

Actualización en el tratamiento de la hipertensión arterial

E. Diogène^{a-c}, R. Llop^a, I. Danés^a y J.M. Arnau^{a-c}

^aFundació Institut Català de Farmacologia. Barcelona. España.

^bServicio de Farmacología Clínica. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona. España.

^cUniversitat Autònoma de Barcelona. Bellaterra. Cerdanyola. Barcelona. España.

Introducción

Se siguen publicando artículos en todos los idiomas sobre muchos aspectos de la hipertensión arterial. Por lo que al tratamiento farmacológico se refiere, existen tantas alternativas disponibles en el mercado que es preciso un esfuerzo notable para estar al día y no desorientarse en medio de la tormenta informativa. Desde hace relativamente poco tiempo se dispone de pruebas sobre la eficacia clínica de fármacos de diferentes grupos terapéuticos¹. Esto no implica que dé igual prescribir un medicamento que otro: para ajustar lo mejor posible la elección de un antihipertensivo a las características de un paciente es necesario considerar no sólo la eficacia clínica, sino también otras cuestiones, como la toxicidad, las contraindicaciones o interacciones y el coste. En este artículo se revisan algunas de las principales publicaciones desde el año 2001 sobre aspectos generales del tratamiento farmacológico de la hipertensión arterial; la revisión se ha centrado en los ensayos clínicos, metaanálisis y guías de práctica clínica. Para ello, se han seleccionado artículos a partir de las bases de datos bibliográficas SIETES (www.sietes.org), PubMed y Cochrane Database of Systematic Reviews; para identificar los artículos se han utilizado las palabras clave «hypertension», «guidelines» y «cardiovascular risk». No se ha abordado el tratamiento de la hipertensión arterial en pacientes con diabetes o insuficiencia renal por

considerar que, por su relevancia y complejidad, merece un espacio exclusivo.

Bibliografía

1. Hipertensión arterial en atención primaria. En: De la Figuera M, Arnau JM, Brotons C, editores. Evidencia y práctica clínica. Barcelona: Euromedice, 2002.

Terapéutica	Diagnóstico	Pronóstico	Etiología	Prevención
-------------	-------------	------------	-----------	------------

Ensayos clínicos

Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE, Julius S, Beevers G, de Faire U, et al, for the LIFE study group. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002;359:995-1003.

Contexto. En pacientes con hipertensión, la reducción de la presión arterial (PA) alcanzada con bloqueadores betaadrenérgicos (BBA) y diuréticos es la mejor intervención conocida para la prevención de la morbimortalidad cardiovascular. La hipertrofia ventricular izquierda constituye un potente indicador independiente del riesgo de morbilidad y mortalidad cardiovascular.

Objetivo. Conocer si el bloqueo selectivo de la angiotensina II mejora la hipertrofia ventricular izquierda aparte de su efecto atribuible a la disminución de la PA y si, en consecuencia, reduce la morbimortalidad cardiovascular.

Método. Se realizó un ensayo con doble enmascaramiento, de grupos paralelos, en 9.193 pacientes de 55-80 años con hipertensión esencial (PA en posición sentada de 160-200/95-115 mmHg) e hipertrofia ventricular izquierda identificada por electrocardiograma. Los pacientes fueron aleatorizados a tratamiento antihipertensivo basado en losartán una vez al día o en atenolol una vez al día durante un mínimo de 4 años, o bien hasta que 1.040 pacientes presentaran un acontecimiento cardiovascular de la variable primaria, que era una combinada de muerte, infarto de miocardio (IAM) o accidente cerebrovascular (ACV). Los tratamientos fueron comparados con análisis de regresión de Cox.

Resultados. La PA disminuyó en 30,2/16,6 ± 18,5/10,1 mmHg en los tratados con losartán y en 29,1/16,8 ± 19,2/10,1 mmHg en los tratados con atenolol. La variable principal compuesta ocurrió en 508 tratados con losartán (23,8 por 1.000 años-paciente) y en 588 pacientes tratados con atenolol (27,9 por 1.000 años-paciente). El riesgo relativo (RR) fue de 0,87; intervalo de confianza del 95% (IC del 95%) fue de 0,77-0,98; p = 0,021. Fallecieron de enfermedad cardiovascular 204 pacientes aleatorizados a losartán y 234 pacientes aleatorizados a atenolol (RR = 0,89; IC del 95%, 0,73-1,07; p = 0,206); presentaron ACV mortal o no mortal 232 y 309 pacientes, respectivamente (RR = 0,75; IC del 95%, 0,63-0,89; p = 0,001), y presentaron IAM mortal y no mortal 198 y 188, respectivamente (RR = 1,07; IC del 95%, 0,88-1,31; p = 0,491). Entre los pacientes aleatorizados a losartán fueron menos frecuentes los nuevos diagnósticos de diabetes.

