

## ***¿Bajar la presión arterial o tratamiento farmacológico específico?***

### **A favor de bajar la presión arterial**

JUDITH M. ZILBERMAN<sup>1</sup>

La hipertensión arterial (HTA) es uno de los factores de riesgo modificables más prevalentes para enfermedad cardiovascular y, de hecho, se detecta en alrededor del 20% de la población general. (1) El riesgo de padecer un accidente cerebrovascular (ACV), un infarto de miocardio (IAM), insuficiencia cardíaca congestiva (ICC), enfermedad coronaria (EC), mortalidad cardiovascular y muerte por toda causa es sustancialmente más elevado en individuos con hipertensión arterial respecto de normotensos de igual sexo, raza y edad. (2, 3)

Está bien establecido que la relación positiva entre la presión arterial sistólica (PAS) y/o diastólica (PAD) con el riesgo cardiovascular es fuerte, continua, gradual, consistente, independiente, predictiva y etiologicamente significativa, tanto en sujetos con enfermedad cardiovascular previa o no. (4) Sin embargo, el conocimiento del beneficio concreto del tratamiento antihipertensivo contrasta con las dudas existentes acerca de la eficacia de los instrumentos para lograr ese fin y se discute si existe diferencia entre reducir la presión arterial con cualquier elemento terapéutico o bien utilizar fármacos específicos para lograr el objetivo deseado.

Una gran cantidad de estudios y metaanálisis han abordado el tema y permiten concluir que en toda circunstancia resulta altamente beneficioso reducir la presión arterial, independientemente del fármaco utilizado. Cabe aclarar que, en circunstancias especiales, algunos fármacos pueden tener una indicación preferencial sobre otros (p. ej., diabetes, insuficiencia renal, insuficiencia cardíaca), pero esto no genera controversia alguna, ya que en la gran mayoría de estos pacientes el descenso de la presión arterial es beneficioso y habitualmente requieren la combinación de dos, tres o más fármacos.

#### **Evidencia del beneficio de reducir la presión arterial**

Muchos estudios, incluidos el de la Administración de Veteranos (5), el australiano (6), The Hypertension Detection and Follow-up Program (HDFP) (7) y varios metaanálisis (8,9) demostraron hace dos o tres décadas el beneficio del tratamiento antihipertensivo. En este aspecto hoy en día no cabe duda alguna, aunque algunas cuestiones particulares aún pueden generar polémica.

Un punto de importancia es establecer cuál es el nivel óptimo de presión arterial para lograr con el tratamiento antihipertensivo. Este problema fue abordado por el estudio HOT, (10, 11) que fue diseñado para evaluar la reducción de eventos cardiovasculares de pacientes hipertensos mayores de 50 años en quienes se intentó lograr tres niveles diferentes de PAD, < 90, < 85 y < 80 mm Hg. El tratamiento se basó en un esquema de titulación forzada con un calcioantagonista (felodipina), al cual se le agregaba un inhibidor de la enzima de conversión o un betabloqueante y un diurético tiazídico según fuera necesario para lograr el objetivo establecido.

Es de destacar que el diseño del estudio previó lograr una diferencia de 5 mm Hg entre los grupos, pero al concluir el seguimiento solo difirieron en 2 mm Hg (86, 84 y 82 mm Hg, respectivamente); esta pequeña reducción de presión fue suficiente para lograr una diferencia significativa en eventos cardiovasculares en individuos de alto riesgo como los diabéticos. (12) Luego de 3,5 años en estos pacientes se observó una reducción del 51% en eventos cardiovasculares mayores, particularmente IAM, en el grupo aleatorizado a PAD < 80 mm Hg, en comparación con el grupo asignado a PAD < 90 mm Hg (p < 0,005).

---

<sup>1</sup> Médica de la Sección Hipertensión Arterial - División Cardiología del Hospital General de Agudos Dr. C. Argerich e Instituto Cardiovascular de Buenos Aires

Como corolario, el estudio HOT establecio que una PAD de entre 80 y 85 mm Hg y una PAS de entre 130 y 140 mm Hg se asocian con el menor riesgo cardiovascular.

Un segundo aspecto de interes puntual fue el de establecer el beneficio del tratamiento de la hipertension sistolica aislada en adultos mayores de 65 años. Con este proposito se condujeron dos estudios a gran escala, SHEP (13) en los Estados Unidos y Syst-Eur (14) en Europa.

El estudio SHEP fue disenado para determinar si el tratamiento de la HTA sistolica aislada en pacientes ancianos, con diureticos tiazidicos y betabloqueantes, disminuia el riesgo de ACV y otros eventos cardiovasculares. La incidencia de ACV a 5 años fue del 5,2% en los que recibieron tratamiento activo contra el 8,2% en el grupo placebo, con una disminucion del 3% ( $p = 0,003$ ) [adjudicada al](#) tratamiento. Tambien se observo una disminucion del riesgo de IAM no fatal (3%), del total de eventos cardiovasculares mayores (32%) y en la mortalidad por toda causa (13%) en los pacientes que recibieron tratamiento antihipertensivo.

Por su parte, el estudio Syst-Eur demostro que el tratamiento de la HTA sistolica en ancianos con un calcioantagonista dihidropiridinico de larga vida media e inhibidores de la enzima de conversion tambien mostraba efectos positivos en ACV total (42%;  $p = 0,003$ ), ACV no fatal (44%;  $p = 0,007$ ), muerte subita (26%;  $p = 0,03$ ), eventos cardiacos fatales (33%;  $p = 0,03$ ) y total de eventos fatales y no fatales (31%;  $p < 0,001$ ).

Estos datos evidencian que el descenso de la presion sistolica tanto con diureticos y betabloqueantes como con calcioantagonistas e inhibidores de la enzima de conversion resulta de alto beneficio clinico.

