

¿Cómo comenzar el tratamiento del paciente hipertenso?

MÓNICA DÍAZ

La hipertensión arterial (HTA) es un factor de riesgo para el desarrollo de enfermedad cardiovascular (ECV). Incluso controlados, los pacientes hipertensos continúan teniendo mayor probabilidad de desarrollar enfermedad coronaria (EC) que los normotensos, pese a alcanzar el mismo nivel de presión arterial (PA). A pesar de la gran variedad de fármacos antihipertensivos que se encuentran disponibles en la actualidad, el grado de control de esta población todavía es bajo. Cuando los pacientes hipertensos desarrollan hipertrofia ventricular izquierda (HVI), aumentan aún más su riesgo cardiovascular (RCV). Los pacientes con HTA e HVI tienen tres veces mayor posibilidad de desarrollar EC que los hipertensos sin HVI. Estos datos hacen que ambos ítems, tanto el tratamiento antihipertensivo como la regresión de la HVI sean temas de constante discusión en el campo del estudio de la HTA. Por lo tanto, los resultados que aporta el estudio publicado por los Dres. Brandani, Sánchez y colaboradores (1) resultan de utilidad en esta discusión.

En pocas palabras, en su trabajo comparan la eficacia y la tolerancia de una combinación fija compuesta por un inhibidor de la enzima convertidora (IECA) y un bloqueante de los canales cálcicos (BCA) (benazepril + amlodipina) *versus* monoterapia con IECA (benazepril) en dos grupos de pacientes hipertensos. Como objetivo secundario evalúan el efecto de ambos tratamientos sobre la masa ventricular izquierda (MVI). Al cabo de 6 meses de tratamiento, en ambos grupos la PA desciende en forma similar; sin embargo, el grupo tratado con la combinación fija logró una disminución significativa de la PA más temprano (a los 3 meses). Los cambios favorables en la MVI y en el índice de masa ventricular izquierda (IMVI) sólo se observaron en el grupo tratado con la combinación fija. El presente artículo resalta dos temas muy interesantes de constante discusión en el tratamiento del paciente hipertenso. En primer término, la discusión acerca de la forma de iniciar el tratamiento antihipertensivo: *monoterapia versus terapia combinada fija*; en segundo lugar, la elección del fármaco antihipertensivo con mayor acción sobre la *regresión de la HVI*.

Con respecto al primer punto, *terapia combinada fija versus monoterapia*, aún existe bastante discusión al respecto. El JNC 7 (2) y las Guías Europeas (3) sugieren comenzar el tratamiento antihipertensivo con una droga de alguno de los siguientes grupos farmacológicos: betabloqueantes, diuréticos, IECA, inhibidores de los receptores de la angiotensina II o BCA, sugiriendo el uso de combinaciones fijas para

determinados pacientes, generalmente para aquellos con HTA en estadio 2 o más, o para los que presenten un alto riesgo cardiovascular. Con respecto a este punto, las Guías Europeas concluyen que:

- Debe tenerse presente que el principal beneficio de la terapia antihipertensiva se debe al descenso de la PA *per se*.
- En la mayoría de los pacientes hipertensos, la terapia inicial debería comenzar en forma gradual y alcanzar progresivamente el objetivo de PA a lo largo de semanas.
- Es muy probable que para lograr el objetivo terapéutico en la mayor parte de los pacientes se deba hacer uso de combinaciones de drogas.
- De acuerdo con la PA inicial y la presencia o la ausencia de complicaciones, parece razonable iniciar la terapia con dosis bajas de un fármaco o bien con la combinación de dos fármacos en dosis bajas según corresponda.

Queda claro que esto depende en gran medida del nivel de HTA y de la estratificación de riesgo del paciente hipertenso. En el caso de pacientes con HTA leve o en estadio I, como lo demostró el estudio australiano, una gran mayoría de los pacientes controló su PA con monoterapia (aproximadamente el 77%). (4) Sin embargo, en el estudio HOT (Hypertension Optimal Treatment) (5) que incorporó pacientes con mayor RCV, el 70% de ellos requirieron terapia combinada, que incluyó un esquema de dos a tres fármacos. No obstante, debemos recordar que los pacientes incluidos en el estudio HOT representan una minoría de los pacientes hipertensos que vemos en la práctica diaria, ya que la gran mayoría de los pacientes son hipertensos leves o en estadio I.

Con respecto a la *monoterapia* podemos señalar que los estudios sobre mortalidad cardiovascular en pacientes hipertensos en su mayor parte se han realizado utilizando esta modalidad terapéutica. Por ejemplo, el estudio "The Blood Pressure Lowering Treatment Trialists" (BPLTTC) (6) publica un metaanálisis basado en 29 estudios aleatorizados con un total de 162.000 pacientes hipertensos (PH). El tratamiento de los PH estuvo basado en IECA, inhibidores de los receptores de la angiotensina II, BCA, diuréticos o betabloqueantes. El principal hallazgo de este metaanálisis fue que el tratamiento con cualquiera de estos agentes reduce el riesgo de sufrir eventos cardiovasculares mayores y que la disminución de este riesgo estaba directamente relacionada con el grado de PA alcanzada. Por lo tanto, la monoterapia demostró

reducción de la mortalidad CV, mientras que las asociaciones fijas por ahora no lo han hecho. Debido a que la mayoría de los pacientes son hipertensos leves o en estadio I, comenzar con un fármaco podrá tener efecto beneficioso en la mayor parte de ellos. Debería, por lo tanto, reservarse el uso de asociaciones fijas para aquellos pacientes con mayor RCV o con complicaciones cardiovasculares o equivalentes (p. ej., diabetes mellitus tipo 2).

