

# Antihipertensivos clásicos o modernos en el tratamiento de la hipertensión arterial: ¿debe seguir existiendo controversia en su elección?

J. L. Llisterri Caro<sup>a</sup>, G. C. Rodríguez Roca<sup>b</sup> y F. J. Alonso Moreno<sup>c</sup>

<sup>a</sup>Médico especialista en Medicina Familiar y Comunitaria. Centro de Salud República Argentina, Valencia. Grupo de Trabajo de Hipertensión Arterial de la Sociedad Española de Medicina Rural y Generalista (Grupo HTA / SEMERGEN). <sup>b</sup>Médico especialista en Medicina Familiar y Comunitaria. Tutor de médicos en formación en la especialidad de Medicina Familiar y Comunitaria (Unidad Docente de Medicina Familiar y Comunitaria de Toledo). Centro de Salud La Puebla de Montalbán (Toledo). Grupo de Trabajo de HTA / SEMERGEN. <sup>c</sup>Médico especialista en Medicina Familiar y Comunitaria. Centro de Salud Ocaña (Toledo). Grupo de Trabajo de Grupo HTA / SEMERGEN.

## INTRODUCCIÓN

El objetivo fundamental del tratamiento de la hipertensión arterial (HTA) es reducir al máximo la morbilidad cardiovascular asociada a la presión arterial (PA) elevada. Según las recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud y la Sociedad Internacional de Hipertensión (OMS/SIH)<sup>1</sup>, se deben mantener unos valores de PA inferiores a 130/85 mmHg en las personas jóvenes y de mediana edad e inferiores a 140/90 mmHg en los individuos de edad avanzada. Por otro lado, tanto la OMS/SIH como el sexto informe del *Joint National Committee (VI-JNC)*<sup>2</sup> coinciden en que el objetivo terapéutico en los pacientes con diabetes mellitus, insuficiencia cardíaca y/o nefropatía incipiente debe ser alcanzar unos valores de PA inferiores a 130/85 mmHg.

De igual forma, la OMS/SIH y el VI-JNC remarcan la necesidad de estratificar los pacientes en función de su riesgo cardiovascular (RCV) total. La OMS/SIH estratifica a los pacientes según los valores de PA y la coexistencia de otros factores de riesgo cardiovascular (FRCV), enfermedad cardiovascular (ECV) o lesión de órgano diana, en individuos de bajo riesgo cuando la PA no supera los 159/99 mmHg (HTA ligera), de riesgo medio si no se superan los 179/109 mmHg (HTA moderada) y de riesgo alto cuando la PA es igual o superior a 180 y/o 110 mmHg (HTA grave). De este modo, en función del RCV que presente el pa-

ciente deberán indicarse únicamente medidas no farmacológicas, o iniciar el tratamiento farmacológico.

Los 6 principales subgrupos terapéuticos utilizados en el tratamiento de la HTA son los diuréticos, bloqueantes beta, calcioantagonistas, inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA), antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARAII) y bloqueantes alfa. La decisión de tratar con uno u otro fármaco debe ser individualizada en el contexto del paciente y su enfermedad, siendo obligado valorar su repercusión orgánica, la presencia de otros FRCV y sus condiciones sociosanitarias. En este sentido, debe señalarse que hoy día se admite que el tratamiento de la HTA no debe dirigirse exclusivamente a reducir las cifras tensionales, sino que debe constituir una estrategia multifactorial en la que se consideren los diferentes mecanismos fisiopatológicos presentes en el llamado síndrome hipertensivo (tabla 1) para lograr un control adecuado y mantenido de la PA, constituyendo la estratificación del RCV y la tolerabilidad, aspectos cruciales a la hora de elegir el fármaco antihipertensivo.

Sin embargo, a pesar de todas estas consideraciones comentadas anteriormente, sigue percibiéndose cierta polémica en nuestro país entre los médicos de Atención Primaria (AP) a la hora de seleccionar una u otra familia de

**Tabla 1. Alteraciones fisiopatológicas que deben considerarse en el tratamiento del síndrome hipertensivo**

### Alteraciones fisiopatológicas

- Perfil lipídico
- Metabolismo de la glucosa
- Regulación de la insulina
- Actividad neurohormonal
- Función renal
- Mecanismos de coagulación
- Estructura del ventrículo izquierdo
- Constitución de las arterias periféricas

Correspondencia  
J. L. Llisterri Caro.  
Centro de Salud República Argentina.  
Avenida de la República Argentina, 8.  
46022 Valencia.  
Correo electrónico: jllisterri@medynet.com

antihipertensivos. El presente trabajo pretende realizar una revisión de la evidencia científica disponible en el tratamiento farmacológico de la HTA, con el objetivo de orientar y despejar incógnitas a la hora de tomar decisiones terapéuticas en la práctica clínica diaria del médico de AP.

## IMPORTANCIA DE LA PRESIÓN ARTERIAL COMO FACTOR DE RIESGO CARDIOVASCULAR

La HTA es un importante FRCV y un poderoso indicador de riesgo para la supervivencia. El impacto de la HTA sobre la salud de la población mundial es enorme, ya que causa el 5,8% de las muertes totales y supone la tercera causa de muerte no esperada tras la malnutrición y el hábito tabáquico. En España, Banegas et al<sup>3</sup> indican que una de cada tres muertes totales y una de cada dos muertes por ECV están relacionadas con la PA, y la HTA como entidad propia lo está con una de cada cuatro muertes totales y una de cada 2,5 muertes cardiovasculares.

El efecto de la PA elevada sobre el riesgo de ECV y nefropatía se ha documentado en múltiples estudios epidemiológicos observacionales y de intervención. Los primeros estudios que aportaron pruebas sobre la importancia de la HTA como FRCV provienen de las compañías de seguros norteamericanas y de estudios cooperativos como el *Pooling Project* (proyectos sobre el servicio civil de Albany, personal de la compañía de gas de Chicago y la compañía Western Electric de Chicago, y el estudio sobre ejecutivos y profesionales de Minneapolis-St Paul), pero han sido los datos del seguimiento durante 30 años de la cohorte original del *Framingham Heart Study*<sup>4</sup>, formada por 5.070 personas de 30 a 62 años que no presentaban ECV en el momento del primer examen durante el período 1948-1952, los que han establecido de forma definitiva esa importancia, demostrando que la relación entre la PA y el RCV es continua. De esta manera, gracias al estudio de Framingham se conoce desde hace tiempo que para cualquier edad los hipertensos límites y los hipertensos establecidos tienen una probabilidad dos o tres veces superior a los normotensos de padecer enfermedad coronaria, ictus, arteriopatía periférica o insuficiencia cardíaca, y que cuando la HTA se asocia a otros FRCV como la hipercolesterolemia o el tabaquismo, el riesgo de sufrir una ECV se multiplica.

Diferentes estudios clínicos han puesto de manifiesto la estrecha correlación entre el incremento de los valores de PA y la aparición de accidente vascular cerebral (AVC) y cardiopatía isquémica (CI), demostrando que una disminución significativa de la PA reduce de manera evidente la morbimortalidad cardiovascular. En el estudio MRFIT (*Multiple Risk Factors Intervention Trial*)<sup>5</sup> se comprobó que aunque el riesgo de AVC aumentaba con el incremento de la PA diastólica (PAD), éste era mucho más evidente con la elevación de la PA sistólica (PAS), observándose además que, si bien la mortalidad cardiovascular total aumentaba progresivamente con el incremento de la PAD, el impacto de la PAS en este incremento era sensiblemente superior. Por consiguiente el aumento de la PAD incrementa el ries-

Hoy día se admite que el tratamiento de la HTA no debe dirigirse exclusivamente a reducir las cifras tensionales, sino que debe constituir una estrategia multifactorial en la que se consideren los diferentes mecanismos fisiopatológicos presentes en el llamado síndrome hipertensivo para lograr un control adecuado y mantenido de la PA, constituyendo la estratificación del RCV y la tolerabilidad, aspectos cruciales a la hora de elegir el fármaco antihipertensivo.

go de mortalidad, pero es el aumento de la PAS, para cualquier nivel de PAD, el que confiere el mayor riesgo de mortalidad<sup>6</sup>.

Para finalizar debe destacarse desde el punto de vista clínico la importancia de categorizar los distintos valores de PA y su impacto sobre la mortalidad cardiovascular. En este sentido, Banegas et al<sup>3</sup> analizan la mortalidad cardiovascular en la población general española y resaltan la importancia de la mal llamada "HTA leve" como responsable del mayor número absoluto de muertes atribuibles a la HTA, dado que el mayor exceso de muertes por AVC se produce en los individuos que mantienen una PAS entre 140-159 mmHg o una PAD entre 90-99 mmHg (estadio I del VI-JNC<sup>2</sup> o HTA ligera de la OMS/SIH<sup>1</sup>). En función de estos datos puede concretarse que en nuestro país más de la mitad de las muertes por enfermedad cerebrovascular atribuibles a la PA se producen en pacientes que tienen unos valores de PA inferiores a 160/100 mmHg, el 10% están relacionadas con unos valores de PA inferiores a 140/90 mmHg y el 22% se deben a valores tensionales situados entre 140-159 mmHg de PAS y 90-99 mmHg de PAD.

