

Disminuyendo el riesgo en grupos de hipertensos: el caso de la enfermedad coronaria

Dr. Fernando Florenzano U.

Departamento de Enfermedades Cardiovasculares, Clínica Las Condes.

Resumen

Las normas de manejo de la hipertensión arterial consideran la coexistencia de otras condiciones que pueden afectar la elección de fármacos y también los niveles de control de la presión arterial. En este artículo nos enfocamos al problema del paciente hipertenso que tiene también enfermedad coronaria: establecemos que los inhibidores de la enzima convertidora (IECA) están claramente indicados en los hipertensos coronarios que acumulen factores de riesgo, aunque tengan función sistólica ventricular izquierda normal, con el fin de disminuir eventos cardiovasculares, incluyendo la aparición de insuficiencia cardiaca. La evidencia hasta la fecha publicada es menos clara en apoyar una acción anti ateroesclerótica de los antagonistas del calcio y de los receptores de angiotensina, independiente de su acción anti hipertensiva. Se sugiere además, la posibilidad de agregar la enfermedad coronaria a la lista de las condiciones coexistentes a la hipertensión, que define niveles objetivo del tratamiento bajo 130/80.

En el séptimo informe del Joint National Committee (JNC 7) se definen indicaciones preferentes de ciertos fármacos para una serie de condiciones, entre las que se incluye a los pacientes post infarto agudo del miocardio, y los sujetos en alto riesgo coronario (1). Para el primer grupo, se mencionan como indicación preferente

los beta bloqueadores (beta bloq), los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) y los antagonistas de la aldosterona (AA). Para el alto riesgo coronario se recomiendan las tiazidas, los beta bloq, los IECA y los bloqueadores de los canales de calcio (Ca bloq). Esas recomendaciones pueden ser confusas para el clínico que enfrenta a un paciente hipertenso con enfermedad coronaria reconocida, no estando necesariamente en situación post infarto. Revisaremos aquí información que puede ser de interés para la selección de fármacos en esta circunstancia, enfatizando los resultados de ensayos recientes.

El paciente hipertenso con disfunción ventricular izquierda, sea o no post infarto, esté o no comprobada una enfermedad coronaria, debe recibir IECA y beta bloq, siempre que no tenga contraindicación, por la ventaja de sobrevida que aportan esos fármacos en esta circunstancia (2, 3). En la misma eventualidad, si el paciente está o ha estado en CF III o IV, están indicados los AA, por el mismo motivo (4). Se exploran otras indicaciones para los AA, más amplias, para prevenir eventos (5). Los diuréticos, en general, son fármacos muy útiles para controlar la disfunción ventricular izquierda sintomática. El paciente hipertenso anginoso debería recibir beta bloq o Ca bloq por la acción antianginosa que tienen (1). Se

consideran de primera línea los beta bloq, pero si hay contraindicación a ellos, se pueden usar los calcioantagonistas, en lo posible evitando el nifedipino de acción corta. En el paciente refractario, se puede explorar con precaución la asociación de beta bloq más antagonistas del calcio, en lo posible evitando el uso de Ca bloq que reducen la frecuencia cardíaca. Estos fármacos podrían estar indicados si se ha comprobado isquemia silente, por su acción anti isquémica.

INHIBIDORES DE LA ENZIMA CONVERTIDORA (IECA)

Una pregunta que interesa contestar es si el paciente hipertenso y coronario sin disfunción ventricular debe recibir IECA, por sus postuladas acciones anti ateroescleróticas y la posibilidad de disminuir los eventos cardiovasculares. El paradigma actual ve a la ateroesclerosis como una enfermedad inflamatoria arterial, existiendo evidencia que la inflamación participa de todas las fases del proceso ateroesclerótico: aterogénesis, formación de las placas vulnerables y complicación trombótica de las placas (6). La angiotensina II (AII) puede ser considerada una citoquina inflamatoria "honoraria", ya que además de sus pro-

piedades vasoconstrictoras, favorece la inflamación vascular (figura 1). AII aumenta la expresión de moléculas de adhesión leucocitaria como VCAM puede estimular la expresión de quimiotácticos como MCP-1, que atrae monocitos a los vasos inflamados; estimula la expresión de la interleuquina 6, que estimula al hepatocito a producir proteína C reactiva, la cual a su vez intensifica la inflamación vascular y fomenta la producción de especies reactivas de oxígeno, aumentando el estrés reactivo vascular. Por todos estos motivos, se han propuesto a los IECA como agentes antinflamatorios vasculares (7), iniciándose investigación clínica destinada a evaluar la prevención de eventos en pacientes en riesgo cardiovascular.

