

Ensayos clínicos de morbimortalidad y utilización de fármacos antihipertensivos

A. de la Sierra Iserte

Unidad de Hipertensión. Servicio de Medicina Interna. Hospital Clínic. Universidad de Barcelona

Sr. Director:

En estos últimos años hemos asistido a la publicación de un importante número de estudios controlados sobre el tratamiento de la hipertensión arterial (HTA). En algunos casos el objetivo del estudio ha sido corroborar algún dato ya demostrado con otros fármacos, como en el estudio SYST-EUR¹, que demostró que el tratamiento antihipertensivo, en este caso basado en un calcioantagonista, disminuía la morbimortalidad asociada a la HTA sistólica aislada. Esta conclusión era similar a la que se alcanzó hace algo menos de una década cuando se publicaron los resultados del estudio SHEP². Algún otro estudio ha planteado hipótesis relativamente novedosas, como el estudio HOT³, en el que se ha pretendido evaluar el impacto de una reducción más intensa de la presión arterial sobre la morbimortalidad de la HTA. Desgraciadamente, y a pesar de la brillantez de dicha hipótesis, los resultados finales no han tenido la relevancia esperada. Ello ha sido debido principalmente a que las diferencias de presión entre los tres grupos de tratamiento obtenidas han resultado la mitad de las que se habían planteado previamente. Si dejamos aparte estos dos estudios y el HOPE⁴, que no es un estudio propiamente de tratamiento antihipertensivo, el mayor número de publicaciones corresponden a estudios comparativos entre fármacos antihipertensivos, entre los que destacan, por orden cronológico, CAPPP⁵, STOP-2⁶, ALLHAT⁷, NORDIL⁸ e INSIGHT⁹. En todos ellos el objetivo principal ha sido determinar si las "nuevas" terapéuticas antihipertensivas, básicamente inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) en el caso del CAPPP, y STOP-2, calcioantagonistas en el caso del STOP-2, NORDIL e INSIGHT o al-

fabloqueantes en el caso particular de la rama publicada del ALLHAT, eran superiores al tratamiento antihipertensivo convencional (diuréticos y/o betabloqueantes). Todos los estudios han concluido en la existencia de una igualdad, aunque no superioridad de alguno de los fármacos empleados sobre el resto, en los objetivos primarios planteados, que en la mayoría de ellos era un objetivo combinado de prevención de ictus, infarto y muerte cardiovascular. En algunos casos los objetivos secundarios han sugerido algún beneficio adicional de alguno de los fármacos, en ocasiones los "nuevos" y en otras la terapia convencional. Estas diferencias han servido para defender tanto los criterios restrictivos utilizados por algunas recomendaciones, especialmente las del JNC V y VI, como para abogar por la incorporación de los nuevos fármacos a dichas recomendaciones. Es cierto que el principal razonamiento esgrimido en las directrices americanas para recomendar diuréticos y betabloqueantes, el hecho de que eran éstos los únicos fármacos que habían demostrado disminuir la morbimortalidad relacionada con la HTA, queda totalmente obsoleto. No obstante, también es cierto que la principal estrategia comercial de las nuevas familias de fármacos, basada en una supuesta superioridad preventiva, al confluir el descenso de la presión arterial (PA) con toda una serie de acciones beneficiosas metabólicas y experimentales pierde en parte su fuerza al demostrar en condiciones de práctica clínica que a igualdad de descenso tensional, igualdad de capacidad preventiva sobre la enfermedad cardiovascular. Ello es cierto al menos para los pacientes con HTA moderada o severa y de alto riesgo cardiovascular, que es el prototipo que ha participado en la mayoría de los ensayos, por razones básicamente económicas y posibilísticas.

Si bien la comunidad científica ha recibido con enorme alegría la publicación de estos resultados, y sin duda los médicos disponen en la actualidad de una evidencia sólida para la utilización de la mayoría de fármacos antihipertensivos, su influencia sobre los hábitos de prescripción de los antihipertensivos se presenta más que dudosa. Ello es así debido a que es

Correspondencia:

A. de la Sierra.
Unidad de Hipertensión.
Servicio de Medicina Interna.
Hospital Clínic.
Villarroel, 170.
08036 Barcelona.
E-mail: asierra@clinic.ub.es

tos hábitos de prescripción siguen un patrón en el que prima la modernidad y el impacto de las campañas comerciales de la industria farmacéutica. Así, fármacos antihipertensivos como los utilizados en la mayoría de los ensayos mencionados han tenido su momento alto, en general coincidiendo con su comercialización, para ser posteriormente desplazados por otros más modernos que ocupan actualmente la estrategia comercial de la industria farmacéutica. Es por ello que cabe pensar que la utilización de los principales fármacos empleados en los estudios recientes de morbimortalidad (nitrendipino, felodipino, captopril, diltiazem y nifedipino) que se halla en una fase decreciente de consumo no se modifique sustancialmente con la publicación de dichos resultados.

Bibliografía

1. Staessen JA, Fagard R, Thijs L, Celis H, Arabidze GG, Birkenhager WH, 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. *Lancet* 1997; 350:757-764.
2. SHEP Cooperative 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. *JAMA* 1991; 265:3.255-3.264.
3. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlöf B, Elmfeldt D, Julius S, et al, for the HOT Study Group. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. *Lancet* 1998; 351:1.755-1.762.
4. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl JMed* 2000; 342:145-153.
5. Hansson L, Lindholm LH, Niskanen L, Lanke J, Headner T, Niklason A, et al, for the Captopril Prevention Project (CAPPP) Study Group. Effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Captopril Prevention Project (CAPPP) randomised trial. *Lancet* 1999; 353:611-616.
6. Hansson L, Lindholm LH, Ekblom T, Dahlöf B, Lanke J, Scherstén B, et al, for the STOP-Hypertension-2 Study Group. Randomised trial of old and new antihypertensive drugs in elderly patients: cardiovascular mortality and morbidity in the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2 Study. *Lancet* 1999; 354:1.751-1.756.
7. The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major cardiovascular events in hypertensive patients randomized to doxazosin versus chlorthalidone: the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2000; 283:1.967-1.975.
8. Hansson L, Hedner T, Lund-Johansen P, Kjeldsen SE, Lindholm LH, Syvertsen JO, et al, for the NORDIL Study Group. Randomised trial of effects of calcium antagonists compared with diuretics and β -blockers on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Nordic Diltiazem (NORDIL) Study. *Lancet* 2000; 356:359-365.
9. Brown MJ, Palmer CR, Castaigne A, De Leeuw PW, Mancia G, Rosenthal T, Ruilope LM. Morbidity and mortality in patients randomised to double-blind treatment with a long-acting calcium-channel blocker or diuretic in the International Nifedipine GITTS Study: Intervention as a Goal in Hypertension Treatment (INSIGHT). *Lancet* 2000; 356:366-372.