#### Estudios comparativos de farmacos viejos *versus* farmacos nuevos

En los ultimos años se ha discutido los efectos de los diureticos tiazidicos y de los betabloqueantes ("farmacos viejos") difieren de los que se logran con los calcioantagonistas y los inhibidores de la enzima convertidora ("farmacos nuevos"). Esta simplificacion en la evaluacion comparativa de los agentes antihipertensivos resulta por lo menos discutible, ya que aun dentro de los farmacos viejos, los diureticos pueden, y de hecho así se plantea, diferir de los betabloqueantes. A modo de ejemplo, un analisis meticuloso de Messerli (15) cuestiona el uso de betabloqueantes como monoterapia en hipertensos mayores de 65 años, ya que se han mostrado inferiores a los diureticos tiazidicos. Paralelamente existen diferencias entre efectos y resultados de calcioantagonistas e inhibidores de la enzima en dis-

tintas poblaciones, como los hipertensos diabeticos tipo 2. (16,17)

Esta simplificacion tampoco considera a los antagonistas de los receptores AT-1 de la angiotensina II, ya que no queda claro si revisten en el grupo de farmacos nuevos o estan en otra categoria ("farmacos muy nuevos").

Mas allá de estas consideraciones, algunos estudios han intentado comparar diferentes grupos farmacologicos. Entre ellos se destacan los siguientes:

El estudio INSIGHT (18) evaluo morbilidad cardiovascular con agentes antihipertensivos viejos y nuevos en pacientes con alto riesgo de enfermedad cardiovascular. Se comparo el efecto en el largo plazo de un calcioantagonista dihidropiridinico de accion prolongada (nifedipina, 30 o 60 mg/dia) versus una combinacion diuretica (hidroclorotiazida-amilorida, 25 + 2,5 o 50 + 5 mg/dia). Si no se lograba un descenso de 20/10 mm Hg para PAS y/o PAD, respectivamente, o si no se alcanzaba un objetivo de  $< 140/90$  mm Hg, se sumaban otros farmacos como atenolol 25/50 mg/dia o enalapril 5/10 mg/dia. Se reclutaron 6.321 pacientes hipertensos con uno o mas factores de riesgo cardiovascular.

Ambos grupos de tratamiento lograron un descenso similar de la presion arterial, sin diferencias significativas entre grupos para toda causa de mortalidad, eventos fatales y no fatales, tanto eventos primarios como secundarios.

En cambio, se observaron diferencias en otros aspectos. La nifedipina produjo mas de efectos colaterales (particularmente edema maleolar), pero los diureticos incrementaron el numero de nuevos casos de diabetes ( $p < 0,001$ ), de gota ( $p < 0,01$ ) y de enfermedad vascular periferica ( $p < 0,0001$ ).

En The Nordic Diltiazem Study (NORDIL) se compararon los efectos del diltiazem con farmacos convencionales (diureticos o betabloqueantes) en 11.000 pacientes hipertensos de entre 50 y 69 años. Luego de 5 años de seguimiento, la mortalidad cardiovascular total fue similar en ambos grupos, con una tendencia favorable al diltiazem en ACV. (19, 20)

Finalmente, The Captopril Prevention Project (CAPPP) (21) evaluo los efectos de los inhibidores de la enzima de conversion (captopril) y la terapia convencional (betabloqueantes y diureticos) en la morbilidad en hipertension. De los 10.985 pacientes aleatorizados (25 a 66 años; PAD mayor o igual a 100 mm Hg), 5.492 fueron asignados a captopril y 5.493 a terapia convencional. La mortalidad cardiovascular fue mas baja en el grupo captopril que en el convencional (76 versus 95 eventos;  $p = 0,092$ ), el IAM fatal y no fatal resulto similar (162 versus 161 casos), pero el ACV fue mas fre-

cuenta en el grupo captopril (189 *versus* 148 eventos;  $p = 0,044$ ). Así, el conjunto de objetivos primarios mostro una diferencia no significativa entre ambos tipos de tratamiento, aunque con una leve tendencia favorable al atenolol.

Más recientemente, el Losartan Intervention For Endpoint Reduction in Hipertension Study (LIFE) (22) es el primer estudio disponible que compara el grupo de "farmacos viejos" con antagonistas de los receptores AT-1 ("farmacos muy nuevos"). Asimismo, es el primer estudio que demuestra la ventaja comparativa de un agente "nuevo" sobre uno "viejo". Se aleatorizaron 9.193 pacientes (4.603 a losartan y 4.588 a atenolol), con edades comprendidas entre los 55 y los 80 años, hipertensos en tratamiento o no y con electrocardiograma con evidencia de hipertrofia ventricular izquierda. A similar descenso de la presión arterial, el tratamiento con losartan redujo el 25% el ACV ( $p = 0,001$ ) y el 25% los nuevos casos de diabetes ( $p = 0,001$ ), sin que se observaran diferencias significativas en muerte cardiovascular ( $p = 0,206$ ), mortalidad total ( $p = 0,128$ ), puntos finales combinados (mortalidad cardiovascular + ACV + infarto de miocardio ( $p = 0,021$ ), revascularización miocárdica ( $p = 0,441$ ) y hospitalización por insuficiencia cardíaca ( $p = 0,765$ ), en tanto que el atenolol mostro una ligera tendencia favorable del 7% en infarto de miocardio ( $p = 0,491$ ) y del 16% en hospitalización por angina de pecho ( $p = 0,212$ ).

Sin desmerecer el resultado de este estudio, es importante destacar que el número de pacientes que es necesario tratar con losartan, en lugar de atenolol, para evitar un evento resulta elevado. Así, se requiere medicar a decenas a cientos de pacientes/año para evitar un ACV, una muerte cardiovascular, un evento final combinado, una muerte de cualquier causa, una revascularización miocárdica, un nuevo caso de diabetes y a miles para evitar una hospitalización por insuficiencia cardíaca. En contraste, se requiere medicar a cientos o miles de pacientes con atenolol en lugar de losartan para evitar un infarto de miocardio y una hospitalización por angina de pecho.

#### Metaanálisis

Un metaanálisis reciente (1) de 27 estudios evaluó el efecto de diferentes fármacos antihipertensivos y su capacidad de reducir eventos cardiovasculares.

Se analizó particularmente la presión arterial sistólica, puesto que en pacientes de edad media o mayores es mejor predictor de riesgo cardiovascular que la diastólica, al tiempo que puede medirse con más exactitud.

Utilizando una metarregresión se evaluaron las diferencias logradas en presión arterial y en eventos

cardiovasculares entre grupos asignados a agentes nuevos (calcioantagonistas o inhibidores de la enzima convertidora) y fármacos viejos (diuréticos y betabloqueantes). Este análisis mostro que todos los fármacos antihipertensivos tuvieron una eficacia y una seguridad similares en el largo plazo.