## BENEFICIOS DEL TRATAMIENTO DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL CON DIURÉTICOS Y BLOQUEANTES BETA

Durante los años setenta y ochenta del pasado siglo XX gran parte de la investigación en el campo de la HTA se centró en la PAD, considerada entonces el elemento clave del RCV. Esta circunstancia originó que se diseñasen gran cantidad de estudios de intervención (ensayos clínicos) que tenían como objetivo principal descender la PAD y analizar qué pasaba con la morbimortalidad cardiovascular, observándose en muchos de ellos un evidente beneficio al tratar a los pacientes con HTA diastólica.

El primer estudio de la Administración de Veteranos<sup>7</sup>, estudio doble ciego realizado en 1967 en 143 hombres de mediana edad en el que se comparaba el tratamiento con una combinación de hidroclorotiazida, reserpina e hidralazina frente a placebo, evidenció que el 40% de los pacientes con una PAD entre 115 y 129 mmHg (HTA severa) que recibieron únicamente placebo presentaron complicaciones cardiovasculares. La reducción de la morbimortalidad conseguida en el grupo tratado activamente se produjo a expensas de la enfermedad cerebrovascular.

Diferentes estudios clínicos han puesto de manifiesto la estrecha correlación entre el incremento de los valores de PA y la aparición de accidente vascular cerebral (AVC) y cardiopatía isquémica (CI), demostrando que una disminución significativa de la PA reduce de manera evidente la morbimortalidad cardiovascular.

En el segundo estudio de la Administración de Veteranos<sup>8</sup>, que analizó en 1970 las complicaciones en 338 hombres tratados con la misma combinación del primer estudio, pero con cifras de PAD entre 90 y 114 mmHg, se evidenció que la HTA leve-moderada no tratada tiene una evolución rápidamente progresiva con un riesgo global de ECV del 55% a los 5 años. La mortalidad fue un 50% menor en el grupo tratado que en el grupo placebo y no se encontraron diferencias entre la incidencia de CI fatal y no fatal entre ambos grupos de tratamiento, observándose, sin embargo, esas diferencias cuando se analizaron los AVC totales.

Más adelante, el *Hypertension Detection and Follow-up Program* (HDFP)<sup>9</sup>, estudio americano realizado en 1979 sin grupo placebo en una población de casi 11.000 pacientes con una PAD mayor de 90 mmHg, demostró que es posible conseguir un elevado beneficio en términos de reducción de morbimortalidad cardiovascular al tratar farmacológicamente a individuos con presiones diastólicas entre 90 y 94 mmHg.

Ya en 1980 se publicó el *Australian National Blood Pressure Study*<sup>10</sup> (ANPBS), estudio simple ciego placebo con-

trol en el que se incluyeron más de 1.600 adultos con una PAD de 95 a 109 mmHg. A los 4 años de su inicio el tratamiento activo con un diurético tiazídico redujo la mortalidad total un 50%, fundamentalmente a expensas de la mortalidad cardiovascular. Resultados similares a los obtenidos en el estudio australiano se consiguieron, también en 1980, en el estudio de Oslo<sup>11</sup>, y en 1985 en el *Medical Research Council* (MRC)<sup>12</sup>

En todos estos estudios se comprobó que la disminución de las cifras tensionales diastólicas se asociaba a una reducción de la mortalidad global, vascular, cerebrovascular y coronaria. En la tabla 2 se resumen las características de los principales ensayos cuyo objetivo fue investigar el impacto cardiovascular resultante de tratar farmacológicamente la elevación de la PAD.

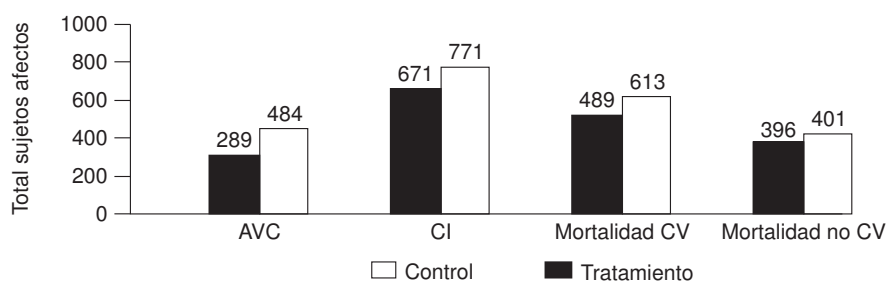
Globalmente, los ensayos controlados y aleatorizados que utilizaron pautas de tratamiento basadas en diuréticos o bloqueantes beta fueron revisados en el año 1990 en los metaanálisis de McMahon et al<sup>13</sup> y Collins et al<sup>14,15</sup>. En este último, en el que se incluyeron unos 36.000 pacientes con HTA diastólica, se demostró que el tratamiento antihipertensivo conseguía reducir la incidencia de AVC en el 42%, la de la CI en el 14% y la de ECV en el 21% (fig. 1).

Pero todos estos estudios referidos con anterioridad estaban realizados en pacientes de mediana edad con elevación de la PAD, lo que hacía necesario diseñar nuevos ensayos clínicos que analizaran el impacto de la reducción de la PA en la población de edad avanzada, con elevación tanto de la PAD como de la PAS. Ya en el estudio de Framingham<sup>4</sup> pudo comprobarse que tras un seguimiento de 20 años en varones de 55 a 74 años con HTA sistólica aislada (HSA), definida como una PAS superior a 160 mmHg

**Tabla 2. Características de los primeros ensayos clínicos con fármacos antihipertensivos realizados en pacientes con elevación de la presión arterial diastólica**

Estudio	Año	n	Edad	PAD	Fármaco
Administración Veteranos (I)	1967	143	30-73	115-129	Diuréticos
Administración Veteranos (II)	1970	380	30-73	90-114	Diuréticos
USPPHSS	1972	389	<55	90-104	Diuréticos
Goteborg	1978	1543	47-59	95-115	bloqueantes beta
Australia	1979	3427	30-69	95-110	Diuréticos/bloqueantes beta
HDFP	1979	10940	30-69	≥90	Diuréticos
MRFIT	1982	12866	35-57	≥90	Diuréticos

PAD: presión arterial diastólica



**Figura 1.** Episodios cardiovasculares observados en los hipertensos tratados y no tratados.  
Fuente: Adaptada de Collins R, et al<sup>14</sup>. AVC: accidente cerebrovascular; CI: cardiopatía isquémica; CV: cardiovascular.

y una PAD inferior a 95 mmHg, todas las causas de mortalidad se multiplicaron por dos cuando estos individuos se compararon con los normotensos, incrementándose de forma similar otros procesos cardiovasculares (enfermedad coronaria, ictus, claudicación intermitente, etc.). En este mismo estudio, a los 30 años de seguimiento, los ancianos hipertensos, también duplicaron las complicaciones coronarias respecto a los normotensos. Igualmente, en el Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT)<sup>5</sup>, como se comentó anteriormente, se encontró una relación positiva, continua y progresiva entre la mortalidad coronaria, la cerebrovascular y/o la insuficiencia renal y las cifras de PAS, que fue independiente de la influencia de otras variables. Además, en este estudio los cambios en la PAS predijeron mejor las complicaciones cardiovasculares que las elevaciones de la PAD.

Sin embargo, no fue hasta bien entrados los años ochenta del pasado siglo cuando se empezó a considerar la importancia de la PAS en el riesgo de desarrollar la ECV, apareciendo a partir de entonces los primeros estudios específicos centrados en su tratamiento. En la actualidad disponemos de abundante evidencia científica de que la PAS es un predictor de la mortalidad más poderoso que la PAD, especialmente en los ancianos, en los que predomina la HSA.

El primer estudio fue el *European Working Party in the Elderly* (EWPHE)<sup>16</sup>, realizado en 1985. En él se observó que el tratamiento con hidroclorotiazida/triamtereno reducía significativamente la morbimortalidad cardiovascular.

En los años 1991 y 1992 se publicaron los resultados de varios estudios de intervención controlados con placebo en pacientes ancianos hipertensos, el *Systolic Hypertension in the Elderly Program* (SHEP)<sup>17</sup>, el *Swedish Trial in Old Patients with Hypertension* (STOP-Hypertension)<sup>18</sup> y el *Medical Research Council Trial in Older Adults* (MRC)<sup>19</sup>.

En ellos se evidenció que el tratamiento utilizado (diuréticos o bloqueantes beta) disminuía significativamente la PA en comparación con placebo, logrando una reducción significativa del ictus y de los eventos coronarios, incluso en los pacientes con HSA (tabla 3). El estudio SHEP fue el primero que demostró que la reducción de la PAS en el anciano con HSA, utilizando un régimen terapéutico con clortalidona sola (12,5-25 mg/día) o asociada a atenolol y reserpina, se acompañaba de una disminución de la morbimortalidad cardiovascular. En el subgrupo de diabéticos (n = 590), el descenso de la PA, de la morbimortalidad cardiovascular global y cerebrovascular fue similar, aunque sólo se encontró una reducción significativa en la morbimortalidad por CI.

Analizando las diferencias de los efectos de diuréticos y bloqueantes beta en el metaanálisis de Collins et al<sup>14</sup> puede concluirse que existe una aparente igualdad entre ambas clases de fármacos en la prevención de eventos cardiovasculares, aunque se observa una tendencia más favorable para la prevención del AVC en el grupo de los diuréticos y una mejor protección coronaria por parte de los bloqueantes beta.