El ensayo HOPE evaluó la capacidad de Ramipril para disminuir los eventos isquémicos en pacientes con enfermedad coronaria estable (80% de la muestra) o con presencia de factores de riesgo como diabetes mellitus, hipertensión, tabaquismo y dislipidemia (8). En este ensayo se observó una disminución del 22% de la acumulación de eventos, tanto en el grupo de hipertensos como en los no hipertensos, lo que fue interpretado como un apoyo a la idea de una acción anti ateroesclerótica, independiente de su acción

anti hipertensiva (9). El ensayo EUROPA evaluó la efectividad de Perindopril para disminuir los eventos coronarios duros en una población estable de coronarios comprobados (10). Los resultados de este ensayo fueron también favorables: una disminución significativa del 20% en el riesgo de eventos, comparado con placebo, en hipertensos y en no hipertensos, siendo notable la disminución de hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca observada en los pacientes que recibieron Perindopril. Recientemente, el estudio PEACE evaluó el posible efecto de Trandolapril en la prevención de eventos cardiovasculares también en una población de coronarios conocidos y estables, sin disfunción ventricular (11). Inesperadamente, en este ensayo no se demostró un efecto de los IECA utilizado en la disminución de eventos. Los autores proponen como una explicación el menor riesgo que tendría la población del PEACE, en comparación con los estudios HOPE y EUROPA, con el consiguiente efecto de "dilución" de un tratamiento potencialmente efectivo para el segmento de mayor riesgo. Es posible que esta sea la explicación de los resultados del estudio ALLHAT, en el cual en una población de hipertensos generales no se demostró un efecto de lisinopril en protegerlos de eventos coronarios con respecto al control (clortalidona) (12). En suma, podemos decir que los IECA están claramente indicados en los hipertensos coronarios que acumulen factores de riesgo, aunque tengan función sistólica ventricular izquierda normal, con el fin de disminuir eventos cardiovasculares, incluyendo la aparición de insuficiencia cardíaca.

Angiotensina II como mediador inflamatorio vascular

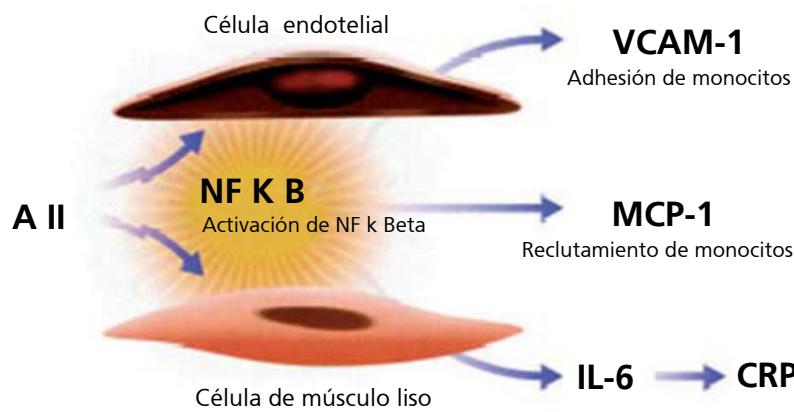


Figura 1: AII: Angiotensina II; NF κ B: Factor nuclear kappa beta; VCAM-1: Molécula de adhesión celular 1; MCP-1: Proteína quimiotáctica de monocitos; IL-6: Interleuquina 6; CRP: Proteína C Reactiva.