Conclusiones. Con un efecto de magnitud similar sobre las cifras de PA, el losartán previene más la morbilidad y la mortalidad cardiovasculares que el atenolol; además, es mejor tolerado. Parece ser

Correspondencia:
Eduard Diogène
Fundació Institut Català de Farmacologia.
Servei de Farmacologia Clínica.
Hospital Universitari Vall d'Hebron.
P.º Vall d'Hebron, 119-129.
08035 Barcelona. España.
Correo electrónico: ed@icf.uab.es

Palabras clave: Hipertensión. Guías clínicas. Riesgo cardiovascular.

que el losartán confiere un efecto beneficioso que va más allá del atribuible a la mera reducción de la PA.

Comentario

En este ensayo clínico se observó un efecto más favorable de losartán, sobre todo en diabéticos, respecto a atenolol. No obstante, la reducción de la variable principal se produjo a expensas de la disminución del riesgo de ACV. No hubo diferencias en la mortalidad cardiovascular ni en la tasa de IAM. El principal problema de este ensayo es que el fármaco de comparación, el atenolol, no es el que ofrece mayores efectos beneficiosos en pacientes de edad avanzada. Éstos constituyen una proporción importante de los pacientes incluidos en el ensayo. Además, es posible considerar que, puesto que en ancianos los diuréticos ofrecen mayor probabilidad de reducir la incidencia de ACV que los bloqueadores β -adrenérgicos, el resultado del ensayo bien podría haber sido otro si el losartán se hubiera comparado con un diurético en lugar del atenolol.

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

Objetivo. Determinar si el tratamiento antihipertensivo con un bloqueador de los canales de calcio (BCCA) o un inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA) reduce la incidencia de cardiopatía isquémica u otros acontecimientos cardiovasculares respecto al tratamiento con un diurético.

Método. Ensayo clínico a doble ciego, con control activo, realizado entre los años 1994 y 2002, con un total de 33.357 pacientes hipertensos de 55 años o más y como mínimo un factor de riesgo cardiovascular seleccionados de 623 centros de Estados Unidos. Los pacientes fueron aleatorizados a recibir clortalidona (entre 12,5 y 25 mg al día; n = 15.255), amlodipino (de 2,5 a 10 mg al día; n = 9.048) o lisinopril (de 10 a 40 mg al día; n = 9.054), con un seguimiento previsto entre 4 y 8 años. Se evaluó una variable combinada de acontecimiento isquémico mortal o IAM no mortal, según un modelo por intención de tratar. Las variables secundarias fueron mortalidad de cualquier causa, ACV, la combinación de cualquier acontecimiento coronario (variable principal, revascularización o angina con ingreso) y la combinación de cualquier acontecimiento cardiovascular (combinación de cualquier acontecimiento isquémico, ACV, angina sin ingreso, insuficiencia cardíaca [ICC] y arteriopatía periférica).

Resultados. La duración media de seguimiento fue de 4,9 años. La variable principal se registró en 2.956 pacientes y no mostró diferencias entre grupos. En comparación con clortalidona (tasa a los 6 años de 11,5%), los riesgos relativos (RR) fueron de 0,98 (IC del 95%, 0,90-1,07) para amlodipino (11,3%), y 0,99 (IC del 95%, 0,91-1,08) para lisinopril (11,4%). Igualmente, la mortalidad por cualquier causa no difirió entre los grupos. Las cifras de PA sistólica a los 5 años fueron más elevadas en el grupo tratado con amlodipino (en 0,8 mmHg; p = 0,03) y en el tratado con lisinopril (en 2 mmHg; p < 0,001) que en el grupo tratado con clortalidona. Las cifras de PA diastólica fueron

significativamente inferiores con amlodipino (en 0,8 mmHg; p < 0,001). Para las comparaciones entre amlodipino y clortalidona, las variables secundarias fueron similares, excepto que se registró una mayor tasa de ICC en el grupo con amlodipino (10,2 frente a 7,7; RR = 1,38; IC del 95%, 1,25-1,52). Para la comparación entre lisinopril y clortalidona, el lisinopril se asoció a mayores tasas de acontecimientos cardiovasculares combinados (el 33 frente al 30,9%; RR = 1,10; IC del 95%, 1,05-1,16); ACV (el 6,3 frente al 5,6%; RR = 1,15; IC del 95%, 1,02-1,30), e ICC (el 8,7 frente al 7,7%; RR = 1,19; IC del 95%, 1,07-1,31).

