

La combinación de inhibidores de la enzima convertidora y bloqueantes cálcicos es el tratamiento de elección para reducir el riesgo cardiovascular en pacientes hipertensos

Agonista

GUILLERMO FÁBREGUES^{MTSAC, 1}

HIPERTENSIÓN ARTERIAL: LA PRINCIPAL CAUSA DE MUERTE EN EL MUNDO NO ES NOTICIA

El 5 de mayo de 2008 fue tapa de todos los diarios del mundo que en el país de Myanmar hubo 10.000 muertos como consecuencia de un ciclón.

Dos días antes, la revista *The Lancet* (1) publicó un artículo de la OMS en el que se planteaba que la hipertensión arterial y sus complicaciones son la principal causa de muerte en el mundo, con 20.821 víctimas por día. Llamativamente, eso no fue noticia.

UNA ENFERMEDAD PREMALIGNA

La hipertensión es un continuo que comienza con una elevación de la presión arterial, progresa a la presencia de daño de órgano blanco (hipertrofia ventricular izquierda, proteinuria o disfunción endotelial) y, **en la medida en que no es tratada ni controlada adecuadamente**, se producen complicaciones, de las que el accidente cerebrovascular (ACV) y la insuficiencia cardíaca (IC) son las más importantes.

El ACV es la principal complicación de la hipertensión arterial y es la segunda causa de muerte, pero lo más importante, es la principal causa de discapacidad.

Con respecto al pronóstico, una publicación de Samsa (2) y colaboradores del Medicare en los Estados Unidos demostró que la supervivencia luego de un primer ACV a los 24 meses fue del 66%. Cuando el paciente tuvo una recurrencia, dicha supervivencia se redujo a tan sólo el 51%.

Luego de un ACV, la complicación más temida es el riesgo de desarrollar demencia y el estudio de Framingham demostró que el ACV **duplica el riesgo de presentarla**. (3)

Con respecto a la otra complicación de la hipertensión arterial, la **insuficiencia cardíaca**, es importante tener presente lo dicho por Karl Swedberg: “En 1987, el estudio **CONSENSUS** demostró la importancia de los IECA en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca; sin embargo, luego de 10 años, todos los pacientes incluidos en el estudio están muertos”.

Mc Murray y colaboradores, (4) en un editorial, plantean un interrogante: **¿La insuficiencia cardíaca es una enfermedad más maligna que el cáncer?** La supervivencia a los 5 años, luego de la primera admisión por insuficiencia cardíaca, fue menor, tanto en hombres como en mujeres, que la del cáncer de mama, intestino, ovario y de próstata. La única excepción fue el cáncer de pulmón.

En resumen, teniendo en cuenta que las dos principales complicaciones de la hipertensión arterial son el ACV y la insuficiencia cardíaca, cuyo pronóstico es tan maligno como el del cáncer, mi visión personal es que **la hipertensión no controlada** es una **enfermedad premaligna** y la presencia de **daño de órgano blanco** es un **“marcador tumoral”**. Es fundamental detectarlos precozmente, **como en el cáncer**, y tratarlos en forma adecuada con el mejor tratamiento que logre su regresión o normalización para que la enfermedad hipertensiva no finalice en enfermedades tan malignas como el ACV y la insuficiencia cardíaca.

Daño de órgano blanco o “marcadores tumorales”

A continuación, mencionaré algunos de los más importantes.

Microalbuminuria - proteinuria

Klausen y colaboradores (5) demostraron que la sola presencia de microalbuminuria duplicaba el riesgo de presentar un evento coronario e incrementaban la mortalidad.

El estudio CARE demostró que, en pacientes con enfermedad coronaria, la sola presencia de proteinuria duplicaba el riesgo de mortalidad total.

Podemos concluir que la presencia de microalbuminuria o proteinuria es un marcador importante, ya no sólo de enfermedad renal, sino de riesgo cardiovascular.

Hipertrofia ventricular izquierda

La hipertrofia ventricular izquierda se ha identificado como un parámetro que aumenta pronunciadamente el riesgo cardiovascular.

^{MTSAC} Miembro Titular de la Sociedad Argentina de Cardiología

¹Médico Cardiólogo de la Fundación Favaloro

Vicepresidente de la Fundación Cardiológica Argentina

Ex Director del Consejo Argentino de Hipertensión Arterial de la Sociedad Argentina de Cardiología

Verdecchia y colaboradores (6) demostraron que los pacientes sin hipertrofia o aquellos que lograban regresarla con un tratamiento adecuado tenían muy bajo riesgo de desarrollar un ACV. Muy por el contrario, los pacientes que no lograban regresarla, o que la desarrollaban, presentaron un franco aumento del riesgo de presentar un ACV.

Fibrilación auricular y el tamaño de la aurícula izquierda

En los últimos años se ha prestado mucha atención al tamaño de la aurícula izquierda y a su significado pronóstico con el desarrollo de fibrilación auricular.

Es mucho más probable que la fibrilación auricular ocurra en pacientes hipertensos con hipertrofia ventricular izquierda y con un incremento del tamaño de la aurícula izquierda.

Deseo mencionar tan sólo un estudio, realizado en la Clínica Mayo, (7) que pone de manifiesto que la fibrilación auricular presenta una morbimortalidad alta. Se incluyeron 4.618 pacientes con diagnóstico de fibrilación auricular y a los 5 años el 67% de ellos habían fallecido.

Hipertensión arterial y el riesgo de desarrollar nuevos casos de diabetes

Los pacientes hipertensos tienen un incremento del riesgo de desarrollar diabetes.