En pacientes mayores con hipertensión sistólica aislada, una disminución de la presión sistólica de 10 mm Hg y de la presión diastólica de 4 mm Hg redujo el riesgo de ACV e IAM en el 30% y el 23%, respectivamente, y en pacientes con hipertensión diastólica predominante, una disminución de 5 a 6 mm Hg logro un beneficio del 38% y del 16%, respectivamente. Mas aun, este análisis sugiere que una parte sustancial del beneficio observado en eventos fatales o no se logro con una reducción modesta, de 5 mm Hg, en la presión arterial sistólica.

En una revisión epidemiológica y un metaanálisis de nueve estudios (420.000 personas, 4.856 incidentes coronarios y 843 ACV, luego de 6 a 25 años de seguimiento [seguimiento medio de 10 años]), MacMahon y colaboradores (23) encontraron asociaciones continuas positivas y logarítmicas lineales entre la presión diastólica y el riesgo de enfermedad coronaria y de ACV. Descensos prolongados de la presión diastólica de tan solo 5 o 6 mm Hg se acompañaron de una reducción del 25% y del 44%, respectivamente, de la enfermedad coronaria y del ACV. En pacientes con hipertensión sistólica aislada, el tratamiento antihipertensivo logra reducciones del 17% al 40% en el riesgo cardiovascular total (Figuras 1, A y B).

En otro metaanálisis (8) se combinaron los resultados de varios estudios (SHEP, (13) STOP - Hipertension 2, (24) MRC, (25) EWPHE (26) y el de Coope y Warrender, (27) que en conjunto sumaron 12.483 pacientes mayores de 65 años. En ellos una reducción de la presión sistólica de 12 a 14 mm Hg se asocio con una disminución del 34% en el riesgo de ACV, del 19% en el riesgo de enfermedad coronaria y del 23% en la muerte vascular. Por consiguiente, reducciones discretas, tanto de la presión sistólica como de la diastólica, se asocian con disminuciones sustanciales en el riesgo cardiovascular total.

#### Poblaciones especiales

Los pacientes hipertensos con deterioro de la función renal constituyen un grupo particular en alto riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular. Varios estudios han demostrado un beneficio importante con un control efectivo de la presión arterial. Bakris y colaboradores (28) confirmaron la relación negativa significativa entre presión arterial y filtración glomerular, en tanto que Lazarus y colaboradores (29) observaron que cada 1 mm Hg de

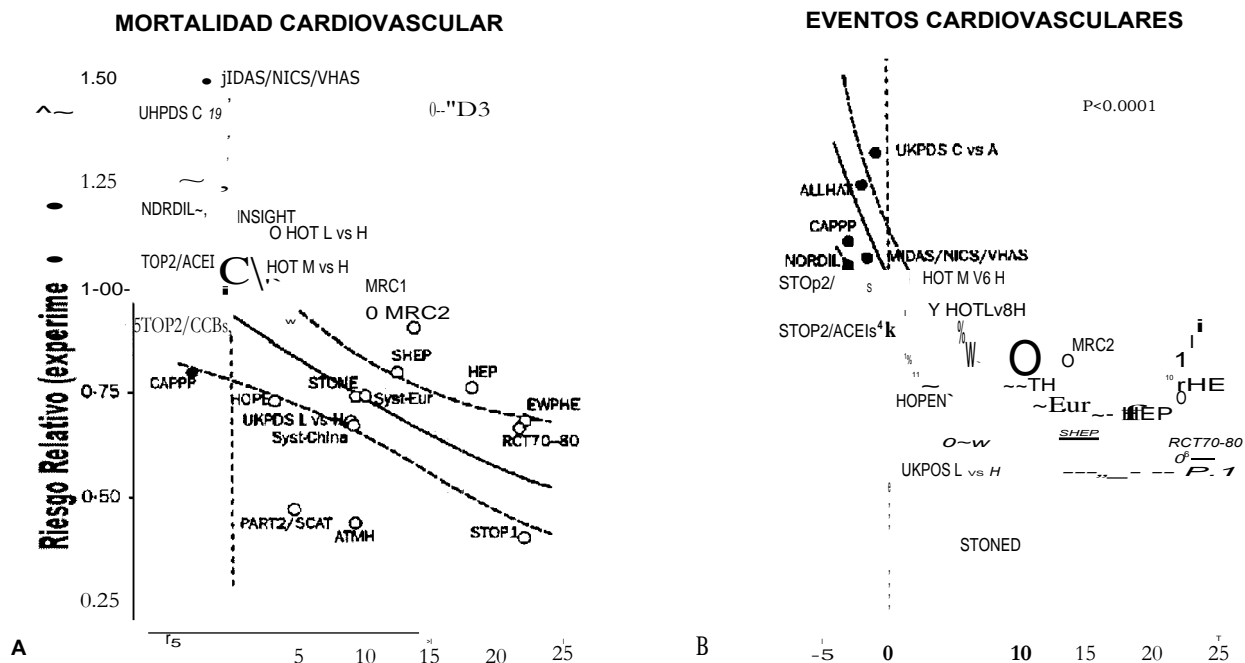


Fig. 1. Diferencias (referencia - experimental) en PAS (mm Hg). Relacion entre indice relativo de mortalidad cardiovascular (A) y eventos cardiovasculares (B) correspondientes a las diferencias de PAS. Los puntos (0) corresponden a estudios que comparan farmacos "nuevos" y "viejos". (1)

aumento de la presion sistolica se asocia con 1,35 vez de mayor riesgo de hospitalizacion por enfermedad cardiovascular o cerebrovascular en pacientes renales.

Otro grupo de alto riesgo cardiovascular esta constituido por los pacientes hipertensos con diabetes tipo 2. En estudios como HOT, (1.0) SHEP, (13) Sys-Eur, (14) HOPE, (30) y LIFE, (31) entre otros, el analisis especifico del grupo de pacientes diabeticos mostro claramente que estos sujetos obtienen mejores resultados en prevencion de eventos cardiovasculares en relacion con la poblacion general del estudio.

El mayor beneficio en pacientes diabeticos se obtuvo tanto con esquemas de tratamiento con diureticos y betabloqueantes como con los basados en calcioantagonistas e inhibidores de la enzima, lo cual sugiere que en estos pacientes toda intervencion que reduzca la presion arterial resulta altamente beneficiosa.