Conclusiones. A la luz de estos resultados, los autores sugieren que los diuréticos tiacídicos son más eficaces para prevenir acontecimientos cardiovasculares de cualquier tipo, y son más baratos. Por ello, deberían ser considerados como el tratamiento de primera línea para la hipertensión arterial.

Comentario

1. Un tercio de la población incluida era de raza negra y un 57-58% de edad igual o superior a 65 años.
2. El control de la PA fue algo peor en el grupo tratado con lisinopril (sobre todo en los subgrupos de pacientes de raza negra y de edad igual o superior a 65 años), y el cambio de tratamiento por dicho motivo fue más frecuente.
3. La información sobre toxicidad que proporciona la publicación es limitada, pero se especifica que las retiradas por efectos indeseados fueron más frecuentes con lisinopril; la incidencia de angioedema también fue superior en este grupo (0,4 frente a < 0,1% en los otros dos grupos).
4. No se incluyó en el ensayo un grupo tratado con bloqueadores betaadrenérgicos. A pesar de que el efecto de clortalidona sobre la incidencia de cardiopatía isquémica y la mortalidad fue similar al de lisinopril o amlodipino, tratar a 40 pacientes con clortalidona en lugar de amlodipino, durante 5 años, evitaría un episodio de ICC. Por otro lado, tratar a 40 pacientes con clortalidona en lugar de lisinopril durante 5 años evitaría un acontecimiento cardiovascular mayor (ACV o ICC). Los resultados respecto a amlodipino (y por extensión respecto a los BCCA dihidropiridínicos) confirman los ya disponibles a partir de ensayos clínicos. No obstante, los obtenidos con lisinopril son más inesperados y pueden deberse en parte o totalmente a las diferencias en el control de la PA. Durante las últimas dos décadas, el uso de diuréticos tiacídicos ha disminuido progresivamente a medida que llegaban al mercado nuevos grupos de antihipertensivos de precios más elevados, lo que ha dado lugar a un importante aumento del coste del tratamiento farmacológico de la hipertensión arterial. Tras el ensayo ALLHAT, los diuréticos tiacídicos deberían ser resituados como los antihipertensivos de primera elección en la práctica clínica y ser incluidos en la mayor parte de tratamientos combinados (en caso de que sean necesarios). Los diuréticos tiacídicos a dosis bajas son seguros, bien tolerados, cómodos y de bajo coste. La historia pasada inmediata del tratamiento de la hipertensión indica que, a partir de ahora, las modificaciones de las recomendaciones sobre los fármacos de primera elección en el tratamiento de la hipertensión sólo deberían basarse en re-

sultados de ensayos clínicos comparativos, en los que las alternativas se muestren superiores a los diuréticos.

Wing LMH, Reid CM, Ryan P, Beilin LJ, Brown MA, Jennings GLR, et al, for the Second Australian National Blood Pressure Study Group. A comparison of outcomes with angiotensin-converting-enzyme inhibitors and diuretics for hypertension in the elderly. *N Engl J Med* 2003;348:583-92.

Contexto. Se ha sugerido que en pacientes hipertensos, los IECA podrían tener efectos beneficiosos que irían más allá de sus acciones sobre la PA y que guardarían relación con la inhibición del sistema renina-angiotensina.

Objetivo. Comparar los resultados de tratar a pacientes hipertensos de edad avanzada con diuréticos con los obtenidos en los tratados con IECA.

Método. Se trata de un ensayo clínico, el ANBP2, que incluyó a 6.083 pacientes hipertensos con edades entre los 65 y 84 años y atendidos en centros de atención primaria. Fueron aleatorizados a recibir diuréticos o IECA (hidroclorotiacida o enalapril, inicialmente) hasta que se consiguiera reducir la PA hasta menos de 160/90 mmHg y hasta 140/80 mmHg si se toleraba. Fueron seguidos durante una media de 4,1 años y se comparó la incidencia de acontecimientos cardiovasculares en ambos grupos.