Este riesgo puede ser influido por el tratamiento antihipertensivo. El estudio **ARIC** demostró que en una población de pacientes hipertensos los betabloqueantes tradicionales incrementaron el riesgo de desarrollar nuevos casos de diabetes en el 28%. (8)

Los pacientes que desarrollan nuevos casos de diabetes tienen un pronóstico similar al de los que ya son diabéticos. Es por ello que al tratar a un paciente hipertenso se deberían usar drogas que no solamente no incrementen el riesgo de desarrollar diabetes, sino que lo disminuya.

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LA HIPERTENSIÓN

Para controlar la hipertensión arterial, en la gran mayoría de los casos se requieren dos o más fármacos, por lo que debemos pensar en cuál es el mejor **esquema de tratamiento que controle la hipertensión y regrese el daño de órgano blanco y que además no provoque alteraciones metabólicas, que con el tiempo disminuyen o anulan el efecto beneficioso del tratamiento antihipertensivo.**

A continuación demostraré por qué los bloqueantes del sistema renina-angiotensina (IECA o bloqueantes del receptor de la angiotensina) y los bloqueantes cálcicos son hoy día la mejor elección para tratar a un paciente hipertenso y no los diuréticos ni los betabloqueantes.

Comenzaré por estos dos últimos.

Diuréticos: parecidos, pero no iguales

Algunos expertos han especulado si existen diferencias entre la hidroclorotiazida (HCTZ) y la clortalidona. El estudio MRFIT dio respuesta a ello. (9)

En este estudio, un grupo de pacientes recibió HCTZ, el otro clortalidona. Los pacientes que recibieron HCTZ presentaron un incremento de la mortalidad del 44% con respecto a los que recibieron clortalidona. El Comité de Ética cambió el protocolo y a partir de ese momento todos los pacientes del estudio pasaron a recibir clortalidona; al final del estudio se observó una reducción del riesgo de mortalidad del 28%.

Posteriormente se realizaron otros dos grandes estudios en los Estados Unidos: **SHEP** y **ALLHAT**, **ambos con clortalidona.**

Los pacientes que en el estudio **SHEP** desarrollaron hipopotasemia presentaron más eventos que los pacientes que recibieron placebo. Por este motivo, cuando se utilizan estos fármacos, que son efectivos en la prevención de eventos, es necesario monitorizar muy de cerca los parámetros metabólicos, en particular el potasio, la glucemia y el ácido úrico.

Betabloqueantes en hipertensión arterial: ¿deben continuar como drogas de primera elección en pacientes hipertensos?

Los betabloqueantes tradicionales, en especial el atenolol, tienen poco impacto sobre el daño de órgano blanco. Demostraron, además, que incrementan el riesgo de desarrollar nuevos casos de diabetes, con las consecuencias que ya fueron mencionadas.

Por otro lado, pueden producir disfunción eréctil, la cual está íntimamente relacionada con el abandono del tratamiento y la disminución de la calidad de vida.

Además, los betabloqueantes empeoran los parámetros del síndrome metabólico, como lo demostró el estudio **ASCOT**. (10)

Por esta razón, las **Guías Europeas**, (11) si bien aceptan su indicación en pacientes hipertensos, sugieren no utilizarlos en pacientes con alteraciones metabólicas, particularmente asociados con diuréticos. Es de destacar que el 50% de los pacientes con hipertensión arterial presentan sobrepeso o alteraciones metabólicas.

Numerosos metaanálisis (12) realizados en los últimos 4 años demostraron que los betabloqueantes logran una reducción de riesgo del ACV de alrededor del 15% en comparación con el 30-40% de los bloqueantes cálcicos o los bloqueantes del receptor de la angiotensina.

Todos los estudios demuestran su eficacia en el tratamiento de la enfermedad coronaria, lo que es lógico, ya que fueron creados para cumplir esa función y no como drogas antihipertensivas.

Es de destacar que los betabloqueantes de tercera generación, como el carvedilol y el nebivolol, ambos vasodilatadores, tienen una acción beneficiosa en los

parámetros metabólicos y sobre la disfunción endotelial, la microalbuminuria y la hipertrofia ventricular izquierda.

Bloqueantes del sistema renina-angiotensina

En el corriente año se publicó un metaanálisis que comparó la acción de los inhibidores de enzima convertidora y los bloqueantes del receptor de la angiotensina; el estudio demostró que sus acciones eran similares en la prevención de eventos cardiovasculares. (13)

Estas drogas poseen una manifiesta acción antihipertensiva, a lo que se suma una **clara protección del daño de órgano blanco, como:**

- **Regresión de la hipertrofia ventricular izquierda y disminución del tamaño de la aurícula izquierda y de la fibrosis miocárdica**, como lo demostró el estudio LIFE. (14)
 - **Mejoría de la remodelación arterial, de la disfunción endotelial y acción antiaterosclerótica**, como lo indicaron los trabajos de Shiffrin y Ferrario.
 - **Disminución de la proteinuria**, como lo indicaron los estudios LIFE e IRMA 2 (15) con irbesartán y MARVAL (16) con valsartán.
 - **Disminución del riesgo de desarrollar nuevos casos de diabetes del 22%**, como lo expone la evidencia basada en grandes ensayos clínicos y metaanálisis. (17)
- Muy por el contrario, los betabloqueantes tradicionales y los diuréticos, probablemente como consecuencia del desarrollo de hipopotasemia, incrementan el riesgo de presentar diabetes.
- **Prevención de la fibrilación auricular.** En los estudios LIFE, (18) CHARM (19) y VALUE, (20) los bloqueantes del receptor de la angiotensina losartán, candesartán y valsartán redujeron el riesgo de aparición de fibrilación auricular.

