

Artículos originales

Terapia de la hipertensión leve. La hipertensión y el programa de seguimiento y otros estudios

Therapy of mild hypertension. The hypertension detection and follow-up program and other studies

HERBERT G. LANGFORD, M.D.

Department of Medicine,
University of Mississippi School of Medicine,
Jackson, Mississippi.

Even mild hypertension substantially increases cardiovascular and total mortality. Three recent studies, taken in conjunction, strongly suggest that antihypertensive therapy is of value even in the mildest diastolic hypertension, using the conventional cut-off 90 mm Hg. The Hypertension and Detection Follow-up Program (HDFP) was a population based trial, comparing all-caused mortality in intensively treated patients with that experienced in individuals referred to usual sources of medical care. Participants recruited by population based screening of 158,906 people age 30-69 in 14 communities were randomly assigned to the special clinics where antihypertensive therapy was given in progressive steps, hence Stepped-Care (SC) or to the Referred Care (RC) comparison group. In all, 10,940 participants entered the study. Five-year mortality from all causes was 17% lower for the SC group compared to the RC group ($P < .01$) and 20% lower for the SC group with entry DBP of 90 to 104 mm Hg ($P < .01$). Mortality was definitely less in SC

La hipertensión, aun siendo leve, aumenta sustancialmente no sólo la mortalidad cardiovascular, sino también la total. Tres estudios recientes, tomados en conjunto, sugieren con fuerza que la terapia antihipertensiva es importante aun en la hipertensión diastólica leve, usando el corte convencional de 90 mmHg. El Programa de Detección y Seguimiento de la Hipertensión (PDSH) consistió en una prueba basada en la población, en la que se comparaba la mortalidad causada en pacientes tratados intensivamente con la experimentada por individuos sometidos a cuidados médicos comunes. Los participantes fueron seleccionados en una población de 158.906 personas de 30 a 69 años de edad, pertenecientes a 14 comunidades, y se distribuyeron al azar en las clínicas especiales en las que la terapia antihipertensiva se daba en pasos progresivos, con lo que quedaron constituidos los grupos de tratamiento progresivo (TP) y de tratamiento referencial (TR) o grupo de comparación. En total, integraron el estudio 10.940 participantes. La mortalidad durante cinco años,

Dirección postal:

Adress for reprints:

Herbert G. Langford, M.D.

Professor of Medicine

Chief, Endocrinology and Hypertension Division

University of Mississippi School of Medicine

2500 North State Street

Jackson, Mississippi 39216

NOTA: Siglas utilizadas en el texto original y su correspondencia. HDFP: Hypertension and Detection Follow-up Program, como PDSH: Programa de Detección y Seguimiento de la Hipertensión. — SC: Stepped Care group, como TP: grupo de Tratamiento Progresivo. — RC: Referred Care, comparison group, como TR: grupo de Tratamiento Referencial, grupo de referencia. — DBP: Diastolic Blood Pression, como PAD: Presión Arterial Diastólica.

for individuals over 50, the trend continuing up to the eldest age taken in, 69 years. Whites and blacks benefitted, as well as men and women. Strokes benefitted, and participants benefitted whether or not they had end organ damage at entry. HDFP, taken in conjunction with the Australian high blood pressure study and the Public Health Service Hospital study strongly suggest that all hypertensive patients should be treated.

Sir George Pickering emphasized the continuous distribution of blood pressure in the population.¹ No cut-off could be established on an arbitrary basis between "hypertension" and "normotension". In a similar vein, the prospective studies from Framingham, Chicago and Los Angeles have demonstrated that cardiovascular and total mortality is related to blood pressure in a graded fashion; the higher the blood pressure, the greater one's chance of an untimely stroke, heart attack, or death.² The Freis-VA blood pressure study demonstrated conclusively that severely hypertensive patients (DBP greater than 105 mmHg) benefitted from antihypertensive therapy.³ This important, indeed revolutionary finding failed to answer the question for the majority of hypertensive patients. Where along the gradient of increase blood pressure has risk increased to the point where benefit outweighs both and risk of therapy?

Data which will help answer this question has been derived from three prospective studies of antihypertensive therapy, the Hypertension Detection and Follow-up Program (HDFP),^{4,5} the Australian High Blood Pressure Trial,⁶ and the Public Health Service Trial of Therapy in Mild Hypertension.⁷ This paper will primarily report findings from the HDFP, will also give the conclusions from the two other studies, and attempt to derive pragmatic suggestion for the present care hypertensive patients based on these large-scale investigations.

RATIONALE AND DESIGN OF THE HDFP

The HDFP differed in design from the standard placebo controlled clinical trial. The study contrasted for its major end-point mortality in hypertensive patients randomized to intensive

teniendo en cuenta todas las causas, fue el 17% más baja para el grupo TP en comparación con el grupo TR ($P < .01$) y 20% más baja para el grupo TP con una PAD inicial de 90 a 104 mmHg ($P < .01$). La mortalidad fue definitivamente menor en el TP para los individuos mayores de 50 años, continuando esta tendencia hasta la mayor edad considerada, 69 años. Se beneficiaron blancos y negros, tanto hombres como mujeres. Disminuyeron los accidentes cerebrovasculares y mejoraron todos los participantes, tuvieran o no dañado gravemente el órgano desde el principio. El PDSH, tomado en conjunto con el Estudio Australiano de Hipertensión Arterial y el Estudio del Hospital del Servicio de Salud Pública, sugiere categóricamente que todos los pacientes hipertensos deben ser tratados.