En resumen, basándonos en la evidencia científica disponible obtenida a partir de los ensayos clínicos controla-

El aumento de la PAD incrementa el riesgo de mortalidad, pero es el aumento de la PAS, para cualquier nivel de PAD, el que confiere el mayor riesgo de mortalidad.

dos y aleatorizados, puede decirse que el tratamiento antihipertensivo con diuréticos o bloqueantes beta a lo largo de un promedio de cinco años disminuye la morbimortalidad cardiovascular incluso en los pacientes de edad avanzada.

### BENEFICIOS DEL TRATAMIENTO DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL CON LOS NUEVOS FÁRMACOS

El tratamiento de la HTA con los fármacos clásicos (diuréticos y bloqueantes beta) consigue buenos resultados en la reducción de la morbimortalidad cerebrovascular, pero el impacto sobre la reducción de la morbimortalidad coronaria no ha sido el esperado. La reducción de AVC observada con el tratamiento en el metaanálisis de Collins et al<sup>14</sup> fue similar a la predecible (en torno al 42%), mientras que la disminución de la enfermedad coronaria fue tan sólo la mitad de la esperada (se observó un 14% frente al 20%-25% previsto). Se postulan varios argumentos para estos hallazgos. Por una parte, la aparición del AVC dependería más directamente de la PA, mientras que en la enfermedad coronaria ésta constituiría sólo uno de los factores negativos para estos pacientes, en los que sería prioritario actuar sobre todos los FRCV y no sólo sobre la reducción tensio-nal. Otra hipótesis propuesta es la posibilidad de que los fármacos empleados en aquellos años originaran efectos adversos al utilizarse unas dosis muy superiores a las recomendadas actualmente, capaces de producir un impacto negativo sobre el conjunto de todos los FRCV presentes en el paciente, generando en particular alteraciones metabólicas adversas.

Estos y otros aspectos han propiciado el diseño y la realización de nuevos ensayos clínicos con pautas farmacológicas diferentes y fármacos más modernos, los cuales nos

**Tabla 3. Efecto de la terapia antihipertensiva clásica en los ancianos**

	EWPHE	STOP	MRC	SHEP
Número de pacientes	840	1627	4396	4736
Edad	> 60	70-84	65-74	> 60
Presión arterial al inicio	182/101	195/102	185/91	170/77
Riesgo relativo				
Tratados / controles				
Ictus	0,64*	0,53*	0,75*	0,67*
Cardiopatía isquémica	0,80	0,87	0,81	0,73*
Total de enfermedades cardiovasculares	0,71	0,60*	0,83*	0,68*

\* Estadísticamente significativo



A partir de los ensayos clínicos controlados y aleatorizados, puede decirse que el tratamiento antihipertensivo con diuréticos o bloqueantes beta a lo largo de un promedio de cinco años disminuye la morbilidad cardiovascular incluso en los pacientes de edad avanzada.

proporcionan información que avala la seguridad y capacidad de reducir la morbilidad y mortalidad cardiovascular. De estos estudios, unos han sido realizados frente a placebo y otros han comparado los efectos de los fármacos antihipertensivos más antiguos (bloqueantes beta y diuréticos) frente a los de los más modernos (calcioantagonistas, IECA y ARAII).

## ESTUDIOS DE FÁRMACOS MODERNOS FRENTE A PLACEBO

El primer estudio prospectivo cuyo objetivo fue analizar la seguridad de los calcioantagonistas en la prevención primaria de los pacientes hipertensos fue el *Shanghai Trial of Nifedipino in the Elderly* (STONE)<sup>20</sup>, que incluyó 1.632 pacientes de 60 a 79 años y los distribuyó en dos grupos, uno tratado con nifedipino y otro con placebo, siguiendo una distribución secuencial y por tanto no aleatoria (inconveniente metodológico). A los 30 meses de seguimiento se observó una reducción significativa de eventos cerebrovasculares en el grupo del fármaco sin encontrar diferencias en eventos coronarios y en la reducción de muertes.

Con parecida metodología se realizó el *Systolic Hypertension in the Elderly Program in China* (Syst-China)<sup>21</sup>, que comparó al nitrendipino frente a placebo en la incidencia de enfermedades cardiovasculares en 2.394 pacientes con HSA. El tratamiento con el fármaco redujo los accidentes cardiovasculares un 38% y la tasa global de eventos cardiovasculares un 39%.

En el *Systolic Hypertension in the Elderly Program in Europe* (Syst-Eur)<sup>22</sup>, ensayo prospectivo comparativo entre nitrendipino y placebo en 4695 pacientes mayores de 60 años afectados de HSA, el tratamiento activo redujo la tasa total de AVC en un 42%, la mortalidad cardiovascular un 27% y los eventos cardiovasculares un 31%. La reducción de la mortalidad global no fue significativa (14%) y tampoco la reducción de enfermedad coronaria (26%), si bien debe destacarse el hecho de que el estudio fue parado prematuramente por motivos éticos al detectar diferencias importantes entre el tratamiento activo y el placebo en la incidencia de AVC. A consecuencia de estos hallazgos el VI-JNC<sup>2</sup> aceptó la indicación de las dihidropiridinas de acción prolongada como tratamiento de elección en la HSA.

Especial interés tiene también el subestudio del Syst-Eur que analiza a la población diabética (n = 492), en el que se pudo constatar una reducción del 55% en la mor-

talidad total, del 76% en la mortalidad cardiovascular, del 73% en los AVC fatales y no fatales, y del 63% en la incidencia de todos los eventos cardiovasculares<sup>23</sup>.

En otro subestudio del Syst-Eur<sup>24</sup> se analizó, como objetivo secundario, la aparición de demencia, observando que en el grupo de tratamiento activo no se modificaba el nivel cognitivo y en la rama placebo se producía una disminución significativa del mismo. Los autores concluyeron que por cada 1000 pacientes tratados durante cinco años se pueden prevenir 19 casos de demencia. Este mismo aspecto también fue revisado en un análisis *post hoc* del estudio SHEP<sup>25</sup> en 552 individuos (443 tratados y 108 con placebo), observándose que el nivel cognitivo no mostraba diferencias significativas entre ambos grupos.

El *Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration*<sup>26</sup>, metaanálisis que comparó fármacos antihipertensivos de diversas familias, incluyó dos ensayos clínicos con calcioantagonistas y placebo, el Syst-Eur<sup>22</sup> y el PREVENT<sup>27</sup>, con cerca de 5500 pacientes. Entre los individuos a los que se asignó tratamiento con calcioantagonistas hubo reducciones significativas en los riesgos de ictus cerebral, eventos cardiovasculares severos y muerte por causa cardiovascular de aproximadamente un 30%-40%. Se observó también una disminución del 13% de la mortalidad total, aunque este dato no llegó a ser estadísticamente significativo. En este mismo metaanálisis<sup>26</sup> se analizaron 4 ensayos clínicos con IECA y placebo, el HOPE<sup>28</sup>, PART2<sup>29</sup>, QUIET<sup>30</sup> y SCAT<sup>31</sup>, que incluyeron 12.000 pacientes, muchos de los cuales no eran hipertensos, observándose que entre los individuos a los que se les asignó tratamiento con IECA hubo reducciones significativas del 20% al 30% en el ictus cerebral, enfermedad coronaria, eventos cardiovasculares severos y muerte de causa cardiovascular, así como una reducción significativa del 16% en la mortalidad total. Los resultados de estos metaanálisis con calcioantagonistas e IECA frente a placebo pueden observarse en la tabla 4.

## ESTUDIOS QUE COMPARAN FÁRMACOS ANTIGUOS CON LOS MODERNOS

### Estudios con inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina

El estudio Captopril Prevention Project (CAPPP)<sup>32</sup> fue el primer estudio en el que se analizaron los beneficios del tratamiento antihipertensivo moderno, comparando en 10985 pacientes de 25-66 años el IECA captopril a dosis de 50 mg una o dos veces al día con el tratamiento convencional (diurético o bloqueante beta). A los seis años de seguimiento los resultados obtenidos mostraron una eficacia similar en la reducción del objetivo primario, consistente en la combinación de infarto agudo de miocardio (IAM), AVC y muerte cardiovascular. En los análisis secundarios se observó un ligero beneficio para los diuréticos en la prevención del AVC, aun cuando este hallazgo puede estar condicionado por algunas limitaciones metodológicas del estudio, como el desequilibrio hallado en las

**Tabla 4. Riesgo relativo de eventos cardiovasculares y mortalidad. Calcioantagonistas e inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina frente a placebo\***

	IECA frente a placebo		Calcioantagonistas frente a placebo	
	RR	IC 95%	RR	IC 95%
AIT (Ictus)	0,70	0,57-0,85	0,61	0,44-0,85
Enfermedad coronaria	0,80	0,72-0,89	0,79	0,59-1,06 <sup>†</sup>
Insuficiencia cardíaca	0,84	0,68-1,04 <sup>†</sup>	0,72	0,48-1,07 <sup>†</sup>
Eventos CV mayores	0,79	0,73-0,86	0,72	0,59-0,87
Muerte cardiovascular	0,74	0,64-0,85	0,72	0,52-0,98
Mortalidad total	0,84	0,76-0,94	0,87	0,70-1,09 <sup>†</sup>

\* Adaptado de *Blood Pressure Lowering Treatment Trialists Collaborators*<sup>26</sup> (Estudios HOPE, PART2, QUIET, SCAT, PREVENT y Syst-Eur). IECA: inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina; RR: riesgo relativo; IC: intervalo de confianza; AIT: accidente isquémico transitorio; CV: cardiovasculares; <sup>†</sup>, no significativo.

cifras de PA entre ambos grupos al inicio del mismo (la PAD del grupo del captopril era 2 mmHg más elevada que la del grupo diurético o bloqueante beta) y la existencia de una mayor prevalencia de diabetes mellitus en el grupo del captopril. El estudio CAPPP demostró que el tratamiento con captopril reduce un 30% la probabilidad de desarrollar diabetes entre los pacientes tratados con este IECA, frente a los tratados con diuréticos y/o bloqueantes beta. En un análisis *post hoc* del subgrupo de diabéticos (n = 572) se evidenció que el tratamiento con el IECA obtenía, en comparación con el tratamiento clásico, una reducción claramente superior de los eventos cardiovasculares y en la tasa de IAM fatal y no fatal.

El Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration<sup>26</sup> incluyó también tres ensayos clínicos, el CAPPP<sup>32</sup>, STOP-2<sup>33</sup> y UKPDS<sup>34</sup>, comparándose un régimen de inhibición de la enzima de conversión de la angiotensina con pautas basadas en diuréticos y bloqueantes beta en 16000 pacientes, no objetivándose diferencias de ningún tipo entre los grupos aleatorizados en relación a los riesgos estudiados (tabla 5).

### Estudios con calcioantagonistas

El *Swedish Trial in Old Patients with Hipertensión-2* (STOP 2)<sup>33</sup> fue un estudio doble ciego y aleatorizado que tenía como objetivo comparar la eficacia del tratamiento convencional con tiazidas (amiloride-hidroclorotiazida) o bloqueantes beta (metoprolol o atenolol) con la de fármacos más modernos (calcioantagonistas o IECA). Fueron inclui-

Nuevos ensayos clínicos con pautas farmacológicas diferentes y fármacos más modernos, los cuales nos proporcionan información que avala la seguridad y capacidad de reducir la morbilidad y mortalidad cardiovascular.

dos 6.614 pacientes ancianos de 70 a 84 años de edad en una triple cohorte que fue seguida durante 4,5 años. Los resultados no mostraron diferencias entre fármacos modernos y antiguos (entre IECA y tratamiento convencional, y entre calcioantagonistas y tratamiento clásico), pero al comparar los IECA con los calcioantagonistas se observó una superioridad de los IECA en la prevención del IAM y del fallo cardíaco. En el análisis de los 719 diabéticos que había desde el comienzo en el estudio se observó que el descenso de la PA y la reducción de eventos cardiovasculares fue similar con los 4 tipos de fármacos (diuréticos, bloqueantes beta, IECA y calcioantagonistas). Sin embargo, cuando se compararon los fármacos más modernos entre sí, se observó que la tasa de IAM fue menor con el IECA, y la tasa de ictus y muertes cardiovasculares fue inferior en el grupo tratado con calcioantagonistas.

El *Nordic Diltiazem Study* (NORDIL)<sup>35</sup> fue un estudio prospectivo randomizado y abierto en el que se comparó el diltiazem, calcioantagonista no dihidropiridínico, a dosis de 180-360 mg/día, con diurético o bloqueante beta en

**Tabla 5. Riesgo relativo de eventos cardiovasculares y mortalidad. Calcioantagonistas e inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina frente a diuréticos y bloqueantes\* beta**

	Calcioantagonistas frente a DIU / BB		IECA frente a DIU / BB	
	RR	IC 95%	RR	IC 95%
AIT (Ictus)	0,87	0,77-0,98	1,05	0,92-1,19 <sup>†</sup>
Enfermedad coronaria	1,12	1,00-1,26 <sup>†</sup>	1,00	0,88-1,14 <sup>†</sup>
Insuficiencia cardíaca	1,12	0,95-1,33 <sup>†</sup>	0,92	0,77-1,09 <sup>†</sup>
Eventos CV mayores	1,02	0,95-1,10 <sup>†</sup>	1,00	0,93-1,08 <sup>†</sup>
Muerte cardiovascular	1,05	0,92-1,20 <sup>†</sup>	1,00	0,87-1,15 <sup>†</sup>
Mortalidad total	1,01	0,92-1,11 <sup>†</sup>	1,03	0,93-1,14 <sup>†</sup>

\* Adaptado *Blood Pressure Lowering treatment Trialists' Collaboration*<sup>26</sup>. Estudios INSIGHT, NICS-EH, STOP-2, NORDIL, VHAS, UKPDS-HDS y CAPPP. DIU / BB: diuréticos/bloqueantes beta; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina; RR: riesgo relativo; IC: intervalo de confianza; AIT: accidente isquémico transitorio; CV: cardiovasculares; <sup>†</sup>: no significativo.

Los resultados de este estudio y los de otros más recientes plantean la hipótesis de que el beneficio de algunos fármacos antihipertensivos en la reducción de la morbilidad cardiovascular pueda deberse a efectos independientes de la reducción de la PA.

10.881 individuos de edades comprendidas entre los 50 y 74 años. El seguimiento duró 4,5 años y al final del mismo la reducción de la PA fue menor en el grupo de diltiazem y la tasa de eventos cardiovasculares (objetivo primario) fue similar en ambos grupos. En los análisis secundarios el diltiazem se mostró más efectivo en la prevención del AVC y el tratamiento convencional en la prevención de la enfermedad coronaria. La población diabética incluida en este estudio fue de 727 pacientes (376 recibieron tratamiento clásico y 351 tratamiento con diltiazem), y en ella no se encontraron diferencias significativas en la aparición de eventos cardiovasculares.

El *International Nifedipine GITS study* (INSIGHT)<sup>36</sup> fue un estudio aleatorizado, prospectivo, doble ciego y comparativo entre nifedipino oros (30-60 mg/día) y la asociación de hidroclorotiazida y amiloride, que se llevó a cabo en 6321 pacientes hipertensos con edades comprendidas entre 55 y 80 años y al menos otro FRCV añadido. Para la inclusión de los pacientes la PA debía ser igual o superior a 150/95 mmHg, o la PAS igual o superior a 160 mm Hg, independientemente del valor de la PAD. La disminución de PA fue parecida en ambos grupos y tanto nifedipino oros como la asociación de hidroclorotiazida y amiloride fueron igualmente efectivos en la prevención de las complicaciones cardiovasculares o cerebrovasculares. Entre las observaciones adicionales cabe mencionar que, a lo largo del estudio, en el grupo de pacientes que recibieron diurético la incidencia de deterioro de la función renal fue superior (4,6% frente a 1,8%) y también la incidencia de diabetes (4,3% frente a 3%). Otro hallazgo interesante observado en el grupo que recibía nifedipino oros fue la menor progresión del grosor de la íntima-media en la carótida, conocido predictor de riesgo. Los resultados de este subestudio<sup>37</sup> pueden tener connotaciones importantes en un futuro inmediato, dada la estrecha relación existente entre el remodelado vascular y la disfunción endotelial como factores coadyuvantes a la progresión de la HTA. Por último, la población de diabéticos incluida en el INSIGHT fue de 1130 pacientes, observándose en ellos una tasa similar de eventos cardiovasculares en los dos grupos de tratamiento.

El *Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration*<sup>26</sup> incluyó igualmente 5 ensayos clínicos, el STOP-2<sup>33</sup>, NORDIL<sup>35</sup>, INSIGHT<sup>36</sup>, NICS-EH<sup>38</sup> y VHAS<sup>39</sup>, que compararon en 23.000 pacientes un régimen de calcioantagonistas con pautas basadas en diuréticos o bloqueantes beta. En los individuos a los que se asignó tratamiento con calcioantagonistas se observó una reducción significativa del 13% en el riesgo de AVC en comparación con los tra-

tados con diuréticos o betabloqueantes, pero no se hallaron diferencias significativas entre los grupos aleatorizados en relación a eventos cardiovasculares graves, mortalidad cardiovascular o mortalidad total (tabla 5). Este mismo metaanálisis<sup>26</sup> incluyó dos ensayos clínicos, el STOP-2<sup>33</sup> y el ABCD<sup>40</sup>, que compararon directamente pautas basadas en un IECA y un calcioantagonista en 4.800 pacientes. Aunque no se encontraron diferencias significativas entre el tratamiento con calcioantagonistas o IECA para el riesgo de ictus cerebral, eventos cardiovasculares graves, mortalidad cardiovascular o mortalidad total, sus resultados sugieren una reducción del riesgo de insuficiencia cardíaca y enfermedad coronaria en el grupo tratado con IECA (tabla 6).

