguir una potencia del 80% para detectar diferencias mediante una *t de student* para muestras independientes, con un riesgo α del 5%, el tamaño muestral de cada uno de los grupos sería de 64 pacientes. Sin embargo, para no debilitar los resultados, especialmente en lo referente a las variables secundarias y teniendo en cuenta unas pérdidas en torno al 20% de los sujetos reclutados, de acuerdo con los resultados obtenidos en los ensayos hasta el momento (52-57), decidimos aumentar el tamaño muestral en este mismo porcentaje hasta un objetivo de 77 pacientes por cada uno de las ramas, es decir, un total de 154. De esta forma, puesto que ya se tuvo en cuenta un porcentaje de pérdidas en el seguimiento a la hora de calcular el tamaño muestral necesario, no se incluyó en el protocolo la necesidad de suplir las bajas de pacientes con la entrada posterior de otros nuevos; solamente aquellos sujetos retirados del ensayo antes de recibir la medicación del estudio debían ser reemplazados por otros, de forma que el número de pacientes se mantuviera en lo previsto en el cálculo del tamaño muestral.

10. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se ha realizado un análisis por intención de tratar con los resultados obtenidos de todos los sujetos aleatorizados, por parte de un estadístico que se ha mantenido ciego a los grupos de tratamiento. En todos los casos se han considerado estadísticamente significativos los valores de *p* bilateral inferiores a 0.05.

Para el procesamiento de los datos se ha utilizado una tabla de Excel, versión Office® 2010, y han sido posteriormente analizados mediante el programa SPSS versión 22.0.

El análisis estadístico se ha realizado de la siguiente manera:

1. Análisis descriptivo de la muestra:

- Para las variables cuantitativas se han utilizado las medidas de tendencia central (media o mediana, según los casos) y de dispersión (desviación estándar o rango intercuartílico), para distribuciones simétricas. La normalidad de los resultados se ha confirmado mediante el test de *Kolmogorov-Smirnov*, y, en caso de no seguir una distribución normal, se han llevado a cabo las transformaciones necesarias.

- Para las variables cualitativas se han utilizado los porcentajes junto con su error estándar.

2. Descripción de las características basales, especialmente de aquellas con una posible influencia sobre los resultados: para su comparación se han utilizado la *t de student* o el *test de Mann-Whitney* para las variables cuantitativas, y la *chi-cuadrado* o el *test exacto de Fisher* para las cualitativas. Las principales variables que podrían influir sobre el tratamiento han sido la edad y las medidas basales de PA, incluyendo PAS, PAD y PP. En el caso de desigualdad entre los grupos, estos factores han sido tratados como variables confusoras en el análisis final de eficacia.

3. Análisis principal de la eficacia: las diferencias entre las medias con su intervalo de confianza, o entre las medianas y su intervalo de confianza, se han utilizado como medida del efecto del tratamiento. Por su parte el riesgo relativo (RR), la reducción absoluta del riesgo (RAR) y la reducción relativa del riesgo (RRR) se han usado para la medida del efecto de las variables cualitativas. Un intervalo de confianza del 95% se ha calculado para todas las estimaciones.

4. Para controlar la posible influencia de factores de confusión se han llevado a cabo modelos y regresiones lineales para las variables cuantitativas dependientes, y modelos de regresión logística para las cualitativas.

5. En el análisis, la hipótesis nula que se ha estudiado es la ausencia de efecto (diferencia de medias de 0, RR de 1) entre el tratamiento activo y el control. Los datos perdidos durante el seguimiento de los pacientes se han procesado usando modelos de sensibilidad.

6. No había previsto en el protocolo, ni se ha llevado a cabo, ningún análisis de subgrupos; tampoco se ha hecho ningún análisis intermedio.

11. FINANCIACIÓN

El estudio se ha realizado sin un promotor externo y ha sido financiado por el Ministerio español de Sanidad, Servicios sociales e Igualdad, a través de la convocatoria para el desarrollo de ensayos clínicos independientes (Exp N° EC11-111).

VII. RESULTADOS

1. PACIENTES INCLUIDOS

Los pacientes se han reclutado en las consultas de primaria y de la Unidad de HTA del Hospital Universitario de La Princesa, entre aquellos con HSA mal controlada en las revisiones habituales. Se han incluido en el estudio un total de 61 pacientes, todos los cuales firmaron el CI; por error a 2 pacientes más se les asignó un código de paciente sin haber firmado el CI, ya que en la preselección se comprobó que no cumplían los criterios de inclusión.

De los 61 pacientes que firmaron el CI, 3 resultaron ser un fallo de “screening”, por lo que no recibieron ninguna dosis de la medicación del ensayo y, por lo tanto, no han sido incluidos en el análisis de los datos. De ellos, uno no tenía HSA, sino HTA sisto-diastólica, con mal control de ambas cifras; al segundo fue excluido por valores de PA medios en clínica muy cercanos a 180/90 mm Hg, con un valor de la misma en bipedestación de 195/102 mm Hg; por último, se decidió no continuar con el estudio en el tercero de los sujetos tras obtener en la analítica de inclusión un filtrado glomerular por debajo de 30 ml/min, de acuerdo con lo establecido en los criterios de exclusión.

En resumen, han sido finalmente un total de 58 pacientes los que iniciaron el tratamiento: 32 (55.17%) incluidos en el grupo de tratamiento activo y 26 (44.83%) en el de placebo. De ellos 42 (72.41%) fueron reclutados en la Unidad de HTA del Hospital Universitario de La Princesa y los 16 restantes (27.59%) entre los diversos centros de salud colaboradores.

Se han detectado en el estudio 3 desviaciones remarcables del protocolo en el momento de la inclusión: a un paciente no se le pudo hacer ninguna medida de rigidez arterial, a otro sólo se le consiguió medir la VOP y, al tercer paciente, no se le hizo la MAPA en el momento de la inclusión para confirmar que se trataba realmente de una HSA mal controlada, por lo que no debió haber entrado en el estudio.

2. PÉRDIDAS DE SEGUIMIENTO

A lo largo de los 3 meses del tratamiento, se han retirado del estudio a 10 pacientes, 9 en el grupo de tratamiento activo y sólo uno en el grupo control ($p=0.015$), por lo que finalmente han completado las 12 semanas de tratamiento un total de 48 pacientes, 23 en la rama de tratamiento activo y 25 en la de placebo.

La mayoría de las bajas ocurrieron en la visita de control de las 6 semanas, en la que se chequeó a 56 de los 58 pacientes (96.55%) que habían iniciado el estudio. Las causas de la exclusión de los pacientes, fueron:

- 2 pacientes por PAS >180 mm Hg, según lo recogido en el protocolo.
- 2 pacientes por efectos secundarios, concretamente cefalea en uno e hipotensión ortostática en el otro, ambos en el grupo de tratamiento activo.
- Un paciente por mal cumplimiento terapéutico.

Entre los 4 restantes, 2 sujetos fueron retirados durante la primera fase del estudio, sin llegar a la visita control, uno de ellos por fracaso renal agudo secundario a un cuadro de diarrea, y el otro tras detectarle hipercalcemia en una analítica realizada por su médico de Atención Primaria, que obligó a la suspensión de la hidroclorotiazida

que venía recibiendo. Los otros 2 pacientes fueron excluidos durante la segunda fase del estudio, uno de ellos porque su cardiólogo habitual le modificó el tratamiento antihipertensivo durante esas semanas, mientras que el otro, quien llegó a completar prácticamente todo el tratamiento y a quien, de hecho, se le realizaron las medidas finales de PA clínica, tuvo que ingresar por IC antes de que se le pudieran realizar la MAPA y las pruebas de función vascular de control.

El único paciente excluido dentro del grupo placebo sufrió un síndrome coronario agudo durante las primeras semanas del ensayo, por lo que no llegó a realizar la visita de control de las 6 semanas.

En resumen, durante las primeras 6 semanas (entre las visitas 1 y 2) se excluyeron 3 pacientes; en dicha revisión se apartaron del estudio 5 más por los motivos antes mencionados y, finalmente, entre las semanas 6-12 se descartaron otros 2 pacientes más, de los cuales uno sí hizo las medidas de PA en clínica, pero no completó las pruebas de función vascular ni la MAPA, como se ha comentado previamente, de manera que la visita 3 la hicieron 49 pacientes.

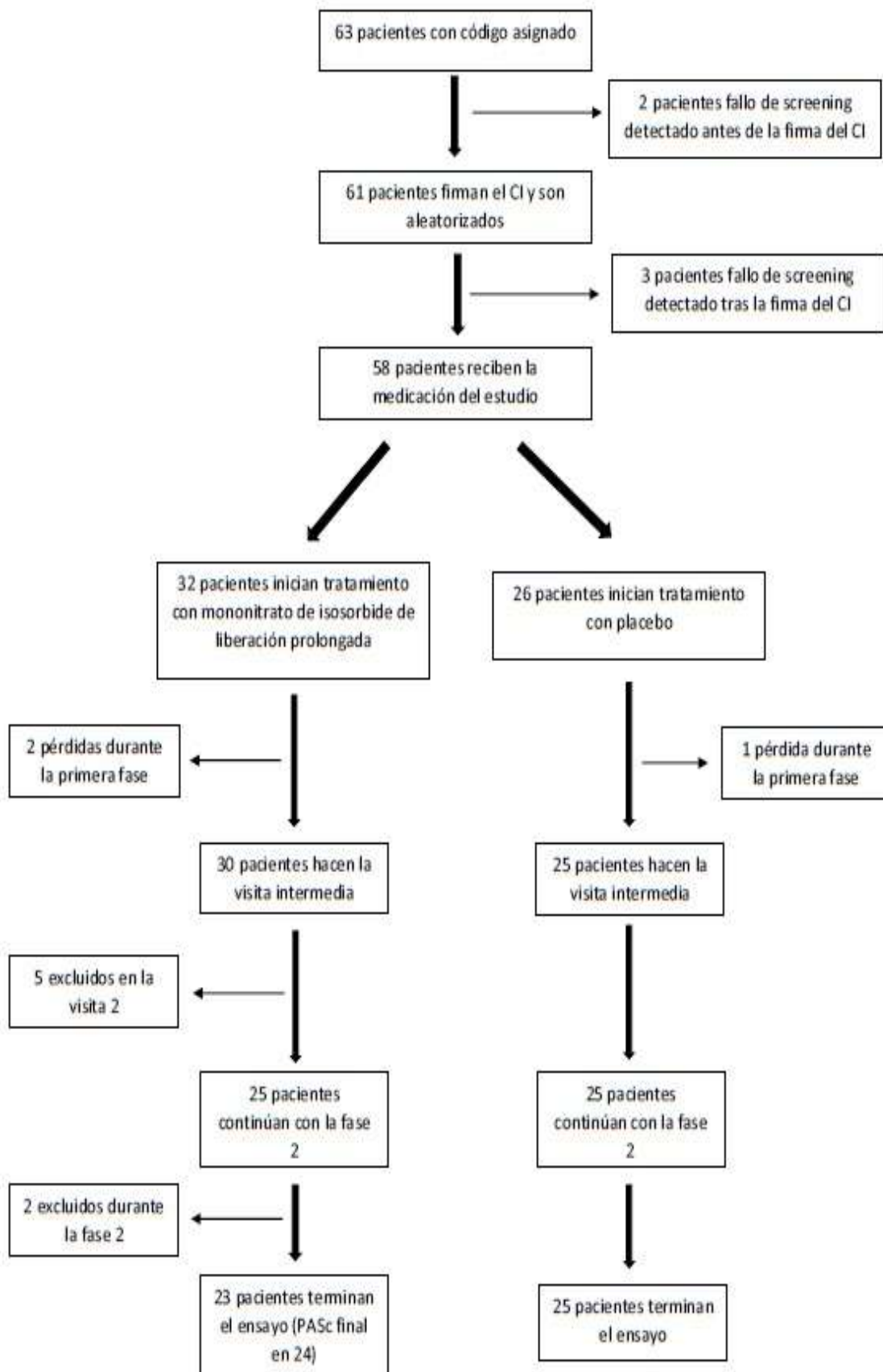


Figura 16. Flujo de pacientes (CI: consentimiento informado).

3. CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES

De los 58 pacientes que iniciaron el tratamiento, 27 eran mujeres (46.55%) y 31 varones (53.45%). En el grupo de tratamiento activo se repartieron a partes iguales entre ambos sexos (16 mujeres y 16 hombres), mientras que en el grupo control predominó el sexo masculino, con 15 varones (57.70%) frente a sólo 11 mujeres (42.30%); en cualquier caso, no hubo diferencias significativas entre ambos grupos ($p=0.56$).

La edad media de los pacientes incluidos en el estudio fue de 77.31 ± 6.04 años: 77.29 ± 6.64 años en el grupo de tratamiento activo y 76.56 ± 5.21 en el placebo ($p=0.66$).

Características	GLOBAL	NITRATO	PLACEBO
Sexo (V/M)	31/27	16/16	15/11
Edad	77.31 ± 6.04	77.29 ± 6.64	76.56 ± 5.21
IMC	29.70 ± 4.47	30.15 ± 4.00	29.16 ± 5.49
Antecedente de CI	24 (41.38%)	12 (37.5%)	12 (46.15%)
Antecedente de ACV	20 (34.48%)	14 (43.75%)	6 (23.08%)
Antecedentes respiratorios	25 (43.10%)	13 (40.63%)	12 (46.15%)
Antecedentes genitourinarios	31 (53.45%)	15 (46.88%)	16 (61.54%)
Antecedentes psiquiátricos	11 (18.97%)	4 (12.5%)	7 (26.92%)
Antecedentes quirúrgicos	39 (67.24%)	21 (65.63%)	18 (69.23%)

Tabla 5. Características de los pacientes (IMC: índice de masa corporal; CI: cardiopatía isquémica; ACV: accidente cerebrovascular; CI: consentimiento informado).

Respecto a los antecedentes médicos, las enfermedades cardiovasculares eran las más habituales, destacando la cardiopatía isquémica, en 24 pacientes (41.38%) y los

ACV en 20 (34.48%); 25 (43.10%) padecían alguna enfermedad respiratoria, 31 (53.45%) enfermedades genitourinarias, 11 (18.97%) enfermedades psiquiátricas, fundamentalmente síndrome ansioso-depresivo, y 39 (67.24%) habían sufrido alguna operación en el pasado, todo ello repartido de forma equitativa entre ambos grupos.

El IMC era de $30.15 \pm 4.00 \text{ kg/m}^2$ en el grupo de tratamiento activo y $29.16 \pm 5.49 \text{ kg/m}^2$ en el de placebo, siempre sin diferencias significativas entre ambos grupos ($p= 0.43$).

Respecto al tratamiento utilizado, todos los pacientes tomaban, al menos, dos principios activos diferentes, aunque la mayoría de ellos tomaba más, de manera que sólo 9 de los 58 pacientes estaban en tratamiento con sólo 2 fármacos distintos, mientras que un total de 11 usaban 5 o más, incluyendo un paciente con 6 y otro con 7 hipotensores diferentes. La media global ha sido de 3.47 fármacos por paciente, en dosis variables en cada uno.

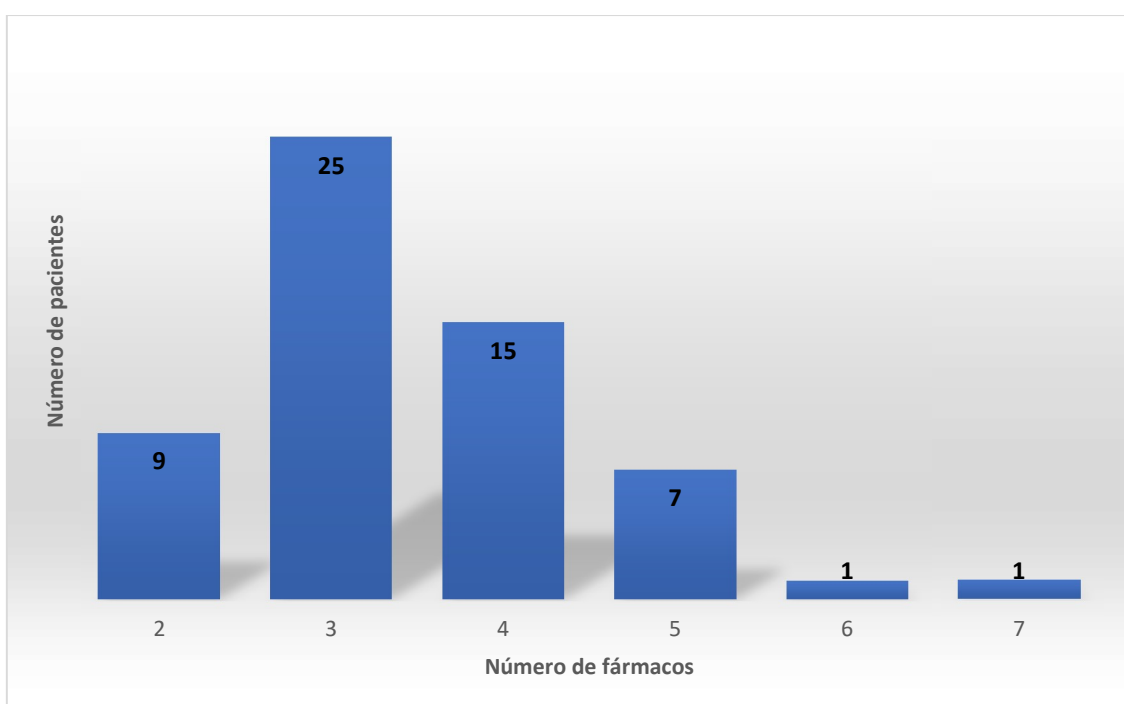


Figura 17. Número de fármacos hipotensores por paciente.

Entre las familias más utilizadas, lo más frecuente era el uso de bloqueo del SRAA, fundamentalmente con ARA-II (en torno al 80% en ambos grupos), habitualmente asociado a un diurético (cerca del 90% de los pacientes de ambos grupos lo tomaban) o calcio-antagonistas dihidropiridínicos (casi el 65% de todos); no se han encontrado diferencias significativas en los tratamientos entre ambos grupos, salvo en la categoría de “otros”, que sólo estaban tomando 3 pacientes en el grupo de placebo y ninguno en el de tratamiento activo, y que en los 3 casos se refiere a verapamilo; de cualquier forma, se ha descartado en el análisis estadístico la influencia de este hecho sobre los resultados. La distribución porcentual de los tratamientos por grupos está recogida en la Tabla 6.

Tratamiento	Nitrato (n=32)		Placebo (n=26)		p
	Media	sd	Media	sd	
IECA % (n)	18.75	6	15.38	4	1.000
ARA-II % (n)	78.13	25	84.62	22	0.738
BETABLOQUEANTES % (n)	37.50	12	34.62	9	0.820
CALCIO-ANTAGONISTAS % (n)	65.63	21	61.54	16	0.747
DIURÉTICOS % (n)	87.50	28	92.31	24	0.681
AHORRADORES DE POTASIO % (n)	6.25	2	11.54	3	0.648
ALFABLOQUEANTES % (n)	37.50	12	26.92	7	0.393
SIMPATICOLÍTICOS % (n)	12.50	4	0.00	0	0.120
INHIBIDORES DIRECTOS DE LA RENINA % (n)	3.13	1	0.00	0	1.000
MOXON % (n)	0.00	0	7.69	2	0.197
OTROS % (n)	0.00	0	11.54	3	0.084

Tabla 6. Distribución de los antihipertensivos en cada grupo de tratamiento (IECA: inhibidor del enzima conversor de angiotensina; ARA-II: antagonista de los receptores de angiotensina II; %: porcentaje de pacientes; n: número de pacientes; sd: desviación estándar).