Sir George Pickering ha puesto énfasis acerca de la distribución continua de la presión arterial en la población.¹ No se ha podido establecer un corte sobre una base arbitraria entre "hipertensión" y "normotensión". De modo similar, los estudios prospectivos de Framingham, Chicago y Los Angeles han demostrado que la mortalidad total, y no sólo la debida a causas cardiovasculares, está relacionada con la presión arterial; cuanto más alta es ésta, mayor es la probabilidad de un ataque cardíaco, cerebrovascular o de muerte.² El estudio Freis-VA sobre presión arterial demostró en forma definitiva que los pacientes severamente hipertensos (PAD mayor de 105 mmHg) se beneficiaron con la terapia antihipertensiva.³ Este importante y verdaderamente revolucionario descubrimiento ha fracasado como respuesta al problema de la mayoría de los pacientes hipertensos. ¿El aumento de la presión arterial aumenta el riesgo hasta el punto de que el beneficio supere las molestias y riesgos de la terapia?

Los datos que ayudaron a responder a este interrogante se derivan de tres estudios prospectivos de terapia antihipertensiva: el Programa de Detección y Seguimiento de la Hipertensión (PDSH),^{4,5} la Investigación Australiana sobre Hipertensión⁶ y el Estudio del Servicio de Salud Pública sobre Terapia en Hipertensión Leve.⁷ El presente informe se referirá en primer

care in research clinics to those randomized to referral back to their usual sources of care in the community.

This unique design was chosen for several reasons, including the split of opinion in 1973 when the study started about whether mild hypertension should be treated. Therefore, it was felt that a design where hypertensives would be identified, but if randomized to the control group would not be denied access to antihypertensive therapy would be the most desirable one. The participants who were randomized to the intensive care group, called Step-Care (SC) because antihypertensive therapy was increased in steps until blood pressure was controlled would be seen more frequently than individuals who were referred to the usual sources of care (RC). Therefore, it was necessary to judge benefit by some means which would not be biased by the frequency with which the participants were seen. For instance, myocardial infarction could not be used as a primary end-point because this finding is a clinical diagnosis, and will be affected by the closeness of observation and the clinical judgement of the physicians. Instead an end-point was chosen that could be ascertained without bias. This end-point, all-cause mortality, would also avoid the problems in some other preventive trials, where one cause of death decreased, and another one increased.

Use of this end-point as the primary conclusion does not bar analysis of the data for other changes or end-points to aid in evaluating the efficacy of antihypertensive therapy. However, if the results did not favor over-all the participants randomized to SC, any demonstration of benefit in small sub-sets of SC would have been very questionable.

If all-cause mortality was to be used as the primary end-point, a large number of patients must be studied. Over 11,000 hypertensives, as defined below, were enrolled in the program in 14 clinical centers. To obtain this many hypertensives, over 150,000 patients were seen at home, and their blood pressure ascertained.

Participants were identified by house-to-house census in defined geographic areas. Age eligible (30-69 years) persons were identified at home

término a los hallazgos realizados en el PDSH; aportará también las conclusiones de los otros dos trabajos e intentará derivar algunas sugerencias pragmáticas para el cuidado actual de pacientes hipertensos, basadas en estas investigaciones a gran escala.

FUNDAMENTACION Y OBJETIVO DEL PDSH

El objetivo del PDSH fue diferente del de la experiencia clínica habitual controlada con placebo. Este estudio se caracterizó por la mayor limitación en la mortalidad de los pacientes hipertensos, asignados al azar a cuidados intensivos en clínicas de investigación, con respecto a los distribuidos también al azar —como grupo de referencia— en los centros de cuidados tradicionales en la comunidad. Este único objetivo fue elegido por numerosas razones, incluyendo la división de opiniones en 1973, cuando el estudio se inició, acerca de si la hipertensión leve debía ser tratada. Por lo tanto, se consideró que un plan en el cual los hipertensos serían identificados y no se les negaría el acceso a una terapia antihipertensiva ni aun a los que formaban el grupo de control, era el más deseable. Los participantes destinados al grupo de cuidados intensivos, llamado Tratamiento Progresivo (TP) debido a que la terapia antihipertensiva va aumentando paso a paso hasta que la presión arterial es controlada, serían examinados con más frecuencia que los individuos derivados a centros de atención corriente (TR). En consecuencia, era necesario juzgar la mejoría por medios que no dependieran de la frecuencia con que eran vistos los participantes. Por ejemplo, el infarto de miocardio no debería tomarse como determinante primario porque este hallazgo es un diagnóstico clínico y puede ser afectado por la exactitud de la observación y el juicio clínico de los médicos. En su lugar fue elegido un determinante que pudiera ser investigado sin error. Este determinante, la totalidad de las causas de mortalidad, también evitaría problemas en algunas otras experiencias preventivas en las que una de las causas de muerte disminuía y otra aumentaba.

La utilización de este determinante como conclusión primaria, no excluye el análisis de

(or in one center at the work-site).

Those who were contacted, and who had a DBP equal to or greater than 95 mmHg were invited to the special clinics of the HDFP. If the DBP was equal to or greater than 90 mmHg on the average of second and third determinations the patient was considered hypertensive and invited into the program. To avoid bias on this blood pressure determination, a special mercury manometer, the zero muddler, was used which hid from the person taking the blood pressure the true pressure until after the determination.