ANTAGONISTAS DEL CALCIO (Ca bloq)

Desde hace tiempo, se ha postulado una acción antiateroesclerótica de los antagonistas del calcio, más allá de su acción antihipertensiva, a juzgar por hallazgos experimentales y clínicos. Se ha visto,

por ejemplo, que amlodipino muestra una potente inhibición in vitro de la peroxidación lipídica, lo que lo transforma en un potente antioxidante (13). Como mecanismos adicionales que podrían tener impacto en la aterosclerosis se pueden citar el efecto estabilizante de la membrana, inhibición de la migración y proliferación de las células de músculo liso y aumento de la producción de óxido nítrico (14, 15). El ensayo PREVENT evaluó el efecto de amlodipino sobre la progresión de la ateroesclerosis a nivel coronario y carotídeo en pacientes con enfermedad coronaria estable. Se demostró una menor progresión de las lesiones a nivel carotídeo, aunque no se pudo comprobar reducción angiográfica del volumen de las placas coronarias, y no existieron diferencias respecto de placebo para eventos isquémicos (16). En el ensayo CAMELOT, recientemente publicado, se comparó la acción de amlodipino, enalapril y placebo sobre los eventos cardiovasculares y la progresión ultrasónica de las lesiones coronarias en pacientes con enfermedad coronaria comprobada, con presiones diastólicas bajo 100 mm. Hg. (17). Los pacientes asignados al azar a amlodipino tuvieron un 17% de eventos y los que recibieron enalapril un 20%, cifras significativamente menores que el 23% de eventos que presentó el grupo control, sin ser significativa la diferencia entre los dos fármacos. Ambos medicamentos fueron equipotentes para bajar la presión arterial, y existió una

tendencia a la disminución de la progresión del volumen de las lesiones en los grupos asignados a fármacos, en relación a una progresión de las lesiones en el grupo control. En el estudio INVEST, se comparó la estrategia inicial con verapamil de larga acción versus atenolol en hipertensos con enfermedad coronaria, sin demostrarse diferencias en los eventos isquémicos en el seguimiento alejado (18). Los ensayos al azar son, por lo tanto, menos claros en apoyar una acción anti ateroesclerótica de los antagonistas del calcio de larga acción, independiente de su acción anti hipertensiva.

recurrentes en una población de mayor riesgo, post infarto (20). En cambio, en el estudio VALIANT, valsartán fue más efectivo que captopril en una población de aún mayor riesgo, post infarto con disfunción ventricular izquierda (21). Por lo tanto, los estudios clínicos con antagonistas del receptor no son aún categóricos para atribuirles propiedades equivalentes a los IECA, no existiendo estudios específicos en hipertensos con enfermedad coronaria con esta clase terapéutica. Sin embargo, se acepta que en los pacientes con indicación de IECA que manifiesten intolerancia, los antagonistas del receptor son una indicación razonable.

ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR DE ANGIOTENINA II (ARA)

Desde el punto de vista teórico, esta clase de fármacos debería ser tan efectiva como los IECA para prevenir eventos, puesto que la angiotensina II ejerce sus acciones proinflamatorias vasculares predominantemente a través del receptor A1 de esa molécula. En el estudio LIFE se evaluó el efecto de losartán versus atenolol en hipertensos con hipertrofia ventricular izquierda en el ECG, observándose una menor acumulación de eventos cardiovasculares en los pacientes asignados a losartán, en forma que pareció independiente del grado de reducción de la presión arterial (19). En el estudio OPTIMAAL, losartán fue menos efectivo que captopril para prevenir eventos

ELECCIÓN DE FÁRMACOS EN EL HIPERTENSO CORONARIO

Debemos considerar el problema de la polifarmacia, dado que estos pacientes son coronarios, requieren por lo tanto ácido acetil salicílico, y la mayor parte de ellos, estatinas. Muchos son también diabéticos. No es posible entonces, adicionar fármacos "hasta el infinito" y es necesario ser selectivos. En varios países se expenden fármacos compuestos con IECA más antagonistas del calcio, pero no aún en el nuestro. El cuadro guía en la tabla 1 puede ayudar a seleccionar los fármacos preferentes, según las distintas situaciones:

En cuanto a los niveles objetivo del tratamiento de la presión arterial, el JNC 7 recomienda mantener una presión menor

Tabla 1: Indicaciones preferentes en el hipertenso con enfermedad coronaria establecida.