Resultados. En los dos grupos, las características basales de los pacientes y la disminución media de la PA obtenida al final del estudio (26/12 mmHg) fueron similares. En los tratados con IECA se produjeron 695 acontecimientos cardiovasculares o muerte por cualquier causa (56,1 por 1.000 pacientes-año) y, en los tratados con diuréticos, 763 (59,8 por 1.000 pacientes-año). El riesgo de acontecimiento cardiovascular o muerte con IECA (HR) fue de 0,89 (IC del 95%, 0,79-1; $p = 0,05$). En el análisis según el sexo, este riesgo sólo fue significativo en los varones (HR = 0,83; IC del 95%, 0,71-0,97; $p = 0,02$). La proporción de acontecimientos cardiovasculares no mortales o IAM fue menor en los tratados con IECA, mientras que no se observaron diferencias significativas en el número de ACV, aunque se contabilizaron más entre los tratados con IECA.

Conclusiones. En pacientes hipertensos de edad avanzada, y sobre todo en los varones, se obtienen mejores resultados con un tratamiento inicial con IECA que con diuréticos, a pesar de que la magnitud de la disminución de las cifras de PA sea similar.

Comentario

Estos resultados no coinciden con los del ALLHAT, anteriormente comentado, en el que también se compararon IECA y diuréticos. Hay que tener presente que en el ANBP2, los pacientes tenían 65 años o más, sólo el 5% era de raza negra, se realizó en atención primaria, la proporción de pacientes con diabetes o antecedentes de cardiopatía isquémica o enfermedad cerebrovascular fue relativamente baja (5-10%) y la reducción media de la PA fue de 26/12 mmHg y similar en ambos grupos. Por otro lado, los resultados obtenidos con IECA fueron mejores que los logrados con diuréticos, aunque: *a)* las diferencias se situaron en el límite de la significación estadística; *b)* en el análisis de subgrupos por sexos, las diferencias sólo existían en los varones (representaban el 50% de la población incluida pe-

ro el 63% de los acontecimientos cardiovasculares totales), y *c)* la incidencia de IAM en el grupo que recibió IECA fue inferior, mientras que la de ACV mortal fue superior. A partir de los resultados globales, tratar a 32 pacientes con IECA en lugar de diuréticos durante 5 años permitiría evitar un acontecimiento cardiovascular o una muerte. A partir de los resultados del ALLHAT, tratar a 40 pacientes con IECA (lisinopril) en lugar de diuréticos (clortalidona) durante 5 años, en lugar de evitar acontecimientos cardiovasculares se asociaría con la aparición de un acontecimiento cardiovascular mayor adicional (básicamente, ACV e ICC). Esta discrepancia puede explicarse, al menos en parte, por algunas de las diferencias comentadas del diseño de los estudios y en el control de la PA. El ensayo ANBP2 aporta información relevante y sugiere que los IECA pueden tener alguna ventaja sobre los diuréticos en algunas poblaciones. Sin embargo, debe ser valorado junto con el resto de los ensayos y teniendo en cuenta las características de las poblaciones incluidas, la magnitud de las diferencias observadas y la relación coste/efectividad. El editorial que acompaña al original añade una reflexión sobre si las diferencias de resultados entre el ALLHAT y el ANBP2 podrían deberse a los fármacos concretos utilizados de cada grupo (cuestiona el denominado «efecto de clase») e insiste en la necesidad de dar prioridad a conseguir unas reducciones óptimas de la PA e individualizar el tratamiento en función de las características de los pacientes.

Black HR, Elliott WJ, Grandits G, Grambsch P, Lucente T, White WB, et al, for the CONVINCENCE Research Group. Principal results of the controlled onset verapamil investigation of cardiovascular end points (CONVINCE) trial. *JAMA* 2003;289:2073-82.

Contexto. A pesar de que los pacientes hipertensos reciben a menudo BCCA para reducir el riesgo cardiovascular, su eficacia todavía es motivo de controversia.

Objetivo. Determinar si el tratamiento inicial con verapamilo de liberación sostenida es equivalente a un tratamiento convencional con atenolol o hidroclorotiacida en la prevención de la enfermedad cardiovascular.

Método. Se trata de un ensayo a doble ciego, realizado en 661 centros de 15 países, en el que se incluyó a 16.602 pacientes hipertensos entre septiembre de 1996 y diciembre de 1998 que, además, tenían como mínimo otro factor de riesgo cardiovascular. El seguimiento se realizó hasta diciembre del 2000. A pesar de que las previsiones eran de 5 años de seguimiento, el estudio fue interrumpido al cabo de 3 años, antes de su finalización, por razones «comerciales».

Intervención. Inicialmente, 8.241 participantes recibieron 180 mg de verapamilo de liberación sostenida y 8.361 recibieron 50 mg de atenolol o 12,5 mg de hidroclorotiacida. Se evaluó la aparición de un primer episodio de ACV, IAM o muerte de causa cardiovascular. Se definió un riesgo con límites entre 0,86 y 1,16 para la definición de equivalencia terapéutica.