**Prevencion versus reduccion de la presion arterial**

Mas recientemente, el estudio The Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) (30) aleatorio 9.297 pacientes, 8.162 con enfermedad cardiovascular previa, 4.355 con hipertension arterial y 3.577 diabeticos.

El tratamiento con ramipril redujo el 6,1% la tasa de muerte cardiovascular ( $p < 0,001$ ), el 9,9% la de

IAM ( $p < 0,001$ ), el 3,4% la de ACV ( $p < 0,001$ ), el 10,4% la de muerte por toda causa ( $p = 0,005$ ), el 16,0% la de revascularizacion coronaria ( $p = 0,002$ ), el 9,0% la de ICC ( $p = 0,001$ ), tambien el 6,4% el riesgo de complicaciones relacionados con diabetes ( $p = 0,03$ ) en relacion con el grupo tratado con placebo. Estos beneficios se observaron con una pequena pero mayor reduccion de la presion arterial en el grupo de tratamiento activo (3 y 2 mm Hg para la presion arterial sistolica y diastolica, respectivamente). Los autores interpretaron que una reduccion de 2 mm Hg en la PAD podria explicar tan solo el 40% del ACV y alrededor de un cuarto de la reduccion del IAM observada en el estudio, (32) con lo cual concluyen que el tratamiento fue eficaz mas ally del descenso de la presion arterial.

Sin embargo, *a posteriori*, un analisis meticuloso de Staessen (1) refuta esta interpretacion. Este autor sostiene que el 90% de los pacientes en el estudio HOPE entran dentro del grupo de pacientes de alto riesgo cardiovascular y en ellos una diferencia de 3,3 mm Hg en la presion sistolica, entre el grupo ramipril y placebo, es suficiente para explicar casi todos, si no todos, los beneficios observados en ese estudio.

Por otra parte, resulta poco conocido que en el estudio HOPE la medicacion se administro por la noche, lo cual implica que el control de la presion arterial en el consultorio medico se realizo 12 horas

despues de su administracion, es decir fuera del periodo de mayor acci6n (3-6 horas posadministraci6n). Este hecho puede haber enmascarado un efecto mayor del ramipril con respecto al placebo.

Adicionalmente, un subestudio (33) publicado recientemente muestra que en un subgrupo evaluado con monitoreo ambulatorio de presi6n arterial de 24 horas, las diferencias de presi6n arterial entre los grupos ramipril y placebo resultaron mayores que las esperadas, particularmente en el horario nocturno.

Asi, un efecto nocturno y en las primeras horas de la manana mayor, tradicionalmente asociadas con un riesgo cardiovascular mas alto, podrian explicar de manera mas amplia el efecto beneficioso del ramipril.

Por lo tanto, los resultados del estudio HOPE, en cuanto al hecho de que su efecto resulto beneficioso "mas ally del descenso de la presi6n arterial", pueden, al menos, ser motivo de diferente interpretaci6n.

**ZMonoterapia o terapia combinada?**

Otro punto de controversia radica en establecer si el diseno de los estudios llevados a cabo hasta ahora realmente permite comparar la eficacia de los diferentes grupos de farmacos antihipertensivos.

De hecho, en casi todos los estudios realizados la gran mayorfa de los pacientes requirieron dos, tres o mas farmacos, independientemente del grupo de tratamiento al que estuvieran asignados originalmente. Pese a ello, en casi ningn estudio se logro alcanzar el objetivo de presi6n arterial propuesto, particularmente en el caso de la presi6n sist6lica, lo cual pone de manifiesto la necesidad concreta de la combinaci6n de farmacos (Figura 3).

**COROLARIO**

De lo expuesto se desprende que muchos farmacos antihipertensivos son eficaces, seguros en el largo plazo y que reducen el numero de eventos

cardiovasculares. Los estudios que comparan diureticos, betabloqueantes, antagonistas calcicos e inhibidores de la enzima convertidora no son por el momento suficientemente concordantes o consistentes con la hip6tesis que sostiene un efecto de proteccion cardiovascular diferencial en la poblacion general de hipertensos.

La literatura existente sugiere que en pacientes hipertensos de alto riesgo con diabetes y/o coronariopatfa, ICC o enfermedad renal cr6nica el descenso intenso de la presi6n arterial esta justificado y que una gran parte de ellos requiere una combinaci6n de farmacos antihipertensivos, mas que la monoterapia con algunos farmacos en particular.

**BIBLIOGRAFIA**

1. Staessen JA, Wang JG, Thijs L. Cardiovascular protection and blood pressure reduction: A meta-analysis. *Lancet* 2001; 358: 1305-1315.
2. Kannel WB. Fifty years of Framingham Study contributions to understanding hypertension. *J Hum Hypertens* 2000; 14: 83-90.
3. Kannel WB. Role of blood pressure in cardiovascular morbidity and mortality. *Prog Cardiovasc Dis* 1974; 17: 5-24.
4. The sixth report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. *Arch Intern Med* 1997; 157: 2413-2446.
5. Materson BJ, Reda DJ, Cushman WC y col. Single-drug therapy for hypertension in men: A comparison of six antihypertensive agents with placebo. The Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents. *N Engl J Med* 1993; 328: 914-921.
6. The Australian therapeutic trial in mild hypertension. Report by the Management Committee. *Lancet* 1980; 1: 1261-1267.
7. Shulman NB, Ford CE, I-lall WD y col. Prognostic value of serum creatinine and effect of treatment of hypertension on renal function. Results from the hypertension detection and follow-up program. The Hypertension Detection and Follow-up Program Cooperative Group. *Hypertension* 1989; 13:1 80-193.
8. MacMahon S, Rogers A. The effects of blood pressure reduction in older patients: An overview of five randomized controlled trials in elderly hypertensives. *Clin Exp I ypertens* 1993; 15: 967-978.
9. Psaty BM, Smith N, Siscovick D y col. Health outcomes associated with hypertension therapies used as first line agents: A systematic review and meta-analysis. *JAMA* 1997; 277: 739-745.
10. The Hypertension Optimal Treatment Study (the HOT Study). *Blood Press* 1993; 2: 62-68.
11. Julius S, Majahalme S, Palatini P Antihypertensive treatment of patients with diabetes and hypertension. *Am J Hypertens* 2001; 14: 310S-316S.
12. Ruilope L, Salvetti A, Jamerson K y col. Renal function and intensive lowering of blood pressure in hypertensive participants of hypertension optimal treatment (HOT) study. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 218-225.
13. 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). SHEP Cooperative Research Group. *JAMA* 1991; 265: 3255-3264.
14. Staessen J, Fagard R, Thijs L y col. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. *The Systolic*