Una revisión de 11 ensayos clínicos, que incluyó 56.308 pacientes con diferentes patologías cardiovasculares, demostró que los IECA o los bloqueantes del receptor de la angiotensina tenían un efecto beneficioso en la reducción del riesgo de aparición de recurrencia de la fibrilación auricular. (21)

En resumen, **no hay duda de que el bloqueo del sistema renina-angiotensina, implica protección y regresión del daño de órgano blanco.**

Bloqueantes cálcicos

Estas drogas han demostrado una potente acción antihipertensiva y una acción antiaterogénica, relacionadas con la corrección de la disfunción endotelial y efectos antioxidantes.

Diferentes dihidropiridinas, como la nifedipina OROS (estudio INSIGHT [22]) y la lacidipina (estudio ELSA [23]), han probado que enlentecen el pro-

ceso aterogénico en ensayos que evaluaron la evolución del espesor íntima-media carotídeo *versus* diuréticos y atenolol, respectivamente.

Es importante resaltar una vez más que el descenso de la presión arterial fue similar que con las drogas comparativas. Ésta es una evidencia más, relacionada con la protección vascular de los bloqueantes cálcicos.

Pero lo más importante es que han demostrado reducción del riesgo de la principal complicación de la hipertensión arterial, como es el ACV. En un metaanálisis realizado por Jan A. Staessen, (24) en el que se compararon estas drogas con otras antihipertensivas, se demostró que a un mismo nivel de presión arterial los bloqueantes cálcicos tenían un efecto beneficioso más allá de la presión arterial.

Por otro lado, es conocida su acción protectora en la **enfermedad coronaria**, como lo demostraron los estudios CAMELOT y ASCOT.

Como contrapartida, han demostrado también que no son tan eficaces en la prevención del riesgo de desarrollar insuficiencia cardíaca.

ENSAYOS CLÍNICOS: VERDAD O CONSECUENCIA

Todas las drogas antihipertensivas poseen una acción antihipertensiva similar pero no todas actúan del mismo modo sobre la protección y la regresión del daño de órgano blanco.

Muchas veces estos puntos finales intermedios pueden no ser suficientes; por lo tanto, es importante ponerlos a prueba en ensayos clínicos aleatorizados y con **puntos finales “duros”**, como la mortalidad total y cardiovascular, el ACV, el infarto de miocardio o la insuficiencia cardíaca.

En el estudio LIFE se incluyeron 9.194 pacientes con hipertensión e hipertrofia ventricular izquierda. A un mismo nivel de presión arterial, los pacientes con hipertensión sistólica aislada que recibieron el antagonista de la angiotensina presentaron una reducción del riesgo de ACV del 40% en comparación con los que recibieron atenolol. Se observaron resultados similares en pacientes con antecedentes de fibrilación auricular.

El estudio ASCOT, que incluyó 19.257 pacientes de alto riesgo, comparó un esquema de tratamiento basado en atenolol y tiazidas y otro basado en amlodipina y perindopril. El estudio fue detenido prematuramente por el Comité de Ética por el beneficio observado en la rama amlodipina más perindopril, con una reducción del riesgo de mortalidad cardiovascular del 24%, del ACV fatal y no fatal del 23%, de nuevos casos de diabetes del 30%, de infarto fatal y no fatal y de angina inestable del 32%, de enfermedad arterial periférica del 35% y del desarrollo de nuevos casos de insuficiencia renal.

Por esta evidencia, las **Guías Británicas NICE** (25) decidieron colocar a los betabloqueantes en cuarto lugar de elección para los pacientes hipertensos.

Estudio ACCOMPLISH, el final de la historia

Durante el Congreso del American College of Cardiology se presentaron los resultados del estudio **ACCOMPLISH**, que comparó dos esquemas diferentes de tratamiento. Por primera vez se utilizaron combinaciones fijas: una rama recibió benazepril más hidroclorotiazida y la otra, benazepril más amlodipina.

Se incluyeron en el estudio 11.344 pacientes de alto riesgo; ambas ramas alcanzaron un mismo nivel de presión arterial.

El estudio fue detenido también prematuramente por el Comité de Ética por una reducción del 20% del punto final primario (muerte cardiovascular, ACV e infarto de miocardio) en el grupo que recibió la combinación de benazepril más amlodipina.

Este estudio es fundamental para terminar con la controversia de cuál es el mejor esquema para tratar a un paciente hipertenso hoy día, aunque debe destacarse que en ambos estudios, **ACCOMPLISH** y **ASCOT**, se incluyeron pacientes de alto riesgo.

PACIENTES DE RIESGO BAJO

Es importante señalar que en los pacientes de riesgo bajo o que necesiten una ligera disminución de la presión arterial, la combinación de un bloqueante cálcico con un inhibidor de enzima de conversión no es lo más adecuado, dada su potente acción antihipertensiva.

Pero como drogas de inicio, ambas pueden ser muy útiles, en particular los bloqueantes del sistema renina-angiotensina en pacientes jóvenes y los bloqueantes cálcicos en pacientes mayores.

Si bien los betabloqueantes o los diuréticos pueden ser drogas suficientes para controlar la presión arterial, es muy importante tener en cuenta que los pacientes hipertensos deben recibir tratamiento de por vida y que ambos fármacos demostraron que provocan alteraciones metabólicas, fundamentalmente inducción de nuevos casos de diabetes, con el consiguiente empeoramiento del pronóstico del paciente hipertenso.