Resultados. Las cifras de PA fueron de 13,6 y 7,8 mmHg en el grupo asignado a verapamilo, y de 13,5 y 7,1 mmHg en el grupo asignado a

atenolol o hidroclorotiacida. Hubo 364 y 365 acontecimientos cardiovasculares, respectivamente (HR = 1,02; IC del 95%, 0,88-1,18; p = 0,77). El riesgo para ACV mortal y no mortal fue de 1,15 (IC del 95%, 0,90-1,48), para IAM fue de 0,82 (IC del 95%, 0,65-1,03), y el riesgo de muerte cardiovascular fue de 1,09 (IC del 95%, 0,87-1,37). Asimismo, el riesgo de muerte por cualquier causa fue de 1,08 (IC del 95%, 0,93-1,26). Los episodios de hemorragia no relacionados con el ACV fueron más frecuentes en el grupo de verapamilo (n = 118) frente al grupo de atenolol o hidroclorotiacida (n = 79; HR = 1,54; IC del 95%, 1,16-2,04; p = 0,003). En ambos grupos, el mayor número de acontecimientos se produjo entre las 6 de la mañana y el mediodía.

Conclusiones. Los resultados no mostraron una equivalencia entre verapamilo y una pauta basada en un bloqueador betaadrenérgico o un diurético. En el contexto de los otros ensayos clínicos con BCCA, los autores sugieren que la efectividad es similar pero no superior a un diurético o un bloqueador betaadrenérgico.

Comentario

La decisión de finalizar el ensayo no fue debida a cuestiones de seguridad, motivo por el que no se pueden extraer conclusiones definitivas. Es importante resaltar el hecho de que en el momento de interrumpir el ensayo se había producido sólo alrededor de un tercio del total de los acontecimientos, con lo cual los límites de confianza resultan afectados. Si el seguimiento se hubiera completado, el mayor número de acontecimientos habría cambiado y, con ello, probablemente se habrían modificado también los límites de confianza. Por último, es importante recordar que no es la primera vez (ni será la última) que se interrumpe un ensayo clínico por razones puramente comerciales.

Terapéutica	Diagnóstico	Pronóstico	Etiología	Prevención
-------------	-------------	------------	-----------	------------

Metaanálisis

Psaty BM, Lumley T, Gurberg CD, Schellenbaum G, Pahor M, Alderman MH, et al. Health outcomes associated with various antihypertensive therapies uses as first-line agents. A network meta-analysis. *JAMA* 2003;289:2534-44.

Objetivo. Determinar las evidencias clínicas disponibles sobre la seguridad y eficacia de diversos antihipertensivos usados como fármacos de primera línea.

Método. Un metaanálisis en red combina los datos de las comparaciones directas de un ensayo clínico y simultáneamente todas las comparaciones posibles entre tratamientos de todos los estudios. Estas comparaciones incluyen aquellas entre dos tratamientos en un ensayo y las comparaciones indirectas construidas a partir de dos ensayos que tienen un tratamiento en común. Se seleccionaron metaanálisis ya publicados, búsquedas en MEDLINE y revisiones de revistas entre enero de 1995 y diciembre de 2002. Se identificaron los ensayos clínicos que evaluaron variables clínicas de enfermedad cardiovascular en pacientes hipertensos, durante por lo menos un año. Se incluyeron tanto estudios comparativos con placebo como con tratamientos activos.

Resultados. Se combinaron datos de 42 ensayos clínicos con 192.478 pacientes aleatorizados a 7 estrategias de tratamiento, incluido placebo. Para todas las variables, los diuréticos a dosis bajas fueron superiores a placebo: cardiopatía isquémica, ICC, ACV, acontecimientos cardiovasculares, mortalidad cardiovascular y mortalidad total. Ninguno de los tratamientos de primera línea fue significativamente superior a dosis bajas de diuréticos. Comparados con los BCCA, los diuréticos se asociaron a riesgos inferiores de acontecimientos cardiovasculares (RR = 0,94; IC del 95%, 0,89-1,00) e ICC (RR = 0,74; IC del 95%, 0,67-0,81). Comparados con los IECA, los diuréticos mostraron un menor riesgo de ICC (RR = 0,88; IC del 95%, 0,80-0,96), acontecimientos cardiovasculares (0,94; IC del 95%, 0,89-1,00) y ACV (0,86; IC del 95%, 0,77-0,97). Frente a los bloqueadores betaadrenérgicos, los diuréticos mostraron menor riesgo de acontecimientos cardiovasculares (RR = 0,89; IC del 95%, 0,80-0,98). Respecto a los bloqueadores alfaadrenérgicos, los diuréticos a dosis bajas mostraron menor riesgo de ICC (0,51; IC del 95%, 0,43-0,60) y de acontecimientos cardiovasculares (RR = 0,84; IC del 95%, 0,75-0,93). Los cambios en la PA fueron similares entre los tratamientos comparados.