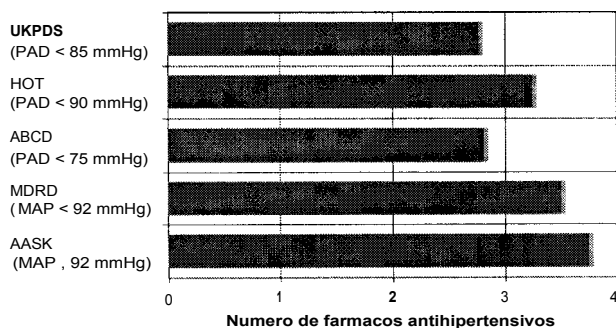


Fig. 3. Control agresivo de la PA. Numero de farmacos requeridos para conseguir el objetivo. (Modificado de Bakris, cita 34.)

- Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. *Lancet* 1997; 350: 757-764.
15. Messerli FH, Grodzicki T, Feng Z. Antihypertensive therapy in elderly: Evidence-based guidelines and reality. *Arch Intern Med* 1999; 159: 1621-1622.
  16. Rodby R, Rohde RD, Clarke WR, y col. The irbesartan type II diabetic nephropathy trial: Study design and baseline patient characteristics. For the Collaborative Study Group. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15: 487-497.
  17. Lewis M, Hunsicker LG, Clarke WR y col. Renoprotective effect of the angiotensin receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001; 345: 851-860.
  18. Brown MJ, Palmer CR, Castaigne A y col. Morbidity and mortality in patients randomized 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: 366-372.
  19. Hansson L, Hedner T, Lund-Johansen P y col. Randomised trial of effects of calcium antagonists compared with diuretics and beta-blockers on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: The Nordic Diltiazem (NORDIL) study *Lancet* 2000; 356: 359-365.
  20. Staessen J, Wang G. Characteristics of Published, Ongoing, and Planned Outcome Trials in Hypertension. In Oparil-Weber Hypertension. A companion to Brenner and Rector's. *Kidney* 2000; 35: 341-359.
  21. Hansson L, Lindholm L, Niskanen L y col. 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: 611-616.
  22. Dahlof B, Devereux B, Kjeldsen SE, y col. Cardiovascular morbidity and mortality in Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): A randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359: 995-1003.
  23. MacMahon S, Peto R, Cutler J y col. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 1, Prolonged differences in blood pressure: Prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. *Lancet* 1990; 335: 765-774.
  24. Dahlof B, Lindholm LH, Hansson L y col. Morbidity and mortality in the Swedish trial in old patients with Hypertension (STOP-Hypertension). *Lancet* 1991; 338: 1281-1285.
  25. Medical Research Council trial of treatment of hypertension in older adults: Principal results. MRC Working Party. *BMJ* 1992; 304: 405-412.
  26. Amery A, Birkenhager W, Brixko P y col. Mortality and morbidity results from the European Working Party on High Blood Pressure in the Elderly trial. *Lancet* 1985; 1: 1349-1354.
  27. Coope J, Warrender TS. Randomized trial of treatment of hypertension in elderly patients in primary care. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1986; 293: 1145-1151.
  28. Bakris GL, Williams M, Dworkin L y col. Preserving renal function in adults with hypertension and diabetes: A consensus approach. National Kidney Foundation Hypertension and Diabetes Executive Committees Working Group. *Am J Kidney Dis* 2000; 36: 646-661.
  29. Lazarus JM, Bourgoignie JJ, Buckalew VM y col. Achievement and safety of a low blood pressure goal in chronic renal disease. The Modification of Diet Renal Disease Study Group. *Hypertension* 1997; 29: 641-650.
  30. Yusuf S, Sleight P, Pogue J y col. Effects of 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: 145-153.
  31. Lindholm L, Ibsen H, Dahlof B y col. Cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): A randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359: 1004-1010.
  32. Clarke R, Shirpley M, Lewinsgton S y col. Underestimation of risk associations due to regression dilution in long-term follow-up of prospective studies. *Am J Epidemiol* 1999; 150: 341-353.
  33. Svensson P, de Faire U, Sleight P y col. Comparative effects of ramipril on ambulatory and office blood pressures: A HOPE Substudy. *Hypertension* 2001; 38: E28-E32.
  34. Bakris GL. Maximizing cardiorenal benefit in the management of hypertension: Achieve blood pressure goals. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 1999; 1: 141-147.

# A favor del tratamiento farmacológico específico

HUGO P. BAGLIVO

La importancia de tratar la hipertensión arterial (HA) fue universalmente aceptada a partir de los estudios de la Administración de Veteranos de Guerra de los Estados Unidos, (1) especialmente el referido a hipertensos severos en quienes la observación se interrumpió antes de completarse las dos terceras partes del seguimiento porque la diferente mortalidad entre el grupo tratado y el control era muy significativa. A este le siguieron numerosos estudios, pero con diferente diseño, en busca de la conveniencia de tratamientos más estrictos y controlados frente a las conductas habituales (HDFP, MRFIT, etc.) o para comparar diferentes grupos de fármacos entre sí. Pero lo que quedó bien establecido es que el objetivo primario del tratamiento antihipertensivo es reducir la morbimortalidad más que las cifras de la presión arterial (PA). Indudablemente, ambos hechos están fuertemente relacionados; cuando se correlaciona la morbimortalidad con las cifras de PA, tanto sistólica como diastólica, se obtiene una relación lineal y positiva, es decir, a mayor PA mayor morbimortalidad. (2) De este hecho puede inducirse a pensar que la sola reducción de la PA originaría una disminución de la morbimortalidad. Sin embargo, los datos epidemiológicos demuestran que, por ejemplo, el tratamiento de la HA genera un descenso significativo de la tasa de accidentes cerebrovasculares (ACV), pero los eventos coronarios se reducen menos.