Por lo tanto, en estos pacientes con alteraciones metabólicas no hay duda de que las drogas de primera elección son un IECA o un bloqueante del receptor de angiotensina o un bloqueante cálcico, y que en caso de que sea necesario reducir aún más la presión arterial, pueden ser una excelente combinación.

Cuando las apariencias engañan

El estudio **APROS** (26) incluyó 1.074 pacientes hipertensos no tratados y evaluados con un estudio de rutina. El 18,7% de ellos se clasificaron de bajo riesgo y el 81,3%, de riesgo intermedio. Posteriormente se les realizó un ecocardiograma y un estudio de vasos del cuello. Luego de esta segunda evaluación, el 50% de los pacientes fueron reclasificados de alto riesgo. Los autores concluyen en la importancia de la evaluación correcta de los pacientes hipertensos, ya que

el 50% de aquellos que inicialmente fueron considerados de bajo riesgo y en los que no se justificaba indicar un tratamiento farmacológico, luego de esta segunda evaluación se beneficiaron con él.

En la actualidad es imperioso evaluar adecuadamente a los pacientes hipertensos, en particular a los de riesgo bajo, ya que en un alto porcentaje de casos serán reclasificados y de esta forma se beneficiarán con un tratamiento farmacológico adecuado.

CONCLUSIONES, REFLEXIÓN Y MENSAJE FINAL

La hipertensión arterial es mucho más que una cifra que se controla con uno o dos comprimidos, es la principal causa de muerte en el mundo y, lo peor, está en aumento.

Debemos ser enérgicos, **fundamentalmente en su prevención**, a través de la educación en la comunidad de las personas sanas, en particular los jóvenes, con hincapié en la importancia de una alimentación saludable, la realización de actividad física a diario y no fumar.

Pero una vez que estamos frente a un paciente hipertenso, tenemos una gran responsabilidad, que es la de **controlar su hipertensión arterial y prevenir, detectar y regresar, en caso de que existiese, el daño de órgano blanco**.

No hay duda de que en la actualidad existe evidencia importante que demuestra que las mejores drogas que logran estos dos objetivos son los bloqueantes del sistema renina-angiotensina (IECA o bloqueantes del receptor de la angiotensina) y los bloqueantes cálcicos.

Tres grandes estudios clínicos, **LIFE**, **ASCOT** y **ACCOMPLISH** con más de 40.000 pacientes, los dos últimos detenidos en forma prematura por un Comité de Ética, así lo demuestran.

BIBLIOGRAFÍA

1. Lawes CM, Vander Hoorn S, Rodgers A; International Society of Hypertension. Global burden of blood-pressure-related disease, 2001. *Lancet* 2008;371:1513-8.
2. Samsa GP, Bian J, Lipscomb J, Matchar DB. Epidemiology of recurrent cerebral infarction: a medicare claims-based comparison of first and recurrent strokes on 2-year survival and cost. *Stroke* 1999;30:338-49.
3. Ivan CS, Seshadri S, Beiser A, Au R, Kase CS, Kelly-Hayes M, et al. Dementia after stroke: the Framingham Study. *Stroke* 2004;35:1264-8.
4. Stewart S, MacIntyre K, Hole DJ, Capewell S, McMurray JJ. More 'malignant' than cancer? Five-year survival following a first admission for heart failure. *Eur J Heart Fail* 2001;3:315-22.
5. Klausen K, Borch-Johnsen K, Feldt-Rasmussen B, Jensen G, Clausen P, Scharling H, et al. Very low levels of microalbuminuria are associated with increased risk of coronary heart disease and death independently of renal function, hypertension, and diabetes. *Circulation* 2004;110:32-5.
6. Verdecchia P, Angeli F, Gattobigio R, Sardone M, Pede S, Reboldi GP. Regression of left ventricular hypertrophy and prevention of stroke in hypertensive subjects. *Am J Hypertens* 2006;19:493-9.