### Estudios con antagonistas de los receptores de la angiotensina II

El *Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study* (LIFE)<sup>41</sup>, publicado recientemente, es un estudio prospectivo randomizado y doble ciego fundamentado en la comunidad, que comparó un tratamiento antihipertensivo basado en losartán (50-100 mg/día) frente a atenolol (50-100 mg/día) en 9.193 pacientes hipertensos con una edad comprendida entre los 55 y los 80 años, con hipertrofia ventricular izquierda (HVI) diagnosticada por electrocardiograma. Al final de los 4,8 años de seguimiento, en el grupo tratado con losartán se produjo un beneficio superior en el criterio combinado de morbilidad cardiovascular y muerte que en el grupo tratado con atenolol. La reducción de la PA fue similar con ambos fármacos, evidenciando una mejor tolerabilidad y menor tasa de abandonos por efectos adversos en los pacientes tratados con el ARA II. Además se observó que en el grupo tratado con losartán la incidencia de diabetes mellitus de inicio reciente fue un 25% menor, con una diferencia entre ambos grupos muy significativa ( $p < 0,001$ ). La regresión de la HVI respecto a las condiciones basales, fue de un 10,2% con losartán y del 4,4% con atenolol, con diferencias igualmente muy significativas ( $p < 0,0001$ ). En los 1.195 pacientes diabéticos del estudio (13% del total), la reducción del riesgo de morbilidad y mortalidad cardiovasculares combinadas (criterio combinado compuesto por muerte car-

**Tabla 6. Riesgo relativo de eventos cardiovasculares y mortalidad. Inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina frente a calcioantagonistas\***

	IECA frente a calcioantagonistas	
	RR	IC 95%
AIT (ictus)	0,02	0,85-1,21†
Enfermedad coronaria	0,81	0,68-0,97
Insuficiencia cardíaca	0,82	0,67-1,00†
Eventos CV mayores	0,92	0,83-1,01†
Muerte cardiovascular	1,04	0,87-1,24†
Mortalidad total	1,03	0,91-1,18†

\*Adaptado de: *Blood Pressure Lowering treatment Trialists' Collaboration*<sup>26</sup>. Estudios ABCD y STOP-2). IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina; RR: riesgo relativo; IC: intervalo de confianza; AIT: accidente isquémico transitorio; CV: cardiovasculares; †: no significativo.

diovascular, IAM y AVC) fue también superior para losartán, disminuyendo el riesgo un 24% respecto a atenolol ( $p = 0,031$ ). Los resultados de este estudio y los de otros más recientes plantean la hipótesis de que el beneficio de algunos fármacos antihipertensivos en la reducción de la morbimortalidad cardiovascular pueda deberse a efectos independientes de la reducción de la PA.

### Otros estudios

El *Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial* (ALLHAT)<sup>42</sup> es un estudio que actualmente continúa en marcha e incluye 40.000 pacientes hipertensos mayores de 55 años (14.000 diabéticos), en el que se comparan tres fármacos de nueva generación: lisinopril, amlodipino y doxazosina, con el tratamiento convencional basado en el diurético clortalidona. En el año 2000 se publicó un análisis parcial del estudio<sup>43</sup> en el que se comunicaba la interrupción del mismo en la rama de la doxazosina, al relacionar a este bloqueante alfa con un incremento del riesgo de desarrollar insuficiencia cardíaca cuando se comparaba con la clortalidona (RR 2; IC 95%, 1,76-2,34). Una de las causas a las que se atribuye este hallazgo es el menor descenso de la PAS conseguido en el grupo tratado con doxazosina.

El *Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial*<sup>44</sup> marcó un hito en la historia reciente del tratamiento de la HTA por varios motivos. El más importante de ellos es haber sido el primer estudio que intentó averiguar hasta dónde se puede bajar la PA para obtener el máximo beneficio en la reducción de riesgo en una población de casi 19.000 pacientes. Fue un estudio multicéntrico, prospectivo y aleatorizado, que tuvo como objetivo principal analizar la relación existente entre tres valores de PAD (inferior a 90, 85 u 80 mmHg) y la morbilidad y mortalidad cardiovasculares. Los pacientes fueron randomizados a los tres grupos objetivo de control de la PAD, utilizando como fármaco inicial el calcioantagonista felodipino (5-10 mg/día), y en segundo escalón, en caso de no lograr el objetivo tensional, se añadía un IECA, bloqueante beta o hidroclorotiazida. Al analizar los resultados no se hallaron diferencias significativas en la morbimortalidad cardiovascular entre los tres grupos, lo que se atribuyó a que no se produjo el descenso de PAD prefijado. Al estudiar las variables secundarias se observó que comparando la estrategia de control más intensa (PAD inferior a 80 mmHg) con la menos intensa (PAD inferior a 90 mmHg) existía una pequeña reducción de los IAM. Cabe destacar en este estudio que el 92% de los pacientes alcanzaron una PAD inferior a 90 mmHg, aunque para ello se precisó el uso de combinaciones de fármacos en un 59% de los casos.

El análisis de los resultados del estudio HOT en la población diabética ( $n = 1.501$ ) aportó datos muy relevantes. La estrategia de control más intensa (PAD inferior a 80 mmHg) frente a la menos intensa (PAD inferior a 90 mmHg) consiguió una reducción significativa (51%) de los eventos cardiovasculares totales, así como una reducción del riesgo del 30% para el AVC y las muertes cardiovasculares. El menor riesgo de mortalidad cardiovascular

Puede decirse que en general, cuando se comparan con diuréticos y bloqueantes beta, los IECA superan a los calcioantagonistas en la protección coronaria y éstos son más efectivos que aquéllos en la protección cerebrovascular.

se observó con los valores de PAD inferiores a 86,5 mmHg y de PAS inferiores a 138,8 mmHg, y el menor riesgo de AVC para la PAD inferior a 80 mmHg y la PAS inferior a 142,2 mmHg.

El *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS)<sup>34</sup> fue un estudio multicéntrico y randomizado que comparó la eficacia de un control estricto de la PA (inferior a 150/85 mmHg) con una estrategia de control menos estricta (inferior a 180/105 mmHg) en 1.148 pacientes diabéticos recientemente diagnosticados de HTA que no presentaban complicaciones cardiovasculares previas. Se incluyeron 758 pacientes en el grupo de control estricto, de los cuales 400 recibieron captopril y 358 atenolol, y 390 en el grupo menos estricto, que recibieron captopril desde el inicio. En caso de no alcanzar los objetivos de PA deseados se podía añadir furosemida, nifedipino retard, metildopa o prazosin. Al final de los 8,4 años que duró el período de seguimiento, la PA alcanzada en el grupo de control estricto fue de 144/82 mmHg y de 154/87 mmHg en el grupo de control menos estricto. La conclusión más importante de este estudio fue que el control estricto de la PA se asoció con una reducción significativa de la mortalidad total y de las complicaciones macro y microvasculares de la diabetes, y que el control estricto de la PA se mostró más eficaz para prevenir las complicaciones micro y macroangiopáticas que el control de la glucemia. Por último, debe decirse que no se hallaron diferencias significativas entre captopril y atenolol en la valoración de la variable principal, aunque sí sobre la incidencia de efectos adversos, que fue superior en el grupo tratado con atenolol.

### Estudios realizados en prevención secundaria

Diferentes estudios de intervención han demostrado en prevención secundaria la eficacia de diversos fármacos en la reducción de la morbimortalidad cardiovascular. Así en los pacientes con antecedente de CI lo ha conseguido la aspirina<sup>45</sup>, los bloqueantes beta<sup>46</sup> y las estatinas<sup>47, 48</sup>.

También diferentes IECA han demostrado reducir la morbimortalidad cardiovascular asociada a la insuficiencia cardíaca<sup>49</sup> y más recientemente se ha visto que el ramipril (estudio HOPE)<sup>28</sup> reduce las tasas de mortalidad, de infarto de miocardio, de AVC, de revascularización coronaria, las complicaciones relacionadas con la diabetes y la aparición de nuevos casos de diabetes en un amplio espectro de pacientes de alto riesgo. El estudio HOPE (*Heart Outcomes Prevention Evaluation Study*), que no fue diseñado para reducir la PA, es un ensayo clínico doble ciego realizado en pacientes mayores de 54 años con elevado riesgo cardiovascular (46,8% hipertensos), que analizó durante 4,5



Despejada la incógnita de la efectividad, seguridad y tolerabilidad de los subgrupos terapéuticos de antihipertensivos disponibles, la decisión de tratar con uno u otro fármaco debe ser individualizada, teniéndose en consideración los FRCV asociados, la presencia de repercusión orgánica y las condiciones sociosanitarias del paciente.

años la eficacia de 10 mg de ramipril frente a placebo en 9.297 pacientes de ambos sexos. Al final del período de seguimiento los pacientes que recibieron ramipril tuvieron un 14% de eventos primarios combinados frente a un 17,8% en el grupo placebo ( $p < 0,001$ ) y la incidencia de diabetes de inicio reciente también fue menor (34%) en el grupo del IECA. Las diferencias de PA entre ambos grupos al final del estudio fueron de 3 mmHg en la PAS y de 1 mmHg en la PAD a favor de ramipril, reducciones tensionales que, a juicio de los investigadores, no justifican los beneficios reportados en la morbilidad cardiovascular, atribuyendo éstos a otros hipotéticos efectos beneficiosos del IECA. Igualmente, el ramipril consiguió frente a placebo en la población diabética incluida en el estudio ( $n = 3577$ ) un beneficio importante añadido, logrando una reducción de la morbimortalidad del 25% y una disminución del riesgo de desarrollar nefropatía franca e insuficiencia renal del 24% (estudio MICRO-HOPE)<sup>50</sup>.