Dentro de los factores que podrían explicar esta situación se encuentra la posible concurrencia de dislipidemia, disfunción ventricular izquierda, reducción de la distensibilidad arterial, trastornos en el metabolismo hidrocarbonado, resistencia a la insulina, alteraciones reológicas, etc., que de por sí pueden diferenciar la evolución de hipertensos con valores similares de PA. La elevada frecuencia de la asociación de varios de dichos factores con la HA ha hecho que muchos investigadores lo denominen "síndrome polimetabólico". Es posible que exista un ele-

mento unificador de este síndrome a partir de la disfunción endotelial. (3)

En la HA esencial existe una amplia gama de alteraciones que pueden observarse con mayor o menor frecuencia en cada paciente. Entre ellas podemos citar la hiperactividad simpática y el sistema renina-angiotensina-aldosterona. La hiperactividad adrenergica es prevaeciente en los estadios iniciales de la enfermedad y se ve preferentemente en individuos jóvenes. Pueden contribuir mecanismos humorales, metabólicos, reflejos y centrales y la hiperactividad adrenergica no solo aumenta la PA sino que contribuye a la progresión de lesiones cardíacas o vasculares (hipertrofia ventricular izquierda, hipertrofia y remodelado arterial, aumento de la reabsorción de sodio por el tubulo contorneado proximal y estimulación del sistema renina-angiotensina). (4)

El sistema renina-angiotensina cumple un papel preponderante en el síndrome hipertensivo. Su función fisiológica es mantener una presión de perfusión adecuada ante la caída del volumen minuto cardíaco y del volumen sanguíneo, lo cual genera una reabsorción mayor de sodio a nivel renal y aumenta la contractilidad miocárdica, la frecuencia cardíaca y la vasoconstricción por acción directa y la estimulación del sistema simpático y la secreción de aldosterona. Pero, además, la angiotensina II tiene otros efectos, como la estimulación del centro de la sed, la secreción de vasopresina, la proliferación celular (hipertrofia miocárdica y del músculo liso vascular) y la producción de fibroblastos a través del aumento de la aldosterona. Se han descubierto elementos de este sistema en diferentes tejidos (vasos sanguíneos, miocardio, sistema nervioso central) que actúan como sistemas intracrininos o paracrininos, normalmente en balance con otros vasodilatadores (óxido nítrico, prostaglandinas) o vasoconstrictores (endotelinas).

El vasto arsenal terapéutico antihipertensivo actualmente permite la elección preferencial de uno o

varios farmacos de acuerdo con las caracterfsticas del paciente y con la experiencia personal del medico, basada en el conocimiento de los resultados de numerosos ensayos terapeuticos publicados hasta el momento. Sin embargo, esta elecci3n deberfa basarse en un enfoque racional de las ventajas e inconvenientes que cada medicamento puede tener para un paciente determinado. En los parrafos siguientes intentaremos demostrar las ventajas de una seleccion ordenada del tratamiento farmacologico sobre la base de las condiciones clfnicas y fisiopatologicas de cada uno de nuestros pacientes. Para ello analizaremos los resultados provenientes de estudios experimentales y evidencias clfnicas a favor del tratamiento especifico.

### Experiencias en animales

Los inhibidores de la convertasa (IECA) producen, adem as de su acci3n antihipertensiva, regresi3n de la hipertrofia ventricular y vascular, reducci3n de la fibrosis miocárdica y vascular, aumento de la densidad de los capilares miocárdicos en ratas SHR y en el animal de Goldblatt (2R1C). La persistencia de concentraciones plasmáticas altas de bradiquinina amplifica el efecto vasodilatador pero, adem as, estimula la producci3n de óxido nítrico, elemento esencial para la integridad del endotelio vascular.

Los antagonistas de los receptores tipo 1 de la angiotensina II (ARAII) inhiben el efecto total de la angiotensina II (producida por vía de la convertasa y por vías alternativas) sobre el receptor de AII tipo 1 pero, simultáneamente, estimulan el de tipo 2, cuyo efecto es antiproliferativo celular, antiapoptótico y de protecci3n endotelial a través de la estimulaci3n de la secreci3n de óxido nítrico. Un trabajo reciente en ratas SHRHP (propensas al ACV) así lo reafirma. (5)

En el mismo modelo de experimentaci3n se comprobó que un antagonista calcico evita los efectos generados por una dieta hipersódica con disminuci3n del peso de la aorta y su espesor parietal y la sobreexpresi3n de preproendotelina 1 y aumenta la concentraci3n del mRNA de la sintetasa del óxido nítrico. (6) Se ha demostrado un efecto supresor de los depósitos de calcio en la pared arterial (7) resultante de la disminuci3n de la permeabilidad endotelial, de la proliferaci3n intimal y de la necrosis de la capa muscular; el efecto anti-necrótico de los antagonistas calcicos es evidente, adem as de la acci3n reductora de la PA y de la presi3n de pulso. Esos farmacos tienen también un efecto anti-agregante plaquetario (8) y atenúan la producci3n de tromboxano.

El exceso de aldosterona provoca daño en el corazón, el cerebro y los riñones en diversos modelos, lo cual se revierte con adrenalectomía o mediante el antagonismo farmacológico con espironolactona o eplerenona. (9)

Los betabloqueantes han demostrado capacidad para revertir la hipertrofia cardíaca y de los vasos precapilares independientemente de su posibilidad de reducir la PA. (10) En conejos sometidos a dieta hipergrasa y en monos bajo estres experimental (11, 12) los betabloqueantes redujeron la progresi3n de placas ateroscleróticas independientemente del efecto antihipertensivo y de las modificaciones en el perfil lipídico. A pesar de disminuir el flujo coronario total, favorecen la redistribuci3n del flujo intramiocárdico con aumento a nivel del subendocardio isquémico.