En cuanto a los resultados analíticos, éstos han sido normales para las principales variables utilizadas, sin anemia, con función renal normal y sin dislipemia o, al menos, con los valores de colesterol y triglicéridos dentro de la normalidad. Sólo destaca una glucemia basal en el límite alto de la normalidad en el grupo de tratamiento activo (124.78 ± 37.80 mg/dl), e incluso en el rango de diabetes en el grupo control (128.27 ± 44.14 mg/dl). Todos los valores han sido similares en ambos grupos, salvo los triglicéridos, cuyas diferencias han rozado el nivel de la significación estadística ($p=0.055$), por lo que se ha incluido en el análisis multivariante posterior para descartar su influencia en los resultados, de la misma manera que se hizo con el verapamilo. Los resultados analíticos más relevantes fueron los siguientes, distribuidos según el grupo del tratamiento:

Variable	Tratamiento activo (n=32)		Placebo (n=26)		Diferencia de medias	IC diferencia de medias	p
	Media	sd	Media	sd			
Hemoglobina (g/dl)	13.19	1.53	13.62	1.64	-0.43	[-1.27 - 0.41]	0.305
Creatinina (mg/dl)	0.98	0.36	0.97	0.34	0.004	[-0.18 - 0.19]	0.965
Colesterol total (mg/dl)	165.39	34.58	174.19	36.42	-8.81	[-27.69 - 10.08]	0.354
Triglicéridos (mg/dl)	103.28	41.00	130.72	61.15	-27.44	[-55.54 - 0.65]	0.055
Glucemia (mg/dl)	124.78	37.80	128.27	44.14	-3.49	[-25.04 - 18.07]	0.747

Tabla 7. Resultados analíticos más relevantes (n: número de pacientes; sd: desviación estándar; IC: intervalo de confianza; mg/dl: miligramo por decilitro).

4. EFECTO DEL TRATAMIENTO

Aunque se ha conseguido una reducción significativa en la mayoría de las variables del estudio desde la visita de inclusión hasta la visita final en ambos grupos de tratamiento, incluyendo PAS/PAD/PP en clínica y PAS/PP por MAPA ($p < 0.05$ entre la visita inicial y la final para todas ellas), sin embargo no se han detectado diferencias significativas para ninguno de esos valores entre ambos grupos de tratamiento.

La única variable en la que se ha objetivado un cambio estadísticamente significativo en función del grupo de tratamiento ha sido la FC medida en la clínica, con un descenso más marcado en el grupo en tratamiento con placebo: 1.63 latidos por minuto (lpm) menos tras el tratamiento con el nitrato (-1.52 – 4.77) frente a 3.88 lpm menos en el grupo de placebo (-0.63 – 8.39) ($p = 0.008$).

Concretamente, los resultados obtenidos han sido los siguientes:

4.1. Variable principal

La PP en clínica se ha reducido 5.28 mm Hg (-1.25 – 11.8) en el grupo de tratamiento activo, mientras que en el de placebo lo ha hecho incluso más, hasta 7.49 mm Hg (-0.09 – 15.07), aunque sin diferencias significativas entre ambos grupos ($p = 0.462$).

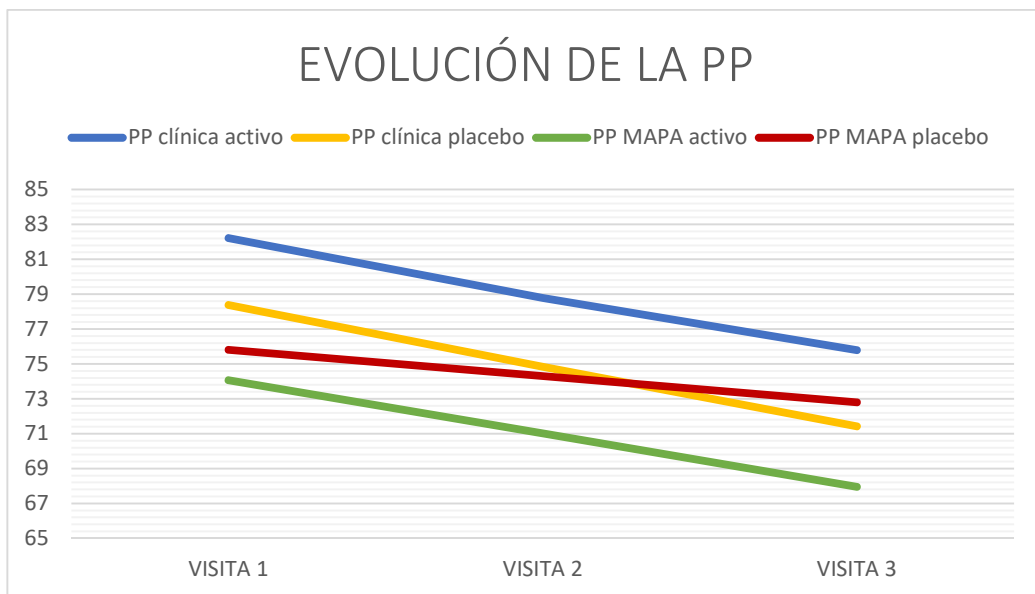


Figura 18. Evolución de la PP clínica y por MAPA por visitas (PP: presión de pulso; MAPA: monitorización ambulatoria de la presión arterial).

4.2. Variables secundarias

Respecto a las variables secundarias, se han obtenido los siguientes resultados:

1) El descenso de la PP medida por MAPA ha sido de 4.57 mm Hg (0.48 – 8.68) en el grupo de tratamiento activo y de 3.21 mm Hg (-0.45 – 6.87) en el de placebo, sin diferencias significativas entre ambos grupos ($p=0.122$).

2) El descenso de la PAS en la MAPA ha sido de 6.17 mm Hg (-0.40 – 12.75) en el grupo de tratamiento activo, y de 4.00 mm Hg (-1.36 – 9.36) en el de placebo, sin diferencias significativas entre ellos ($p=0.544$).

3) La reducción de la PAS en clínica ha sido de 7.74 mm Hg (0.90 – 14.57) en el grupo de tratamiento activo, mientras que en el de placebo ha bajado 11.77 mm Hg (3.32 – 20.23), sin diferencias significativas entre los tratamientos (p=0.809).

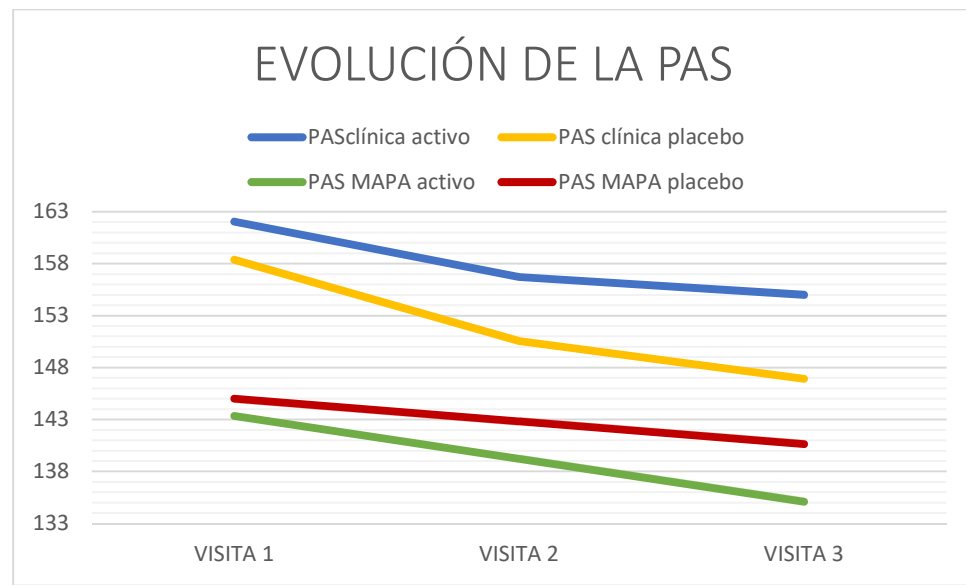


Figura 19. Evolución de la PAS clínica y por MAPA por visitas (PAS: presión arterial sistólica; MAPA: monitorización ambulatoria de la presión arterial).

4) La VOP se ha reducido en 0.19 m/s (-0.71 – 1.09) en el grupo de tratamiento activo y en 0.43 m/s (-0.92 – 1.79) en el de placebo (p=0.300).

5) El IA ha disminuido un 0.77 % (-4.51 – 2.96) en el grupo del nitrato frente a un 1.48 % (-3.95 – 6.90) en el de placebo (p=0.843).

6) La PAS central ha descendido 4.68 mm Hg (-5.17 – 14.53) en el grupo de tratamiento activo, mientras que en el de placebo lo ha

hecho en 4.43 mm Hg (-5.10 – 13.97), siempre sin diferencias significativas entre los grupos ($p=0.585$).

7) 6 pacientes (25%) entre los 24 que completaron el tratamiento con nitrato frente a 10 (40%) entre los 25 que terminaron en el grupo placebo, consiguieron controlar la PAS en la clínica ($p=0.263$).

8) 4 pacientes (17.39%) entre los 23 que finalizaron el ensayo en el grupo del nitrato e hicieron la MAPA de control frente a 3 (12.5%) entre los 24 que lo hicieron en el grupo placebo, consiguieron controlar la PAS media de 24 horas por MAPA ($p=0.638$).

9) 13 pacientes (54.17%) de los 24 en el grupo activo de quienes disponemos de medida de la PAS clínica en la visita final consiguieron un descenso de la misma de al menos 10 mm Hg, independientemente del valor concreto; en el grupo control, esto mismo ocurrió también en 14 de los 25 (56%) que culminaron el tratamiento, sin diferencias significativas entre ambos grupos ($p=0.897$).

Un total de 14 pacientes (26.92%) tenían la PAS < 140 mm Hg en la visita intermedia, 5 en el grupo de tratamiento activo (16.67%) y 9 en el grupo control (36%), sin diferencias significativas entre los grupos ($p=0.101$). De acuerdo con el protocolo, se debía aumentar en esta revisión la dosis a 60 mg/día para la segunda fase del estudio a todos los pacientes mal controlados y, sin embargo, este cambio sólo se llevó a cabo en 31 pacientes, 17 entre los que tomaban nitrato (56.67% de los tratados con el fármaco), aunque uno de ellos no llegó a completar el seguimiento tras su retirada del ensayo por ortostatismo, y 14 entre los controles (56%), sin diferencias significativas entre ambos

($p=0.96$). En 5 pacientes no se aumentó la dosis por error del investigador en la visita intermedia cuando se debía haber hecho según el protocolo, de los cuales 3 tomaban el nitrato y 2 el placebo.

Entre todos aquellos en quienes se incrementó la dosis, el descenso medio de la PAS en la visita final fue de 5.42 ± 20.82 mm Hg con respecto a la visita de control de las 6 semanas. Sólo 6 de ellos consiguieron una PAS <140 mm Hg en la visita final; 5 del grupo de tratamiento activo y sólo uno del grupo control. Además, en un total de 11 pacientes (35.48%) se consiguió un descenso significativo de la PAS (reducción ≥ 10 mm Hg) tras el aumento de la dosis de la visita intermedia: 5 eran pacientes con tratamiento activo y 6 con placebo.

De entre los que completaron el estudio, a 19 se les mantuvo la misma dosis de tratamiento en la fase 2, 14 por buen control de la PAS (<140 mm Hg) y 5 por error, como ya se ha comentado. De ellos, 8 (32%) estaban en el grupo de tratamiento activo y 11 en el control (44%), sin diferencias significativas entre ambos ($p=0.382$). En la visita final, sólo 3 de los pacientes que se mantuvieron con los 40 mg/día durante las 12 semanas redujeron al menos 10 mm Hg de PAS respecto al control intermedio, y sólo 9 estaban dentro de los objetivos de control, comparado con los 15 de la visita intermedia (2 en el grupo del tratamiento activo [25% de los que mantuvieron la dosis] y los otros 7 en el placebo [63.64%]). Curiosamente, los 2 pacientes del grupo placebo a quienes no se aumentó la dosis por error, estaban bien controlados en la visita final; no fue así con los 3 pacientes del grupo de tratamiento activo, que continuaron con mal control hasta el final. El cambio medio de la PAS en la visita final respecto a la intermedia entre aquellos a quienes no se incrementó la dosis fue un aumento de 5.28 ± 16 mm Hg.

Ninguno de los resultados se ha visto afectado tras el ajuste por las variables de confusión, incluyendo los valores de triglicéridos y las diferencias en el uso del verapamilo como tratamiento habitual.

Variable	Tratamiento activo		Placebo		Análisis multivariante ajustado por TG y otros tratamientos		
	Diferencia de medias ^{&}	IC de diferencia de medias	Diferencia de medias ^{&}	IC de diferencia de medias	B	IC 95%	p
MAPA							
MAPA PAS	6.17	[-0.40 - 12.75]	4.00	[-1.36 - 9.36]	-0.77	[-9.47 - 7.94]	0.86
MAPA PAD	1.61	[-1.49 - 4.71]	0.79	[-1.89 - 3.48]	-0.74	[-5.14 - 3.66]	0.74
PP	4.57	[0.48 - 8.65]	3.21	[-0.452 - 6.87]	-0.03	[-5.40 - 5.35]	0.99
Clínica							
PAS Media	7.74	[0.90 - 14.57]	11.77	[3.32 - 20.23]	2.25	[-9.53 - 14.02]	0.70
PAD Media	2.46	[-0.81 - 5.73]	4.28	[-0.02 - 8.58]	0.78	[-4.84 - 6.40]	0.78
FC	1.63	[-1.52 - 4.77]	3.88	[-0.63 - 8.39]	2.29	[-3.85 - 8.43]	0.46
PP	5.28	[-1.25 - 11.8]	7.49	[-0.09 - 15.07]	1.46	[-9.32 - 12.25]	0.79
Rigidez							
VOP	0.19	[-0.71 - 1.09]	0.43	[-0.92 - 1.79]	0.95	[-0.71 - 2.61]	0.25
IA	-0.77	[-4.51 - 2.96]	1.48	[-3.95 - 6.90]	1.89	[-5.34 - 9.11]	0.60
PCS	4.68	[-5.17 - 14.53]	4.43	[-5.10 - 13.97]	-1.29	[-15.62 - 13.05]	0.86
PCD	-0.59	[-6.03 - 4.84]	0.48	[-4.00 - 4.96]	1.75	[-5.72 - 9.23]	0.64

Tabla 8. Resultados analíticos más relevantes (MAPA: monitorización ambulatoria de presión arterial; PAS: presión arterial sistólica; PAD: presión arterial diastólica; PP: presión de pulso; FC: frecuencia cardíaca; VOP: velocidad de onda de pulso; IA: índice de aumento; PCS: presión arterial central sistólica; PCD: presión arterial central diastólica; IC: intervalo de confianza; TG: triglicéridos; [&]diferencia entre las visitas 1 y 2).

5. CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES RESPONDEDORES

Se han analizado por separado las características de los pacientes que consiguieron una respuesta clínica significativa en el grupo de tratamiento activo (descenso de la PAS en clínica ≥ 10 mm Hg respecto a la visita de inclusión), para tratar de encontrar algunas características que puedan indicar una mayor tasa de respuesta al tratamiento con mononitrato de isosorbide.

Como se ha comentado previamente, sólo 6 pacientes en el grupo de tratamiento activo y 10 en el de placebo consiguieron controlar la PAS en la clínica (< 140 mm Hg); los resultados son aún menos favorables en la medida por MAPA, donde sólo se alcanzó este objetivo (PAS < 130 mm Hg) en 4 y 3 pacientes, respectivamente. Sin embargo, como también se ha mencionado, sí se ha detectado una respuesta clínica significativa en más de la mitad de los pacientes, aunque sin diferencias significativas entre ambas ramas de tratamiento (13 en el grupo del nitrato [54.17%] y 14 en el de placebo [56%] [p=0.897]).

Respecto a las características basales entre los pacientes respondedores había 8 varones (62.54%) y 5 mujeres (37.46%), mientras que entre los no respondedores había 7 varones (63.64%) y 4 mujeres (36.36%) (p=0.916); los primeros tenían una edad media de 76.54 ± 7.88 años, mientras que en los no respondedores 76.73 ± 7.15 años (p=0.95) y un IMC de 32 ± 3.90 kg/m² frente a 29.92 ± 3.95 kg/m² (p=0.207). Entre los antecedentes personales, 3 pacientes en cada grupo tenían cardiopatía isquémica (23.08% y 27.27%, respectivamente), 7 y 4 antecedentes de EPOC (53.85% y 36.86%, respectivamente), y 6 pacientes entre los respondedores (46.15%) y 3 entre los no respondedores (27.27%) habían sufrido un ACV previo. Analíticamente, tampoco había grandes diferencias, con hemoglobina de 12.76 ± 1.43 y 13.88 ± 1.78 g/dl (p=0.100),

respectivamente, una Cr de 1.12 ± 0.39 y 0.88 ± 0.32 mg/dl ($p=0.119$), un colesterol total de 159.33 ± 40.69 y 154.81 ± 26.27 mg/dl ($p=0.758$), unos triglicéridos de 112.73 ± 41.27 y 104.73 ± 50.59 mg/dl ($p=0.689$), y una glucemia de 116.69 ± 37.39 y 127.82 ± 41.55 mg/dl ($p=0.497$), todo ello sin diferencias significativas entre ellos.

	RESPONDEDORES	NO RESPONDEDORES	p
n	13	11	
Sexo (V/M)	8/5	7/4	0,916
Edad (años)	76.54 ± 7.88	76.73 ± 7.15	0,95
IMC (kg/m²)	32 ± 3.90	29.92 ± 3.95	0,207
AP CI	3 (23.08%)	3 (27.27%)	0,813
AP EPOC	7 (53.85%)	4 (36.86%)	0,392
AP ACV	6 (46.15%)	3 (27.27%)	0,341
Hemoglobina (g/dl)	12.76 ± 1.43	13.88 ± 1.78	0,1
Creatinina (mg/dl)	1.12 ± 0.39	0.88 ± 0.32	0,119
Colesterol (mg/dl)	159.33 ± 40.69	154.81 ± 26.27	0,758
Triglicéridos (mg/dl)	112.73 ± 41.27	104.73 ± 50.59	0,689
Glucemia (mg/dl)	116.69 ± 37.39	127.82 ± 41.55	0,497

Tabla 9. Características de los pacientes respondedores y no respondedores frente al tratamiento con nitratos (V: varón; M: mujer; IMC: índice de masa corporal; AP: antecedente personal; CI: cardiopatía isquémica; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; ACV: accidente cerebrovascular).

Respecto al tratamiento utilizado por los pacientes respondedores, ha sido muy similar al de aquellos en los que el tratamiento no ha tenido efecto, sin diferencias significativas para ninguno de ellos. La distribución de los mismos se muestra en la Tabla 10:

	RESPONDEDORES	NO RESPONDEDORES	p
n	13	11	
IECA	5 (38.46%)	1 (9.09%)	0.098
ARA-II	9 (69.23%)	8 (72.73%)	0.851
β-BLOQUEANTES	4 (30.77%)	4 (36.36%)	0.772
CALCIO-ANTAGONISTA	10 (76.92%)	7 (63.64%)	0,476
DIURÉTICO	11 (84.62%)	10 (90.91%)	0,642
AHORRADOR DE POTASIO	0 (0%)	2 (18.18%)	0,108
ALFA-BLOQUEANTE	4 (30.77%)	6 (54.55%)	0,239
SIMPATICOLÍTICO	2 (15.38%)	0 (0%)	0,174

Tabla 10. Tratamiento de los pacientes respondedores y no respondedores frente al tratamiento con nitratos (n: número de pacientes; IECA: inhibidor de la enzima convertora de la angiotensina; ARA-II: antagonista de los receptores de angiotensina II).