Para finalizar debe comentarse otro estudio que recientemente se ha llevado a cabo en prevención secundaria, el PROGRESS<sup>51</sup>, en el que se incluyeron 6.105 pacientes con una edad media de 64 años y antecedentes de enfermedad cerebrovascular, de los que el 48% eran hipertensos. Los pacientes fueron aleatorizados en dos ramas, una recibió perindopril (4 mg/día) con o sin indapamida (2,5 mg/día) y otra placebo. En la valoración de los resultados se observó que la asociación de perindopril e indapamida producía una disminución del riesgo relativo de recurrencia de AVC del 28% frente a placebo, siendo la reducción del riesgo relativo de episodios vasculares graves del 26%. De-

be destacarse en este estudio que al final del mismo un 58% de los pacientes había recibido tratamiento con el diurético y que los beneficios se produjeron tanto en la población hipertensa como en la normotensa, lo que invita a pensar en las propiedades de ciertos fármacos para prevenir eventos cardiovasculares, aspectos ya constatados en otros estudios mencionados anteriormente (HOPE, LIFE, etc.). Entre los subestudios del PROGRESS debe resaltarse el que analiza el impacto del tratamiento activo sobre la incidencia de demencia (reducción del riesgo del 35%) y de la aparición de discapacidad para las actividades de la vida diaria utilizando la escala de Barthel (reducción del riesgo del 25%).

## INVESTIGACIÓN FUTURA

A pesar de las evidencias aportadas por los estudios analizados en esta revisión todavía quedan por resolver muchas dudas sobre el tratamiento antihipertensivo. Actualmente se encuentran en marcha numerosos ensayos clínicos que esperan dar respuesta a las mismas. En la tabla 7 se reseñan los más significativos con sus objetivos y los grupos farmacológicos utilizados.

Como resumen de todo lo expuesto y sobre la base del *Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration*<sup>26</sup>, reciente metaanálisis realizado como consecuencia de la polémica que surgió en el año 1995 con la utilización de los calcioantagonistas en la HTA, se demuestra la similar protección de los 4 subgrupos terapéuticos de antihipertensivos analizados en esta revisión (diuréticos, bloqueantes beta, calcioantagonistas e IECA) y su superioridad frente a placebo. De igual forma, tras examinar estos resultados, puede decirse que en general, cuando se comparan con diuréticos y bloqueantes beta, los IECA superan a los calcioantagonistas en la protección coronaria y éstos son más efectivos que aquéllos en la protección cerebrovascular.

Consideración a parte merece la publicación del estudio LIFE<sup>41</sup>, dado que es el primero en el que un fármaco concreto (losartán) supera a otro en la disminución del criterio de valoración principal combinado de morbilidad y

**Tabla 7. Estudios que actualmente se encuentran en fase de investigación. Subgrupo terapéutico utilizado y objetivos\***

Estudio	Subgrupo terapéutico	Objetivos
SCOPE <sup>54</sup>	ARA II	Beneficios del tratamiento en el anciano > 80 años
HYVET <sup>55</sup>	IECA + diurético	Beneficios del tratamiento en el anciano > 80 años
SHELL <sup>56</sup>	Diurético frente a calcioantagonista	Beneficios del tratamiento en el anciano
ANBP2 <sup>57</sup>	Diurético frente a calcioantagonista	Beneficios del tratamiento en el anciano
EUROPA <sup>58</sup>	IECA	Beneficio del tratamiento en pacientes con cardiopatía isquémica
PEACE <sup>59</sup>	IECA	Beneficio del tratamiento en pacientes con cardiopatía isquémica
ACTION <sup>60</sup>	Calcioantagonista	Beneficio del tratamiento en pacientes con cardiopatía isquémica
ALLHAT <sup>42</sup>	Diuréticos frente a los IECA/calcioantagonistas	Beneficio del tratamiento en pacientes de alto riesgo
VALUE <sup>61</sup>	ARA II frente al calcioantagonista	Beneficio del tratamiento en pacientes de alto riesgo
INVEST <sup>62</sup>	Bloqueante beta frente a calcioantagonista	Beneficio del tratamiento en pacientes de alto riesgo
AASK <sup>63</sup>	IECA frente a bloqueante beta	Beneficio del tratamiento en pacientes con nefropatía incipiente
OPERA <sup>64</sup>	Omapatrilato	Beneficio del tratamiento en pacientes con HTA sistólica en estadio I.
ASCOT <sup>65</sup>	IECA + calcioantagonista frente a diurético + bloqueadores beta	Beneficios del tratamiento en el anciano

\*ARA II: antagonista de los receptores de la angiotensina II; IECA: inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina; HTA: hipertensión arterial.

mortalidad cardiovascular en pacientes hipertensos.

En cualquier caso, despejada la incógnita de la efectividad, seguridad y tolerabilidad de los subgrupos terapéuticos de antihipertensivos disponibles, la decisión de tratar con uno u otro fármaco debe ser individualizada, teniendo en consideración los FRCV asociados, la presencia de repercusión orgánica y las condiciones sociosanitarias del paciente. Es importante, además, optar por un enfoque terapéutico que aborde todos los mecanismos fisiopatológicos inmersos en la enfermedad vascular hipertensiva (tabla 1), y considerar la tolerabilidad como un factor trascendental para conseguir reducir la morbilidad asociada a la HTA.

A nuestro criterio un fármaco antihipertensivo ideal debería reunir las condiciones reflejadas en la figura 2. Una buena tolerabilidad clínica y bioquímica va a permitir que no se interfiera con la calidad de vida del paciente, optimizando el cumplimiento terapéutico, con lo cual va a mejorar, sin duda, el grado de control y la morbilidad cardiovascular.

Es evidente que con el paso del tiempo estas características pueden condicionar la persistencia del tratamiento antihipertensivo, cuestión que empieza a mostrarse en la actualidad como tremendamente impactante. De hecho, varios estudios han demostrado que la continuidad del tratamiento difiere según las familias de antihipertensivos

Es importante, además, optar por un enfoque terapéutico que aborde todos los mecanismos fisiopatológicos inmersos en la enfermedad vascular hipertensiva, y considerar la tolerabilidad como un factor trascendental para conseguir reducir la morbilidad asociada a la HTA.

utilizadas. En el estudio de Bloom et al<sup>52</sup> se constató que la mayor tasa de persistencia al año de tratamiento se consigue con los ARA II, seguida de los IECA, y la peor se logra con los diuréticos, seguida de los bloqueantes beta (fig. 3). En el estudio LIFE<sup>41</sup> el abandono por todos los acontecimientos adversos, generales y relacionados con el fármaco, fue muy superior en el grupo de pacientes tratados con el bloqueante beta que en el del ARAII ( $p < 0,0001$ ).

Para finalizar, parece obvio que los últimos estudios de morbilidad, los cuales han aportado aspectos relevantes para reducir la morbilidad cardiovascular, plantean la necesidad de modificar las futuras guías aplicables al abordaje y manejo de la HTA en la práctica clínica diaria. En este sentido, la reciente "Guía sobre el diagnóstico y el tratamiento de la hipertensión arterial en España 2002", de la Asociación Sociedad Española de Hipertensión-Liga Española para la Lucha contra la Hipertensión Arterial (SEH-LELHA)<sup>53</sup>, incluye importantes novedades en el tratamiento de la HTA que están fundamentados en los últimos hallazgos clínicos (tabla 8). Igualmente es de prever que el inminente séptimo Informe del *Joint National Committee* considere también estos mismos aspectos.

## CONCLUSIONES

En definitiva, sobre la base de múltiples estudios y de varios metaanálisis recientemente publicados se ha analizado en esta revisión la importancia de la PA elevada como FRCV y los efectos beneficiosos conseguidos con su tratamiento, incluidos los obtenidos en los pacientes ancianos. Estos beneficios parecen ser el resultado de la reducción de la PA, aunque las evidencias aportadas por grandes estudios de morbilidad recientes (HOPE<sup>28</sup>, LIFE<sup>41</sup>, PROGRESS<sup>51</sup>) hacen presagiar la existencia de otras consecuencias beneficiosas añadidas al efecto hipotensor de

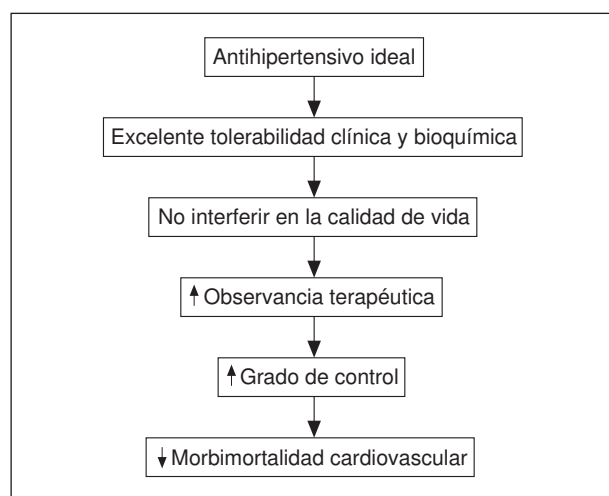
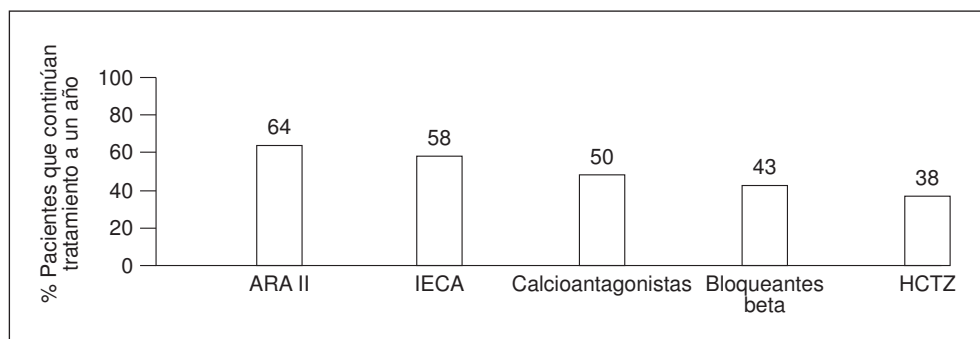


Figura 2. Características del antihipertensivo ideal.