One-half the participants were randomly assigned to the intensive care group, called Stepped-Care (SC) because antihypertensive drugs were prescribed in increasing steps until the blood pressure was controlled. One-half were referred to the usual sources of medical care, and therefore called Referred Care (RC). Participants referred to SC were seen as frequently as was necessary for their control, but in no case were the appointments made for more than three months for those receiving antihypertensive medication. Of course, there were a certain number of participants who did not keep their appointments faithfully. All participants, SC and RC, were seen at approximately yearly intervals at home. The home blood pressure is the pressure which we report when the behavior of the SC and RC groups are contrasted. A complete examination in the clinic was done on all participants at two and five years.

Participants randomized to SC were given increasing amounts of antihypertensive therapy, starting with thiazide-type diuretics, until blood pressure was at or below the goal for that patient. Goal was defined as a DBP of 90 mmHg for those on therapy or with an initial DBP of 100 mmHg or above. The goal was a 10 mm decrease of DBP if the initial DBP was 90-100 mmHg.

The blood pressure of the SC participants dropped steadily, as measured in the clinic. However, the blood pressure of the RC participants, as measured at home, was dropping also, though not as much. By the end of the first year the DBP of the SC participants had declined from 101.1 mmHg to 87.6 mmHg, and by

datos con respecto a otros cambios o aspectos como ayuda para la evaluación de la eficacia de la terapia antihipertensiva. De todos modos, si bien los resultados no favorecieron a la totalidad de los participantes destinados al TP, cualquier demostración de mejoría en pequeños subgrupos de éste, hubiera sido muy cuestionable.

Al usar todas las causas de mortalidad como determinante primario, hubo que estudiar un gran número de pacientes. Más de 11.000 hipertensos, de acuerdo con la definición que haremos más adelante, fueron enrolados en el programa, en 14 centros clínicos. Para obtener todos estos hipertensos, se examinaron más de 150.000 pacientes en su casa, y se comprobó su presión arterial. Los participantes fueron identificados en un censo realizado casa por casa, en áreas geográficas delimitadas. Todas las personas seleccionadas tenían entre 30 y 69 años de edad.

Entre los que se vincularon, los que tenían una PAD igual o mayor que 95 mmHg fueron invitados a las clínicas especiales del PDSH. Si la PAD era igual o mayor que 90 mmHg como promedio de la segunda y tercera comprobación, el paciente era considerado hipertenso y se lo invitaba a seguir el programa. Para evitar errores en la determinación de la presión, se usó un manómetro de mercurio, especial, con el cero borroso, que impedía que la persona a quien se le estaba tomando conociera el valor real de su presión hasta después de determinado.

La mitad de los participantes fue destinada al azar al grupo de cuidados intensivos, que llamaremos Tratamiento Progresivo (TP) porque las drogas antihipertensivas se prescribieron en forma creciente hasta que la presión arterial estuvo controlada. La otra mitad fue enviada a centros de atención médica corriente y llamada, en consecuencia, grupo de Tratamiento Referencial (TR). Los participantes del TP fueron examinados con la frecuencia necesaria para su control, pero en ningún caso los que estaban recibiendo medicación antihipertensiva fueron citados en períodos mayores de tres meses. Por supuesto, hubo cierto número de participantes que no pudo ser controlado con toda puntualidad. Todos los participantes del

the end of the fifth year to 84.1 mmHg. The comparable figures for the RC participants were: Baseline DBP 101.2 mmHg, one year 94.0 mmHg, and fifth year 89.1 mmHg. At the end of the first year 51.8% of the SC and 29.4% of the RC were at or below goal at home visit. By the end of the fifth year, 64.9% of SC and 43.6% of RC participants were at or below goal. Much of the difference between SC and RC in blood pressure and percentage at or below goal can be attributed to the percentage of patients on therapy. At the end of the first year, 67.6% of the SC participants reported that they were taking antihypertensive therapy, compared with 42.5% of the RC participants. By the end of the fifth year, 77.8% of the SC participants were receiving therapy, compared with 58.3% of the RC participants. If one assumes that all the blood pressure drop found was due to antihypertensive therapy, it can be calculated that there is relatively little difference between RC and SC participants *who were on therapy*. In fact, for stratum 3, those with DBP 115 mmHg and above, the calculated fall in pressure differs by only 0.1 mmHg.

MORTALITY RESULTS

There were 5,485 participants in the SC group, and 5,455 participants in the RC group. By the end of the 5 years, 349 of the SC participants and 419 of the RC participants had died. This is 17% difference in death rate, which is highly significant. Furthermore, of the 3,903 SC participants with entry DBP between 90-104 mmHg, there were 231 deaths. This contrasted with the 291 deaths of the 3,922 SC participants. The difference between the two, 20%, is also highly significant. The percent reduction in mortality for the SC group was smaller in the higher blood pressure strata, being 13% for the strata with pressures of 105-114 mmHg, and 7.2% for the participants with 115+ on entry.

EFFECT OF AGE ON RESPONSE

When the participants were broken down by age, the SC/RC difference in blood pressure was not especially different in the three age strata 30-49, 50-59, and 60-69. However, the

TP y del TR fueron observados en su hogar a intervalos de aproximadamente un año. La presión que se considera al establecer la comparación entre ambos grupos es, precisamente, la obtenida en el hogar. En el segundo y quinto años se realizó un examen completo en una clínica a todos los participantes.