En ratas SP sometidas a dietas hipersódicas y tratadas con carvedilol en dosis insuficientes para reducir la PA se demostró una disminuci3n de la hipertrofia y de la hiperplasia coronaria y una reducci3n de los signos de inflamaci3n miocárdica y de fibrosis, de microtrombosis y de microinfartos. (13)

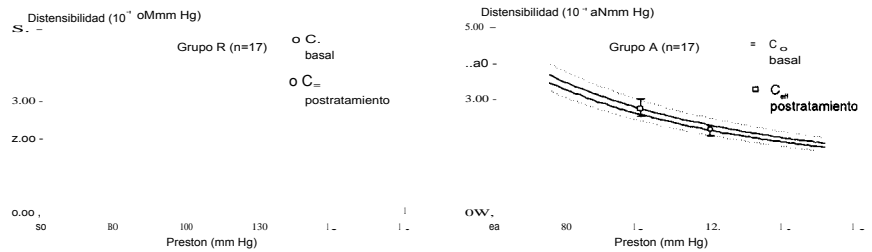
### Evidencias clfnicas

Los resultados de algunos estudios multicéntricos internacionales de diferentes farmacos para prevenir la muerte o la morbilidad en pacientes con riesgo cardiovascular elevado se han publicado en los últimos años, mientras que otros se encuentran en ejecuci3n y se conocerán en dos a ocho años, aproximadamente. Dentro del primer grupo, el estudio HOPE (14) es, quizás, el más significativo. El tratamiento con 10 mg diarios de ramipril redujo el 22% el riesgo combinado de muerte, ACV e IAM. La reducci3n fue superior en la prevenci3n de ACV (31%) y menor en cuanto al IAM (20%). En el subgrupo de pacientes diabéticos (MICRO HOPE), (15) la reducci3n de riesgo en los eventos combinados fue del 24%, con el principal impacto sobre la reducci3n de eventos cardiovasculares (38%). La reducci3n promedio de la PA fue de 2,17 mm Hg para la sistólica y de 3,13 mm Hg para la diastólica. Cuando se comparó la reducci3n estimada, aplicando las conclusiones de la OMS-ISH (1999), que fijan una disminuci3n del 13% y del 5%, respectivamente, para la incidencia de ACV e IM, los resultados del estudio HOPE revelaron una reducci3n muy superior para estos eventos. (16) Cuando se analizó el riesgo absoluto de eventos cardiovasculares en relaci3n con los valores de PA sistólica y diastólica se observó un comportamiento significativamente superior en el grupo que recibió ramipril frente al grupo control para niveles de PA de 120-160/70-80 mm Hg.

A partir de los resultados del estudio HOPE se ha iniciado un nuevo estudio multicéntrico internacional que comparará los efectos de 10 mg de ramipril contra 80 mg de telmisartán, un ARA II, y también la asociaci3n de ambos agentes sobre la reducci3n de eventos cardiovasculares y cerebrovasculares en una poblaci3n de riesgo similar (estudio continuo de



Fig. 1. Curvas de distensibilidad de la arteria braquial bajo analisis isobarico antes de 3 meses de tratamiento con ramipril (izquierda) y atenolol (derecha) y despues de el. Puede observarse cómo en el primer caso hay una mejoría en la curva de distensibilidad no dependiente de la modificación de la presión arterial, mientras que con atenolol la distensibilidad isobarica no se modifica.



telmisartan solo y en combination con ramipril con Objetivos Clínicos Globales, ONTARGET).

El estudio INSIGHT (International Nifedipine once daily Study Intervention as a Goal in Hypertension Treatment) (17) comparo los efectos de la nifedipina OROS con un tratamiento diuretico convencional. Al cabo de 5 años se logro un efecto de descenso similar de la PA en ambos grupos (media 130/82 mm Hg). La disminucion de efectos adversos fue similar en ambos tipos de tratamiento, excepto en la progresion de insuficiencia cardíaca que fue mayor con nifedipina (RR 2,17; p = 0,023). La funcion renal se deterioro mas en el grupo que recibo diureticos (1,8 versus 4,6%; p = 0,01), la enfermedad vascular periférica y la aparicion de nuevos casos de diabetes tambien fue mayor en el grupo con diureticos. Un subestudio del INSIGHT (18) evidencio una proteccion mayor de la nifedipina sobre la progresion del espesor intima-media carotideo, asi como un avance de la calcification coronaria significativamente mayor en el grupo tratado con hidroclorotiazida-amilorida.

Un estudio de publicacion reciente (19) comparo los efectos del atenolol versus losartan en 9.193 hipertensos de entre 55 y 80 años con hipertrofia ventricular izquierda. Al cabo de 4 años, la PA descendio en forma similar en ambos grupos. Sin embargo, el objetivo primario combinado final (muerte, IAM y ACV) se redujo el 13% (p = 0,021) en el grupo losartan, con una reduccion del 25% cuando se considero unicamente el ACV (p = 0,001), pero no existio diferencia en la proteccion para IAM. En un subgrupo de 1.195 hipertensos diabeticos (20) la PA descendio de manera similar en ambos grupos pero la disminucion del punto final combinado fue del 24% (p = 0,031) en el grupo losartan, correspondiendole el 37% (p = 0,028) a la muerte de causa cardiovascular y el 39% (p = 0,002) a la mortalidad global.

Existen muchas publicaciones sobre el efecto del tratamiento antihipertensivo mas allá de la reduccion de la PA con el empleo de diferentes farmacos en grupos de pacientes reducidos. La comparacion de los efectos a 24 meses del lisinopril 20 mg diarios versus la nifedipina OROS 90 mg diarios (21) evidencio que, a pesar de producir una reduccion similar de la PA, el

lisinopril redujo mas la masa ventricular izquierda y la excreción de microalbuminuria, mientras que la nifedipina disminuyo mas el espesor intima-media carotideo. Novo y colaboradores, (22) en una revision de la literatura, encontraron que, además, se reducan significativamente las arritmias ventriculares que se asociaron con la hipertrofia ventricular; para tal fin eran eficaces los IECA, los calcioantagonistas y los betabloqueadores, pero no los diureticos. En cuanto a las alteraciones vasculares, los IECA produjeron mejorías parciales, no así los betabloqueantes. Un resultado similar observo nuestro grupo en la comparacion de los efectos del atenolol, 50 mg diarios *versus* ramipril 5 mg diarios, en un grupo de hipertensos esenciales luego de 3 meses de tratamiento. Ambos farmacos redujeron significativamente la PA y aumentaron la distensibilidad arterial efectiva. Pero al efectuarse el analisis isobarico, la distensibilidad solo mejoro en el grupo que recibo ramipril, lo cual implica que el farmaco efectuó una modificación de la estructura de la pared arterial que contribuyo fundamentalmente a mejorar la funcion arterial, mientras que la mejoría en el grupo medicado con atenolol se debio a la reduccion de la PA, sin modificaciones estructurales significativas en la pared vascular (23) (Figura 1).