Conclusiones. Según los autores, los resultados sugieren que los diuréticos a dosis bajas pueden considerarse los fármacos de primera elección para la prevención de acontecimientos cardiovasculares y mortalidad cardiovascular. Los autores consideran que la práctica clínica y las recomendaciones deberían reflejar estas evidencias, y que los futuros ensayos clínicos deberían incluir de forma sistemática los diuréticos como tratamiento de referencia.

Comentario

De nuevo, los resultados de los estudios se posicionan a favor de la utilización de diuréticos como tratamiento antihipertensivo inicial de primera elección. Aunque la significación estadística que se obtiene en un metaanálisis puede resultar a veces engañosa, estos resultados se confirman con los de otros ensayos clínicos recientes y de relevancia clínica indiscutible que se orientan en la misma dirección.

Law MR, Wald NJ, Morris JK, Jordan RE. Value of low dose combination treatment with blood pressure lowering drugs: analysis of 354 randomised trials. *BMJ* 2003;326:1427-31.

Contexto. Los principales grupos de fármacos antihipertensivos reducen la PA, pero no se conocen bien los efectos de su combinación.

Objetivo. Evaluar la eficacia y tolerabilidad de los principales grupos de antihipertensivos en función de la dosis y de si se administran en monoterapia o en combinación.

Método. Metaanálisis de ensayos clínicos controlados con placebo, a doble ciego y con distribución aleatoria, realizados con dosis fijas de alguno de los siguientes grupos de antihipertensivos: tiacidas, bloqueadores betaadrenérgicos, IECA, antagonistas de la angiotensina y BCCA. Se analizan los cambios en la PA sistólica y diastólica y la prevalencia de efectos indeseados de cada grupo de fármacos en monoterapia, tanto a dosis altas como bajas, y de las combinaciones entre ellos.

Resultados. Se incluyeron en el metaanálisis 354 ensayos clínicos. Con todos los grupos de fármacos se observaron disminuciones de la PA de similar magnitud. Con dosis altas, la reducción media de la PA sistólica fue de 9,1 mmHg y la diastólica de 5,5 mmHg, y con dosis bajas (la

mitad de las dosis estándar) de 7,1 y 4,4 mmHg, respectivamente. Por otro lado, se observó una relación entre la dosis y la incidencia de efectos indeseados en los tratados con tiacidas, bloqueadores betaadrenérgicos o BCCA. En el análisis de los 50 ensayos en que se compararon la monoterapia y las combinaciones de 2 fármacos se observó un efecto aditivo sobre la PA, es decir, la reducción de la PA fue similar a la que se esperaría sumando los efectos de cada fármaco por separado. En cuanto a los efectos indeseados sintomáticos, su incidencia se relacionó con la dosis en el caso de los diuréticos, bloqueadores betaadrenérgicos y BCCA. Con IECA sólo se describieron y sin relación con la dosis, y con antagonistas de la angiotensina no se describieron más síntomas que con placebo. La prevalencia de efectos indeseados sintomáticos en los pacientes que recibían tratamiento combinado fue menor que la que se esperaría con un efecto aditivo (7,5% de media, cuando se esperaría un 10,4%; $p = 0,03$).

Conclusión. Con la combinación de antihipertensivos a dosis bajas se consigue un efecto aditivo sobre las cifras de PA y una incidencia menor de efectos indeseados. Se estima que en pacientes de 60-69 años con antecedentes de ACV y una PA media de 150/90 mmHg, la combinación de 3 fármacos a la mitad de la dosis estándar reduciría el riesgo de ACV y de acontecimientos cardíacos isquémicos en un 63 y un 46%, respectivamente.

Comentario

En bastantes pacientes se necesita más de un antihipertensivo para conseguir reducir las cifras de PA. Este metaanálisis aporta información relevante sobre el tratamiento combinado e indica que con la combinación de antihipertensivos a dosis bajas se consigue un efecto aditivo sobre las cifras de PA y una incidencia menor de efectos indeseados. Es importante resaltar que los efectos de la combinación de tres antihipertensivos y el impacto sobre la incidencia de acontecimientos cardiovasculares que se detallan en la conclusión no son datos directamente evaluados en el metaanálisis, sino estimaciones. Por otro lado, hay que tener en cuenta que, a menudo, la información que consta sobre efectos indeseados en las publicaciones de los ensayos clínicos es escasa y dificulta la evaluación sistemática.