7. Miyasaka Y, Barnes ME, Bailey KR, Cha SS, Gersh BJ, Seward JB, et al. Mortality trends in patients diagnosed with first atrial fibrillation: a 21-year community-based study. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:986-92.
8. Bell DS. Hypertension and antihypertensive therapy as risk factors for type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2000;343:580.
9. Carter BL, Ernst ME, Cohen JD. Hydrochlorothiazide versus chlorthalidone: evidence supporting their interchangeability. *Hypertension* 2004;43:4-9.
10. Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR, Wedel H, Beevers DG, Caulfield M, et al; ASCOT Investigators. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366:895-906.
11. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, ESH-ESC Task Force on the Management of Arterial Hypertension. 2007 ESH-ESC Practice Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: ESH-ESC Task Force on the Management of Arterial Hypertension. *J Hypertens* 2007;25:1751-62.
12. Bangalore S, Messerli FH, Kostis JB, Pepine CJ. Cardiovascular protection using beta-blockers: a critical review of the evidence. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:563-72.
13. Reboldi G, Angeli F, Cavallini C, Gentile G, Mancia G, Verdecchia P. Comparison between angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers on the risk of myocardial infarction, stroke and death: a meta-analysis. *J Hypertens* 2008;26:1282-9.
14. Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE, Julius S, Beevers G, de Faire U, et al; LIFE Study Group. 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.
15. Parving HH, Lehnert H, Bröchner-Mortensen J, Gomis R, Andersen S, Arner P; Irbesartan in Patients with Type 2 Diabetes and Microalbuminuria Study Group. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001;345:870-8.
16. Viberti G, Wheeldon NM; MicroAlbuminuria Reduction With VALsartan (MARVAL) Study Investigators. Microalbuminuria reduction with valsartan in patients with type 2 diabetes mellitus: a blood pressure-independent effect. *Circulation* 2002;106:672-8.
17. Mancia G, Grassi G, Zanchetti A. New-onset diabetes and antihypertensive drugs. *J Hypertens* 2006;24:3-10.
18. Wachtell K, Hornestam B, Lehto M, Slotwiner DJ, Gerdtz E, Olsen MH, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in hypertensive patients with a history of atrial fibrillation: The Losartan Intervention For End Point Reduction in Hypertension (LIFE) study. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:705-11.
19. Olsson LG, Swedberg K, Ducharme A, Granger CB, Michelson EL, McMurray JJ, et al; CHARM Investigators. Atrial fibrillation and risk of clinical events in chronic heart failure with and without left ventricular systolic dysfunction: results from the Candesartan in Heart failure-Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) program. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:1997-2004.
20. Schmieder R, Kjeldsen SE, Julius S, McInnes GT, Zanchetti A. Reduced incidence of new onset atrial fibrillation with angiotensin II receptor blockade: the VALUE-trial. *J Hypertens* 2006;24:S3.
21. Healey JS, Baranchuk A, Crystal E, Morillo CA, Garfinkle M, Yusuf S, et al. Prevention of atrial fibrillation with angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:1832-9.
22. 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.
23. Zanchetti A, Bond MG, Hennig M, Neiss A, Mancia G, Dal Palù C, et al; European Lacidipine Study on Atherosclerosis investigators. Calcium antagonist lacidipine slows down progression of asymptomatic carotid atherosclerosis: principal results of the European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA), a randomized, double-blind, long-term trial. *Circulation* 2002;106:2422-7.
24. Angeli F, Verdecchia P, Reboldi GP, Gattobigio R, Bentivoglio M, Staessen JA, et al. Calcium channel blockade to prevent stroke in hypertension: a meta-analysis of 13 studies with 103,793 subjects. *Am J Hypertens* 2004;17:817-22.
25. Hypertension: management of hypertension in adults in primary care. NICE www.nice.org.uk June 2006.
26. Cuspidi C, Ambrosioni E, Mancia G, Pessina AC, Trimarco B, Zanchetti A; APROS Investigators. Role of echocardiography and carotid ultrasonography in stratifying risk in patients with essential hypertension: the Assessment of Prognostic Risk Observational Survey. *J Hypertens* 2002;20:1307-14.

Antagonista

MÓNICA DÍAZ¹

La hipertensión arterial (HTA) es el factor de riesgo más común para el desarrollo de enfermedad cardiovascular (ECV) y su tratamiento ha demostrado que disminuye la morbimortalidad cardiovascular; sin embargo, su control permanece inadecuado. El objetivo del tratamiento del paciente hipertenso (PH) es lograr la reducción máxima posible del riesgo cardiovascular (RCV), lo que se alcanza con el control de la presión arterial (PA) y los otros factores de riesgo que presente el paciente. Las guías actuales recomiendan un descenso de la PA a valores < 140/90 mm Hg en la población hipertensa en general y a < 130/80 mm Hg en poblaciones de alto riesgo como son los

PH diabéticos o con daño renal. La decisión de comenzar el tratamiento farmacológico está basado tanto en el nivel de PA como en el RCV del paciente. (1-4)

¿QUÉ ES MÁS IMPORTANTE, EL DESCENSO DE LA PRESIÓN ARTERIAL EN SÍ MISMO O CON QUÉ FÁRMACO SE LOGRA ESE DESCENSO?

Si bien desde los primeros estudios realizados en HTA se ha demostrado que el descenso de la PA disminuye el RCV, el desarrollo de nuevos fármacos antihipertensivos ha dado lugar a otro interrogante: *¿Las diferentes clases de fármacos, con efecto antihi-*

¹Médica Cardióloga
Jefa del Servicio de HTA del Hospital Ignacio Pirovano

pertensivo similar, pueden ofrecer diferente grado de protección cardiovascular? Los escasos estudios con que contamos que comparan diferentes drogas muestran que para un descenso similar de la PA la diferencia alcanzada en cuanto a la morbimortalidad cardiovascular es pequeña, lo cual refuerza el concepto de que el beneficio logrado con el tratamiento antihipertensivo depende en gran medida del descenso de la PA *per se*. El escaso número de estudios que comparan fármacos entre sí hace que cualquier conclusión a la que se arribe se base sobre datos escasos; más aún, en la actualidad todos los estudios en HTA son diseñados para lograr un control estricto de la PA; esto obliga al agregado de una segunda, tercera y a veces hasta una cuarta droga a cada uno de los grupos que se intenta comparar; lo que dificulta aún más la interpretación de los datos. Una excelente descripción de la importancia del descenso de la PA independientemente del fármaco utilizado podemos encontrarla en el estudio BPLTTC (*Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration*) cuyos autores concluyen que el tratamiento con cualquiera de los fármacos comúnmente utilizados en HTA disminuye el riesgo de sufrir un evento cardiovascular mayor; lo que demuestra que el descenso en la PA es de por sí el factor beneficioso, y muestra que una reducción de 10 mm Hg de la presión arterial sistólica (PAS), con independencia del agente usado, reduce notoriamente la posibilidad de sufrir un accidente cerebrovascular o un infarto. (5)

¿CUÁL ES LA COMBINACIÓN IDEAL DE FÁRMACOS ANTIHIPERTENSIVOS?