Los asignados al TP fueron recibiendo cantidades crecientes de terapia antihipertensiva, comenzando con diuréticos del tipo de la tiazida, hasta que la presión estuvo igual o por debajo del valor fijado para cada paciente. Este valor se determinó en una PAD de 90 mmHg para los que estaban bajo tratamiento o bien con una PAD inicial de 100 mmHg o más. Esta medida debía decrecer en 10 mm si la PAD inicial era de 90-100 mmHg.

La presión de los participantes del TP fue bajando con regularidad, como se constató en la clínica. La presión de los participantes del TR, medida en el hogar, también fue bajando pero no mucho. Hacia el final del primer año, la PAD de los pacientes del TP había bajado de 101,1 mmHg a 87,6 mmHg, y al final del quinto año a 84,1 mmHg. Las cifras comparativas para los participantes del TR fueron: PAD inicial, 101,2 mmHg; al año, 94,0 mmHg, y al quinto año, 89,1 mmHg. Al final del primer año, el 51,8% del TP y el 29,4% del TR se mantuvieron o bajaron del límite fijado inicialmente, en la visita en la casa. Al final del quinto año, este porcentaje fue de 64,9 en el TP y de 43,6 en el TR. Gran parte de la diferencia entre los porcentajes de ambos grupos puede deberse al porcentaje de pacientes bajo terapia. Al final del primer año, el 67,6% de los participantes del TP informaron que estaban bajo terapia antihipertensiva, en relación con el 42,5% de los de TR. Al final del quinto año, 77,8% del TP recibía terapia, comparado con el 58,3% del TR. Si se supone que toda la disminución de la presión se debió a la terapia antihipertensiva, puede calcularse que hay una diferencia relativamente pequeña entre los participantes del TP y los del TR *que se encontraban bajo terapia*. De hecho, para el nivel 3, aquellos con una PAD de 115 mmHg, o superior, la disminución calculada en la presión difiere solamente en 0,1 mmHg.

percent reduction in mortality was markedly different. For participants entering between 30 and 49 years of age, there was a negligible 5% reduction in mortality for the SC group. (81 deaths of 2,429 SC participants, 82 deaths of 2,374 RC participants). The percentage reduction in death rate was greatest between the ages of 50-59 where there was a 25.3% reduction in mortality for SC group. Absolute reduction in mortality per 1,000 participants was actually slightly greater in the 60-69 year old group, but the percentage reduction was only 16.4%. This numerical anomaly arises because total mortality is much greater in the older age group.

RACE-SEX EFFECT ON MORTALITY

Five year death rates were lower in SC than in RC for black women (by 27.8%). Black men (18.5%) and white men (14.7%). There was essentially no difference in the death rate for white women, and the difference in percentage on therapy was least for white women, the average difference between SC and RC was only 3.5 mmHg by the end of the fifth year.

DISCUSSION

There is a significant reduction in mortality over-all in SC, and by most of the divisions of the group. Before we discuss the over-all significance of these results, it will be instructive to discuss two other studies. The Australian national high blood pressure is larger and more definitive of these two studies. Hypertensive patients were recruited into the study from practices in Australia. Patients with end organ damage were not accepted. Initial DBP was required to be within the range of 95-109 mmHg. This was a placebo controlled trial. The average follow-up of participants was 3 years and 8 months. There was a significant reduction in total mortality in those randomized to the treatment group.

The results of this trial have been somewhat confused by several distracting issues. Analysis of the results was done both for "intention to treat" i.e. total randomization, and for those participants who started taking tablets. There are statistical objections to the second type of analysis, but the results are significant with the

RESULTADOS EN MORTALIDAD

En el TP participaron 5.485 y 5.455 en el TR. Al finalizar los cinco años, habían muerto 349 participantes del TP y 419 del TR. Establece una diferencia del 17% en la tasa de mortalidad que es altamente significativa. Además, de los 3.903 participantes del TP con una PAD entre 90-104 mmHg, hubo 231 muertes. Esto contrasta con las 291 muertes de los 3.922 participantes del TR. La diferencia entre los dos, 20%, es también altamente significativa. La reducción del porcentaje de mortalidad para el grupo TP fue menor en los niveles de presión más alta: 13% para el nivel con presiones de 105-114 mmHg y 7,2% para los participantes con 115+ desde el comienzo.

EFFECTOS DE LA EDAD EN LA RESPUESTA

En los participantes cuya salud estaba quebrantada por la edad, la diferencia obtenida en TP/TR en presión arterial, no fue especialmente diferente en los tres niveles de edad: 30-49, 50-59 y 60-69 años. Sin embargo, el porcentaje de reducción de la mortalidad fue notoriamente diferente. Para los participantes que entraron entre 30 y 49 años, hubo una desdeñable reducción del 5% en mortalidad para el grupo TP (81 muertes en 2.429 participantes del TP; 82, en 2.374 participantes del TR). El porcentaje de reducción de la tasa de mortalidad fue mayor entre las edades de 50-59 años, en la que se produjo un 25,3% para el grupo de TP. La reducción absoluta en mortalidad por 1.000 participantes es actualmente levemente mayor en el grupo de 60-69 años, pero el porcentaje de la reducción fue sólo del 16,4%. Esta anomalía numérica surge porque la mortalidad es mayor en el grupo de edades más avanzadas.