CONDICIÓN	CLASE TERAPÉUTICA
<ul style="list-style-type: none"> • Post Infarto del Miocardio • Disfunción sistólica VI • Angina, isquemia silente • Microalbuminuria, IR inicial, DM, acumulación de factores de riesgo. 	<ul style="list-style-type: none"> • IECA o ARA, beta bloq, AA • IECA o ARA, beta bloq; en algunos, AA, diuréticos • beta bloq, Ca bloq • IECA o ARA

de 140/90 en los hipertensos, pero en los grupos de más riesgo, como los diabéticos y los pacientes con insuficiencia renal crónica, declara deseables niveles bajo 130/80 (1). En este sentido, las recientes recomendaciones de la Sociedad Británica de Hipertensión sugieren ampliar esta última indicación a los pacientes con enfermedad cardiovascular establecida (22), lo que se debería aplicar al grupo que nos preocupa, los hipertensos con enfermedad coronaria reconocida.

BIBLIOGRAFÍA

- 1> Chobanian A., Bakris G., Black H., et al; National Heart, Lung, and Blood Institute Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA*. 2003; 289:2560-72.
- 2> The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. *N Engl J Med* 1992; 327:685-91.
- 3> Pfeffer M., Braunwald E., Moye L., et al. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction: results of the Survival and Ventricular Enlargement Trial. *N Engl J Med* 1992; 327:669-77.
- 4> Pitt B., Zannad F., Remme W., et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *N Engl J Med*. 1999; 341:709-17.
- 5> Pitt B. A new HOPE for aldosterone blockade? *Circulation*. 2004 ; 110:1714-6.
- 6> Weissberg P. Current understanding of the causes of atheroma. *Heart* 2000; 83: 188-91.
- 7> Libby P. Current concepts of the pathogenesis of the acute coronary syndromes. *Circulation* 2001; 104: 365-32.
- 8> The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med* 2000; 342:145-53.
- 9> Francis G. ACE inhibition in cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2000; 342: 201- 02.
- 10> Fox KM. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease (the EUROPA study). *Lancet* 2003; 782-88.
- 11> The PEACE Trial Investigators. Angiotensin Converting Enzyme inhibition in stable coronary artery disease. *N Engl J Med* 2004; 351:2058-068.
- 12> ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high risk hypertensive patients randomized to angiotensin converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs. diuretic. *JAMA*. 2002; 288:2981-997.
- 13> Mason R., Walter M., Trumbore M. et al. Membrane antioxidant effects of the charged dihydropyridine calcium antagonist amlodipine. *J Mol Cell Cardiol*. 1999; 31:275-81.
- 14> Tulenko T., Brown J., Laury-Klein L. et al. Atheroprotection with amlodipine. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1999; 33(suppl 2):S17-S22.
- 15> Zhang X., Hintze T. Amlodipine releases nitric oxide from canine coronary microvessels. *Circulation*. 1998; 97:576-80.
- 16> Pitt B., Byington R., Furberg C. et al. Effect of amlodipine on the progression of atherosclerosis and the occurrence of clinical events. *Circulation*. 2000; 102:1503-10.
- 17> Nissen S.E., Tuzcu E.M., Libby P. et al. CAMELOT Investigators. Effect of antihypertensive agents on cardiovascular events in patients with coronary disease and normal blood pressure: the CAMELOT study: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2004; 292:2217-2225.
- 18> Pepine C., Handberg E., Cooper-DeHoff R. et al. A calcium antagonist vs a non calcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease. *JAMA* 2003; 90: 2805-2816.
- 19> Dahlof B., Devereux R.B., Kjeldsen S.E., et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet*. 2002; 359:995-03.
- 20> Dickstein K., Kjekshus J.; OPTIMAAL Steering Committee of the OPTIMAAL Study Group. Effects of losartan and captopril on mortality and morbidity in high-risk patients after acute myocardial infarction: the OPTIMAAL randomised trial. *Lancet*. 2002; 360: 752-60.
- 21> Pfeffer M., McMurray J., Velazquez E. Valsartan, Captopril, or Both in Myocardial Infarction Complicated by Heart Failure, Left Ventricular Dysfunction, or Both. *N Engl J Med* 2003; 349:1893-1906.
- 22> Williams B., Poulter N., Brown M. et al. British Hypertension Society guidelines for hypertension management 2004 (BHS-IV). *Br Med J* 2004; 328;634-40.