Terapéutica	Diagnóstico	Pronóstico	Etiología	Prevención
-------------	-------------	------------	-----------	------------

Guías de práctica clínica

Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LE, Izzo JL, et al, and the National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. The JNC 7 Report. JAMA 2003;289:2560-72.
<http://jama.ama-assn.org/cgi/content/full/289.19.2560v1>

Resumen. El séptimo informe del Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (JNC 7) ha publicado una nueva guía de práctica clínica para la

prevención y el tratamiento de la hipertensión. Los mensajes principales son los siguientes: *a)* en mayores de 50 años, la PA sistólica superior a 140 mmHg es un factor de riesgo de padecer una enfermedad cardiovascular más importante que la PA diastólica; *b)* el riesgo de enfermedad cardiovascular, que comienza a partir de 115/75 mmHg, se dobla por cada incremento de 20/10 mmHg; los normotensos, a los 55 años de edad, tienen un 95% de probabilidades de desarrollar hipertensión a lo largo de la vida; *c)* los individuos con PA sistólica entre 120 y 139 mmHg o PA diastólica entre 80 y 89 mmHg deben ser considerados prehipertensos y requieren modificaciones del estilo de vida para prevenir la enfermedad cardiovascular; *d)* se deberían utilizar diuréticos tiacídicos para el tratamiento farmacológico de la mayoría de los pacientes con hipertensión no complicada, ya sea solos o en combinación con fármacos de otros grupos farmacológicos. Ciertas circunstancias constituyen indicaciones obligatorias para prescribir inicialmente fármacos de otros grupos (IECA, antagonistas de los receptores de angiotensina, bloqueadores betaadrenérgicos, BCCA); *e)* la mayoría de los hipertensos requieren más de 2 fármacos para alcanzar el objetivo de PA (< 140/90 o 130/80 mmHg en pacientes diabéticos o con enfermedad renal crónica); *f)* si la PA está más de 20/10 mmHg por encima del objetivo a alcanzar, se debe considerar la posibilidad de comenzar el tratamiento con 2 fármacos, de los que uno ha de ser un diurético tiacídico, y *g)* el tratamiento más efectivo prescrito por el más cuidadoso de los clínicos únicamente controlará la PA si los pacientes están motivados. La empatía construye la confianza y es un potente motivador. Finalmente, el comité reconoce la importancia de la valoración del médico.

Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. J Hypertens 2003;21:1011-53.
http://www.eshonline.org/documents/2003_guidelines.pdf

Resumen. Los aspectos más destacables de la publicación del Comité de la Sociedad Europea de Hipertensión son los siguientes: *a)* mantiene la clasificación de hipertensión de la OMS/ISH del año 1999 y adapta la estratificación entonces utilizada para clasificar a los pacientes según su riesgo cardiovascular; *b)* extiende a los pacientes con PA normal-alta (PA sistólica entre 130-139 mmHg o PA diastólica entre 85 y 89 mmHg) la recomendación de iniciar el tratamiento farmacológico si el riesgo cardiovascular es elevado o muy elevado; *c)* mantiene el objetivo de disminuir la PA a como mínimo 140/90 mmHg para todos los hipertensos, a menos que sean diabéticos, en cuyo caso las cifras alcanzadas deberían estar por debajo de 130/80 mmHg; *d)* manifiesta que, aunque se conozcan ciertas diferencias respecto a los efectos obtenidos en ciertos grupos de pacientes, los grandes grupos de fármacos (diuréticos, IECA, antagonistas de los receptores de angiotensina, bloqueadores betaadrenérgicos, BCCA) son adecuados, tanto para el inicio como para el mantenimiento del tratamiento en la medida que los mayores efectos beneficiosos se deben a la disminución de la PA; *e)* recuerda que se consigue mayor protección renal con un IECA en diabéticos de tipo 1 y con un antagonista de los receptores de angiotensina en diabéticos de tipo 2; *f)* se requiere un IECA o un antagonista de los receptores de angiotensina para reducir la proteinuria en pacientes con la función renal alterada; *g)* recomienda el uso de estatinas en pacientes con cardiopatía isquémica, arteriopatía periférica, o antecedentes de isquemia, ACV, diabetes de tipo 2 o sin antecedentes pero con un riesgo cardiovascular a los 10 años superior al 20%, si las concentraciones de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL) son superiores a 135 mg/dl, y *h)* recomienda el uso de ácido

acetilsalicílico a dosis bajas, tanto en pacientes con antecedente de cardiopatía isquémica como en los mayores de 50 años, sin cardiopatía isquémica pero con una elevación moderada de la creatinina o con un riesgo cardiovascular superior al 20% a los 10 años, después de haber conseguido un buen control de la PA.