EL EFECTO RAZA-SEXO EN LA MORTALIDAD

Durante los cinco años, las tasas de mortalidad fueron menores en el TP que en el TR en la siguiente proporción: para mujeres negras, 27,8%; hombres negros, 18,5%, y hombres blancos, 14,7%. No hubo esencialmente diferencia en las tasas para las mujeres blancas; de hecho, hubo 58 muertes en el TP y 55 en el TR. La diferencia en la presión arterial y la diferencia en el por-

first and completely legitimate analysis. Also, an early report from the studies suggested that therapy was not effective if the DBP was below 100. The Committee reporting the results later interpreted their data to indicate that the trend was favorable below 100 mmHg, but that the sample size was inadequate to answer questions for that specific blood pressure range.

The third clinical trial that should be considered in the present context is the U.S. Public Health Service Hospitals Cooperative study group trial of the effect of therapy in mild hypertension. The participants were subjects between the ages of 21 and 55, with diastolic blood pressure between 90 and 115 mmHg. There were no significant differences in mortality between the two groups nor in myocardial infarction or stroke. Review of Table 8 of this report shows, however, that 29% of those on active therapy, compared with 46% of those on placebo therapy experienced their first morbid event while on the assigned regimen. C.V.A.'s, left ventricular hypertrophy, left ventricular strain and cardiomegaly, as well as "treatment failures" were all much less frequent in the treated group.

There is overall consistency in the results of these three studies, though study design and health of the population was quite different. The death rates were lowest in the Public Health study, next highest in the Australian study, and highest of all, by a factor of 3 in the HDFP. In all probability, several factors enter into these differences. The Public Health Service Hospital study had the youngest age group, and the mildest blood pressures. Pre-existing disease was excluded. They were what might be called spontaneous volunteers. The Australian study, too, was of spontaneous volunteers. End organ disease was also ruled out. The HDFP was, as any study must be, of volunteers. However, the volunteers were identified at home, and urged to come to the clinic. They were offered the chance to participate whether or not they had pre-existing disease, even though it was extremely severe. As the HDFP went into the homes, participants were contacted from socioeconomic classes that are likely to be under-represented in any spontaneous volunteer group. In all

centaje bajo terapia fueron menores para mujeres blancas; la diferencia promedio entre el TP y el TR fue sólo de 3,5 mmHg hacia el final del quinto año.

DISCUSSION

Hay una significativa reducción de la mortalidad en todo el grupo TP y mayor aún en algunas divisiones del grupo. Antes de considerar la significación total de estos resultados, será instructivo considerar otros dos estudios. El más amplio y mucho más definitivo de estos dos estudios es la investigación australiana sobre presión arterial alta. Los pacientes hipertensos fueron reclutados como consecuencia de un estudio de la población en Australia. No fueron aceptados los que ya tenían el órgano gravemente deteriorado. Se requirió una PAD inicial de entre 95-109 mmHg. Esta experiencia fue controlada con placebo. El promedio de seguimiento de los pacientes fue de 3 años y 8 meses. Se produjo una importante disminución de la mortalidad total en los asignados al azar al grupo de tratamiento.

Los resultados de esta experiencia han sido de alguna manera perturbados por algunos procedimientos desordenados. El análisis de los resultados se hizo conjuntamente para los que tenían "intención de tratarse", o sea el total de los seleccionados, y para los que ya habían comenzado a tomar medicamentos. Se plantean objeciones estadísticas para el primero, que es completamente legítimo. También un informe precoz sobre los estudios sugirió que la terapia no era efectiva si la PAD estaba por debajo de 100. El Comité que informaba acerca de los resultados interpretó posteriormente sus datos para indicar que la tendencia era favorable por debajo de los 100 mmHg, pero que la dimensión del muestreo era inadecuada para responder a interrogantes acerca de ese nivel específico de presión.

El tercer ensayo clínico que consideraremos en el presente contexto es el realizado para investigar el efecto de la terapia en la hipertensión leve por la Cooperativa de Hospitales del Servicio de Salud Pública de U.S.A. Los participantes tenían edades comprendidas entre 21

probability, the pre-existing disease contributed to the HDFP mortality, as did the fact that the HDFP enrolled many participants from low socioeconomic status groups, who almost always will have the higher mortality than participants from more favored classes.

All of the studies demonstrated benefit in the treated group (in the case of the HDFP, the more intensely treated group).

WHAT IS THE BENEFIT OF TREATING MILD HYPERTENSION?

It has recently been argued that the individual risk of death per annum is relatively low in the mild hypertensive patient, and therefore most of the patients will have been receiving medication for naught, or they would not have died during the five years of study even if unmedicated. Why not wait until blood pressure increases appreciably, or end organ damage appears, signals which herald a marked increase of cardiovascular risk?

Of course it is desirable to remove patients who have no risk from the risk of therapy. At the moment I believe this can be done only retrospectively. By this argument, every year that I have carried term life insurance and not died has been a year where I wasted all that money on life insurance. Looking back, I can only agree. Looking forward, I must continue to carry the insurance.

WHAT LEVEL OF ELEVATED BLOOD PRESSURE REQUIRES THERAPY?