Figura 3. Tasas de persistencia en el cumplimiento terapéutico por clase de antihipertensivo. Fuente: Adaptada de Bloom BS<sup>52</sup>. ARA II: antagonistas de los receptores de la angiotensina II; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina; HCTZ: hidroclorotiazida.



**Tabla 8. Recomendaciones para la elección del tratamiento farmacológico antihipertensivo (SEH-LELHA 2002)\***

Clase de fármaco	Indicaciones evidentes	Indicaciones posibles	Contraindicaciones evidentes	Contraindicaciones posibles
Diuréticos	Insuficiencia cardíaca Edad avanzada HTA sistólica aislada	Diabetes Osteoporosis	Gota	Dislipidemia Varones sexualmente activos Insuficiencia renal
Bloqueantes beta	Cardiopatía isquémica Insuficiencia cardíaca Taquiarritmias Temblor esencial	Migraña Hipertiroidismo Fibrilación auricular	Asma y EPOC Bloqueo AV grados 2-3 Depresión	Dislipidemia Arteriopatía periférica Deportistas
IECA	Insuficiencia cardíaca Postinfarto miocardio Nefropatía en diabetes 1 Nefropatía incipiente en diabetes 1 y 2 Prevención 2ª de ictus (con tiazidas)	Prevención secundaria de enfermedades cardiovasculares Proteinuria Insuficiencia renal no diabética	Embarazo Hiperpotasemia Estenosis arterial renal bilateral	
Calcioantagonistas	Cardiopatía isquémica Pacientes ancianos HTA sistólica aislada	Arteriopatía periférica HTA por ciclosporina	Bloqueo AV grado 2-3	Insuficiencia cardíaca
Bloqueantes alfa de próstata	Hiperplasia benigna	Dislipidemia		Hipotensión ortostática
Antagonistas de la angiotensina II	Nefropatía 2ª a diabetes 2 Hipertrofia del ventrículo izquierdo Intolerancia a IECA	Insuficiencia cardíaca Insuficiencia renal Proteinuria	Embarazo Estenosis bilateral arterial renal Hiperpotasemia	Edema angioneurótico por IECA

\*Adaptado de Guía sobre el diagnóstico y el tratamiento de la hipertensión arterial en España 2002<sup>53</sup>. HTA: hipertensión arterial; IECA, inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; AV: aurículo-ventricular.

En el momento presente, sin olvidar las valiosas aportaciones que han realizado los diuréticos y bloqueantes beta en el tratamiento de la HTA, puede decirse que los resultados de estudios prospectivos de intervención farmacológica con IECA, calcioantagonistas y ARA II legitiman el uso de estos fármacos como antihipertensivos de primera elección con tanta o más preferencia que los diuréticos y bloqueantes beta, previa valoración, como con el uso de cualquier otro fármaco, de sus contraindicaciones formales.

estos fármacos.

En el momento presente, sin olvidar las valiosas aportaciones que han realizado los diuréticos y bloqueantes beta en el tratamiento de la HTA, puede decirse que los resultados de estudios prospectivos de intervención farmacológica con IECA, calcioantagonistas y ARA II legitiman el uso de estos fármacos como antihipertensivos de primera elección con tanta o más preferencia que los diuréticos y bloqueantes beta, previa valoración, como con el uso de cualquier otro fármaco, de sus contraindicaciones formales.

Para concluir se espera que el metaanálisis prospectivo de ensayos de morbilidad en hipertensión de la OMS/SH, que incluye una población de aproximadamente 200.000 pacientes, aporte datos todavía más definitivos sobre las diferencias existentes entre el empleo de los IECA, calcioantagonistas y ARA II, y los tratamientos con-

vencionales en patologías concretas.

## BIBLIOGRAFÍA

1. World Health Organization, International Society of Hypertension. 1999 WHO-ISH Guidelines for the management of hypertension. J Hypertens 1999;17:151-83.
2. Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. The sixth report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. Arch Intern Med 1997;157:2413-46.
3. Banegas JR, Rodríguez-Artalejo F, de la Cruz JJ, de Andrés B, Rey J. Mortalidad relacionada con la hipertensión y la presión arterial en España. Med Clin (Barc) 1999;112:489-94.
4. Stokes J, Kannel WB, Wolf PA, D'Agostino RB, Cupples LA. Blood pressure as a major risk factor for cardiovascular disease: the Framingham Study. 30 years of follow-up. Hypertension 1989; 13 (Suppl 1):1-13-18.
5. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. Multiple Risk Intervention Trial (MRFIT). JAMA 1982;248:1465-72.
6. Stamler J, Stamler R, Neatin JD. Blood pressure, systolic and diastolic, and cardiovascular risk. Arch Intern Med 1993;153:598-615.
7. Veterans Administration Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents. Effects of treatment on morbidity in hypertension. Results in patients with diastolic blood pressures averaging 115 through 129 mmHg. JAMA 1967; 202:1028-34.
8. Veterans Administration Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents. Effects of treatment on morbidity in hypertension. II. Results in patients with diastolic blood pressure averaging 90 through 114 mmHg. JAMA 1970;213:1143-52.
9. Hypertension Detection and Follow-up Program Cooperative Group. Five year finding of the Hypertension Detection and Follow-up Program I: Reduction in mortality of persons with high blood pressure, including mild hypertension. JAMA 1979;242: 2562-71.
10. Report by the Management Committee. The Australian therapeutic trial in mild hypertension. Lancet 1980;1:1261-7.
11. Helgeland A. Treatment of mild hypertension: a five year controlled