Por último, en lo referente a los datos de rigidez arterial, las pruebas de función vascular tampoco han mostrado diferencias significativas entre ambos grupos, con valores muy similares para VOP, IA y PAC. Así la VOP en el grupo activo fue de 13.9 ± 1.66 m/s, mientras que entre los que no consiguieron respuesta fue de 13.57 ± 3.02 m/s ($p=0.753$); por su parte, el IA en el grupo activo fue de $30.62 \pm 6.74\%$, mientras que entre los otros fue de $30.4 \pm 7.60\%$ ($p=0.944$); por último, la PAC fue de 150.77 ± 16.23 mm Hg entre los primeros, y de 152.2 ± 18.30 mm Hg entre los segundos ($p=0.847$).

	RESPONDEDORES	NO RESPONDEDORES	p
n	13	11	
VOP (m/s)	13.9±1.66	13.57±3.02	0.753
IA (%)	30.62±6.74	30.4±7.60	0.944
PAC (mm Hg)	150.77±16.23	152.2±18.30	0.847

Tabla 11. Parámetros de función vascular de los pacientes respondedores y no respondedores frente al tratamiento con nitratos (n: número de pacientes; VOP: velocidad de onda de pulso; IA: índice de aumento; PAC: presión arterial central).

6. ACONTECIMIENTOS ADVERSOS

No ha habido diferencias significativas entre los grupos en cuanto a los AA en general. Así, en la primera revisión 11 pacientes (35.48%) en el grupo de tratamiento activo y 7 (28%) en el control, reportaron algún AA ($p=0.55$); después, en la visita final, 6 pacientes (26.09%) en el grupo del nitrato y 8 (32%) en el control, declararon algún AA ($p=0.65$). En la visita intermedia se ha rozado el nivel de significación estadística en los AA más esperables en relación con el tratamiento, como es el mareo/ortostatismo, con 6 pacientes afectados (20 %) en el grupo de tratamiento activo y sólo 1 (4 %) en el placebo ($p=0.076$), y también con la cefalea, con 5 pacientes (21.74 %) en el grupo de tratamiento activo y sólo 2 (8 %) en el placebo ($p=0.178$). En cualquier caso, sólo 2 pacientes tuvieron que ser retirados del estudio por estos motivos, ambos en el grupo de tratamiento activo, uno por cada causa.

Posteriormente, en la revisión final, desaparecieron las diferencias en la incidencia de efectos adversos entre los grupos, incluyendo cefalea y mareo/ortostatismo.

Variable	Mononitrato de isosorbide		Placebo	
	%	n	%	n
AA otro	36.36	4	57.14	4
AA visita 2	37.93	11	28.00	7
AA mareo/ortostatismo	54.55	6	14.29	1
AA cefalea	45.45	5	28.57	2
AA visita final	26.09	6	32.00	8
AA visita final mareo	33.33	2	12.50	1
AA visita final ortostatismo	33.33	2	50.00	4
AA visita final otro	50.00	3	37.50	3

Tabla 12. Acontecimientos adversos por grupos (AA: acontecimiento adverso; %: porcentaje de pacientes; n: número de pacientes).

7. EVALUACION HEMODINÁMICA NO INVASIVA MEDIANTE HOTMAN

A un total de 16 pacientes de los 24 que completaron el seguimiento en el grupo de tratamiento activo (66.67%) se les ha realizado un estudio hemodinámico a posteriori con el Hotman según lo comentado en la sección de “Material y métodos”, con los siguientes resultados.

De los 13 pacientes que respondieron al tratamiento con nitrato con un descenso clínicamente significativo de la PAS, se han incluido 7 (53.85% de los respondedores), mientras que se le ha realizado el Hotman a 9 de entre los 14 que no respondieron (64.29%).

Nueve de los 16 se mantenían hipertensos, todos ellos con HSA, mientras que los 7 restantes estaban bien controlados. Entre los pacientes respondedores, la mayor parte continuaban con la PA dentro de los objetivos de control (71.43%), mientras que entre los no respondedores sólo se había conseguido controlar a 2 pacientes más

(22.22%). La PA media entre los primeros fue de 94.86 ± 9.09 mm Hg, mientras que entre los segundos fue de 98.67 ± 14.64 mm Hg, sin diferencias significativas entre ambos grupos ($p=0.534$); el CIn o gasto cardíaco ha sido de 2.33 ± 0.73 l/min/m² en los respondedores y de 2.66 ± 1.03 l/min/m² en los no respondedores, sin diferencias entre ellos ($p=0.455$); el SI (volumen por cada latido cardíaco) fue de 32.43 ± 8.06 ml/m² y de 42.22 ± 17.45 ml/m², respectivamente, también sin diferencias significativas entre ambos grupos ($p=0.098$); el ISI, referido a la máxima aceleración en la aorta, fue de 0.66 ± 0.17 l/s² entre los primeros y de 0.87 ± 0.33 l/s² entre los segundos, siempre sin diferencias significativas ($p=0.119$); el LSWI ha sido de 40.31 ± 8.61 g.m/m² y 57.97 ± 23.02 g.m/m² entre los respondedores y los no respondedores, en una diferencia que ha rozado el nivel de significación estadística ($p=0.059$); por último, el SSVRI fue de 247.14 ± 116.55 F.Ω/m² y 209.89 ± 127.01 F.Ω/m² ($p=0.552$).

Los estados hemodinámicos predominantes eran los de hipoinotropismo en 10 pacientes (5 pacientes en cada grupo) e hipervolemia, también en 10 pacientes (3 entre los respondedores y 7 entre los que no mejoraron la PA con el nitrato [$p=0.361$]), con un porcentaje por encima de lo normal del $78.3 \pm 65.84\%$ y del $41.7 \pm 25.10\%$, respectivamente; 9 pacientes tenían hipocronotropismo (4 entre los respondedores y 5 entre los que no lo hicieron), con un porcentaje de $99.89 \pm 68.53\%$ por encima de lo normal; y, por último, 8 pacientes (4 de cada grupo) presentaban datos de vasoconstricción, con un $118 \pm 94\%$ superior a la norma. 6 pacientes tenían datos de hipodinamia (3 en cada grupo) y sólo uno tenía datos de hiperdinamia y otro más de hipovolemia, ambos entre los no respondedores.

Las combinación de alteraciones más frecuente ha sido la de hipoinotropismo, con hipocronotropismo y vasoconstricción, que se ha detectado en los 8 pacientes con estado hipocronotropo, distribuidos a partes iguales entre los respondedores y los no

respondedores; además, todos menos 2 (uno entre los respondedores y otro entre los que no se consiguió ningún efecto con el nitrato) tenían también datos de hipervolemia.

	RESPONDEDORES	NO RESPONDEDORES	p
n	7	9	
PAM (mm Hg)	94.86±9.09	98.67±14.64	0,354
CIn (l/min/m²)	2.33±0.73	2.66±1.03	0,455
SI (ml/m²)	32.43±8.06	42.22±17.45	0,098
ISI (l/s²)	0.66±0.17	0.87±0.33	0,119
LSWI (g.m/m²)	40.31±8.61	57.97±23.02	0,059
SSVRI (F.Ω/m²)	247.14±116.55	209.89±127.01	0,552
HIPOINOTROPISMO	5	5	0,515
HIPERVOLEMIA	3	7	0,361
HIPOVOLEMIA	0	1	0,388
HIPOCRONOTROPISMO	4	5	0,949
VASOCONSTRICCIÓN	4	4	0,614
HIPODINAMIA	3	3	0,696
HIPERDINAMIA	0	1	0,388
NORMAL	2	0	0,086

Tabla 13. Características de los pacientes según el Hotman (n: número de pacientes; PAM: presión arterial media; CIn: índice cardíaco; SI: índice sistólico; ISI: índice del estado inotrópico; LSWI: índice de trabajo sistólico del ventrículo izquierdo; SSVRI: índice de resistencia vascular sistémica por latido cardíaco).

Sólo 2 pacientes, ambos entre los respondedores y con buen control de la PA cuando se realizó la medida, tenían un estado hemodinámico completamente normal, con todos los parámetros en el rango objetivo.

Sólo un paciente de todo el grupo no tomaba tratamiento diurético, a pesar de lo cual ya se ha comentado que un total de 10 pacientes presentaban datos de exceso de volemia, uno de ellos ese mismo paciente.

Por último, comentar que 3 pacientes con datos de vasoconstricción tomaban un IECA (2 entre los respondedores y uno entre los no respondedores) y 6 un ARA-II

(repartidos a partes iguales entre ambos grupos); de hecho, uno de los pacientes, perteneciente a los respondedores, tomaba ambos fármacos y, asociado, un calcio-antagonista, a pesar de lo cual mostró datos de vasoconstricción. Otros 3 pacientes (1 de los respondedores y 2 de los no respondedores), tomaban calcio-antagonista junto al bloqueante del SRAA, a pesar de lo cual tenían datos de vasoconstricción.

VIII. DISCUSIÓN

A pesar del desarrollo de múltiples fármacos antihipertensivos en las últimas décadas, a día de hoy la HSA continúa siendo difícil de controlar, con muchos pacientes aún con cifras elevadas de PAS, pero con PAD a menudo en el límite bajo de la normalidad, un factor muy limitante en cuanto a la posibilidad de intensificar las pautas. Y es que prácticamente todos los hipotensores reducen de forma combinada las cifras de ambos y no actúan de manera específica sobre uno de los dos, provocando en muchas ocasiones efectos secundarios en forma de mareos, episodios de hipotensión o, incluso, comprometiendo la perfusión coronaria. Por todo ello, la HTA continúa siendo en la actualidad el primer FRCV, en un hecho muy relevante, teniendo en cuenta que las enfermedades cardiovasculares constituyen la principal causa de muerte a nivel global, como se ha comentado anteriormente, más aún entre los mayores de 65 años (1, 2).

Teniendo en cuenta lo anterior, se planteó el presente trabajo, multicéntrico, con inclusión de varios centros de Atención Primaria, además de la unidad de HTA del Hospital Universitario de la Princesa como centro de referencia, para tratar de alcanzar al mayor número de pacientes posibles y conseguir así una buena validez externa de los resultados; todo ello con la esperanza de probar la eficacia del mononitrato de isosorbide de liberación prolongada en esta situación clínica, ya que, según los resultados de algunos pequeños ensayos (52-57) parecía que podía ser un fármaco selectivo para el control de la PAS, sin repercusión sobre la PAD y, por lo tanto, con una tasa menor de efectos secundarios. La hipótesis era que todo eso se podría conseguir actuando directamente sobre la causa del problema que subyace a la HSA: la rigidez arterial (13). Y es que hasta el momento la evidencia en este campo era pobre,

sólo con los mencionados ensayos, todos ellos llevados a cabo en circunstancias variables y con resultados diversos, que impedían sacar ninguna conclusión basada en una evidencia robusta. Los resultados del presente estudio no permiten tampoco confirmar la hipótesis, ya que no se han encontrado diferencias entre el grupo activo y el grupo control, no habiéndose podido demostrar un efecto beneficioso de los nitratos sobre los parámetros vasculares estudiados.

El principal problema en el desarrollo del presente ensayo ha sido la gran dificultad para el reclutamiento los pacientes. Y es que, aunque existe una alta prevalencia de HSA mal controlada en la población anciana tal y como se ha comentado en la introducción (6), la mayoría de los pacientes no podían ser incluidos en el estudio porque se había establecido la situación de resistencia como criterio de inclusión, es decir que, como ya se ha mencionado previamente, los pacientes debían tener una PAS mal controlada a pesar de tratamiento con 3 fármacos en dosis plenas, siendo al menos uno de ellos un diurético, según la definición habitual (9); sin embargo, a pesar de no tener un buen control de las cifras, muchos de los casos se manejan en la práctica clínica diaria con 2 fármacos o, en aquellos que toman más, en general no se alcanzan las dosis topes. En este hecho no sólo influye la conocida inercia terapéutica (85, 86), sino más bien el miedo a los efectos secundarios (87) y al posible riesgo derivado de una excesiva reducción de la PAD, en relación con la mencionada curva en J (25), que lejos de mejorar el pronóstico del paciente concreto, pueda incluso empeorarlo (88, 89).

Este hecho justificó la modificación del criterio de inclusión inicialmente planteado al respecto del tratamiento farmacológico de base, hasta dejarlo en la necesidad de utilizar al menos dos fármacos, independientemente de la familia y las dosis, desde al menos un mes antes del tratamiento; una modificación al protocolo aprobada con la connivencia tanto del CEIC del hospital universitario de la Princesa,

como por la propia AEMPS. Con ello, se consiguió aumentar el número de pacientes del ensayo, aunque ya en una etapa postrera del período de inclusión, por lo que finalmente la muestra total ha sido inferior a la prevista. Sin embargo, la tasa de abandonos también ha sido inferior a la vaticinada, ya que ha sido del 17.24%, algo por debajo del 20% que se tuvo en cuenta en el cálculo del tamaño muestral.

1. CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES

A pesar del cambio en el criterio de inclusión respecto al tratamiento, los pacientes finalmente aleatorizados tomaban en su mayoría 3 o más fármacos (3.47 por paciente de media), incluyendo uno que tomaba 7 diferentes, otro 6, 7 sujetos más que estaba bajo tratamiento con 5 hipotensores distintos, y sólo 9 que tomaban únicamente 2 fármacos; unos resultados comparables a los de otros ensayos en los que se ha reclutado a pacientes en este rango etario (90)

Con un reparto equitativo por sexos y una edad media de 77 años en ambos grupos, muy superior a la habitual en los ensayos clínicos, los pacientes cumplen las características más generales de este tipo de población, ya que eran pluripatológicos, como corresponde en general a aquellos de esta edad, con una alta tasa de enfermedad cardiovascular previa, fundamentalmente cardiopatía isquémica y ACV, y de problemas respiratorios, principalmente enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). Sí llama la atención que eran pacientes con sobrepeso o, incluso, obesidad, con un IMC de casi 30 kg/m² a nivel global, lo cual es algo menos frecuente entre los pacientes ancianos, aunque es un conocido factor de riesgo para mal control de la HTA (91, 92).

2. EFECTOS SECUNDARIOS DE LA MEDICACIÓN

La frecuencia de efectos secundarios relacionados con el tratamiento ha sido similar a la prevista, con un porcentaje de pérdidas de seguimiento algo por debajo de la calculada de antemano, similar en cualquier caso al de los ensayos previos con nitratos (52-57). Como era de esperar, ha sido algo mayor en el grupo de tratamiento activo, aunque no se han alcanzado diferencias estadísticamente significativas al respecto, salvo en el porcentaje de retirada de los pacientes, claramente superior entre los expuestos al fármaco, aunque sólo 2 de ellos abandonaron el estudio por efectos claramente relacionados con el fármaco.

Aunque no era un objetivo del estudio, el único parámetro en el que se han detectado diferencias significativas, aunque probablemente sin relevancia clínica, ha sido la modificación de la FC, con un descenso menor en el grupo de tratamiento activo comparado con el del placebo (-1.63 Vs -3.88 lpm; $p=0.008$); en cualquier caso, este dato era esperable, ya que es conocido el efecto taquicardizante del nitrato, por lo que incluso habría sido plausible un aumento de la FC respecto a los valores basales, y no simplemente un descenso menor frente a placebo.

Tampoco parece que los pacientes bajo tratamiento activo hayan desarrollado ningún tipo de tolerancia al fármaco, como ocurre con otro tipo de dosificaciones en los nitratos, ya que no se ha constatado un repunte de la PA entre la visita de control y la final, y tampoco ha ocurrido en la FC. Y es que, tanto en la elección del fármaco como en su dosificación, se tuvieron en cuenta los resultados del trabajo de *Stokes et al.* (55) en el que demostró la ausencia de tolerancia tras dos semanas de tratamiento con mononitrato de isosorbide de liberación prolongada en dosis única diaria.

3. COMPARACIÓN CON OTROS ENSAYOS

En nuestro estudio, no se han encontrado diferencias significativas entre los efectos del tratamiento con respecto al placebo para ninguna de las variables estudiadas, sea la principal o cualquiera de las secundarias.

Los resultados obtenidos en el presente trabajo son parecidos a los de *Starmans-Kool et al.* (53), el ensayo más comparable al nuestro de cuantos hay publicados. Como se ha comentado previamente, en él se reclutaron 31 pacientes de características similares a los de este estudio, con HSA entre 60 y 80 años, y se les administraron 2 dosis diarias de 20 mg de dinitrato de isosorbide, a las 8 am y a las 2 pm. Al igual que en nuestro caso, consiguió demostrar un descenso de los valores de PAS y PP entre la visita inicial y la final, tanto en el grupo activo como en el control, aunque las diferencias entre ambos grupos sólo fueron estadísticamente significativas respecto a la PP medida en la clínica, no con MAPA, lo que constituye el resultado más relevante, y que de hecho fue utilizado como referencia para el cálculo del tamaño muestral en el presente ensayo, pero que no se ha conseguido reproducir. Teniendo en cuenta el pequeño número de pacientes que realmente finalizaron dicho estudio (21 en total), quizá dicho efecto podría estar en relación con el azar, más aún teniendo en cuenta que no se reprodujo en el resto de las medidas ni en la PP en la MAPA; por otro lado, también podría ser importante el hecho de que los pacientes reclutados no venían tomando ningún tratamiento antes de su inclusión en el estudio, por lo que el nitrato era el único, al contrario del nuestro, con una medida de 3.5 hipotensores más.

Más llamativa es la comparación frente al trabajo de *Duchier et al.* (54), en el que sí se alcanzó un descenso significativo de la PAS (27 Vs 13 mm Hg; $p < 0.001$) en el grupo activo, tras 12 semanas de tratamiento con dinitrato de isosorbide de liberación

prolongada en dosis de 20 a 40 mg administradas dos veces al día. Nuevamente, las principales diferencias en la metodología con respecto al actual radican en la población diana, ya que los procedimientos y los controles han sido muy similares entre ambos; y es que, si bien eran también pacientes ancianos con HSA (edad media de 80 años), al igual que en el anterior, en este caso los pacientes tampoco venían recibiendo ningún tratamiento y, además, las cifras de PA basales fueron muy elevadas (PAS >180 y PAD entre 90-100 mm Hg), tanto que han sido consideradas como criterio de exclusión en este estudio. Por lo tanto, en esta situación de PAS muy elevada y sin ningún tratamiento asociado, probablemente el efecto de cualquier fármaco es mucho más intenso que en la más restrictiva de nuestro estudio.

La comparación con el trabajo de *Pauca et al.* (52) es difícil, porque los objetivos son muy diferentes; sin embargo, nuevamente los resultados también lo son, porque en el presente ensayo no se ha conseguido demostrar el efecto del nitrato sobre ninguno de los parámetros que miden la rigidez arterial. Bien es cierto que los métodos eran muy distintos, incluyendo la vía de administración del fármaco, y también lo era el momento en el que se han tomado las medidas, ya que también en este trabajo se hacían en el momento pico del fármaco, tras su administración endovenosa, lo cual puede haber sido un factor claramente determinante en las diferencias encontradas.

Por su parte, en el estudio de *Stokes et al.* (55) se consiguió un descenso de la PAS diurna en la MAPA, algo que no se ha medido de forma diferenciada en el presente trabajo, en el que sólo se han tomado en consideración los valores medios de 24 horas; si tenemos en cuenta dicho resultado, aunque la muestra es muy pequeña, quizá en el nuestro los posibles efectos beneficiosos de la PAS diurna (el período de tiempo en el que los niveles del nitrato se mantienen más elevados) se han podido ver compensados por un repunte nocturno. Algo parecido podría justificar las diferencias entre los

resultados al respecto de la mejoría de la VOP, ya que las medidas en el este trabajo fueron tomadas en el momento pico de la medicación, justo lo contrario que en el nuestro, en el que se han llevado a cabo aproximadamente 24 horas después de la última dosis.