I mentioned at the onset of this article that risk is elevated as pressure is found to be higher than the low 80's. The participants in HDFP were identified by a two-stage screen with an initial blood pressure of 95, and a second blood pressure of 90. In all probability some patients were labeled as hypertensive and treated who would have reverted to completely normal blood pressure in they had merely been followed. Rather than considering this an argument against therapy of someone whose blood pressure averages 90 mm diastolic and above, I considered an argument for therapy, for the demonstrated benefit of the HDFP was probably diluted by treatment of patients whose blood pressure

and 55 años, con presión diastólica entre 90 y 115 mmHg. No hubo diferencias significativas en la mortalidad de los dos grupos, ni en los infartos de miocardio ni en los accidentes cerebrovasculares. La revisión de la Tabla 8 de este informe muestra, no obstante, que el 29% de los sometidos a terapia activa, comparado con el 46% de los que estaban tratados con placebo, experimentaron su primera afección cuando ya estaban asignados al régimen. Accidentes cerebrovasculares, hipertrofia o insuficiencia ventricular izquierda y cardiomegalia, así como "fallas en el tratamiento", fueron todos mucho menos frecuentes en el grupo tratado.

Hay plena correspondencia en los resultados de estos tres estudios, aunque la organización del trabajo y la salud de la población era bastante diferente. Las tasas de mortalidad fueron más bajas en el estudio de Salud Pública, algo más altas en el australiano, y la más alta de todas, por un factor de 3, en el PDSH. Con toda probabilidad entran varios factores en estas diferencias. El estudio del Hospital del Servicio de Salud Pública tuvo el grupo más joven y de presiones arteriales más leves. Los que ya padecían enfermedades fueron excluidos. Se puede decir que fueron voluntarios espontáneos. El estudio australiano también fue de voluntarios espontáneos; la alteración orgánica grave también fue excluida. El PDSH se integró, como debe ser en toda investigación, con voluntarios. Pero éstos fueron identificados en sus hogares e instados a concurrir a la clínica. Se les ofreció la oportunidad de participar, estuvieran o no previamente enfermos, aun de extrema gravedad. Como el PDSH fue hacia los hogares, los participantes fueron seleccionados en clases socioeconómicas que probablemente hubieran estado escasamente representadas en cualquier grupo de voluntarios espontáneos. Seguramente la enfermedad previa contribuyó a la mortalidad en el PDSH así como el hecho de que muchos de los participantes pertenecieran a grupos de bajo status socioeconómico, a los que casi siempre corresponderá una mortalidad más alta que a los provenientes de clases más favorecidas. Todos los estudios demostraron mejorías en el grupo tratado (en el caso del PDSH, en el grupo tratado con mayor intensidad).

would have fallen spontaneously. There is an implication in the above sentences that should be made explicit. Therapy is desirable for those with *established* hypertension. I would not immediately treat someone who had been found on insurance examination to have a DBP of 95 mmHg, and on first office visit to have 90 mmHg. My present approach, for someone with an initial DBP 90-100 mmHg, is to require a mean blood pressure taken on three office visits, with three determinations at each visit, of 90 mmHg and above.

There was no mortality advantage of SC over RC in participants entering below the age of 50 years. Does this mean that therapy should not be instituted in this group? It is in exactly this group that the data presented by Dr. Smith on behalf of the Public Health Service Hospitals study is of value. They showed that therapy prevented the appearance of end organ damage. In studies presented so far only in abstract, the HDFP has shown that participants with end organ damage at entry benefit from therapy, the proportionate benefit of SC therapy is not greatly different from that experienced by participants without end organ damage, but the absolute death rate is three times as large. In other words, treatment below the age of 50 is to prevent occurrence of end organ damage. Therapy is still of value after end organ damage has appeared, but the mortality rate will not be reduced to the level of the treated hypertensive patient who does not have end organ damage.

COMPONENTS OF SC THERAPY RESPONSIBLE FOR ITS SUCCESS

Participants randomized to RC presumably had full access to everything which the SC approach could offer, for the SC clinics use only drugs approved by the Food and Drug Administration. There were at least four differences between SC and RC: (1) Financial, and in as far as possible other barriers such as long waiting times were removed from participants in the SC components of the HDFP. (2) Participants were reminded if they missed clinic appointments, and even at times they were seen at homes. (3) RC physicians did not have the advantage of information which was not then available:

¿QUE BENEFICIO SE OBTIENE EN EL TRATAMIENTO DE LA HIPERTENSION LEVE?

Recientemente se ha argumentado que el riesgo individual de muerte por año es relativamente bajo en los pacientes con hipertensión leve, y por lo tanto muchos de ellos habrían estado recibiendo medicación inútilmente, o no hubieran muerto durante esos cinco años aun sin estar medicados. ¿Por qué no esperar hasta que la presión arterial aumente apreciablemente o aparezca un daño en el órgano, señales que anuncien un importante incremento del riesgo cardiovascular?

Por supuesto, es deseable eliminar pacientes que carecen de riesgo, ante el riesgo de la terapia. Por el momento, creo que esto sólo puede plantearse retrospectivamente. Según este argumento, cada año que he mantenido el término de la seguridad de vida y de no muerte, ha sido un año en el que he dilapidado todo el tesoro de la seguridad de la vida. Mirando hacia atrás, sólo puedo estar de acuerdo. Mirando hacia adelante, debo continuar manteniendo la seguridad.

¿QUE NIVEL DE PRESION ARTERIAL ELEVADA REQUIERE TERAPIA?