La terapia combinada fija ofrecería los siguientes beneficios:

- Se utilizan dos fármacos con diferente mecanismo de acción.
- Las dosis son menores que las utilizadas cuando se usan como monoterapia, lo cual disminuye la probabilidad de sufrir eventos adversos.
- La eficacia antihipertensiva de una combinación es, en general, mayor que con una droga individual.
- Hipotéticamente, se amplía en forma parcial o total el efecto protector sobre los órganos blanco.
- Un solo comprimido suele mejorar la adherencia del paciente a su tratamiento.

Un buen ejemplo del uso de una combinación fija bastante cercana a la ideal podemos verlo en un artículo publicado por Weber y colaboradores, (7) quienes diseñaron un estudio prospectivo, abierto, aleatorizado, en PH leves y moderados. Se incluyeron 106 pacientes divididos en tres grupos: uno recibió terapia combinada fija (amlodipina más benazepril), un segundo grupo recibió 10 mg de amlodipina y el tercero recibió 40 mg de benazepril. El objetivo del estudio fue evaluar si la terapia combinada presenta mayor efecto sobre la distensibilidad de la pared arterial y sobre la HVI que cada una de las drogas indicadas en forma aislada y en dosis máximas. Los resultados muestran que el tratamiento combinado fue más eficaz al mejorar la distensibilidad arterial y reducir la masa ventricular izquierda cuando se comparó con los otros dos grupos asignados a monoterapia. Esto sugiere que las combinaciones de drogas antihipertensivas elegidas en forma apropiada podrían tener un efecto protector mayor sobre el daño en órgano blanco, brindando de esta forma un mayor efecto protector al PH.

Por último, los resultados obtenidos en el estudio VALUE (The Valsartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation), (8) que comparó dos ramas de tratamiento antihipertensivo (valsartán *versus* amlodipina), demostraron que las reducciones de la PA con respecto a la basal fueron de 17,3/9,9 mm Hg en el grupo amlodipina y de 15,2/8,2 en el grupo valsartán ($p < 0,0001$).

En el grupo tratado con amlodipina se registró una incidencia menor de infarto de miocardio, lo que nos permitiría abordar un nuevo concepto en el tratamiento de la HTA: descensos más precoces de la PA produ-

cirían un beneficio mayor en la protección del órgano blanco. Por supuesto, esto debe corroborarse en estudios futuros diseñados para tal fin. En este sentido, el estudio de la Dra. Brandani y colaboradores muestra que un descenso más precoz de la PA está asociado con una disminución significativa de la MVI y del IMVI respecto del basal en el grupo de pacientes asignados a la terapia combinada. Por lo tanto, con respecto al primer punto en discusión, *monoterapia versus terapia combinada fija*, los pacientes de este estudio que fueron asignados a terapia combinada se vieron favorecidos al presentar una disminución más precoz de la PA, sumada al cambio significativo de su MVI. De acuerdo con las PA diurnas que presentaron en la monitorización ambulatoria, estos pacientes corresponderían a un estadio II de la clasificación de PA en consultorio y es en estos pacientes en quienes, por ejemplo, las Guías Europeas recomiendan comenzar con una combinación fija de dos fármacos.

El segundo ítem que permite abordar este estudio es la elección de la droga más eficaz para producir *regresión de la MVI*.

La HVI es un factor de riesgo de morbilidad cardiovascular y mortalidad por todas las causas, no sólo la evidenciada a través del ECG, sino también la diagnosticada por ecocardiografía. El riesgo de un paciente hipertenso con HVI es aproximadamente tres veces superior que el de aquel sin HVI. (9) Existe abundante evidencia en la bibliografía que sugiere que el tratamiento antihipertensivo puede producir regresión de la HVI y convertirla en un "factor de riesgo modificable". Debido a que las causas de HVI son, entre otras, hemodinámicas y neurohumorales, la discusión planteada y aún no resuelta, es saber qué efecto tiene mayor implicación en la regresión de la HVI: el descenso de la PA *per se* o los cambios moleculares producidos en el miocardio debido al mecanismo de acción de la droga antihipertensiva empleada. Ante disminuciones comparables de PA, pareciera que no todos los fármacos producen el mismo grado de regresión de la MVI. Los estudios tendientes a evaluar este punto deberían realizarse siguiendo ciertas normas metodológicas, por ejemplo, a través de estudios controlados, aleatorizados, con diseño doble ciego, con un seguimiento prolongado de por lo menos 1 año, debiendo realizarse el análisis ecocardiográfico en forma ciega. En las dos últimas décadas se han publicado más de 100 artículos acerca de la HVI y su regresión durante el tratamiento antihipertensivo. La gran mayoría de estos estudios se llevaron a cabo en pequeñas poblaciones, generalmente no controlados y sin análisis ciego de los registros ecocardiográficos. Por lo tanto, el tema fue abordado a través de metaanálisis, como por ejemplo el de Dahlöf y colaboradores (10) y el de Cruisank y otros (11), quienes les adjudican superioridad a los IECA en la regresión de la MVI. Mientras tanto, el metaanálisis de Schmieder