Por último, frente al estudio de *Felizardo et al.* (56), tampoco en él se encontraron diferencias significativas respecto al cambio de la VOP. Sin embargo, sí consiguieron un marcado descenso de la PAS, tanto en clínica como por MAPA (28 y 12 mm Hg, respectivamente), aunque no se comparó con placebo, puesto que no existía grupo control, sino sólo frente a la primera visita; este hecho, que también se ha podido demostrar en nuestro estudio (7.74 y 6.17 mm Hg, respectivamente), puede ser consecuencia del azar o del propio efecto placebo o de inclusión de un paciente en un ensayo clínico (93, 94), y así ha ocurrido en nuestro caso, en el que los descensos conseguidos en el grupo control han sido comparables a los del grupo de tratamiento activo. En cuanto a la cuantía menor de los mismos, vuelve a tener relación con la PAS inicial (de 192 mm Hg en este estudio frente a los 162 mm Hg del nuestro) y con la ausencia de otros tratamientos asociados.

En cuanto a los descensos de la PA en el grupo de control, a pesar de que es un efecto conocido como se acaba de mencionar, no deja de llamar la atención la confirmación una vez más del conocido efecto placebo, al ver cómo pacientes mal controlados, en su mayor parte seguidos en una unidad especializada en el manejo de la HTA, mejoran de forma significativa sus cifras de PAS e, incluso, alcanzan los objetivos de control en un porcentaje nada desdeñable de ellos, sólo por el hecho de participar en un ensayo clínico, aun habiendo entrado en el grupo control sin la adición de ningún fármaco activo que lo pueda justificar.

4. LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Además del ya comentado déficit de inclusión de pacientes, que constituye sin duda el principal hándicap del estudio, existen algunas otras limitaciones.

La primera de ellas es la duración del tratamiento y su posible repercusión sobre los datos que miden la función vascular, fundamentalmente; se trata éste de un daño que se desarrolla en los pacientes a lo largo de muchos años, y que viene influido por todos los tratamientos, por lo que quizá, un período de 3 meses puede haber sido insuficiente para que se produzcan cambios significativos en la VOP o el IA, que normalmente requieren plazos mucho más prolongados que las 12 semanas del estudio.

Por otro lado, si bien hemos comentado previamente que el número de pacientes retirados del ensayo a lo largo del seguimiento ha sido muy cercano al 20% esperado, bien es cierto que 9 de los 10 que discontinuaron el seguimiento pertenecían al grupo de tratamiento activo; esto, que parece natural, teniendo en cuenta que algunos de los AA acaecidos durante el ensayo están directamente relacionados con la medicación, puede haber reducido la capacidad para detectar diferencias entre ambos grupos, ya que ha decrecido de forma significativa el número de pacientes sólo en uno de ellos. Podríamos plantear la hipótesis de que precisamente los pacientes excluidos fueran aquellos en los que el fármaco estaba teniendo más efecto, ya que sus AA se derivan fundamentalmente de su efecto vasodilatador (tanto la cefalea como la hipotensión ortostática); sin embargo, revisando el motivo de abandono de los pacientes, este hecho no parece confirmarse, ya que sólo 2 pacientes fueron excluidos por este tipo de AA, mientras que el mismo número lo hicieron al detectarles una PAS por encima de 180 mm Hg en la visita de control; las causas que motivaron el abandono del resto fueron variadas, y no parecen claramente relacionadas con una mayor respuesta vasodilatadora.

En definitiva, los resultados del presente estudio no apoyan el uso de mononitrato de isosorbide de liberación prolongada como parte del tratamiento de los pacientes con HSA. Por esto mismo, no estaría justificado plantear un ensayo a largo plazo para comprobar sus efectos a largo plazo o sobre la morbi-mortalidad.

5. SUBESTUDIO DE ESTADO HEMODINÁMICO CON EL HOTMAN

Los resultados del subestudio con el Hotman no han demostrado diferencias relevantes entre los grupos de pacientes que habían respondido al tratamiento activo frente a aquellos que no lo hicieron.

Quizá porque es una muestra pequeña de sólo 16 pacientes, repartidos casi a partes iguales entre unos y otros, no se ha conseguido encontrar ninguna diferencia entre ellos en cuanto a su estado hemodinámico, y sólo dos parámetros han resultado cercanos al nivel de significación estadística, aunque sin alcanzarlo; han sido el SI, que cuantifica el volumen por cada latido cardíaco, casi significativamente superior entre los pacientes que no habían respondido al tratamiento ($p=0.098$) y el LSWI, referido a la cantidad de trabajo del corazón durante la diástole, también mayor en ese mismo grupo, en una diferencia que ha rozado el nivel de significación estadística ($p=0.059$). Ninguno de los parámetros refleja estados de rigidez arterial y sí un estado de hiperdinamia, una alteración sobre la que en principio los nitratos no tienen ningún efecto, por lo que quizá es una de las causas de la falta de respuesta. Entre los antecedentes, sólo los de ACV y de EPOC estaban desbalanceados, con una frecuencia mayor entre los pacientes del grupo del nitrato, aunque no de manera significativa, probablemente por el pequeño número de pacientes en cada grupo.

Respecto a las alteraciones de la hemodinámica que se han encontrado con mayor frecuencia han sido la hipervolemia, el hipoinotropismo, el hipocronotropismo y la vasoconstricción, de una forma similar a la población estudiada en el trabajo de *Viigimaa M. et al (77)*, mientras que la combinación de estas 3 últimas alteraciones ha sido la más habitual entre todos los pacientes, incluyendo ambos grupos. También coincide con el mencionado estudio el hecho de que se detecta hipervolemia en más de la mitad de los pacientes, a pesar de que la gran mayoría de ellos seguían tratamiento con diuréticos, lo cual orienta a la probable necesidad de incentivarlo en la mayoría de los pacientes con HTA mal controlada en general, como ya se sugería en el recientemente mencionado estudio, y con HSA mal controlada en particular.

Llama la atención que el hipoinotropismo y el hipocronotropismo, normalmente relacionados con un exceso de tratamiento betabloqueante o con calcio-antagonistas no dihidropiridínicos, en la muestra de este estudio sólo 3 de los 7 pacientes en los que coincidía esta alteración utilizaban alguno de los fármacos de esos grupos.

En resumen, no se ha encontrado ninguna diferencia significativa entre el grupo de pacientes que respondieron al tratamiento con nitrato, respecto a aquellos en los que la PAS no sufrió ninguna variación significativa, aunque este aspecto puede estar limitado por el pequeño tamaño muestral; es decir, tampoco con el Hotman se ha conseguido encontrar un patrón de alteración hemodinámica que se haya podido asociar con una mayor o menor tasa de respuesta al tratamiento con el nitrato.

IX. CONCLUSIONES

1. OBJETIVO PRINCIPAL

No se han encontrado diferencias significativas sobre la PP clínica (5.28 Vs 7.49 mm Hg, $p=0.462$) tras 3 meses de tratamiento con mononitrato de isosorbide de liberación retardada frente a placebo, añadidos al tratamiento habitual, en pacientes de 65 años o más, con HSA mal controlada.

2. OBJETIVOS SECUNDARIOS

Respecto a los objetivos secundarios, las conclusiones son las siguientes:

1) No se ha encontrado ningún cambio significativo inducido por mononitrato de isosorbide de liberación prolongada sobre la función vascular, estimada mediante el IA, la PAC y la VOP, a los 3 meses de tratamiento, sin diferencias significativas para ninguno de ellos en la comparación de tratamiento activo frente a placebo.

2) La frecuencia, tipo y severidad de efectos adversos han sido similares a los previstos, con una tasa de abandono de un 17.24%, siendo más frecuentes en el grupo de tratamiento activo, del que dependen el 90% de los abandonos; sin embargo, la causa de ello no han sido los efectos secundarios asociados con el tratamiento, ya que sólo 2 pacientes lo abandonaron por ello (uno por cefalea y otro por hipotensión ortostática).

3) No se han encontrado diferencias significativas entre las dos ramas del ensayo en el porcentaje de sujetos que alcanzaron el control de la PAS en la clínica tras los 3 meses del tratamiento (25% en el grupo del nitrato frente al 40% en el del placebo, $p=0.263$).

4) Tampoco se han encontrado diferencias significativas en el control de la PAS por MAPA tras los 3 meses del tratamiento (17.39% en el grupo del nitrato frente a 12.5% en el grupo placebo, $p=0.638$).

5) El descenso de la PP medida por MAPA ha sido similar entre ambos grupos: 4.57 Vs 3.21 mm Hg en los grupos de tratamiento activo Vs placebo, respectivamente ($p=0.122$).

6) Un 54.17% de los pacientes en el grupo activo frente a un 56% en el grupo control ($p=0.897$), presentaron un descenso de la PAS de al menos 10 mm Hg a los 3 meses de tratamiento.

7) No se ha identificado un patrón hemodinámico asociado a una mayor tasa de respuesta al tratamiento con el nitrato en la muestra de pacientes incluidos en el subestudio.

X. BIBLIOGRAFÍA

1.- Lopez AD, Mathers CD, Ezzati M, Jamison DT, Murray CJ. Global and regional burden of disease and risk factors, 2001: systematic analysis of population health data. *Lancet*. 2006; 367(9524):1747-57.

2.- Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R; Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet*. 2002;360(9349):1903-13.

3.- Lloyd-Jones DM, Leip EP, Larson MG, Vasan RS, Levy D. Novel approach to examining first cardiovascular events after hypertension onset. *Hypertension*. 2005;45(1):39-45.

4.- Banegas JR, Rodríguez Artalejo F, Cruz JJ, Guallar Castellón P, Rey J. Blood pressure in Spain: distribution, awareness, control, and benefits of a reduction in average pressure. *Hypertension* 1998;32(6):998-1002.

5.- Banegas JR, Rodríguez Artalejo F, Ruilope LM, Graciani A, Luque M, Cruz JJ, et al. Hypertension magnitude and management in the elderly population of Spain. *J Hypertens* 2002; 20(11):2157-64.

6.- Franklin SS, Milagros JJ, Wong ND, L'Italien GJ and Lapuerta P. Predominance of Isolated Systolic Hypertension Among Middle-Aged and Elderly US Hypertensives: Analysis Based on National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) III. *Hypertension*. 2001; 37(3):869-74.

- 7.- Vishram JK, Borglykke A, Andreasen AH, Jeppesen J, Ibsen H, Jørgensen T, et al.; on behalf of the MORGAM Project. Impact of Age on the Importance of Systolic and Diastolic Blood Pressures for Stroke Risk: The MONica, Risk, Genetics, Archiving and Monograph (MORGAM) Project. *Hypertension* 2012;60(5):1117–23.
- 8.- Gasowski J, Fagard RH, Steassen JA, Grodzicki T, Pocock S, Boutitie F. et al. INDIANA Projecto Collaborators. Pulsatile blood pressure component as predictor of mortality in hypertension: a meta-analysis of clinical trial control groups. *J Hypertens* 2002; 20(1):145-51.
- 9.- Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Böhm M, et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2013; 34(28):2519-219.
- 10.- Nichols WW, O'Rourke MF. McDonald's blood flow in arteries: theoretical, experimental and clinical applications. 2005, 5th Edition, Hodder Arnold.
- 11.- Fok H, Cruickshank JK. Future Treatment of Hypertension: Shifting the Focus from Blood Pressure Lowering to Arterial Stiffness Modulation? *Curr Hypertens Rep.* 2015;17(8):67.
- 12.- Cecelja M, Chowienczyk P. Dissociation of aortic pulse wave velocity with risk factors for cardiovascular disease other than hypertension: a systematic review. *Hypertension.* 2009;54(6):1328–36.
- 13.- Watanabe M, Sawai T, Nagura H, Suyama K. Age-related alteration of cross-linking amino acids of elastin in human aorta. *Tohoku J Exp Med.* 1996;180(2):115–30.

- 14.- Opdenakker G, Van den Steen PE, Dubois B, Nelissen I, Van Coillie E, Masure S, et al. Gelatinase B functions as regulator and effector in leukocyte biology. *J Leukoc Biol* 2001;69(6):851-9.
- 15.- Beevers G, Lip GY, O'Brien E. ABC of hypertension: The pathophysiology of hypertension. *BMJ* 2001;322(7291):912-6.
- 16.- Nagareddy PR, Rajput PS, Vasudevan H, McClure B, Kumar U, Macleod KM, et al. Inhibition of matrix metalloproteinase-2 improves endothelial function and prevents hypertension in insulin-resistant rats. *Br j pharmacol.* 2012;165(3):705–15.
- 17.- Lehoux S, Lemarie CA, Esposito B, Lijnen HR, Tedgui A. Pressure-induced matrix metalloproteinase-9 contributes to early hypertensive remodeling. *Circulation.* 2004;109(8):1041–7.
- 18.- Huang R, Deng L, Shen A, Liu J, Ren H, Xu DL. Associations of MMP1, 3, 9 and TIMP3 genes polymorphism with isolated systolic hypertension in Chinese Han population. *Int J Med Sci.* 2013;10(7):840-7.
- 19.- Dao HH, Essalihi R, Bouvet C, Moreau P. Evolution and modulation of age-related medial elastocalcinosis: impact on large artery stiffness and isolated systolic hypertension. *Cardiovasc Res.* 2005;66(2):307–17.
- 20.- O'Rourke MF, Adji A. Guidelines on guidelines: focus on isolated systolic hypertension in youth. *J Hypertens* 2013;31(4):649–54.
- 21.- Psaty BM, Smith NL, Siscovick DS, Koepsell TD, Weiss NS, Heckbert SR, et al. Health outcomes associated with antihypertensive therapies used as first-line agents. A systematic review and meta-analysis. *JAMA* 1997;277(9):739-45.

- 22.- Staessen JA, Gasowski J, Wang JG, Thijs L, Den Hond E, Boissel JP, et al. Risks of untreated and treated isolated systolic hypertension in the elderly: meta-analysis of outcome trials. *Lancet* 2000;355(9207):865-72.
- 23.- Wing LM, Reid CM, Ryan P, Beilin LJ, Brown MA, Jennings GL, et al. 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.
- 24.- Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, Staessen JA, Liu L, Dumitrascu D, et al. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med*. 2008; 358(18):1887-98.
- 25.- Warwick J, Falaschetti E, Rockwood K, Mitnitski A, Thijs L, Beckett N, et al. No evidence that frailty modifies the positive impact of antihypertensive treatment in very elderly people: an investigation of the impact of frailty upon treatment effect in the Hypertension in the Very Elderly Trial (HYVET) study, a double-blind, placebo-controlled study of antihypertensives in people with hypertension aged 80 and over. *BMC Med*. 2015;13:78.
- 26.- Stewart IM. Relation of reduction in pressure to first myocardial infarction in patients receiving treatment for severe hypertension. *Lancet* 1979;1(8121):861–5.
- 27.- Vidal-Pérez R, González-Juanatey JR. Implicaciones clínicas del programa ONTARGET en pacientes con cardiopatía isquémica crónica. *Rev Esp Cardiol Supl*. 2008;8:63E–72E.
- 28.- Kjeldsen S, Feldman RD, Lisheng L, Mourad JJ, Chiang CE, Zhang W, et al. Updated national and international hypertension guidelines: a review of current recommendations. *Drugs* 2014;74(17):2033–51.

29.- National Institute for Health and Care Excellence. Hypertension: clinical management of primary hypertension in adults (Clinical guideline 127). <http://guidance.nice.org.uk/CG127>.

30.- Go AS, Bauman MA, Coleman King SM, Fonarow GC, Lawrence W, Williams KA, et al. An effective approach to high blood pressure control: a science advisory from the American Heart Association, the American College of Cardiology, and the Centers for Disease Control and Prevention. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(12):1230-8.

31.- Willum-Hansen T, Staessenn JA, Torp-Pedersen C, Rasmussen S, Thijs L, Ibsen H, et al. Prognostic value of aortic pulse wave velocity as index of arterial stiffness in the general population. *Circulation* 2008;113(5):664-70.

32.- Laurent S, Boutouyrie P, Asmar R, Gautier I, Laloux B, Guize L, et al. Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. *Hypertension* 2001;37(5):1236-41.

33.- Van Bortel LM, Laurent S, Boutouyrie P, Chowienczyk P, Cruickshank JK, De Backer T, et al. Expert consensus document on the measurement of aortic stiffness in daily practice using carotid-femoral pulse wave velocity. *J Hypertens*. 2012;30(3):445–8.

34.- Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel LM, Boutouyrie P, Giannattasio C, Hayoz D, et al. European Network for Non-invasive investigation of Large Arteries. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J*. 2006;27(21):2588-605.

- 35.- Agabiti E, Mancia G, O'Rourke MF, Roman MJ, Safar ME, Smulyan H, et al. Central blood pressure measurements and antihypertensive therapy: a consensus document. *Hypertension* 2007;50(1):154-60.
- 36.- Espinoza F, Kunstmann S, Urzua A, Michea L, Marusic E, Vukusich A. Daño arterial asociado a la enfermedad renal crónica: Evaluación mediante técnicas de laboratorio no invasivo en pacientes hemodializados. *Rev Med Chile* 2012;140(2):153-60.
- 37.- Schiffrin EL, Deng Li Y. Comparison of effects of angiotensin I-converting enzyme inhibition and beta-blockade for 2 years on function of small arteries from hypertensive patients. *Hypertension*. 1995;25(4 Pt 2):699-703.
- 38.- Ghiadoni L, Magagna A, Versari D, Kardasz I, Huang Y, Taddei S, et al. Different effect of antihypertensive drugs on conduit artery endothelial function. *Hypertension* 2003;41(6):1281-6.
- 39.- Turnbull F, Neal B, Ninomiya T, Algert C, Arima H, Barzi F, et al. Effects of different regimens to lower blood pressure on major cardiovascular events in older and younger adults: meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 2008;336(7653):1121-3.
- 40.- SHEP Co-operative Research Group. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. Final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). *JAMA* 1991;265(24):3255-64.
- 41.- Staessen JA, Fagard R, Thijs L, Celis H, Arabidze GG, BirkenhagerWH, et al. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. The Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. *Lancet* 1997;350(9080):757-64.

- 42.- Liu L, Wang JG, Gong L, Liu G, Staessen JA. Comparison of active treatment and placebo in older Chinese patients with isolated systolic hypertension. Systolic Hypertension in China (Syst-China) Collaborative Group. *J Hypertens* 1998;16(12 Pt 1):1823–9.
- 43.- Franklin SS. Is there a preferred antihypertensive therapy for isolated systolic hypertension and reduced arterial compliance? *Curr Hypertens Rep.* 2000;2(3):253-9.
- 44.- Dahlof B, Devereux RB, Kjeldsen SE, Julius S, Beevers G, de Faire U, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint Reduction in Hypertension Study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet.* 2002;359(9311):995–1003.
- 45.- Mackenzie IS, McEniery CM, Dhakam Z, Brown MJ, Cockcroft JR, Wilkinson IB. Comparison of the effects of antihypertensive agents on central blood pressure and arterial stiffness in isolated systolic hypertension. *Hypertension.* 2009;54(2):409–13.
- 46.- Morgan T, Lauri J, Bertram D, Anderson A. Effect of different antihypertensive drug classes on central aortic pressure. *Am J Hypertens.* 2004;17(2):118 –23.
- 47.- Khan N, McAlister FA. Re-examining the efficacy of betablockers for the treatment of hypertension: a meta-analysis. *CMAJ* 2006;174(12):1737-42.
- 48.- Kostis JB, Cabrera J, Cheng JQ, Cosgrove NM, Deng Y, Pressel SL, et al. Association between chlorthalidone treatment of systolic hypertension and long-term survival. *JAMA.* 2011;306(23):2588-93.
- 49.- 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(23):2981-97.