En la actualidad, para alcanzar los objetivos terapéuticos es muy frecuente que el paciente hipertenso reciba dos o más drogas, más aún si se trata de un paciente de alto riesgo; por lo tanto, la discusión pasa por conocer qué tipo de combinación antihipertensiva es la ideal. La gran mayoría de las combinaciones incluyen una tiazida: IECA/tiazida, ARA II/tiazida, BB/tiazida, BCA/tiazida, tiazida/diurético ahorrador de potasio y BCA/IECA. Para evaluar si la combinación BCA/IECA debe ser la opción de elección en el tratamiento del PH deberíamos conocer qué experiencia existe a favor y en contra de esta combinación.

Los dos únicos estudios que utilizaron la combinación IECA/BCA en una de sus ramas fueron ACCOMPLISH (*Avoiding Cardiovascular Events in Combination Therapy in Patients Living with Systolic Hypertension*) (6) y ASCOT-BPLA (*Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm*). (7) Pese a utilizar la misma combinación de fármacos en una de sus ramas (IECA/BCA), la forma de tratamiento es totalmente diferente. En el primero se utiliza una combinación fija de IECA/BCA, benazepril-amlodipina, con aumento forzado a dosis máximas de benazepril (40 mg), y el segundo comienza con monoterapia con BCA (amlodipina) del que se puede dupli-

car la dosis y luego agregar un IECA: perindopril 2 y 4 mg (el clásico tratamiento escalonado). El estudio ASCOT-BPLA es un ensayo clínico aleatorizado realizado en hipertensos con tres o más factores de riesgo cardiovascular asociados. Evaluó si un tratamiento basado en amlodipina con agregado o no de perindopril fue superior a otro basado en atenolol, con agregado o no de bendroflumetiazida en relación con la incidencia de IAM no fatal y muerte por cardiopatía isquémica. El tratamiento en la rama amlodipina tuvo una reducción del 10% del riesgo relativo del objetivo principal, dato no estadísticamente significativo, y una incidencia menor de ACV y de desarrollo de diabetes. Es de notar que a los 3 meses la PA en la rama amlodipina fue 5,9/2,4 mm Hg menor que la rama atenolol y se observó una diferencia en la PA a favor de la rama amlodipina a lo largo de todo el estudio (2,7/1,9 mm Hg menor). Analizando este estudio, podríamos decir que fue diseñado para evaluar la eficacia y la seguridad entre “drogas viejas” y “drogas nuevas”; si así fue, cabría preguntarse por qué no se usó el diurético como primera opción, ya que las tiazidas son los fármacos más antiguos utilizados hoy en día en HTA y que han demostrado claramente mayor beneficio que el atenolol. También, y como se verá más adelante, teniendo en cuenta la experiencia del estudio ALHATT (*Antihypertensive and Lipid-Lowering to Prevent Heart Attack Trial*), (8) entre muchos otros, un mejor comparador hubiera sido la clortalidona. Además, debido a que el 63% de los pacientes eran mayores de 60 años, la elección del atenolol no fue la más acertada, no sólo debido a los efectos adversos que presenta en el anciano, sino principalmente a la amplia experiencia y resultados positivos que se ha documentado con los BCA en esta población. Es probable que esta combinación haya “inclinado favorablemente la balanza” hacia la rama amlodipina. Otro dato muy importante para tener en cuenta es que existe la posibilidad, muy cierta, de que el beneficio obtenido en la rama amlodipina sea el resultado de la menor PA lograda a lo largo de todo el estudio (2,7 mm Hg). Como conclusión se podría decir que este estudio está indicando que la amlodipina (o una combinación de amlodipina y perindopril) es superior al atenolol (o una combinación de atenolol y bendroflumetiazida) en la prevención de ACV y de desarrollo de diabetes en hipertensos con riesgo cardiovascular alto y que, solo o asociado con perindopril, es un antihipertensivo más eficaz dado que logró mantener PA más bajas a lo largo de todo el estudio, lo que podría explicar los beneficios mostrados.

ACCOMPLISH es un estudio multicéntrico, aleatorizado, diseñado para evaluar el efecto de dos diferentes **combinaciones fijas** de fármacos antihipertensivos (IECA/BCA *versus* IECA/HCTZ) sobre el RCV de los PH de alto riesgo. Incluyó 11.400 pacientes de alto riesgo (diabéticos, ancianos y con falla renal). Los PH de alto riesgo fueron asignados a recibir una de las dos combinaciones, con un diseño de **au-**

mento forzado de dosis durante los dos primeros meses para alcanzar 40 mg de benazepril más 5 mg de amlodipina o 12,5 mg de HCTZ. Dentro de los tres primeros meses, la dosis se podía aumentar a 10/40 de amlodipina/benazepril o 25/40 de HCTZ/benazepril. Al cabo de 30 meses, el grado de control había aumentado desde el 37% al 80%. Más sorprendente aún, el 50% de los pacientes lograron controlar la PA con sólo un comprimido de cualquiera de las dos combinaciones. Se logró descender la PAS de 145 a 132 mm Hg en la población general, así como en poblaciones especiales como son los PH diabéticos (de 145 a 131 mm Hg) y los PH renales (de 149 a 136 mm Hg). Con un seguimiento de alrededor de 40 meses, el estudio fue detenido al observarse una disminución del riesgo relativo del 20% en la morbimortalidad en la rama IECA/BCA en comparación con la rama IECA/HCTZ (datos aún no publicados).