y colaboradores (12) y el de Fagard (13) muestran que no hay diferencia entre los IECA y los BCA, resultando ambos grupos farmacológicos superiores a los demás grupos de antihipertensivos. En contraste, el estudio TOMHS (Treatment of Mild Hypertension Study) encontró una reducción similar de la MVI con todos los grupos de drogas antihipertensivas. Sin embargo, elaborar una respuesta convincente basándose en metaanálisis que incluyen estudios con las características mencionadas no parecería la forma más adecuada de evaluar el tema. Lamentablemente y de acuerdo con lo señalado, no podemos concluir acerca de la primacía de un grupo farmacológico sobre otro en cuanto a la eficacia en la regresión de la HVI. No obstante, lo que podemos decir respecto de la combinación fija utilizada por los autores del estudio que motiva el presente editorial es que, por lo menos desde el punto de vista fisiopatológico, el sistema renina-angiotensina-aldosterona es un mediador importante en la HVI, lo cual permite inferir que los fármacos que bloquean este sistema podrían aportar un beneficio extra en esta patología. Y por otro lado, la potente eficacia en la disminución de las cifras de PA de los BCA actuaría a través de la reducción neta de las cifras tensionales. La suma de estos dos diferentes mecanismos de acción en una combinación fija podría producir un beneficio mayor, al compararlos con el producido por cada uno de ellos en forma aislada.

Por lo tanto, el uso de una terapia combinada fija lógica, en la cual los fármacos tienen un mecanismo de acción diferente, que permite usar dosis menores, ha demostrado en este estudio que produce un descenso más temprano de la PA, con un número menor de eventos adversos, además de un efecto positivo sobre la MVI. Estos datos sugieren que, a corto plazo, este grupo de pacientes (hipertensos en estadio II) fue beneficiado con la terapia combinada. Está claro que debido al pequeño número de pacientes incluidos en la muestra y al relativamente escaso tiempo de seguimiento, los presentes resultados no pueden extrapolarse a la población de pacientes hipertensos en general, sobre todo a los que se encuentran en el estadio I o que no presentan complicaciones cardiovasculares o factores de riesgo asociados.

BIBLIOGRAFÍA

1. Brandani LM, Baglivo HP, Rodríguez-Moncalvo JJ, Verra F, Sánchez RA, Ramírez AJ. Combinación de un inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina con un antagonista del calcio *versus* la monoterapia con el IECA: eficacia terapéutica en hipertensión arterial esencial y regresión de la hipertrofia cardíaca. *Rev Argent Cardiol* 2006;74:198-203.
2. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, 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.
3. European Society of Hypertension-European Society of Cardiology Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2003;21:1011-53.
4. The Australian therapeutic trial in mild hypertension. Report by the Management Committee. *Lancet* 1980;1:1261-7.
5. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlof B, Elmfeldt D, Julius S, et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. HOT Study Group. *Lancet* 1998;351:1755-62.
6. Turnbull F; Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomised trials. *Lancet* 2003;362:1527-35.
7. Neutel JM, Smith DH, Weber MA. Effect of antihypertensive monotherapy and combination therapy on arterial distensibility and left ventricular mass. *Am J Hypertens* 2004;17:37-42.
8. Julius S, Kjeldsen SE, Weber M, Brunner HR, Ekman S, Hansson L, et al; VALUE trial group. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial. *Lancet* 2004;363:2022-31.
9. Levy D, Salomon M, D'Agostino RB, Belanger AJ, Kannel WB. Prognostic implications of baseline electrocardiographic features and their serial changes in subjects with left ventricular hypertrophy. *Circulation* 1994;90:1786-93.
10. Dahlof B, Pennert K, Hansson L. Reversal of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients. A metaanalysis of 109 treatment studies. *Am J Hypertens* 1992;5:95-110.
11. Cruickshank JM, Lewis J, Moore V, Dodd C. Reversibility of left ventricular hypertrophy by differing types of antihypertensive therapy. *J Hum Hypertens* 1992;6:85-90.
12. Schmieder RE, Martus P, Klingbeil A. Reversal of left ventricular hypertrophy in essential hypertension. A meta-analysis of randomized double-blind studies. *JAMA* 1996;275:1507-13.
13. Fagard RH. Reversibility of left ventricular hypertrophy by antihypertensive drugs. *Neth J Med* 1995;47:173-9.