Mencioné al comienzo de este artículo que si se comprueba que la presión está por encima de 80 de mínima, el riesgo es elevado. Los participantes del PDSH fueron identificados en dos etapas de selección, con una presión arterial inicial de 95, y una segunda de 90. Con toda probabilidad, algunos pacientes que fueron considerados hipertensos y sometidos a tratamiento hubieran vuelto a una presión totalmente normal con sólo observarlos. Más que considerar esto un argumento en contra de la terapia en quienes la presión diastólica promedia los 90 mmHg o más, lo consideré favorable, ya que la mejoría demostrada con el PDSH probablemente se diluyó a causa del tratamiento de pacientes cuya presión arterial hubiera caído espontáneamente. En las expresiones anteriores queda algo implícito que debe explicarse: la terapia es deseable para los sujetos con hipertensión *comprobada*. Creo que no debe tratarse de inmediato al que se le encuentre, con seguridad, una PAD de 95 mmHg y en la primera

that therapy of mild hypertension saves lives. SC therapists were operating by protocol, and not deciding on therapy on the basis of clinical information then available. Therefore many patients were treated who belonged to SC when participants with the same blood pressure were intentionally not treated by the RC physicians, because it was the physician's judgment that their pressure did not warrant therapy. As I have noted above, this was a completely reasonable assumption to make at that time, for there was no proof that therapy would be of value. (4) The HDFP therapists attempted to lower blood pressure to a pre-determined goal.

WAYS THAT THE MEDICAL COMMUNITY CAN REPEAT SC SUCCESS

The points listed above will be addressed sequentially. (1) Long waiting times can be removed as a barrier to continued therapy. The office nurse can determine the blood pressure, and if the patient is asymptomatic only a very brief physician interview will be necessary. Furthermore, the financial burden can be eased by careful attention to the cost of drugs, as well as restricting the frequency of laboratory studies. (2) Patients can be reminded if they miss office appointments. Some physicians find that charging for missed appointments is an excellent way to remind the patient. I believe that the reminder system of the HDFP was a major component in keeping the patients on therapy. (3) We now know that mild hypertension should be treated. This knowledge removes a major obstacle to continued therapy. (4) The concept of a goal blood pressure probably contributed to the success of the HDFP. I believe that it is reasonable to seek a diastolic below 90 mmHg for all treated patients, and the goal of 10 mm drop is probably reasonable for the milder hypertensive.

WAS THE HDFP IMPROVEMENT IN MORTALITY DUE TO GENERAL MEDICAL CARE?

It is reasonable to ask whether the clinics of the HDFP provided such excellent medical care to participants who otherwise would not have received it that the favorable effect on morta-

lity de rutina tenga 90 mmHg. Considero que para el que tiene una PAD inicial de 90-100 mmHg se debe exigir una presión arterial media tomada en tres visitas de rutina, con tres mediciones en cada visita, de 90 mmHg o más.

No hubo aumento de mortalidad en el TP con relación al TR en los participantes que al entrar tenían menos de 50 años. ¿Significa esto que la terapia no debe aplicarse en este grupo? Precisamente, es éste el grupo en el que cobran valor los datos presentados por el Dr. Smith, obtenidos en el estudio de los Hospitales del Servicio de Salud Pública. Mostraron que la terapia previno la aparición de un deterioro grave en el órgano. En estudios presentados hace tiempo sólo en resumen el PDSH mostró que los participantes con el órgano gravemente enfermo desde el comienzo se beneficiaron con la terapia; la mejoría proporcionada por el TP no es muy diferente de la experimentada por los participantes exentos de esa lesión orgánica, pero la tasa absoluta de mortalidad es tres veces mayor. En otras palabras, el tratamiento antes de los 50 años sirve para prevenir la aparición de un daño orgánico grave. La terapia conserva su eficacia aun después de producido el daño, pero la tasa de mortalidad no podrá ser reducida al nivel que corresponde a un paciente hipertenso tratado, que carece de lesión orgánica.

COMPONENTES DE LA TERAPIA TP RESPONSABLES DE SU BUEN EXITO

Los participantes destinados al azar al TR tuvieron, presumiblemente, pleno acceso a todo aquello que la proximidad al TP podía ofrecer, dado que las clínicas donde éste se realiza utilizan sólo drogas aprobadas por la Administración de Alimentos y Drogas. Hubo por lo menos cuatro diferencias entre el TP y el TR: 1) económica; en lo posible, se eliminaron otras trabas, como las largas esperas en el grupo TP de los componentes del PDSH. 2) Se les hacía recordar a los pacientes cuando habían faltado a las entrevistas en la clínica, y aun, pasado un tiempo, se los visitaba en sus hogares. 3) Los médicos del TR no tuvieron la ventaja de esta información, que todavía no era accesible: "la terapia de la hipertensión leve salva vidas". Los terapeutas del TP estuvieron actuando de acuerdo

lity was due to the care, not to the antihypertensive therapy. I do not think this is the explanation for the benefits of SC therapy. One argument for a specific effect of antihypertensive therapy has been given above. The percentage decrease in mortality found in the Australian high blood pressure was of the same order of magnitude found in the HDFP. It is true that the Public Health study could not be used as ammunition for a similar argument, for there weren't enough deaths for statistical evaluation. However, the trend favored the actively treated patients.

Further evidence that a major effect of SC was via antihypertensive therapy comes from the substantial reduction in stroke and lesser development of left ventricular hypertrophy in the SC participants compared to the RC participants. These results, which so far have been presented only at meetings and in abstracts, demonstrate that there was a major difference in the progression of vascular lesions between the two groups, and it is quite reasonable to think that much of the difference in mortality, if not all, was due to this cause. Moreover, other studies presented to date only at meetings demonstrate no difference in smoking or blood cholesterol between the two groups. If the major difference was the amount of medical care, it seems reasonable to think that concerned physicians interested in preventive medicine would have changed smoking habits or fat ingestion more in the SC than the RC group.