Dentro de las conclusiones expuestas en la presentación hecha en el Congreso Europeo de HTA en Berlín en junio de 2008 del estudio ACCOMPLISH se encuentran:

- Comenzar el tratamiento antihipertensivo con una combinación fija logró un grado de control de la PA que se podría categorizar de “impresionante”: Actualmente millones de PH toman medicación antihipertensiva pero no están controlados y esto hace que continúen teniendo mayor riesgo de sufrir eventos cardiovasculares; por lo tanto, el grado de control que ha logrado este estudio es altamente beneficioso y sorprendente. Sin embargo, debe recordarse que el diseño de este estudio ha sido el de “aumento forzado de dosis” durante los dos primeros meses y que este aumento forzado se hace en forma independiente de las cifras de PA que presente el paciente. Particularmente en este estudio esto significó que a los 2 meses de ser enrolado, independientemente de su PA, el paciente debía estar recibiendo 40 mg de benazepril combinado con 5 mg de amlodipina o con 12,5 mg de HCTZ. Por lo tanto, a la conclusión de los autores habría que agregarle “...de una combinación fija en dosis máximas de uno de sus componentes”, muy distinto de la combinación en dosis bajas sugerida en las guías.

Gran parte de los pacientes añosos son considerados de riesgo alto y hace ya muchos años que conocemos el beneficio de la disminución de la PA en ellos, pero también sabemos que la gran diferencia con el resto de la población de PH es que ese descenso de la PA se debe “paso a paso”, a fin de evitar la hipotensión y sus consecuencias. Provocar una hipotensión brusca en un paciente anciano puede modificar sustancialmente su calidad de vida y los costos en salud. Se debe, tal como se ha intentado hasta ahora, lograr el control de la PA en estos pacientes; sin embargo, así como hay evidencia a favor del beneficio del tratamiento antihipertensivo paso a paso, la evidencia acerca de la

combinación fija en dosis mayores como tratamiento se limita solamente a los resultados de este estudio. Este tipo de terapia agresiva en pacientes añosos o bien con enfermedad cardiovascular clínicamente evidente no tiene en la actualidad aval suficiente. Recientemente, el estudio HYVET (HYpertension in the Very Elderly Trial) (9) demostró el beneficio de tratar a los PH muy añosos con la combinación perindopril/indapamida, pero lo hizo en forma escalonada. Los resultados de este estudio sumados a los resultados de los estudios realizados en la década de los noventa en pacientes añosos con HTA sistólica hacen que la presente combinación fija de IECA/BCA en dosis mayores como tratamiento inicial deba demostrar resultados iguales o superiores a los anteriormente presentados. Mientras tanto, en los PH ancianos la opción es controlar la PA en forma gradual.

Los PH de alto riesgo no son todos iguales: por ejemplo, un paciente de 65 años con un ACV y con una PAS de 133 mm Hg es considerado un paciente de riesgo alto y como tal las guías europeas así como el consenso argentino de HTA sugieren el tratamiento farmacológico sumado al cambio de estilo de vida. De acuerdo con los resultados del presente estudio, este paciente, que es un PH de alto riesgo, debería ser medicado con una combinación fija de 40 mg de benazepril y 5 mg de amlodipina como inicio de tratamiento. Si bien el RCV aumenta progresivamente a partir de los 115 mm Hg, no contamos con fuerte evidencia que avale el descenso de la PA a menos de 130 mm Hg en estos pacientes. Es más, la escasa evidencia que existe es en pacientes diabéticos; por lo tanto, comenzar el tratamiento antihipertensivo en este tipo de pacientes en forma tan agresiva, con una combinación fija de 40 mg de benazepril y 5 mg de amlodipina, no está suficientemente avalado por la evidencia.

Teniendo en cuenta los dos estudios que han utilizado la combinación IECA/BCA realizados en pacientes de alto riesgo, el estudio ASCOT, que no demostró beneficio en su objetivo primario, y el estudio ACCOMPLISH, que sí mostró un beneficio significativo para esta combinación, pero recordando que lo hizo con un esquema fijo en dosis máximas de uno de sus componentes, podemos concluir:

- En los dos estudios que se analizaron predominaban los PH de alto riesgo; por lo tanto, sus conclusiones no deben extrapolarse al resto de la población de PH.
- No hay evidencia de la superioridad de la combinación IECA/BCA por sobre otras combinaciones como tratamiento en los PH de bajo riesgo.
- La combinación BCA/IECA utilizada en el estudio ASCOT-BPLA no mostró beneficios significativos en su objetivo primario y, más aún, el beneficio obtenido en los objetivos secundarios puede ser atribuido a la menor PA lograda en la rama

amlodipina y no al efecto del fármaco o de la combinación de fármacos.

- Esta combinación demostró claros beneficios en el estudio ACCOMPLISH, pero se debe tener en cuenta que es probable que no se trate solamente de la combinación de fármacos utilizada sino, y principalmente, en cómo fue usada, es decir, en forma fija, como tratamiento de inicio y con dosis superiores a las utilizadas habitualmente.
- Siguiendo con los resultados del estudio ACCOMPLISH, este esquema de tratamiento no debería utilizarse en la población de PH ancianos o en los pacientes prehipertensos con enfermedad cardiovascular clínicamente evidente aunque ambos grupos se consideran PH de alto riesgo, debido a que no hay evidencia suficiente en la actualidad.

Finalmente, debemos tener en cuenta que una gran parte de la población de pacientes hipertensos requiere más de una droga para controlar su PA, y cuando hablamos de pacientes diabéticos o renales, lo más frecuente es que utilicemos más de dos drogas. La experiencia nos muestra que un PH sin enfermedad coronaria que requiere tres drogas para controlar la PA está recibiendo una triple combinación de IECA/ARA II-diurético-BCA. A la luz de todo lo publicado hasta el momento, el orden en que estos medicamentos es indicado pierde relevancia ante el gran beneficio que se logra con el descenso de la PA.