50.- Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, Dahlöf B, Pitt B, Shi V, et al.; ACCOMPLISH Trial Investigators. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. N Engl J Med. 2008;359(23):2417-28.

51.- Stokes GS. Nitrates as adjunct antihypertensive treatment. Curr Hypertens Rep 2006,8(1):60-8.

52.- Pauca AL, Kon ND, O'Rourke MF. Benefit of glyceryl trinitrate on arterial stiffness is directly due to effects on peripheral arteries. Heart 2005;91(11):1428-32.

53.- Starmans-Kool MJ, Kleinjans HA, Lusterms FA, Kragten JA, Breed JG, Van Bortel LM. Treatment of elderly patients with isolated systolic hypertension with isosorbide in an asymmetric dosing schedule. J Hum Hypertens 1998;12(8):557-61.

54.- Duchier J, Iannascoli F, Safar M. Antihypertensive effect of sustained-release isosorbide dinitrate for isolated systolic systemic hypertension in the elderly. Am J Cardiol 1987;60(1):99-102.

55.- Stokes GS, Ryan M, Brnabic A, Nyberg G. A controlled study of the effects of isosorbide mononitrate on arterial blood pressure and pulse wave form in systolic hypertension. J Hypertens 1999;17(12 Pt 1):1767 -73.

56.- Felizardo A, Maldonado J, Pego M, Teixeira F, Providência L. Os nitratos na modulação farmacológica das ondas reflectidas e sua importância no tratamento da hipertensão arterial do idoso. Rev Port Cardiol 1997;16(7-8):607-11.

- 57.- Cecelja M, Jiang B, Spector TD, Chowienczyk P. Progression of central pulse pressure over 1 decade of aging and its reversal by nitroglycerin a twin study. *J Am Coll Cardiol.* 2012;59(5):475-83.
- 58.- Stokes GS, Barin ES, Gilfillan KL. Effects of isosorbide mononitrate and AII inhibition on pulse wave reflection in hypertension. *Hypertension.* 2003;41(2):297-301.
- 59.- Shiekh GA, Ayub T, Khan SN, Dar R, Andrabi KI. Reduced nitrate level in individuals with hypertension and diabetes. *J Cardiovasc Dis Res.* 2011;2(3):172-6.
- 60.- Stokes GS, Bune AJ, Huon N, Barin ES: Long-term effectiveness of extended-release nitrate for the treatment of systolic hypertension. *Hypertension* 2005,45(3):380–4.
- 61.- Störk T, Eichstädt H, Möckel M, Gareis R, Bodemann T, Müller R. Hemodynamic action of captopril in coronary patients with heart failure tolerant to nitroglycerin. *Clin Cardiol.* 1997;20(12):999-1004.
- 62.- Stokes GS. Systolic hypertension in the elderly: pushing the frontiers of therapy-a suggested new approach. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2004;6(4):192-7.
- 63.- Calhoun DA, Jones D, Textor S, Goff DC, Murphy TP, Toto RD, et al. Resistant hypertension: Diagnosis, evaluation, and treatment. A specific statement from the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research. *Hypertension.* 2008;51(6):1403-19.
- 64.- Dudenbostel T, Siddiqui M, Oparil S, Calhoun DA. Refractory hypertension. A novel phenotype of antihypertensive treatment failure. *Hypertension.* 2016;67(6):1085-92.

- 65.- Calhoun DA, Booth JN, Oparil S, Irvin MR, Shimbo D, Lackland DT, et al. Refractory hypertension: Determination of prevalence, risk factors, and comorbidities in a large population-based cohort. *Hypertension*. 2014;63(3):451-8.
- 66.- Barochiner J, Alfie J, Aparicio LS, Cuffaro PE, Rada MA, Morales MS, et al. Prevalence and clinical profile of resistant hypertension among treated hypertensive subjects. *Clin Exp Hypertens*. 2013;35(6):412-7.
- 67.- Giannattasio C, Cairo M, Cesana F, Alloni M, Sormani P, Colombo G, et al. Blood pressure control in Italian essential hypertensives treated by general practitioners. *Am J Hypertens*. 2012;25(11):1182–7.
- 68.- Pisoni R, Ahmed MI, Calhoun DA. Characterization and treatment of resistant hypertension *Curr Cardiol Rep*. 2009; 11(6):407-13.
- 69.- Morisky DE, Green LW, Levine DM. Concurrent and predictive validity of self-reported measure of medication compliance. *Med Care* 1986; 24(1):67-74.
- 70.- Pickering TG, Hall JE, Appel LJ, Falkner BE, Graves J, Hill MN, et al. Recommendations for blood pressure measurement in humans and experimental animals: part 1: blood pressure measurement in humans: a statement for professionals from the Subcommittee of Professional and Public Education of the American Heart Association Council on High Blood Pressure Research. *Circulation* 2005;111(5):697–716.
- 71.- Chapman N, Chang CL, Dahlof B, Sever PS, Wedel H, Poulter NR; ASCOT Investigators. Effect of doxazosin gastrointestinal therapeutic system as third-line antihypertensive therapy on blood pressure and lipids in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial. *Circulation* 2008;118(1):42–8.

72.- Saha C, Eckert GJ, Ambrosius WT, Chun TY, Wagner MA, Zhao Q, et al. Improvement in BP with inhibition of the epithelial sodium channel in blacks with hypertension. *Hypertension* 2005;46(3):481–7.

73.- Dahal K, Kunwar S, Rijal J, Alqatahni F, Panta R, Ishak N, et al. The effects of aldosterone antagonists in patients with resistant hypertension: A meta-analysis of randomized and nonrandomized studies. *Am J Hypertens*. 2015;28(11):1376-85.

74.- Williams B, MacDonald TM, Morant S, Webb DJ, Sever P, McInnes G, et al; British Hypertension Society's PATHWAY Studies Group.. Spironolactone versus placebo, bisoprolol, and doxazosin to determine the optimal treatment for drug-resistant hypertension (PATHWAY-2): A randomized, double-blind, crossover trial. *Lancet*. 2015;386(10008):2059-68.

75.- Oliveras A, Armario P, Clarà A, Sans-Atxer L, Vázquez S, Pascual J, et al. Spironolactone versus sympathetic renal denervation to treat true resistant hypertension: Results from the DENERVHTA study: a randomized controlled trial. *J Hypertens*. 2016;34(9):1863-71.

76.- Bhatt DL, Kandzari DE, O'Neill WW, D'Agostino R, Flack JM, Katzen BT, et al; SYMPPLICITY HTN-3 Investigators. A controlled trial of renal denervation for resistant hypertension. *N Engl J Med*. 2014;370(15):1393-1401.

77.- Viigimaa M, Talvik A, Wojciechowska W, Kawecka-Jaszcz K, Toft I, Stergiou GS, et al. Identification of the hemodynamic modulators and hemodynamic status in uncontrolled hypertensive patients. *Blood Press*. 2013;22(6):362-70.

78.- Lane D, Shah S, Beevers G. Low-dose spironolactone in the management of resistant hypertension: a surveillance study. *J Hypertens* 2007; 25(4):891-4.

- 79.- Jeunemaitre X, Chatellier G, Kreft-Jais C, Charru A, DeVries C, Plouin PF, et al. Efficacy and tolerance of spironolactone in essential hypertension. *Am J Cardiol* 1987;60(10):820–5.
- 80.- Parthasarathy HK, Menard J, White WB, Young WF Jr., Williams GH, Williams B, et al. A double-blind, randomized study comparing the antihypertensive effect of eplerenone and spironolactone in patients with hypertension and evidence of primary aldosteronism. *J Hypertens* 2011;29(5):980–90.
- 81.- Faini A, Omboni S, Tifrea M, Bubnek S, Lazar O, Parati G. Cardiac index assessment: validation of a new noninvasive very low current thoracic bioimpedance device by thermodilution. *Blood Press* 2014;23(2):102–8.
- 82.- Elmula EM, Elmula F, Hoffman P, Larstop AC, Fossum E, Brekke M, et al. Adjusted Drug Treatment Is Superior to Renal Sympathetic Denervation in Patients With True Treatment-resistant Hypertension. *Hypertension*. 2014;63(5): 991–9.
- 83.- Fadl Elmula FE, Rebora P, Talvik A, Salerno S, Miskowska-Nagórna E, Liu X, et al. BETter control of blood pressure in hypertensive pAtients monitored Using the HOTMAN sYstem (BEAUTY) Study Investigators. A randomized and controlled study of noninvasive hemodynamic monitoring as a guide to drug treatment of uncontrolled hypertensive patients. *J Hypertens*. 2015;33(12):2534-45.
- 84.- Abad-Perez D, Novella-Arribas B, Rodriguez-Salvanes FJ, Sanchez-Gomez LM, Garcia-Polo I, Verge-Gonzalez C, et al: Effect of oral nitrates on pulse pressure and arterial elasticity in patients aged over 65 years with refractory isolated systolic hypertension: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2013;14:388.

- 85.- Faria C, Wenzel M, Lee KW, Coderre K, Nichols J, Belletti DA. A narrative review of clinical inertia: focus on hypertension. *J Am Soc Hypert* 2009;3(4):267-76.
- 86.- Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Whelton PK, He J. Worldwide prevalence of hypertension: a systematic review. *J Hypertens* 2004;22(1):11-9.
- 87.- Kamaruzzaman S, Watt H, Carson C, Ebrahim S. The association between orthostatic hypotension and medication use in the British Women's Heart and Health Study. *Age Ageing* 2010; 39(1):51-6.
- 88.- Messerli FH, Mancia G, Conti CR, Hewkin AC, Kupfer S, Champion A, et al. Dogma disputed: can aggressively lowering blood pressure in hypertensive patients with coronary artery disease be dangerous? *Ann Intern Med* 2006;144(12):884–93.
- 89.- Bangalore S, Messerli FH, WunC, Zuckerman AL, DeMicco D, Kostis JB, et al, Treating to New Targets Steering Committee and Investigators. J-curve revisited: An analysis of blood pressure and cardiovascular events in the Treating to New Targets (TNT) Trial. *Eur Heart J*. 2010;31(23):2897-908.
- 90.- Borzecki AM, Glickman ME, Kader B, Berlowitz DR. The effect of age on hypertension control and management. *Am J Hypertens*. 2006;19(5):520–7.
- 91.- Rao A, Pandya V, Whaley-Connell A. Obesity and insulin resistance in resistant hypertension: implications for the kidney. *Adv Chronic Kidney Dis* 2015;22(3):211–7.
- 92.- Holecki M, Duława J, Chudek J. Resistant hypertension in visceral obesity. *Eur J Intern Med*. 2012;23(7):643-8.
- 93.- Beecher HK. The powerful placebo. *JAMA* 1955;159(17):1602-6.

94.- Kienle GS, Kiene H. The powerful placebo effect: Fact or fiction? J Clin Epidemiol
1997;50(12):1311-8.

ANEXO I

DECLARACIÓN DE HELSINKI DE LA ASOCIACIÓN MÉDICA MUNDIAL

Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos

Adoptada por la 18ª Asamblea Médica Mundial Helsinki, Finlandia, Junio 1964; y enmendada por la 29ª Asamblea Médica Mundial Tokio, Japón, Octubre 1975, 35ª Asamblea Médica Mundial, Venecia, Italia, Octubre 1983, 41ª Asamblea Médica Mundial, Hong Kong, Septiembre 1989, 48ª Asamblea General Somerset West, Sudáfrica, Octubre 1996 y la 52ª Asamblea General, Edimburgo, Escocia, Octubre 2000. Nota de Clarificación del Párrafo 29, agregada por la Asamblea General de la AMM, Washington 2002. Nota de Clarificación del Párrafo 30, agregada por la Asamblea General de la AMM, Tokio 2004. 59ª Asamblea General, Seúl, Corea, octubre 2008.

Introducción

La Asociación Médica Mundial (AMM) ha promulgado la Declaración de Helsinki como una propuesta de principios éticos para investigación médica en seres humanos, incluida la investigación del material humano y de información identificables. La Declaración debe ser considerada como un todo y un párrafo no debe ser aplicado sin considerar todos los otros párrafos pertinentes.

Aunque la Declaración está destinada principalmente a los médicos, la AMM insta a otros participantes en la investigación médica en seres humanos a adoptar estos principios.

El deber del médico es promover y velar por la salud de los pacientes, incluidos los que participan en investigación médica. Los conocimientos y la conciencia del médico han de subordinarse al cumplimiento de ese deber.

La Declaración de Ginebra de la Asociación Médica Mundial vincula al médico con la fórmula "velar solícitamente y ante todo por la salud de mi paciente", y el Código Internacional de Ética Médica afirma que: "El médico debe considerar lo mejor para el paciente cuando preste atención médica".

El progreso de la medicina se basa en la investigación que, en último término, debe incluir estudios en seres humanos. Las poblaciones que están subrepresentadas en la investigación médica deben tener un acceso apropiado a la participación en la investigación.

En investigación médica en seres humanos, el bienestar de la persona que participa en la investigación debe tener siempre primacía sobre todos los otros intereses.

El propósito principal de la investigación médica en seres humanos es comprender las causas, evolución y efectos de las enfermedades y mejorar las intervenciones preventivas, diagnósticas y terapéuticas (métodos, procedimientos y tratamientos). Incluso, las mejores intervenciones actuales deben ser evaluadas continuamente a través de la investigación para que sean seguras, eficaces, efectivas, accesibles y de calidad.

En la práctica de la medicina y de la investigación médica, la mayoría de las intervenciones implican algunos riesgos y costos.

La investigación médica está sujeta a normas éticas que sirven para promover el respeto a todos los seres humanos y para proteger su salud y sus derechos individuales. Algunas poblaciones sometidas a la investigación son particularmente vulnerables y necesitan protección especial. Estas incluyen a los que no pueden otorgar o rechazar el consentimiento por sí mismos y a los que pueden ser vulnerables a coerción o influencia indebida.

Los médicos deben considerar las normas y estándares éticos, legales y jurídicos para la investigación en seres humanos en sus propios países, al igual que las normas y estándares internacionales vigentes. No se debe permitir que un requisito ético, legal o jurídico nacional o internacional disminuya o elimine cualquiera medida de protección para las personas que participan en la investigación establecida en esta Declaración.

Principios para toda investigación médica

En la investigación médica, es deber del médico proteger la vida, la salud, la dignidad, la integridad, el derecho a la autodeterminación, la intimidad y la confidencialidad de la información personal de las personas que participan en investigación.

La investigación médica en seres humanos debe conformarse con los principios científicos generalmente aceptados y debe apoyarse en un profundo conocimiento de la bibliografía científica, en otras fuentes de información pertinentes, así como en experimentos de laboratorio correctamente realizados y en animales, cuando sea

oportuno. Se debe cuidar también del bienestar de los animales utilizados en los experimentos.

Al realizar una investigación médica, hay que prestar atención adecuada a los factores que puedan dañar el medio ambiente.

El proyecto y el método de todo estudio en seres humanos debe describirse claramente en un protocolo de investigación. Este debe hacer referencia siempre a las consideraciones éticas que fueran del caso y debe indicar cómo se han considerado los principios enunciados en esta Declaración. El protocolo debe incluir información sobre financiamiento, patrocinadores, afiliaciones institucionales, otros posibles conflictos de interés e incentivos para las personas del estudio y estipulaciones para tratar o compensar a las personas que han sufrido daños como consecuencia de su participación en la investigación. El protocolo debe describir los arreglos para el acceso después del ensayo a intervenciones identificadas como beneficiosas en el estudio o el acceso a otra atención o beneficios apropiados.

El protocolo de la investigación debe enviarse, para consideración, comentario, consejo y aprobación, a un comité de ética de investigación antes de comenzar el estudio. Este comité debe ser independiente del investigador, del patrocinador o de cualquier otro tipo de influencia indebida. El comité debe considerar las leyes y reglamentos vigentes en el país donde se realiza la investigación, como también las normas internacionales vigentes, pero no se debe permitir que éstas disminuyan o eliminen ninguna de las protecciones para las personas que participan en la investigación establecidas en esta Declaración. El comité tiene el derecho de controlar los ensayos en curso. El investigador tiene la obligación de proporcionar información

del control al comité, en especial sobre todo incidente adverso grave. No se debe hacer ningún cambio en el protocolo sin la consideración y aprobación del comité.

La investigación médica en seres humanos debe ser llevada a cabo sólo por personas con la formación y calificaciones científicas apropiadas. La investigación en pacientes o voluntarios sanos necesita la supervisión de un médico u otro profesional de la salud competente y cualificado apropiadamente. La responsabilidad de la protección de las personas que toman parte en la investigación debe recaer siempre en un médico u otro profesional de la salud y nunca en los participantes en la investigación, aunque hayan otorgado su consentimiento.

La investigación médica en una población o comunidad con desventajas o vulnerable sólo se justifica si la investigación responde a las necesidades y prioridades de salud de esta población o comunidad y si existen posibilidades razonables de que la población o comunidad, sobre la que la investigación se realiza, podrá beneficiarse de sus resultados.

Todo proyecto de investigación médica en seres humanos debe ser precedido de una cuidadosa comparación de los riesgos y los costos para las personas y las comunidades que participan en la investigación, en comparación con los beneficios previsible para ellos y para otras personas o comunidades afectadas por la enfermedad que se investiga.

Todo ensayo clínico debe ser inscrito en una base de datos disponible al público antes de aceptar a la primera persona.

Los médicos no deben participar en estudios de investigación en seres humanos a menos de que estén seguros de que los riesgos inherentes han sido adecuadamente

evaluados y de que es posible hacerles frente de manera satisfactoria. Deben suspender inmediatamente el experimento en marcha si observan que los riesgos que implican son más importantes que los beneficios esperados o si existen pruebas concluyentes de resultados positivos o beneficiosos.

La investigación médica en seres humanos sólo debe realizarse cuando la importancia de su objetivo es mayor que el riesgo inherente y los costos para la persona que participa en la investigación.

La participación de personas competentes en la investigación médica debe ser voluntaria. Aunque puede ser apropiado consultar a familiares o líderes de la comunidad, ninguna persona competente debe ser incluida en un estudio, a menos que ella acepte libremente.

Deben tomarse toda clase de precauciones para resguardar la intimidad de la persona que participa en la investigación y la confidencialidad de su información personal y para reducir al mínimo las consecuencias de la investigación sobre su integridad física, mental y social.

En la investigación médica en seres humanos competentes, cada individuo potencial debe recibir información adecuada acerca de los objetivos, métodos, fuentes de financiación, posibles conflictos de intereses, afiliaciones institucionales del investigador, beneficios calculados, riesgos previsibles e incomodidades derivadas del experimento y todo otro aspecto pertinente de la investigación. La persona potencial debe ser informada del derecho de participar o no en la investigación y de retirar su consentimiento en cualquier momento, sin exponerse a represalias. Se debe prestar especial atención a las necesidades específicas de información de cada individuo potencial, como también a los métodos utilizados para entregar la información. Después

de asegurarse de que el individuo ha comprendido la información, el médico u otra persona calificada apropiadamente debe pedir entonces, preferiblemente por escrito, el consentimiento informado y voluntario de la persona. Si el consentimiento no se puede otorgar por escrito, el proceso para lograrlo debe ser documentado y atestado formalmente.

Para la investigación médica en que se utilice material o datos humanos identificables, el médico debe pedir normalmente el consentimiento para la recolección, análisis, almacenamiento y reutilización. Podrá haber situaciones en las que será imposible o impracticable obtener el consentimiento para dicha investigación o podría ser una amenaza para su validez. En esta situación, la investigación sólo puede ser realizada después de ser considerada y aprobada por un comité de ética de investigación.

Al pedir el consentimiento informado para la participación en la investigación, el médico debe poner especial cuidado cuando el individuo potencial está vinculado con él por una relación de dependencia o si consiente bajo presión. En una situación así, el consentimiento informado debe ser pedido por una persona calificada adecuadamente y que nada tenga que ver con aquella relación.