REFERENCES (BIBLIOGRAFIA)

1. Pickering GW: High Blood Pressure (2nd ed), p 3. Grune & Stratton Inc, New York, 1966.
2. McGee D, Gordon T: The results of the Framingham study applied to four other US-based epidemiologic studies of cardiovascular disease, in The Framingham Study: An Epidemiological Investigation of Cardiovascular Disease, Nº (NIH) 76-1083. Washington, DC. US Dept of Health, Education, and Welfare, April 1976, section 31.
3. Effects of treatment on morbidity in hypertension: II. Results in patients with diastolic blood pressure averaging 90 through 114 mmHg. Veterans Administration Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents. JAMA 213: 1143-1152, 1970.

con los protocolos, y no decidieron acerca de la terapia en base a la información clínica entonces disponible. Por lo tanto, muchos pacientes pertenecientes al TP fueron tratados, aun cuando muchos otros, con la misma presión arterial, fueron intencionalmente no tratados por los médicos del TR, ya que juzgaron que su presión no justificaba la terapia. Como he señalado antes, ésta fue una suposición completamente razonable en ese momento, porque no existía evidencia alguna de la importancia de esa terapia. 4) Los terapeutas del PDSH procuraron bajar la presión arterial a un valor predeterminado.

MEDIOS POR LOS QUE LA COMUNIDAD MEDICA PUEDE REPETIR LOS LOGROS DEL TP

Los puntos enumerados más arriba serán desarrollados ordenadamente. 1) El obstáculo de las largas esperas puede eliminarse de una terapia continuada. La enfermera diplomada está capacitada para tomar la presión arterial, y si el paciente es asintomático sólo será necesaria una breve entrevista con el médico. Además, el costo del tratamiento puede ser disminuido gracias a una cuidadosa atención sobre el costo de las drogas, así como también restringiendo la frecuencia de los estudios de laboratorio. 2) Se advertirá a los pacientes que falten a las citas acordadas. Algunos médicos descubrieron que multar por las ausencias es un excelente método para que el paciente recuerde. Creo que la forma de recordar establecida por el PDSH fue un importante componente para mantener a los pacientes bajo terapia. 3) Ahora sabemos que la hipertensión leve debe ser tratada. Este conocimiento elimina el mayor obstáculo para una terapia continuada. 4) El concepto de un valor límite en la presión arterial contribuyó probablemente al buen resultado del PDSH. Creo que es razonable tratar de obtener una presión diastólica por debajo de los 90 mmHg para todos los pacientes tratados y una disminución de 10 mm es probablemente lo razonable para el hipertenso moderado.

4. Hypertension Detection and Follow-up Cooperative Group. Five Year Findings of HDFP: I. Reduction in mortality of persons with high blood pressure, including mild hypertension. *JAMA* 242: 2562-2571, 1979.
5. Hypertension Detection and Follow-up Cooperative Group. Five Year Findings of HDFP: II. Mortality by Race-Sex and Age. *JAMA* 242: 2572-2577, 1979.
6. Report by the Management Committee: The Australian therapeutic trial in mild hypertension. *Lancet* 1: 1261-1267, 1980.
7. Smith W: Treatment of mild hypertension. Results of a ten-year intervention trial. *Circ Res* 40: 1-98, 1-109, 1977.

¿FUE EL PDSH UN PROGRESO CONTRA LA MORTALIDAD DEBIDO AL CUIDADO MEDICO GENERAL?

Cabe preguntarse si las clínicas del PDSH proporcionaron a los participantes tales excelentes cuidados médicos, que de otro modo no hubieran recibido, que el efecto favorable a la disminución de mortalidad se debió a esos cuidados y no a la terapia antihipertensiva. No pienso que ésta sea la explicación de los beneficios de la terapia del TP. Ya hemos adelantado un argumento a favor del efecto específico de la terapia antihipertensiva. El porcentaje de la disminución en la mortalidad encontrado en el estudio australiano es de igual magnitud que el del PDSH. Es verdad que el Estudio de Salud Pública no pudo ser usado como refuerzo para un argumento similar, debido a que no hubo bastantes muertes para una evaluación estadística. De todos modos, la tendencia fue favorable para los pacientes tratados activamente.

Una más amplia evidencia de que el efecto más importante del TP se debió a la terapia antihipertensiva proviene de la sustancial reducción de ataques cerebrovasculares y de un menor desarrollo de la hipertrofia ventricular izquierda en los participantes del TP, en comparación con los del TR. Estos resultados, que hace tiempo sólo eran presentados en congresos o en informes, demuestran que hubo una diferencia mayor en el avance de las lesiones vasculares entre los dos grupos, y es bastante razonable pensar que gran parte de la diferencia en la mortalidad, si no toda, se debe a esta causa. Por otra parte, otros estudios presentados hasta la fecha sólo en reuniones no mostraron diferencia ni en el colesterol ni entre los fumadores de ambos grupos. Si la mayor diferencia hubiera sido el aumento de cuidados médicos, parece sensato pensar que médicos interesados en medicina preventiva habrían tratado de cambiar los hábitos de fumar o de comidas excesivamente grasas, más en el grupo TP que en el grupo TR.