Khder y colaboradores (24) compararon los efectos de la nitrendipina con la hidroclorotiazida en estudios doble ciego en hipertensos leves a moderados y observaron que el calcioantagonista redujo la viscosidad sanguínea y aumento la deformabilidad eritrocitaria, mientras que la hidroclorotiazida tuvo efectos opuestos.

En la retina se han observado diferencias de accion a nivel del estrechamiento y del reflejo arteriolar y en la alteration de los cruces arteriovenosos, que mejoraron con enalapril pero no con hidroclorotiazida. (25)

CONCLUSIONES

El descenso de la PA de por si es uno de los mecanismos importantes para reducir la morbimortalidad de la enfermedad hipertensiva, tal cual lo demostraron los primeros grandes estudios efectuados en las decadas de los sesenta y setenta del pasado si-

glo. Pero a la luz de los nuevos hallazgos fisiopatológicos y farmacológicos, no todos los antihipertensivos actúan por los mismos mecanismos ni confieren una protección similar sobre las lesiones orgánicas generadas por el aumento de [a PA. Desde el punto de vista teórico, el mejor tratamiento es aquel que consiga la normalización de las cifras de PA y proporcione una protección total sobre los órganos "blanco" de la enfermedad. El arsenal terapéutico actual permite aproximarse a ese ideal de manera cada vez más auspiciosa.

Con la aplicación de este raciocinio al tratamiento de nuestros pacientes hipertensos conseguiremos no solamente un mayor beneficio en la protección orgánica sino, además, controlar los efectos negativos que algunos fármacos podrían generar sobre otros factores de riesgo cardiovascular, frecuentemente asociados con la HA, como la dislipidemia, la resistencia a la insulina y otras alteraciones del metabolismo hidrocarbonado.

#### BIBLIOGRAFIA

- Effects of treatment on morbidity in hypertension. II. Results in patients with diastolic blood pressure averaging 90 through 114 mm Hg. *JAMA* 1970; 213: 1143-1152.
- MacMahon S, Peto R, Cuttler J, y col. Blood pressure, stroke and coronary heart disease. Part 1, Prolonged differences in blood pressure: Prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. *Lancet* 1990; 335: 765-774.
- Neutel JM. Why lowering blood pressure is not enough: The hypertension syndrome and the clinical context of cardiovascular risk reduction. *Heart Dis* 2000; 2: 370-374.
- Mancia G, Grassi G, Giannattasio C y col. Sympathetic activation in the pathogenesis of hypertension and progression of organ damage. *Hypertension* 1999; 34: 724-728.
- Barone FC, Coatney RW, Chandra S y col. Eprosartan reduces cardiac hypertrophy, protects heart and kidney, and prevents early mortality in severely stroke-prone rats. *Cardiovasc Res* 2001; 50: 525-537.
- Krenek P, Salomone S, Kyselovic J y col. Lacidipine prevents endothelial dysfunction in salt-loaded stroke-prone hypertensive rats. *Hypertension* 2001; 37: 1124-1128.
- Betz E. The effect of calcium antagonists on intimal cell proliferation in atherosclerosis. *Ann N Y Acad Sci* 1988; 522: 399-410.
- Pumphrey CW, Fuster V, Dewanjee MK y col. Comparison of the antithrombotic action of calcium antagonist drugs with dipyridamole in dogs. *Am J Cardiol* 1983; 51: 591-595.
- Rocha R, Stier CT Jr. Pathophysiological effects of aldosterone in cardiovascular tissues. *Trends Endocrinol Metab* 2001; 12: 308-314.
- Hansson L. Review of state-of-the-art beta-blocker therapy. *Am J Cardiol* 1991; 67: 43B-46B.
- Manuck SB, Kaplan JR, Matthews KA. Behavioral antecedents of coronary heart disease and atherosclerosis. *Atherosclerosis* 1986; 6: 2-14.
- Kaplan JR, Manuck SB, Adams MR y col. The effects of beta-adrenergic blocking agents on atherosclerosis and its complications. *Eur Heart J* 1987; 8: 928-944.
- Berdeaux A, Peres DC, Garner M y col. Beta-adrenergic blockade, regional left ventricular blood flow and ST-segment elevation in canine experimental myocardial ischemia. *J Pharmacol Exp Ther* 1978; 205: 646-656.
- Yusuf S, Sleight P, Pogue J y col. Effect 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: 145-153.
- Heart Outcomes Prevention Evaluation 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: 253-259.
- Sleight P, Yusuf S, Pogue J y col. Blood pressure reduction and cardiovascular risk in HOPE Study. *Lancet* 2001; 358: 2130-2131.
- Brown MJ, Palmer CR, Castaigne A y col. Morbidity and mortality in patients randomized 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: 366-372.
- Simon A, Gariepy J, Moyse D y col. Differential effects of nifedipine and co-amlozide on the progression of early carotid wall changes. *Circulation* 2001; 103: 2949-2954.
- Dahlof B, Devereux RB, Kjeldsen SE y col. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): A randomized trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359: 995-1003.
- Lindholm LH, Ibsen H, Dahlof B y col. Cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): A randomized trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359: 1004-1010.
- Pontremoli R, Viazzi F, Ravera M y col. Long-term effect of nifedipine GITS and lisinopril on subclinical organ damage in patients with essential hypertension. *J Nephrol* 2001; 14: 19-26.
- Novo S, Abrignani MG, Corda M y col. Cardiovascular structural changes in hypertension: possible regression during long-term antihypertensive treatment. *Eur Heart J* 1991; 12 (Supl G): 47-52.
- Armentano RA, Graf S, Ramirez JA y col. Mechanical vs intrinsic components in the improvement of brachial arterial compliance: Comparison of the effects of atenolol vs ramipril in hypertensive patients. *Medicina (Buenos Aires)* 2001; 61: 535-540.
- Khder Y, Bray des BL, el Ghawi R y col. Calcium antagonists and thiazide diuretics have opposite effects on blood rheology and radial artery compliance in arterial hypertension: A randomized double-blind study. *Fundam Clin Pharmacol* 1998; 12: 457-462.
- Dahlof B, Stenkula S, Hansson L. Hypertensive retinal vascular changes: relationship to left ventricular hypertrophy and arteriolar changes before and after treatment. *Blood Press* 1992; 1: 35-44.