Cuando el individuo potencial sea incapaz, el médico debe pedir el consentimiento informado del representante legal. Estas personas no deben ser incluidas en la investigación que no tenga posibilidades de beneficio para ellas, a menos que ésta tenga como objetivo promover la salud de la población representada por el individuo potencial y esta investigación no puede realizarse en personas competentes y la investigación implica sólo un riesgo y costo mínimos.

Si un individuo potencial que participa en la investigación considerado incompetente es capaz de dar su asentimiento a participar o no en la investigación, el médico debe pedirlo, además del consentimiento del representante legal. El desacuerdo del individuo potencial debe ser respetado.

La investigación en individuos que no son capaces física o mentalmente de otorgar consentimiento, por ejemplo los pacientes inconscientes, se puede realizar sólo si la condición física/mental que impide otorgar el consentimiento informado es una característica necesaria de la población investigada. En estas circunstancias, el médico debe pedir el consentimiento informado al representante legal. Si dicho representante no está disponible y si no se puede retrasar la investigación, el estudio puede llevarse a cabo sin consentimiento informado, siempre que las razones específicas para incluir a individuos con una enfermedad que no les permite otorgar consentimiento informado hayan sido estipuladas en el protocolo de la investigación y el estudio haya sido aprobado por un comité de ética de investigación. El consentimiento para mantenerse en la investigación debe obtenerse a la brevedad posible del individuo o de un representante legal.

Los autores, directores y editores todos tienen obligaciones éticas con respecto a la publicación de los resultados de su investigación. Los autores tienen el deber de tener a la disposición del público los resultados de su investigación en seres humanos y son responsables de la integridad y exactitud de sus informes. Deben aceptar las normas éticas de entrega de información. Se deben publicar tanto los resultados negativos e inconclusos como los positivos o de lo contrario deben estar a la disposición del público. En la publicación se debe citar la fuente de financiamiento, afiliaciones institucionales y conflictos de intereses. Los informes sobre investigaciones que no se

ciñan a los principios descritos en esta Declaración no deben ser aceptados para su publicación.

Principios aplicables cuando la investigación médica se combina con la atención médica

El médico puede combinar la investigación médica con la atención médica, sólo en la medida en que tal investigación acredite un justificado valor potencial preventivo, diagnóstico o terapéutico y si el médico tiene buenas razones para creer que la participación en el estudio no afectará de manera adversa la salud de los pacientes que toman parte en la investigación.

Los posibles beneficios, riesgos, costos y eficacia de toda intervención nueva deben ser evaluados mediante su comparación con la mejor intervención probada existente, excepto en las siguientes circunstancias:

El uso de un placebo, o ningún tratamiento, es aceptable en estudios para los que no hay una intervención probada existente.

Cuando por razones metodológicas, científicas y apremiantes, el uso de un placebo es necesario para determinar la eficacia y la seguridad de una intervención que no implique un riesgo, efectos adversos graves o daño irreversible para los pacientes que reciben el placebo o ningún tratamiento. Se debe tener muchísimo cuidado para evitar abusar de esta opción.

Al final de la investigación, todos los pacientes que participan en el estudio tienen derecho a ser informados sobre sus resultados y compartir cualquier beneficio, por ejemplo, acceso a intervenciones identificadas como beneficiosas en el estudio o a otra atención apropiada o beneficios.

El médico debe informar cabalmente al paciente los aspectos de la atención que tienen relación con la investigación. La negativa del paciente a participar en una investigación o su decisión de retirarse nunca debe perturbar la relación médico-paciente.

Cuando en la atención de un enfermo las intervenciones probadas han resultado ineficaces o no existen, el médico, después de pedir consejo de experto, con el consentimiento informado del paciente o de un representante legal autorizado, puede permitirse usar intervenciones no comprobadas, si, a su juicio, ello da alguna esperanza de salvar la vida, restituir la salud o aliviar el sufrimiento. Siempre que sea posible, tales intervenciones deben ser investigadas a fin de evaluar su seguridad y eficacia. En todos los casos, esa información nueva debe ser registrada y, cuando sea oportuno, puesta a disposición del público.

ANEXO II.

PUBLICACIÓN EN “TRIALS”

Referencia bibliográfica

Abad-Perez D, Novella-Arribas B, Rodriguez-Salvanes FJ, Sanchez-Gomez LM, Garcia-Polo I, Verge-Gonzalez C, et al: Effect of oral nitrates on pulse pressure and arterial elasticity in patients aged over 65 years with refractory isolated systolic hypertension: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2013;14:388.



Effect of oral nitrates on pulse pressure and arterial elasticity in patients aged over 65 years with refractory isolated systolic hypertension: study protocol for a randomized controlled trial

Daniel Abad-Pérez^{1*}, Blanca Novella-Arribas², Francisco J Rodríguez-Salvanés³, Luis M Sánchez-Gómez⁴, Iluminada García-Polo¹, Carmen Verge-González¹, and Carmen Suárez-Fernández¹ On behalf of the NISH group

Abstract

Background: Isolated systolic hypertension is a highly prevalent disease among the elderly. The little available evidence on the efficacy of nitrates for treating the disease is based on small experimental studies.

Methods/design: We performed a multicenter, randomized, double-blind, phase III, placebo-controlled trial in 154 patients aged over 65 years with refractory isolated systolic hypertension. Patients were randomized to placebo or 40 mg/day of extended-release isosorbide mononitrate added to standard therapy and titrated to 60 mg/day at week 6 if blood pressure exceeded 140/90 mmHg.

The primary objective was to assess the effect on clinical pulse pressure of extended-release isosorbide mononitrate added to standard therapy in patients aged over 65 years with refractory isolated systolic hypertension after 3 months of treatment.

The secondary objectives were as follows: to quantify the effect of adding the study drug on central blood pressure and vascular compliance using the augmentation index and pulse wave velocity; to evaluate the safety profile by recording adverse effects (frequency, type, severity) and the percentage of patients who had to withdraw from the trial because of adverse events; to quantify the percentage of patients who reach a clinical systolic blood pressure <140 mmHg or <130 mmHg measured by ambulatory blood pressure monitoring; and to quantify the change in pulse pressure measured by ambulatory blood pressure monitoring.

Discussion: Few clinical trials have been carried out to test the effect of oral nitrates on isolated systolic hypertension, even though these agents seem to be effective. Treatment with extended-release isosorbide mononitrate could improve control of systolic blood pressure without severe side effects, thus helping to reduce the morbidity and mortality of the disease.

Trial registration: EUDRACT Number: [2012-002988-10](#)

Keywords: Hypertension, Nitrates, Older people, Systolic-hypertension

* Correspondence: danielabadperez@hotmail.com

¹Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario de la Princesa, Diego de León 62, Planta 10, 28006, Madrid, Spain

Full list of author information is available at the end of the article



Background

Hypertension is responsible for many deaths worldwide [1,2]. It is very prevalent in Spain and is estimated to affect more than 25% of adults [3,4]. In the United States, more than 60% of people aged over 65 years are hypertensive. The most prevalent type of hypertension is isolated systolic hypertension (ISH), which has a frequency that increases with age and can reach over 80% in octogenarian patients [5]. Loss of arterial elasticity accompanied by increased arterial stiffness is the main pathogenic mechanism in ISH, which is characterized by high systolic blood pressure (SBP) (≥ 140 mmHg) and normal diastolic blood pressure (DBP) (< 90 mmHg), with a consequent increase in differential pressure, or pulse pressure (PP), the main predictor of cardiovascular complications in older people [6]. The mechanism responsible for the decrease in arterial compliance is the subject of debate and has been considered to be purely structural (that is, secondary to the calcification produced by age in the walls of large arteries) or partly functional (that is, due to endothelial dysfunction and increased smooth muscle tone).

Treating ISH is beneficial, as it can reduce both cardiovascular morbidity and total mortality [7], even in much older people [8]. Besides the widespread recommendation to reduce SBP to less than 140 mmHg, there is no evidence from clinical trials to support this recommendation in older people, since none of the studies demonstrating a benefit included patients with an SBP between 140 and 160 mmHg [9]. No first-line antihypertensive treatments can produce a clinically relevant reduction in arterial compliance and, therefore, PP, [10,11], with the result that treatment options are limited. The decrease in SBP is accompanied by declines in DBP that can compromise coronary perfusion and increase the risk of coronary complications, which is again a limiting factor for current treatments. It seems reasonable to assume that a drug that decreases both SBP and PP could have additional benefits in the treatment of ISH. The value of such an approach could be proven in the short term by demonstration of changes in vascular function parameters (augmentation index (AI) and pulse wave velocity (PWV)) and in the long term by documenting a reduction in cardiovascular morbidity and mortality.

Nitrates have been used for many years to treat patients with angina pectoris, acute coronary syndrome, and acute lung edema. These agents are not generally used to treat hypertension, except in emergency cases, in which case they are used intravenously to produce a rapid decrease in blood pressure, although tachyphylaxis occurs within a few days of treatment. All nitrates, as donors of nitric oxide (NO), produce intense arterial vasodilation associated with direct effects on smooth muscle cells, by activating guanylyl cyclase to form cGMP, which inhibits calcium entry into the cell. The most

common adverse events are headache and hypotension, although dizziness, nausea, fatigue, weakness, and tachycardia can also be observed.

Currently available tools enable us to evaluate vascular function and central hemodynamics non-invasively. Central blood pressure (CBP) can be measured in larger arteries using pulse wave analysis, and available data suggest a closer relationship between CBP and cardiovascular morbidity and mortality [12]. Additionally, PWV, which is the best parameter for measuring arterial elasticity [13,14], can be measured non-invasively and provides an accessible and exhaustive evaluation of arterial stiffness, which is the underlying pathogenic mechanism of ISH [15].

Our literature review revealed only five mini-trials assessing the effect of nitrates on blood pressure (BP) and control of ISH. Sample sizes were small and the studies were not performed in the context of refractory ISH [16-20]. The results provide some evidence of the possible use of exogenous NO donors to decrease the reflected wave amplitude and PP [16-22]. Use of nitrates could have a beneficial effect on the control of ISH (as SBP falls with almost no change in DBP), with a possible reduction in cardiovascular morbidity and mortality.

Therefore, we designed a study to evaluate the effect on PP and vascular function (CBP, AI, and PWV) of the addition of extended-release isosorbide mononitrate to standard treatment in older patients with refractory ISH. Refractory hypertension is defined as uncontrolled hypertension in patients using three or more antihypertensive drugs (one of which is a diuretic) at the maximum dosage; we changed our protocol to include patients receiving low doses of diuretic and maintaining at least two more drugs, since most patients never use diuretics at the maximum dosage (for example, hydrochlorothiazide at 50 mg/day).

If a beneficial effect is demonstrated, a study of morbidity and mortality would be justified.

Hypothesis

The addition of extended-release isosorbide mononitrate to standard antihypertensive treatment in patients with refractory ISH produces a positive effect on vascular function, resulting in reduced PP and improved CBP, AI, and PWV.

Aims

The primary objective of our study was to compare the effect of extended-release isosorbide mononitrate on clinical PP with that of a placebo, in addition to the standard treatment, in patients over 65 with refractory ISH after 3 months of treatment.

The secondary goals were as follows:

1. To quantify the effect of extended-release isosorbide mononitrate on vascular function (estimated using CBP, AI, and PWV).

2. To evaluate the safety profile by estimating the frequency, type, and severity of adverse events and the percentage of patients who had to withdraw from the study because of adverse events, in particular headache and orthostatic hypotension.
3. To determine the percentage of patients who reach clinical SBP <140 mmHg in both treatments groups.
4. To determine the percentage of patients who reach a 24-hour mean SBP <130 mmHg (measured using ambulatory blood pressure monitoring (ABPM)) in both treatment groups.
5. To measure the change in PP using ABPM.

Methods/design

Ours is a phase III, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial performed in several primary care centers in the Regional Community of Madrid and in Hospital La Princesa, Madrid. The trial is registered in the EU Clinical Trials Register (EUDRACT Number: 2012-002988-10), and the protocol was approved by the Clinical Research Ethics Committee of the Regional Community of Madrid.

The study was designed to evaluate the efficacy and safety of a marketed drug in a therapeutic indication different from that for which it is approved. The objective of the study was to evaluate, after 3 months of appropriate treatment, the effect of adding extended-release isosorbide mononitrate to standard treatment in patients with resistant ISH. No recommendations have been made on the treatment of these patients; therefore, we

designed a study to compare the net effect of the study drug with that of placebo.

The study began in January 2013 and is ongoing
 Participants

The study population comprises patients aged ≥ 65 years of both genders attended at primary care centers or at the Hypertension Unit of Hospital La Princesa. All patients give their written informed consent to participate in the study. Patients are included if they meet all the inclusion criteria and none of the exclusion criteria. Table 1 shows the inclusion and exclusion criteria .

Variables

Variables reported for trial participants include the following:

1. Demographic characteristics: sex, age, height, weight, body mass index, waist circumference, and smoking and drinking habits, at screening.
2. Antihypertensive treatment and concomitant treatments, at screening.
3. Medical history: presence of macrovascular or microvascular disease and diabetes mellitus or dyslipidemia.
4. Laboratory tests: hematology and biochemistry with kidney and liver function markers to assess that the patient meets all the inclusion criteria (screening visit).
5. BP measurement at baseline, 6 weeks, and completion (SBP, DBP, PP, and heart rate (mean of 3) while seated and 1 minute after standing).

Table 1 Inclusion and exclusion criteria

Inclusion criteria	Exclusion criteria
Aged 65 or over	Current treatment with nitrates, intolerance to them or contraindication to their use
Refractory ISH: SBP ≥ 140 mmHg and DBP <90 mmHg and SBP in ABPM ≥ 130 mmHg, despite treatment with three drugs at maximum dosage, one of them diuretic, during at least one month before the start	Concomitant treatment with phosphodiesterase 5 inhibitors SBP ≥ 180 mmHg
Good adherence to treatment, defined as a good response to all questions of	Secondary hypertension Permanent atrial fibrillation
Life expectancy greater than 1 year	Congestive heart failure, grade III-IV NYHA
Signing the informed consent	Chronic kidney disease with glomerular filtration rate ≤ 30 ml/min, estimated by MDRD
Ability to understand study procedures and to comply with them for the entire length of the study	Liver insufficiency Active cancer Anemia ≤ 8 g/dl Simultaneous participation in another clinical trial Not signing the informed consent Any other circumstance that, according to the research criteria, advises against the inclusion to the study

Patients are included if they meet all the inclusion criteria and none of the exclusion criteria.

ABPM: ambulatory blood pressure monitoring, DBP: diastolic blood pressure, ISH: isolated systolic hypertension, NYHA: New York heart association, MDRD: modification of diet in renal disease, SBP: systolic blood pressure.

Monitoring is performed between 8 am and 10 am, before patients take their medication.

6. 24-hour ABPM (Spacelabs device, OSI systems company, US; www.spacelabshealthcare.com/): mean of SBP, DBP, heart rate, and PP during activity and at rest (baseline and completion). Patients take their antihypertensive medication as usual.
7. CBP, PWV, and AI at visits 1 and 3 (measured with the patient lying supine using a Sphygmocor device, AtCor Medical, Australia; www.atcormedical.com/).
8. Adherence to treatment (Morisky-Green test) at screening and at visits two and four.
9. Side effects: any adverse event during administration of the study drug, in particular headache and orthostatic hypotension.

Randomization, blinding, and assignment to treatment groups

Subject numbers are assigned sequentially as each patient enters the study. Subjects are assigned to the study drug through a randomization schedule based on the randomization plan. The study drug is stored under the conditions specified on the label in a locked, safe area of the pharmacy department to prevent unauthorized access.

Both the study drug and the placebo are indistinguishable; they are manufactured by the same company and are similar in appearance, organoleptic characteristics, and presentation.

In the event of an emergency, the investigator decides whether it is necessary to unblind the subject's treatment assignment using the unblinding envelopes provided to the hospital and/or pharmacy. If unblinding is necessary, the investigator or study pharmacist must record the reason for unblinding, as well as the date and time of the event.

During the study, the events considered sufficient reason for unblinding are as follows: admission to hospital or visit to the emergency department related to the study drug. The patients can be removed from the study without unblinding in the following circumstances: withdrawal of consent, major adverse event(s), ineligibility (arising either during the study or retrospectively after having been overlooked at screening), significant protocol deviation, disease progression requiring discontinuation of the study medication or inability to continue to comply with study procedures, loss to follow-up, or death. Each participant has the right to withdraw from the study at any time, for any reason, and with no repercussions for his/her medical care.

In the case of unblinding, the analyses are based on an intent-to-treat population, which includes all randomized subjects. Because the percentage of lost participants was predicted in the calculation of sample size, lost

patients need not be replaced during follow-up. The person analyzing the results remains blind to the patient's group.

Trial intervention

When all of the procedures at the inclusion visit are performed, the patients are sent to the investigator responsible for assessing vascular function (PWV, AI, and CBP), randomization, and delivery of the study medication (12-week supply). Vascular function parameters are measured by the same trained investigator to ensure consistency and homogeneity.

Before administration of the drug, the investigator explains the most common adverse events (headache and orthostatic hypotension) to the patient.

After randomization, a single 40-mg dose of extended-release isosorbide mononitrate is administered between 9:30 and 10:30 am during the first 6 weeks. Study patients attend three visits after randomization. The first is at 6 weeks from baseline, when clinical parameters are assessed. These include BP (seated and standing), resting pulse, and the Morisky-Green test. All adverse events are recorded, regardless of their relationship to the study medication. If the objective (SBP <140 mmHg) is not reached, the dose is titrated to 60 mg/d (single dose); otherwise, the 40-mg dose is maintained.

After 12 weeks of treatment, the study is considered to have finished, except in the case of patients who withdraw prematurely. At the final visit, the parameters recorded are PP, SBP, DBP, heart rate and ambulatory BP. Compliance is also evaluated using the Morisky-Green test, and the investigator questions the patient about adverse events, orthostatic hypotension, and other treatments taken during the study. Vascular function parameters (CBP, AI, and PWV) are measured between 2 and 5 days before the final visit while the patient is still taking the medication.

Figure 1 shows the study flow-chart.

Evaluation of effectiveness

The study drug is considered effective if PP decreases significantly with respect to placebo according to the primary objective.

Secondary efficacy is assessed based on the improvement in vascular function parameters, the percentage of patients achieving control of BP at the clinic and with ABPM, and the change in PP measured by ABPM. All objectives are measured based on the comparison of values from the baseline and final visits.

Ethics

The planning and conduct of this trial are subject to national legislation. The trial is performed in accordance with the Guidelines of the World Medical Association



(WMA), the Declaration of Helsinki (1996), the Guidelines of GCP (CPMP/ICH/135/95), and the stipulations of national drug and data protection laws and other applicable regulatory requirements.

The investigator is responsible for ensuring that no patient undergoes any study-related examination or activity before either the patient or the legal guardian has signed an informed consent document. Detailed information is provided to the patient/legal guardian before consent is given.

The investigator must inform the patient of the aims, methods, anticipated benefits, and potential hazards of the study, including any discomfort it may entail. The investigator must inform patients that in providing informed

consent, they are giving permission for representatives of the trial site coordinating investigator or regulatory authorities to inspect their medical records to verify the information collected. The patient must be given every opportunity to clarify any points he/she does not understand. Patients or legal guardians must sign and date the informed consent form. Patients who refuse to give or withdraw their written informed consent are either not included or do not continue to participate in the study.

In accordance with Spanish legislation (RD 223/2004 of 6 February), a civil liability insurance policy has been taken out to cover possible adverse events arising from the study medication that could affect the trial subjects.