BIBLIOGRAFÍA

1. Consenso de Hipertensión Arterial. Consejo Argentino de Hipertensión Arterial "Dr. Eduardo Braun Menéndez". Rev Argent Cardiol 2007;75(Supl 3).
2. Consenso Latinoamericano de Hipertensión Arterial. Consejo de Hipertensión Arterial "Dr. Eduardo Braun Menéndez" (SAC). J Hypertens (edición en español) 2001;6:83-110.
3. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, et al; Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension; European Society of Cardiology. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). J Hypertens 2007;25:1105-87.
4. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, 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.
5. 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.
6. Jamerson K, Bakris GL, Dahlöf B, Pitt B, Velazquez E, Gupte J, et al; ACCOMPLISH Investigators. Exceptional early blood pressure control rates: the ACCOMPLISH trial. Blood Press 2007;16:80-6.
7. Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR, Wedel H, Beevers DG, Caulfield

M, et al; ASCOT Investigators. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. Lancet 2005;366:895-906.

8. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). JAMA 2002;288:2981-97.

9. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, Staessen JA, Liu L, Dumitrascu D, et al. Treatment of Hypertension in Patients 80 Years of Age or Older. N Engl J Med 2008;358:1887-98.

RÉPLICA DEL AGONISTA

Coincido con la Dra. Mónica Díaz cuando afirma que los dos únicos estudios que utilizan la combinación IECA/BC en una de sus ramas son ACCOMPLISH y ASCOT.

Ella destaca que a pesar de utilizar una misma combinación de fármacos en una de sus ramas la forma de tratamiento fue totalmente diferente.

En la primera (ACCOMPLISH) se utilizó "forzando a dosis máximas" y en el estudio ASCOT se utilizó un esquema con aumento de la dosis hasta alcanzar el objetivo terapéutico.

Deseo destacar precisamente que utilizando diferentes formas de tratamiento el resultado fue el mismo; ambos estudios fueron detenidos en forma prematura por el Comité de Ética por el beneficio observado en la rama IECA/BC *versus* otras drogas.

También coincido cuando destaca que en el estudio ASCOT hubo una reducción mayor de la presión arterial en la rama amlodipina-perindopril.

Nuevamente deseo destacar que, como todos sabemos, lo más importante en el paciente hipertenso es la reducción de la presión arterial y con este esquema se logró.

Finalmente, la Dra. Díaz menciona que en el estudio ASCOT el objetivo primario no alcanzó significación estadística, pero esto se debió a que el Comité de Ética lo detuvo en forma prematura en octubre de 2004 debido a una reducción de la mortalidad y a una disminución significativa de otros puntos secundarios, como el ACV.

Los IECA han demostrado que, además de ser excelentes drogas antihipertensivas, poseen un efecto de prevención de eventos coronarios y de insuficiencia cardíaca.

Por otro lado, los bloqueantes cálcicos han demostrado que son excelentes drogas antihipertensivas, que poseen propiedades antianginosas y una gran eficacia en la prevención del ACV.

Combinados, además de disminuir la presión arterial en forma muy significativa, previenen el daño

de órgano blanco y disminuyen sus efectos adversos, por ejemplo, el edema con la amlodipina.

Los betabloqueantes y los diuréticos, en cambio, potencian sus efectos adversos, en particular en la aparición de nuevos casos de diabetes y aumento de la disfunción sexual con empeoramiento de la calidad de vida del paciente.

Finalmente, como todos sabemos, lo más importante es controlar la presión arterial; para lograrlo en la gran mayoría de los casos se requieren dos o más fármacos.

En la actualidad, dos estudios detenidos en forma prematura por un Comité de Ética demuestran que los inhibidores de enzima convertidora y los bloqueantes cálcicos son las drogas de elección.

Dr. Guillermo Fábregues

RÉPLICA DEL ANTAGONISTA

Pese a estar de acuerdo con los conceptos del Dr. Fábregues acerca de los betabloqueantes, mi opinión con respecto a los diuréticos es ligeramente diferente. Si bien pueden producir alteraciones metabólicas, estas drogas han demostrado a través de numerosos estudios que disminuyen los eventos cardiovasculares y esto es, ni más ni menos, lo que buscamos al tratar a un paciente hipertenso: evitar la complicación CV. Por otro lado, quien trata a hipertensos sabe que un

número considerable de ellos necesita el agregado de un tercer fármaco y que en estos casos el diurético es la elección. Más aún, con el agregado de “diuréticos” como segunda o tercera opción, los grandes estudios publicados nos muestran que con el descenso de la PA disminuye la probabilidad de sufrir un ECV.

Con respecto a los inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona y a los bloqueantes cálcicos, estoy de acuerdo; sin embargo, para responder la pregunta planteada en la controversia acerca de cuál es la “mejor combinación”, el problema es que los datos disponibles son escasos. Tal vez la respuesta no sea tan fácil, ya que los estudios diseñados para comparar drogas o combinaciones de fármacos “cabeza a cabeza” también están diseñados para lograr un control estricto de la PA y ello obliga al agregado de una tercera o cuarta droga en cada rama que se intenta comparar, lo cual dificulta aún más la interpretación de los resultados.

Por lo tanto, si bien ambas drogas son excelentes y el estudio ACCOMPLISH ha demostrado la eficacia de la combinación IECA-BCA, no debemos olvidar la amplia experiencia que tenemos con la combinación con diuréticos. Finalmente, considero que en hipertensión arterial el control de la PA ofrece un gran beneficio debido a que el descenso de la PA es en sí mismo un factor protector.

Dra. Mónica Díaz