- drug trial. The Oslo Study. *Am J Med* 1980;69:725-32.
12. Medical Research Council Working Party. MRC trial of treatment of mild hypertension. Principal results. *BMJ* 1985;291:97-104.
13. McMahon S, Peto R, Cutler J, Collins R, Sorlie P, Neaton J, et al. Blood pressure, stroke and coronary heart disease. Part 1. Prolonged difference in blood pressure prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. *Lancet* 1990;335:765-74.
14. Collins R, Peto R, MacMahon S, Herbert P, Fiebach N, Eberlein KA, et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 2, short-term reductions in blood pressure: overview of randomised drug trials in their epidemiological context. *Lancet* 1990;335:827-38.
15. Collins R, McMahon S. Blood pressure, antihypertensive drug treatment and the risks of stroke and coronary heart disease. *Bri Med Bull* 1994;50:272-98.
16. Amery A, Brixko P, Clement D, de Schaepdryver A, Fagard R, Forste J, et al. Mortality and Morbidity results from the European Working Party on High Blood Pressure in the Elderly Trial. *Lancet* 1985;1:1349-54.
17. 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 (SHEP). *JAMA* 1991;265:3255-64.
18. Dahlöf B, Lindholm LH, Hansson L, Schersten B, Ekblom T, Wester PO. Morbidity and mortality in the Old Patients with Hypertension (STOP-Hypertension). *Lancet* 1991;338:1281-5.
19. MRC Working Party. Medical Research Council trial of treatment of hypertension in older adults: principal results. *BMJ* 1992;304:405-12.
20. Gong L, Zhang W, Zhu Y, Zhu J, 11 collaborating centers in the Shanghai area, Kong D, Page V, Ghadirian P, Leloir J, Hamet P. Shanghai trial of nifedipine in the elderly (STONE). *J Hypertens* 1996;14:1237-45.
21. Liu L, Wang JG, Gong L, Liu G, Staessen JA, for the Systolic Hypertension in China (Syst-China) Collaborative Group. Comparison of active treatment and placebo for older Chinese patients with isolated systolic hypertension. *J Hypertens* 1998;16:1823-9.
22. Staessen JA, Fagard R, Thijs L, Celis H, Arabidze GC, Birkenhager WH, et al. For the Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. *Lancet* 1997;350:757-64.
23. Tuomilehto J, Rastenyte D, Birkenhager WH, et al. Effects of calcium-channel blockade in older patients with diabetes and systolic hypertension. *N Engl J Med* 1999;340:677-84.
24. Forette F, Seux ML, Staessen JA, Thijs L, Birkenhager WH, Babarschke MR, et al. Prevention of dementia in randomised double blind placebo controlled Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) trial. *Lancet* 1998;352:1347-451.
25. Savage PJ, Pressel SL, Curb JD, Schron EB, Applegate WB, Black HR, et al. Influence of long-term low dose diuretic based antihypertensive therapy on glucose, lipid, uric acid and potassium in older men and women with isolated systolic hypertension: The Systolic Hypertension in the Elderly Program. SHEP Cooperative Research Group. *Arch Intern Med* 1998;158:741-51.
26. Blood Pressure Lowering treatment Trialists' Collaboration. Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists and other blood-pressure-lowering drugs: results of prospective designed overviews of randomised trials. *Lancet* 2000; 356: 1955-64.
27. Pitt B, Byington RP, Furberg CD, Hunninghake DB, Mancini BJ, Miller ME, et al for the PREVENT Investigators. Effect of Amlodipine on the Progression of Atherosclerosis and the Occurrence of Clinical Events. *Circulation* 2000;102(13):1503-10.
28. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients: the Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 2000;342:145-53.
29. MacMahon S, Sharpe N, Gamble G, Clague A, Ni Mhurchu C, Clark T, et al. PART-2 Collaborative Research Group. Randomized, placebo-controlled trial of the angiotensin-converting enzyme inhibitor, ramipril, in patients with coronary or other occlusive arterial disease. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:438-43.
30. Cashin-Hemphill L, Holmvanga G, Chan R, Pitt B, Dinsmore R, Lees R, for the QUIET Investigators. Angiotensin converting enzyme inhibition as antiatherosclerotic therapy: no answer yet. *Am J Cardiol* 1999;83:43-7.
31. Teo K, Burton J, Buller C, Plante S, Catellier D, Tymchak W, et al for the SCAT Investigators. Long-Term Effects of Cholesterol Lowering and Angiotensin-Converting Enzyme Inhibition on Coronary Atherosclerosis. The Simvastatin/Enalapril Coronary Atherosclerosis Trial (SCAT). *Circulation* 2000;102:1748-54.
32. Hansson L, Lindholm LH, Niskanen L, Lanke J, Hedner T, Niklasson A, et al. Effect of angiotensin converting enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the captopril prevention project (CAPPP) randomized trial. *Lancet* 1999; 353: 611-6.
33. Hansson L, Lindholm L, Ekblom T, Dahlöf B, Lanke J, Schersten B, et al. Randomised trial of old and new antihypertensives drugs in elderly patients: cardiovascular mortality and morbidity the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2 study. *Lancet* 1999;345:1751-6.
34. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ* 1998;317:703-13.
35. Hansson L, Hedner T, Lund-hohansen P, Kjeldsen SE, Lindholm LH, Syvstensen JO, et al. for the NORDIL Study Group. Randomised trial of effects of calcium antagonists compared with diuretics as B-blockers on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Nordic Diltiazem (NORDIL) study. *Lancet* 2000;356:359-65.
36. Brown MJ, Palmer CR, Castaigne A, de Leeuw PW, Mancia G, Rosenthal T, et al. Morbidity and mortality in patients randomised to double-blind treatment with a long-acting calcium-channel blocker or diuretic in the International Nifedipine GITS study: Intervention as a Goal in Hypertension Treatment (INSIGHT). *Lancet* 2000; 356: 366-72.
37. Simon A, Gariépy J, Moyse D, Levenson J. Differential Effects of Nifedipine and Co-Amilofide on the Progression of Early Carotid Wall Changes. *Circulation* 2001;103:2949-54.
38. National Intervention Cooperative Study in Elderly Hypertensives Study Group. Randomised double-blind comparison of a calcium antagonist and a diuretic in elderly hypertensive. *Hypertension* 1999;34:1129-33.
39. Zanchetti A, Agabiti-Rosei E, Dal Palu C, Leonetti G, Magnani B, Pessina A. The Verapamil in Hypertension and Atherosclerosis Study (VHAS): results of long-term randomised treatment with either verapamil or chlorthalidone on intima-media thickness. *J Hypertens* 2000;16:1667-76.
40. Estacio R, Jeffers B, Hiatt W, Biggerstaff S, Gifford N, Schrier R. The effect of nisoldipine as compared with enalapril on cardiovascular outcomes in patients with non-insulin-dependent diabetes and hypertension. *N Engl J Med* 1998;338:645-52.
41. Dahlöf 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;359:995-1003.
42. Davis BR, Cutler JA, Gordon DJ, Furberg CD, Wright JT, Cushman WC, et al. Rationale and design for the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *Am J Hypertens* 1996;9:342-50.
43. Major cardiovascular events in hypertensive patients randomized to doxazosin vs chlorthalidone: the antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT). ALLHAT Collaborative Research Group. *JAMA* 2000;283(15):1967-75.
44. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlöf B, Elmfeldt D, Menard J, 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;351:1755-62.
45. Antiplatelet Trialists' Collaboration. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy-I: prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. *BMJ* 1994;308:81-106.
46. Yusuf S, Peto R, Lewis J, Collins R, Sleight P. Beta blockade during and after myocardial infarction: an overview of the randomized trials. *Prog Cardiovasc Dis* 1985;27:335-71.
47. Gould AL, Rossouw JE, Santanello NC, Heyse JF, Furberg CD. Cholesterol reduction yields clinical benefit. Impact of statin trials. *Circulation* 1998;97:946-52.
48. La Rosa JC, He J, Vupputuri S. Effect of statins on risk of coronary disease. A meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 1999;282:2340-6.
49. Garg R, Yusuf S, for The Collaborative Group on ACE Inhibitor Trials. Overview of randomised trials of angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality and morbidity in patients with he-



- art failure. *JAMA* 1995;273:1450-56.
50. The Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Study investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. *Lancet* 2000;355:253-9.
  51. PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood pressure-lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet* 2001;358:1033-41.
  52. Bloom BS. Continuation of initial antihypertensive medication after 1 year of therapy. *Clin Ther* 1998;20(4):671-81.
  53. Guía sobre el diagnóstico y el tratamiento de la hipertensión arterial en España 2002. Sociedad Española de Hipertensión-Liga Española para la Lucha contra la Hipertensión Arterial (SEH-LELHA). *Hipertensión* 2002;19 (Supl 3):S34-S41.
  54. Hansson L, Lithell H, Skoog I, Baro F, Banki CM, Breteler M, et al. Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE): baseline characteristics. *Blood Pressure* 2000;9:146-51.
  55. Bulpitt C, Fletcher A, Beckett N, Coope J, Gil-Extremera B, Forette F, et al. The Hypertension in the Very Elderly Trial (HYVET). Protocol for the main trial. *Drugs & Aging* 2001;18:151-64.
  56. Malacco E, Gnemmi AE, Romagnoli A, Coplini A, on Behalf of the SHELL Study Group. Systolic Hypertension in the Elderly: Long-term Lacidipine Treatment. Objective, protocol and organization. *J Cardiovasc Pharmacol* 1994;23:(Suppl 5):S62-6.
  57. Management Committee on behalf of the High Blood Pressure Research Council of Australia. Australian comparative outcome trial of angiotensin-converting enzyme inhibitor and diuretic-based treatment of hypertension in the elderly (ANBP2): objectives and protocol. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1997;24:188-92.
  58. Fox KM, Henderson JR, Bertrand ME, Ferrari R, Remme WJ, Simons ML. The European Trial on reduction of cardiac events with perindopril in stable coronary artery disease (EUROPA). *Eur Heart J* 1998;19(Suppl J):J52-5.
  59. Pfeffer MA, Domansky M, Rosenberg Y, Verter J, Geller N, Albert P, et al. Prevention of events with angiotensin-converting enzyme inhibition (the PEACE study design). *Am J Cardiol* 1998; 82: 25H-30H.
  60. Lubsen J, Poole-Wilson PA, Pocock SJ, Van Dalen FJ, Baumann J, Kirwan BA, et al. Design and current status of ACTION: A coronary disease Trial Investigating Outcome with Nifedipine GITS. *Eur Heart J* 1998;19(Suppl 1):120-32.
  61. Kjeldsen SE, Julius S, Brunner H, Hansson L, Henis M, Ekman S, et al. Characteristics of 15314 hypertensive patients at high coronary risk. The VALUE trial. The Valsartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation. *Blood Pressure* 2001;10:83-91.
  62. Pepine CJ, Handberg-Thurmond E, Marks RG, Conlon M, Cooper-DeHoff R, Volkers P, et al. Rationale and design of the International Verapamil SR/Trandolapril Study (INVEST): An internet-based randomized trial in coronary artery disease patients with hypertension. *JACC* 1998;32:1228-37.
  63. Wright JT Jr, Kusek JW, Toto RD, Lee JY, Agodoa LY, Kirk KA, et al. Design and baseline characteristics of participants in the African American Study of Kidney Disease and Hypertension (AASK) Pilot Study. *Control Clin Trials* 1996;17(Suppl 4):3S-16S.
  64. Kostis JB, Weber MA, Alderman MH, Black HR, Johnston CI, Laroche P, et al. OPERA: design and rationale for a novel placebo control trial testing the benefits of blood pressure reduction in patients with stage I isolated systolic hypertension. *Am J Hypertens* 2000;13:70A.
  65. Dahlof B, Sever PS, Poulter NR, Wedel H. On behalf of the ASCOT steering committee. International Society Hypertension 1998. *J Hypertens* 1998;16(Suppl 2):S2-S12.