Evaluation of safety

The most common adverse events are headache, orthostatic hypotension, somnolence, dizziness, and asthenia. These generally disappear with continued treatment. Less common or rare adverse events include bradycardia, angina pectoris, acute hypotension and syncope, nausea, vomiting, exfoliative dermatitis, allergic reactions, and flushing. Overdose can produce hypotension, tachycardia, cyanosis, shock, seizures, vomiting, agitation, respiratory failure, bradycardia, and methemoglobinemia.

The period for reporting an adverse event starts when the study drug is administered and ends with the last follow-up visit. The association between an adverse event and the trial medication must be classed as related or not related to the study drug by a study physician.

Adverse events considered related to the study medication are monitored until resolution or until the event is considered stable. All related adverse events that result in a participant's withdrawal from the study or are present at the end of the study should be monitored until resolution. It is left to the investigator's clinical judgment whether or not an adverse event is of sufficient severity to warrant the participant's withdrawal from treatment.

This study is performed without an external sponsor under the coordination of the scientific committee and under the supervision of a safety committee, which is blind to the intervention. The safety committee is composed of three physicians, each of whom is an expert in hypertension. The committee also includes a biostatistician and expert in bioethics.

Sample size calculation

Sample size is predetermined based on the effect the variable PP, which is the primary objective. According to the results of the Starmans-Kool trial [17], the PP after treatment could be 87 mmHg in the placebo group and 79 mmHg in the experimental group, both with a standard deviation of 16 mmHg. In order to obtain a power of 80% to detect differences using a t test for independent samples, with an α risk of 5%, the sample size for each group must be 64 patients. Considering losses of 20% of recruited individuals, which could weaken the sample for some secondary objectives, we decided to increase the sample size by this percentage, although all the tests are performed by intent to treat. For this reason, the final sample size for each group is 77 patients.

Statistical analysis

The statistical analysis will comprise the following parts:

1. In descriptive analysis of the sample, quantitative variables will be expressed as measures of central tendency (mean or median) and dispersion (standard deviation or interquartile range) for symmetrical distributions; normality will be tested using Kolmogorov-Smirnov test. Appropriate transformations will be applied in cases of a non-normal distribution. Qualitative variables will be expressed as proportions with their standard error.
2. Baseline characteristics, especially those that could influence the results, will be compared using the t test or Mann-Whitney test for quantitative variables and the Pearson chi-squared or Fisher exact test for qualitative variables. The main variables that could influence the result of this study at initiation are age, PP, SBP, and DBP. In the case of inequality, these factors will be treated as confounding variables in the final efficacy analysis.
3. The differences between the means and their confidence interval (CI), or the median ratio and their CI, will be used as the main measure of the effect. The relative risk, absolute risk reduction, and relative risk reduction will be used as a measure of the effect for the qualitative variables. A 95% CI will be calculated for all estimations.
4. To control for possible confounding variables, linear models or linear regression will be applied for dependent quantitative variables and logistic regression models for dependent qualitative variables.
5. In all the analyses, the null hypothesis tested will be the lack of effect (difference of means = 0, RR = 1) between the experimental and the control groups. Missing data will be processed using a sensitivity analysis.
6. As this is a two-arm, placebo-controlled, parallel study, no subgroups will be analyzed to measure secondary endpoints and no interim analysis will be performed.

Discussion

ISH remains difficult to control in many cases, despite the availability of various types of appropriate medication; however, most are able to reduce SBP, albeit with a considerable associated reduction in DBP. The consequent severe side effects, such as reduced coronary perfusion and orthostatic hypotension, limit treatment options.

Hypertension continues to be the most important cardiovascular risk factor today, and cardiovascular illnesses are the main cause of death in developed countries, especially among people over 65.

The results of our trial should demonstrate whether treatment with isosorbide mononitrate improves not only control of arterial pressure, but also vascular function in patients with refractory ISH. If our hypotheses are proved, a clinical trial with morbidity and mortality as the main end-points would be justified. Such a trial could also be used to investigate the long-term effects of this drug.

Few clinical trials have been carried out to test oral nitrates in patients with ISH, even though these agents seem to be effective and have been used over long periods in the treatment of other illnesses, such as ischemic heart disease, hypertensive emergency, or acute lung edema.

Our trial is performed on a collaborative basis between the hospital (center for recruitment and vascular function tests) and the primary care center, because most of these patients have their main contact with the health service through their primary care physicians. A collaboration of this type makes it easier to reach patients and provides more robust results with greater external validity.

Our study is subject to three limitations. First, potentially high loss to follow-up because of non-fatal side effects; however, this is compensated for, as it was taken into account in the sample size calculation. Second, in the long term, patients could develop tolerance to nitrates, although this was not demonstrated in any of the trials we reviewed. Finally, our trial was not designed to demonstrate reductions in morbidity and mortality; rather, our main objective was to evaluate tolerance and effects on some intermediate variables.

In conclusion, treatment of ISH with extended-release isosorbide mononitrate could improve control of SBP with minimal side effects, thus helping to reduce the morbidity and mortality of the disease.

Trial status

The trial is in the recruitment phase.

Abbreviations

AE: Adverse event; AI: Augmentation index; AR: Adverse reaction; BP: Blood pressure; CBP: Central blood pressure; CI: Confidence interval; CRF: Case report form; DBP: Diastolic blood pressure; ISH: Isolated systolic hypertension; NO: Nitric oxide; PP: Pulse pressure; PWV: Pulse wave velocity; SBP: Systolic blood pressure.

Competing interests

All the authors declare that they have no competing interests.

Authors' contributions

DAP participated in the design and coordination of the study, performed the vascular function measurements, and drafted the manuscript. BNA participated in the design and coordination of the study and helped to draft the manuscript. FJRS participated in the design of the study, performed the sample size calculations, and designed the statistical analysis. IGP participated in the design and coordination of the study and helped to draft the manuscript. As Principal Investigator, she also recruited patients. LMSG participated in the design and coordination of the study, performed the sample size calculations, and designed the statistical analysis. CVG participated in the design and coordination of the study. CSF conceived the study, participated in its design and coordination, and helped to draft the protocol and manuscript. She also recruited patients. All the authors read and approved the final version of the manuscript. The NISH group is composed of: Daniel Abad Pérez, María Jesús Fernández Luque, Ángela Gallejo Arenas, Iluminada García Polo, Gema Gil Juberías, Amelia González Camarero, Pilar Loeches Belinchón, Javier López González, Soledad Mayayo Vicente, Blanca Novella Arribas, Francisco José Rodríguez Salvanés, Lourdes Ruiz Díaz, Félix Mata Benjumea, Milagros González Béjar, Francisco López Corral, Marta Ruiz López, Rosa Sánchez Alcalde, Luis María Sánchez Gómez, Belén Sierra García, Carmen Suárez Fernández and Carmen Verge González.

(DAP, MJFL, AGA, IGP, GGJ, AGG, PLB, JLG, SMV, BNA, FJRS, LRD, FMB, MGB, FLC, MRL, RSA, LMSG, BSG, CSF and CVG).

Authors' information

EUDRACT Number: 2012-002988-10.

Acknowledgements

Funding for the trial was provided by the Ministry of Health, Social Services and Equality (call for the development of independent clinical research, Exp Nº EC11-111).

Author details

¹Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario de la Princesa, Diego de León 62, Planta 10, 28006, Madrid, Spain. ²D.G. de Atención Primaria, SERMAS Consejería de Sanidad, Comunidad de Madrid, Instituto de Investigación Sanitaria del Hospital Universitario de La Princesa (IP) Red Temática de Investigación en Enfermedades Cardiovasculares (RECAVA), Pza. Carlos Triás Bertrán 7, Madrid 28020, Spain. ³Unidad de Información Clínico Asistencial, Servicio de Admisión y Documentación Clínica, Hospital Universitario de la Princesa Instituto de Investigación Sanitaria del Hospital Universitario de La Princesa (IP) Red Temática de Investigación en Enfermedades Cardiovasculares (RECAVA), Diego de León 62, Madrid 28006, Spain. ⁴Agencia de Evaluación de Tecnología Sanitarias (AETS), ISCIII Instituto de Investigación Sanitaria del Hospital Universitario de La Princesa (IP) Red de Investigación en Servicios de Salud en Enfermedades Crónicas (REDISSEC), Monforte de Lemos 5, Madrid 28029, Spain.

Received: 17 May 2013 Accepted: 28 October 2013

Published: 14 November 2013

References

1. Lopez AD, Mathers CD, Ezzati M, Jamison DT, Murray CJ: Global and regional burden of disease and risk factors, 2001: systematic analysis of population health data. *Lancet* 2006, **367**:1747-1757.
2. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R: Prospective studies collaboration: Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002, **360**:1903-1913.
3. Banegas JR, Rodríguez-Artalejo F, de la Cruz Troca JJ, Guallar-Castillón P, del Rey Calero J: Blood pressure in Spain: distribution, awareness, control, and benefits of a reduction in average pressure. *Hypertension* 1998, **32**:998-1002.
4. Banegas JR, Rodríguez-Artalejo F, Ruilope LM, Graciani A, Luque M, de la Cruz-Troca JJ, García-Robles R, Tamargo J, Rey-Calero J: Hypertension magnitude and management in the elderly population of Spain. *J Hypertens* 2002, **20**:2157-2164.
5. Franklin SS, Milagros JJ, Wong ND, L'Italiani GJ, Lapuerta P: Predominance of isolated systolic hypertension among middle-aged and elderly US hypertensives: analysis based on national health and nutrition examination survey (NHANES) III. *Hypertension* 2001, **37**:869-874.
6. Gasowski J, Fagard RH, Staessen JA, Grodzicki T, Pocock S, Boutitie F, Gueyffier F, Boissel JP: INDANA project collaborators: pulsatile blood pressure component as predictor of mortality in hypertension: a meta-analysis of clinical trial control groups. *J Hypertens* 2002, **20**:145-151.
7. Staessen JA, Gasowski J, Wang JG, Thijs L, Den Hond E, Boissel JP, Coope J, Ekborn T, Gueyffier F, Liu L, Kerkkowske K, Pocock S, Fagard RH: Risks of untreated and treated isolated systolic hypertension in the elderly: meta-analysis of outcome trials. *Lancet* 2000, **355**:865-872.
8. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, Staessen JA, Liu L, Dumitrascu D, Stoyanovsky V, Antikainen RL, Nikitin Y, Anderson C, Belhani A, Forette F, Rajkumar C, Thijs L, Banya W, Bulpitt CJ, HYVET Study Group: Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med* 2008, **358**:1887-1898.
9. Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E, Ambrosioni E, Burnier M, Caulfield MJ, Cifkova R, Clement D, Coca A, Dominiczak A, Erdine S, Fagard R, Farsang C, Grassi G, Haller H, Heagerty A, Kjeldsen SE, Kowksi W, Mallon JM, Manolis A, Narkiewicz K, Nilsson P, Olsen MH, Rahm KH, Redon J, Rodicio J, Ruilope L, Schmieder RE, Struijker-Boudier HA, van Zwieten PA, et al: European society of hypertension: reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European society of hypertension task force document. *J Hypertension* 2009, **27**:2121-2158.

10. Schiffrin EL, Deng Li Y: Comparison of effects of angiotensin I-converting enzyme inhibition and beta-blockade for 2 years on function of small arteries from hypertensive patients. *Hypertension* 1995, **25**:699-703.
11. Ghiadoni L, Magagna A, Versari D, Kardasz I, Huang Y, Taddei S, Salvetti A: Different effect of antihypertensive drugs on conduit artery endothelial function. *Hypertension* 2003, **41**:1281-1286.
12. Agabiti-Rosei E, Mancia G, O'Rourke MF, Roman MJ, Safar ME, Smulyan H, Wang JG, Wilkinson IB, Williams B, Vlachopoulos C: Central blood pressure measurements and antihypertensive therapy: a consensus document. *Hypertension* 2007, **50**:154-160.
13. Wilum-Hansen T, Staessens JA, Torp-Pedersen C, Rasmussen S, Thijs L, Ibsen H, Jeppesen J: Prognostic value of aortic pulse wave velocity as index of arterial stiffness in the general population. *Circulation* 2008, **113**:664-670.
14. Laurent S, Boutouyrie P, Asmar R, Gautier I, Laboux B, Guize L, Ducimetiere P, Benetos A: Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. *Hypertension* 2001, **37**:1236-1241.
15. Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, Boutouyrie P, Giannattasio C, Hayoz D, Pannier B, Vlachopoulos C, Wilkinson I, Struijker-Boudier H: European network for non-invasive investigation of large arteries. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J* 2006, **27**:2588-2605.
16. Pauca AL, Kon ND, O'Rourke MF: Benefit of glyceryl trinitrate on arterial stiffness is directly due to effects on peripheral arteries. *Heart* 2005, **91**:1428-1432.
17. Stamans-Kool MJ, Kleinjans HA, Lustermans FA, Kragten JA, Breed JG, Van Bortel LM: Treatment of elderly patients with isolated systolic hypertension with isosorbide in an asymmetric dosing schedule. *J Hum Hypertens* 1998, **12**:557-561.
18. Duchier J, Iannacoli F, Safar M: Antihypertensive effect of sustained-release isosorbide dinitrate for isolated systolic systemic hypertension in the elderly. *Am J Cardiol* 1987, **60**:99-102.
19. Stokes GS, Ryan M, Bnabic A, Nyberg G: A controlled study of the effects of isosorbide mononitrate on arterial blood pressure and pulse wave form in systolic hypertension. *J Hypertens* 1999, **17**:1767-1773.
20. Felizardo A, Maldonado J, Pego M, Teixeira F, Providência L: Os nitratos na modulação farmacológica das ondas reflectidas e sua importância no tratamento da hipertensão arterial do idoso. *Rev Port Cardiol* 1997, **16**:607-611.
21. Stokes GS: Nitrates as adjunct antihypertensive treatment. *Curr Hypertens Rep* 2006, **8**:60-68.
22. Stokes GS, Barin ES, Gillilan KL: Effects of isosorbide mononitrate and angiotensin II inhibition on pulse wave reflection in hypertension. *Hypertension* 2003, **41**:297-301.

doi:10.1186/1745-6215-14-388

Cite this article as: Abad-Pérez et al.: Effect of oral nitrates on pulse pressure and arterial elasticity in patients aged over 65 years with refractory isolated systolic hypertension: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2013 **14**:388.

Submit your next manuscript to BioMed Central
and take full advantage of:

- Convenient online submission
- Thorough peer review
- No space constraints or color figure charges
- Immediate publication on acceptance
- Inclusion in PubMed, CAS, Scopus and Google Scholar
- Research which is freely available for redistribution

Submit your manuscript at
www.biomedcentral.com/submit



Nº DE IDENTIFICACIÓN DEL PACIENTE			/		/	
--------------------------------------	--	--	---	--	---	--

ANEXO III

PROTOCOLO

Código: 1392-GJK-303

EUDRA CT number: 2012-002988-10

ENSAYO CLÍNICO ALEATORIZADO, DOBLE CIEGO, CONTROLADO CON PLACEBO, PARA COMPARAR EL EFECTO, A TRES MESES DE SEGUIMIENTO, SOBRE LA PRESIÓN DE PULSO Y LA FUNCIÓN VASCULAR DE MONONITRATO DE ISOSORBIDE DE ACCIÓN PROLONGADA, ASOCIADO AL TRATAMIENTO ANTIHIPERTENSIVO EN PACIENTES MAYORES DE 65 AÑOS CON HIPERTENSIÓN

SISTÓLICA AISLADA REFRACTARIA.

CUADERNO DE RECOGIDA DE DATOS

Código del Centro: _ _ _
Código investigador _ _ _

Nº DE IDENTIFICACIÓN DEL PACIENTE			/		/	
--------------------------------------	--	--	---	--	---	--

Nº DE IDENTIFICACIÓN DEL PACIENTE			/		/		
--------------------------------------	--	--	---	--	---	--	--

**CUADERNO DE RECOGIDA DE DATOS (CRD)
PARA COMPLETAR EL CRD.**

- 1.- El cuaderno de recogida de datos se imprime con un original y UNA copia (autocopiable).
- 2.- Para garantizar que todas las copias de este formulario sean claras y legibles se rellenará en mayúsculas y con bolígrafo negro.
- 3.- Escriba un sólo carácter en cada celda (marca, número, letra o puntuación). Las zonas sombreadas no deben ser rellenadas.
- 4.- Todas las casillas deben ser rellenadas. Si una prueba específica no se hace o no aplica, se anotará en el espacio.
Not done = ND
Not Applicable =NA
Unknown = UK
Por favor complete la casilla correspondiente con una marca de verificación.
- 5.- Las cajas están destinadas para una respuesta con longitud completa. Si la respuesta es un número de un solo dígito, por ejemplo /5/, se debe registrar como /0/5/.
- 6.- Del mismo modo, si la fecha de nacimiento es el 10 de marzo de 1970, se escribiría: / 1/0/-/0/3/-/7/0 (día / mes / año).
Una fecha desconocida (por ejemplo, determinar el día exacto de una cirugía) debe ser apuntada con los datos que tengamos. Un ejemplo -/-/- :/ / 0/3/-/7/0 / (día-mes-año).
- 7.- Los errores deben ser marcados con una línea horizontal, firmando al lado con iniciales y fecha. No se permite líquido corrector
ejemplo
/ 10/12/1980/
No elimine la información original incluido en las cajas. La entrada original debe ser legible. Si es necesario repetir una página entera por un error, se hará fotocopia de la página introduciendo de nuevo los datos. Adjuntar dos copias de la página original e indicar el motivo de la corrección en estas páginas.
- 8.- Los comentarios adicionales o el texto se escribirá claramente y en mayúsculas. La terminología médica se utilizará sobre todo para la descripción de acontecimientos adversos.
- 9.- Si el paciente se retira antes de finalizar el estudio, rellenar la página 43.
- 10.- Las reacciones adversas graves deberán ser notificadas inmediatamente por correo o por fax (24 días hábiles), con el informe detallado de reacciones adversas graves que se recoge en el anexo 9 del protocolo. Si fuera necesario el paciente abandonaría el estudio y se interrumpiría el tratamiento.
- 11.- El investigador y el monitor deben firmar y fechar la página 43.
- 12.- Compruebe que todas las páginas del CRD estén rellenas y fechadas.
- 13.- Si tiene alguna pregunta por favor, póngase en contacto con el monitor del estudio.

El CRD debe ser rellenado una vez se obtenga el consentimiento informado.

Una vez completado, debe ser enviado al coordinador del ensayo.