Comentario

Igual que hace pocos años, ha causado gran interés y polémica la publicación de estas dos llamadas guías de práctica clínica. El JNC 7 fue publicado antes que la guía de la European Society of Hypertension (ESH) y presenta una serie de modificaciones respecto al contenido de su anterior edición, entre las que cabe destacar: *a)* la propia clasificación de hipertensión y la nueva definición de «prehipertensión»; *b)* la ausencia de mención a la presencia de otros factores de riesgo para tomar la decisión de tratar con fármacos; *c)* la afirmación de iniciar el tratamiento con combinación de 2 fármacos en pacientes con cifras > 160/100 mmHg, y *d)* algunas de las condiciones clínicas que determinan la selección de otros fármacos que no sean los diuréticos tiacídicos. Respecto al uso de fármacos, el JNC 7 recomienda iniciar el tratamiento con diuréticos

tiacídicos y reconoce la más que posible necesidad de combinarlos, más tarde o más temprano, con fármacos de otros grupos para obtener un control satisfactorio de las cifras de presión arterial. En cuanto a la presencia de circunstancias que podrían modificar la elección del antihipertensivo, el JNC 7 recomienda una serie de grupos farmacológicos para cada circunstancia, sin manifestarse por ninguna elección de manera preferente. En este aspecto se hubiera agradecido un mayor compromiso por parte de los autores. En cuanto a la guía de la ESH, cabe destacar su continuo respecto a su anterior edición en la medida en que mantiene la clasificación de hipertensión entonces adoptada, así como las circunstancias en las que recomienda iniciar el tratamiento farmacológico. Como en la última edición, los autores de la ESH no se comprometen en recomendar ningún grupo farmacológico en concreto en el tratamiento inicial de la enfermedad. Llama la atención que en ninguna de las dos publicaciones se haya seguido un método aceptado internacionalmente ni para identificar y clasificar las evidencias científicas ni para elaborar las recomendaciones que contienen.

Conclusiones

- La hipertensión arterial es uno de los principales factores de riesgo cardiovascular. El objetivo de su tratamiento es reducir el riesgo de acontecimientos cardiovasculares y de muerte. Los resultados de los ensayos clínicos indican que hay fármacos de diversos grupos con los que se puede conseguir este objetivo.
- En pacientes con hipertensión arterial no complicada, los datos comparativos sobre toxicidad, conveniencia y coste respecto a otras alternativas apoyan el uso de diuréticos tiacídicos como tratamiento inicial.
- Los resultados de 2 ensayos clínicos en que se han comparado diuréticos tiacídicos e IECA no han coincidido, probablemente por diferencias en las características de la población incluida. En pacientes hipertensos con hipertrofia ventricular izquierda, losartán ha mostrado una ligera mayor eficacia que atenolol para reducir el riesgo de acontecimientos cardiovasculares, básicamente a expensas de una reducción más marcada del riesgo de ACV.
- La mayoría de los hipertensos requieren varios fármacos para regular las cifras de PA. Sin embargo, no está claro cuándo hay que plantearse la combinación con un fármaco más y si esto es preferible a un aumento de la dosis; un metaanálisis publicado recientemente sugiere que con la utilización de combinaciones de antihipertensivos a dosis bajas se consigue una eficacia similar con menos efectos indeseados.
- Las recomendaciones del JNC 7 y la ESH no son del todo coincidentes. Ambas guías no han sido desarrolladas según métodos universalmente aceptados para identificar y clasificar las evidencias ni para elaborar las recomendaciones. Mientras que el JNC 7 sigue recomendando los diuréticos tiacídicos de primera elección, la ESH no establece diferencias entre fármacos de distintos grupos.
- En las últimas recomendaciones del JNC 7 se contempla la posibilidad de iniciar el tratamiento de ciertos pacientes con combinaciones de fármacos, y se considera que ciertas circunstancias constituyen indicaciones «obligatorias» para prescribir inicialmente fármacos de otros grupos (IECA, antagonistas de los receptores de angiotensina, bloqueadores betaadrenérgicos, BCCA), aunque no se realiza una selección entre ellos y se aceptan por igual distintos grupos ante una determinada situación clínica.