Investigador coordinador: Dra. Carmen Suárez
email: csuarez.hlpr@salud.madrid.org

Nº DE IDENTIFICACIÓN DEL PACIENTE						/			/		
--------------------------------------	--	--	--	--	--	---	--	--	---	--	--

REGISTRO / VISITA DE SELECCIÓN

(-1) CONSULTA

Fecha: |_|_|/|_|_|/|_|_|

dd/mm/aaaa

FIRMA CONSENTIMIENTO INFORMADO:

Fecha firma CI			/			/					
----------------	--	--	---	--	--	---	--	--	--	--	--

NO (detallar motivo)

Fecha de nacimiento: _ _ / _ _ / _ _ Día Mes Año
Sexo: Masculino <input type="checkbox"/> Femenino <input type="checkbox"/>
Raza: Caucásica <input type="checkbox"/> Negra <input type="checkbox"/> Asiática <input type="checkbox"/> Otra <input type="checkbox"/>

DATOS DEMOGRÁFICOS

HISTORIA CLÍNICA NORMAL ANORMAL (Describir)

HISTORIA CLÍNICA	NORMAL	ANORMAL (Describir)
Cardiovascular	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Respiratoria	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Gastrointestinal	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Genitourinario	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Neurológico	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Protocolo: 1392-GJK-303

Nº DE IDENTIFICACIÓN DEL PACIENTE						/			/		
--------------------------------------	--	--	--	--	--	---	--	--	---	--	--

Endocrino	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Infecciones	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Alergias	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Musculoesquelético	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Psiquiátrico	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Hematológico	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Intervenciones quirúrgicas	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Otros	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

EXPLORACIÓN

Altura: _ _ _ cm IMC: _ _ , _ _
Peso: _ _ _ , _ Kg
PAS / PAD sedestación (mmHg) PAS / PAD 1: _ _ _ □□ _ _ _ (mmHg) PAS / PAD 2: _ _ _ □□ _ _ _ (mmHg) PAS / PAD 3: _ _ _ □□ _ _ _ (mmHg)

Nº DE IDENTIFICACIÓN DEL PACIENTE						/			/		
--------------------------------------	--	--	--	--	--	---	--	--	---	--	--

PAS / PAD bipedestación (mmHg)
PAS / PAD 1: _ _ _ _ □□ _ _ _ _ (mmHg)
FC _ _ _ latidos /minuto

TEST DE MORISKY GREEN

Pretende evaluar la adherencia al tratamiento

¿Se olvida alguna vez de tomar los medicamentos? SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>
¿Toma los medicamentos a las horas indicadas? SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>
Cuando se encuentra bien ¿deja alguna vez de tomarlos? SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>
Si alguna vez le sientan mal, ¿deja de tomar la medicación? SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>

Para considerar una buena adherencia, la respuesta de todas las preguntas debe ser adecuada (no, sí, no, no)

Cumplimiento terapéutico: SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>

Nº DE IDENTIFICACIÓN DEL PACIENTE			/		/		
--------------------------------------	--	--	---	--	---	--	--

EL PACIENTE DEBERA CUMPLIR TODOS LOS CRITERIOS DE INCLUSION Y NINGUNO DE EXCLUSION

CRITERIOS DE INCLUSIÓN	SI	NO
1. Firma del consentimiento informado por escrito u oral ante testigos.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Hombre o mujer con edad igual o superior a 65 años.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Paciente diagnosticado de hipertensión sistólica aislada.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Paciente con 2 o más fármacos antihipertensivos.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Presión arterial sistólica \geq 140 mm Hg.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Presión arterial diastólica $<$ 90 mm Hg.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Paciente con buena adherencia al tratamiento.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. Paciente con esperanza de vida mayor a un año.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. Paciente con capacidad para realizar el ensayo.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	SI	NO
1. Tratamiento con nitratos.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Intolerancia a nitratos.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Paciente con fibrilación auricular permanente.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Pacientes con limitaciones físicas, psíquicas o de comunicación importantes	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Paciente con enfermedad oncológica activa.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Insuficiencia cardiaca congestiva estadios III-IV de la NYHA.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Insuficiencia renal estadios IV-V	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. Pacientes con insuficiencia hepática.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. Tratamiento concomitante con inhibidores de la fosfodiesterasa 5 durante el mes previo al inicio del estudio.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10. Anemia severa (definida como hemoglobina \leq 8g/dl).	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11. Participación en ensayo clínico con un medicamento en fase de investigación 90 días antes previos a la inclusión en el estudio.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Nº DE IDENTIFICACIÓN DEL PACIENTE			/		/		
--------------------------------------	--	--	---	--	---	--	--

CRITERIOS INCLUSIÓN/EXCLUSIÓN

El paciente cumple los criterios de inclusión/exclusión: **SI** **NO**

NO, Especificar: _____

MEDICACIÓN CONCOMITANTE

Cumplimentar en el anexo 1

Investigador: _____ Fecha |_|_|/|_|_|/|_|_|
(dd/mm/aaaa)

Firma: _____

Nº DE IDENTIFICACIÓN DEL PACIENTE						/		/		
--------------------------------------	--	--	--	--	--	---	--	---	--	--

VISITA 0 / SEMANA 0 CONSULTA

Fecha : |_|_|/|_|_|/|_|_|
(dd/mm/aaaa)

MONITORIZACIÓN DE LA PRESIÓN AMBULATORIA

MEDIA DE 24 HORAS:
MEDIA DE DÍA:
MEDIA DE NOCHE:
PORCENTAJE DE MEDIDAS CORRECTAS:
NUMERO TOTAL DE MEDIDAS:

ANALITICA

Glucemia: _____ mg/dl
Colesterol total _____ mg/dl LDL _____ mg/dl HDL _____ mg/dl TG _____ mg/dl
Urea _____ mg/dl Cr _____ mg/dl Na _____ mEq/l K _____ mEq/l Acido úrico _____ mg/dl
GOT _____ U/l GPT _____ U/l GGT _____ U/l Fosfatasa Alcalina _____ U/l
Hemoglobina _____ g/dl Hematocrito _____ %
Plaquetas _____ miles/mm
Leucocitos _____ miles/mm

MEDICACIÓN CONCOMITANTE

Cumplimentar en el anexo 1

Investigador: _____ Fecha |_|_|/|_|_|/|_|_|
(dd/mm/aaaa)

Firma: _____

Nº DE IDENTIFICACIÓN DEL PACIENTE			/		/		
--------------------------------------	--	--	---	--	---	--	--

VISITA 1/ SEMANA 0

PARAMETROS DE FUNCION VASCULAR

Indice de aumento: Velocidad de onda de pulso: Presión central:

<u>ASIGNACIÓN DE TRATAMIENTO</u>	SI <input type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/>
---	---------------------------------------	---------------------------------------

MEDICACION CONCOMITANTE

¿El paciente tomaba medicación antes de iniciar el estudio? No <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> *(Especificar)*: _____ * Completar Anexo 1
--

Investigador: _____ Fecha |_|_|/|_|_|/|_|_|
(dd/mm/aaaa)

Firma: _____

Nº DE IDENTIFICACIÓN DEL PACIENTE						/		/		
--------------------------------------	--	--	--	--	--	---	--	---	--	--

VISITA 2/SEMANA 6

CONSULTA

Fecha: |_|_|/|_|_|/|_|_|

(dd/mm/aaaa)

EXPLORACIÓN

Altura: _ _ _ cm IMC: _ _ , _ _
Peso: _ _ _ , _ Kg
PAS / PAD sedestación (mmHg) PAS / PAD 1: _ _ _ □□ _ _ _ (mmHg) PAS / PAD 2: _ _ _ □□ _ _ _ (mmHg) PAS / PAD 3: _ _ _ □□ _ _ _ (mmHg)
PAS / PAD bipedestación (mmHg) PAS / PAD 1: _ _ _ □□ _ _ _ (mmHg)
FC _ _ latidos /minuto

CONTROL PRESION ARTERIAL < 140/90 mmHg

SI <input type="checkbox"/>
NO <input type="checkbox"/>

Nº DE IDENTIFICACIÓN DEL PACIENTE			/		/		
--------------------------------------	--	--	---	--	---	--	--

TEST DE MORISKY GREEN

Pretende evaluar la adherencia al tratamiento

¿Se olvida alguna vez de tomar los medicamentos? SI NO

¿Toma los medicamentos a las horas indicadas? SI NO

Quando se encuentra bien ¿deja alguna vez de tomarlos? SI NO

Si alguna vez le sientan mal, ¿deja de tomar la medicación? SI NO

Para considerar una buena adherencia, la respuesta de todas las preguntas debe ser adecuada (no, sí, no, no)

Cumplimiento terapéutico: SI NO

ACONTECIMIENTOS ADVERSOS Y REGISTRO DE MEDICACIÓN CONCOMITANTE

¿Ha tenido algún cambio clínico significativo desde la última visita?
NO SI (especificar)

Hipotensión ortostática NO SI

Dolor de cabeza NO SI

¿Ha tomado alguna medicación desde la última visita?
NO SI (especificar) * _____

* Rellenar el formulario de medicación concomitante y acontecimientos adversos

CAMBIO DE MEDICACION

Mantener la misma dosis NO SI

Aumentar la dosis a 60 mg / día NO SI

Investigador: _____ Fecha / /
(dd/mm/aaaa)

Firma: _____

Nº DE IDENTIFICACIÓN DEL PACIENTE						/			/		
--------------------------------------	--	--	--	--	--	---	--	--	---	--	--

VISITA 3/ SEMANA 12

PARÁMETROS DE FUNCIÓN VASCULAR

Indice de aumento:

Velocidad de onda de pulso:

Presión central:

Investigador: _____ **Fecha** | _ | _ | / | _ | _ | / | _ | _ |

(dd/mm/aaaa)

Firma: _____

Nº DE IDENTIFICACIÓN DEL PACIENTE						/			/		
--------------------------------------	--	--	--	--	--	---	--	--	---	--	--

VISITA 4 / SEMANA 12 +/-2 días

CONSULTA

Fecha: |_|_|/|_|_|/|_|_|
(dd/mm/aaaa)

EXPLORACIÓN

Altura: _ _ _ cm IMC: _ _ , _ _
Peso: _ _ _ , _ Kg
PAS / PAD sedestación (mmHg) PAS / PAD 1: _ _ _ □□ _ _ _ (mmHg) PAS / PAD 2: _ _ _ □□ _ _ _ (mmHg) PAS / PAD 3: _ _ _ □□ _ _ _ (mmHg)
PAS / PAD bipedestación (mmHg) PAS / PAD 1: _ _ _ □□ _ _ _ (mmHg)
FC _ _ latidos /minuto

CONTROL PRESIÓN ARTERIAL <140/90

SI <input type="checkbox"/>
NO <input type="checkbox"/>

Nº DE IDENTIFICACIÓN DEL PACIENTE			/		/		
--------------------------------------	--	--	---	--	---	--	--

MONITORIZACIÓN DE LA PRESIÓN AMBULATORIA

MEDIA DE 24 HORAS:
MEDIA DE DÍA:
MEDIA DE NOCHE:
PORCENTAJE DE MEDIDAS CORRECTAS:
NUMERO TOTAL DE MEDIDAS:

ACONTECIMIENTOS ADVERSOS Y REGISTRO DE MEDICACIÓN CONCOMITANTE

¿Ha tenido algún cambio clínico significativo desde la última visita?

NO SI (especificar) _____

Hipotensión ortostática

Cefalea

¿Ha tomado alguna medicación desde la última visita?

NO SI (especificar) * _____

*Rellenar el formulario de medicación concomitante y acontecimientos adversos

Investigador: _____ Fecha |_|_|/|_|_|/|_|_|
(dd/mm/aaaa)

Firma: _____

Nº DE IDENTIFICACIÓN DEL PACIENTE								/		/	
-----------------------------------	--	--	--	--	--	--	--	---	--	---	--

ANEXO 1 MEDICACIÓN CONCOMITANTE

¿Continúa con tratamiento habitual? SI NO ESPECIFICAR EN LA TABLA TRATAMIENTO PREVIO AL E
CONCOMITANTE

MEDICACIÓN*	INDICACIÓN	DOSIS	UNIDADES	FRECUENCIA	VÍA DE ADMINISTRACIÓN*
				<input type="checkbox"/> Dosis única _____ Otra: _____	
				<input type="checkbox"/> Dosis única _____ Otra: _____	
				<input type="checkbox"/> Dosis única _____ Otra: _____	
				<input type="checkbox"/> Dosis única _____ Otra: _____	
				<input type="checkbox"/> Dosis única _____ Otra: _____	

Por favor, especifique el principio activo y el medicamento comercial** (Administración) IM: intramuscular, IV: intravenosa, LO: local subcutánea, ND: No determinado # Si el tratamiento está en curso marque la casilla correspondiente. Si no es así, introduzca la fecha

Nombre de la persona que completa este formulario/Iniciales: _____ **Fecha** |_|_|/|_|_|/|_|_| | fir

(dd/mm/aaaa)

Nº DE IDENTIFICACIÓN DEL PACIENTE			/			/		
--------------------------------------	--	--	---	--	--	---	--	--

ANEXO 1 MEDICACIÓN CONCOMITANTE

¿Continúa con tratamiento habitual? SI NO ESPECIFICAR EN LA TABLA TRATAMIENTO PREVIO AL ENSAYO Y MEDICACION CONCOMITANTE

MEDICACIÓN*	INDICACIÓN	DOSIS	UNIDADES	FRECUENCIA	VÍA DE ADMINISTRACIÓN**	FECHA INICIO (dd/mm/aa) FECHA FIN (dd/mm/aa)	EN CURSO#
				<input type="checkbox"/> Dosis única _____ Otra: _____		_ _ / _ _ / _ _ _ _ / _ _ / _ _	<input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> SI
				<input type="checkbox"/> Dosis única _____ Otra: _____		_ _ / _ _ / _ _ _ _ / _ _ / _ _	<input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> SI
				<input type="checkbox"/> Dosis única _____ Otra: _____		_ _ / _ _ / _ _ _ _ / _ _ / _ _	<input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> SI
				<input type="checkbox"/> Dosis única _____ Otra: _____		_ _ / _ _ / _ _ _ _ / _ _ / _ _	<input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> SI
				<input type="checkbox"/> Dosis única _____ Otra: _____		_ _ / _ _ / _ _ _ _ / _ _ / _ _	<input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> SI

Por favor, especifique el principio activo y el medicamento comercial** (Administración) IM: intramuscular, IV: intravenosa, LO: local, NA: nasal, OP: ocular, VO: oral, RE: rectal, SC: subcutánea, ND: No determinado # Si el tratamiento está en curso marque la casilla correspondiente. Si no es así, introduzca la fecha de finalización del tratamiento

Nombre de la persona que completa este formulario/Iniciales: _____ Fecha |_|_|/|_|_|/|_|_| | firma: _____
(dd/mm/aaaa)

Nº DE IDENTIFICACIÓN DEL PACIENTE									
-----------------------------------	--	--	--	--	--	--	--	--	--

ANEXO 1 MEDICACIÓN CONCOMITANTE

¿Continúa con tratamiento habitual? SI NO ESPECIFICAR EN LA TABLA TRATAMIENTO PREVIO AL ENSAYO Y MEDICACION CONCOMITANTE

MEDICACIÓN*	INDICACIÓN	DOSIS	UNIDADES	FRECUENCIA	VÍA DE ADMINISTRACIÓN**	FECHA INICIO (dd/mm/aa) FECHA FIN (dd/mm/aa)	EN CURSO#
				<input type="checkbox"/> Dosis única _____ Otra: _____		_ _ / _ _ / _ _ _ _ / _ _ / _ _	<input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> SI
				<input type="checkbox"/> Dosis única _____ Otra: _____		_ _ / _ _ / _ _ _ _ / _ _ / _ _	<input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> SI
				<input type="checkbox"/> Dosis única _____ Otra: _____		_ _ / _ _ / _ _ _ _ / _ _ / _ _	<input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> SI
				<input type="checkbox"/> Dosis única _____ Otra: _____		_ _ / _ _ / _ _ _ _ / _ _ / _ _	<input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> SI
				<input type="checkbox"/> Dosis única _____ Otra: _____		_ _ / _ _ / _ _ _ _ / _ _ / _ _	<input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> SI

Por favor, especifique el principio activo y el medicamento comercial** (Administración) IM: intramuscular, IV: intravenosa, LO: local, NA: nasal, OP: ocular, VO: oral, RE: rectal, SC: subcutánea, ND: No determinado # Si el tratamiento está en curso marque la casilla correspondiente. Si no es así, introduzca la fecha de finalización del tratamiento

Nombre de la persona que completa este formulario/Iniciales: _____ Fecha |_|_|/|_|_|/|_|_| | firma: _____
(dd/mm/aaaa)

Nº DE IDENTIFICACIÓN DEL PACIENTE				/		/		
--	--	--	--	---	--	---	--	--

ACONTECIMIENTOS ADVERSOS

Acontecimiento Adverso	Fecha inicio	Fecha fin	Relación con medicación del estudio	Severidad (leve moderado grave)	Tratamiento
			<input type="checkbox"/> si <input type="checkbox"/> probable <input type="checkbox"/> no	<input type="checkbox"/> leve <input type="checkbox"/> mod <input type="checkbox"/> grave	<input type="checkbox"/> si <input type="checkbox"/> no
			<input type="checkbox"/> si <input type="checkbox"/> probable <input type="checkbox"/> no	<input type="checkbox"/> leve <input type="checkbox"/> mod <input type="checkbox"/> grave	<input type="checkbox"/> si <input type="checkbox"/> no
			<input type="checkbox"/> si <input type="checkbox"/> probable <input type="checkbox"/> no	<input type="checkbox"/> leve <input type="checkbox"/> mod <input type="checkbox"/> grave	<input type="checkbox"/> si <input type="checkbox"/> no
			<input type="checkbox"/> si <input type="checkbox"/> probable <input type="checkbox"/> no	<input type="checkbox"/> leve <input type="checkbox"/> mod <input type="checkbox"/> grave	<input type="checkbox"/> si <input type="checkbox"/> no
			<input type="checkbox"/> si <input type="checkbox"/> probable <input type="checkbox"/> no	<input type="checkbox"/> leve <input type="checkbox"/> mod <input type="checkbox"/> grave	<input type="checkbox"/> si <input type="checkbox"/> no
			<input type="checkbox"/> si <input type="checkbox"/> probable <input type="checkbox"/> no	<input type="checkbox"/> leve <input type="checkbox"/> mod <input type="checkbox"/> grave	<input type="checkbox"/> si <input type="checkbox"/> no
			<input type="checkbox"/> si <input type="checkbox"/> probable <input type="checkbox"/> no	<input type="checkbox"/> leve <input type="checkbox"/> mod <input type="checkbox"/> grave	<input type="checkbox"/> si <input type="checkbox"/> no

Investigador: _____ Fecha / / firma: _____
 (dd/mm/aaaa)

Nº DE IDENTIFICACIÓN DEL PACIENTE			/		/		
--------------------------------------	--	--	---	--	---	--	--

ACONTECIMIENTOS ADVERSOS

Acontecimiento Adverso	Fecha inicio	Fecha fin	Relación con medicación del estudio	Severidad (leve moderado grave)	Tratamiento
			<input type="checkbox"/> si <input type="checkbox"/> probable <input type="checkbox"/> no	<input type="checkbox"/> leve <input type="checkbox"/> mod <input type="checkbox"/> grave	<input type="checkbox"/> si <input type="checkbox"/> no
			<input type="checkbox"/> si <input type="checkbox"/> probable <input type="checkbox"/> no	<input type="checkbox"/> leve <input type="checkbox"/> mod <input type="checkbox"/> grave	<input type="checkbox"/> si <input type="checkbox"/> no
			<input type="checkbox"/> si <input type="checkbox"/> probable <input type="checkbox"/> no	<input type="checkbox"/> leve <input type="checkbox"/> mod <input type="checkbox"/> grave	<input type="checkbox"/> si <input type="checkbox"/> no
			<input type="checkbox"/> si <input type="checkbox"/> probable <input type="checkbox"/> no	<input type="checkbox"/> leve <input type="checkbox"/> mod <input type="checkbox"/> grave	<input type="checkbox"/> si <input type="checkbox"/> no
			<input type="checkbox"/> si <input type="checkbox"/> probable <input type="checkbox"/> no	<input type="checkbox"/> leve <input type="checkbox"/> mod <input type="checkbox"/> grave	<input type="checkbox"/> si <input type="checkbox"/> no
			<input type="checkbox"/> si <input type="checkbox"/> probable <input type="checkbox"/> no	<input type="checkbox"/> leve <input type="checkbox"/> mod <input type="checkbox"/> grave	<input type="checkbox"/> si <input type="checkbox"/> no
			<input type="checkbox"/> si <input type="checkbox"/> probable <input type="checkbox"/> no	<input type="checkbox"/> leve <input type="checkbox"/> mod <input type="checkbox"/> grave	<input type="checkbox"/> si <input type="checkbox"/> no

Investigador: _____ Fecha | _ | _ / | _ | _ / | _ | _ | firma: _____
 (dd/mm/aaaa)