

INFAC

ESKUALDEKO FARMAKOTERAPI INFORMAZIOA INFORMACIÓN FARMACOTERAPÉUTICA DE LA COMARCA

<http://www.euskadi.net/sanidad>

HIPERTENSIÓN ARTERIAL: ACTUALIZACIÓN

En este boletín INFAC queremos aportar las últimas evidencias disponibles sobre el tratamiento de la hipertensión, ya que la comercialización masiva en los últimos años de nuevos fármacos antihipertensivos, la reciente publicación de ensayos clínicos de larga duración realizados en pacientes hipertensos y las recomendaciones de comisiones de expertos y organismos sanitarios sobre el control de la hipertensión hacen que sea necesario aclarar o replantearse ciertos conceptos y actuaciones.

ABORDAJE GLOBAL DE LA ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

Hace 10 años las recomendaciones para prevenir la enfermedad cardiovascular se centraban en controlar los factores de riesgo, principalmente la hipertensión y la hipercolesterolemia, de forma individual. Actualmente se considera que el abordaje debe realizarse de forma global, teniendo en consideración todos los factores de riesgo cardiovascular (1), tal como quedó recogido en el boletín INFAC 1999 vol. 7 nº 8. Este abordaje global queda reflejado en las recomendaciones sobre el tratamiento de la hipertensión realizadas por comités de expertos y organismos sanitarios publicadas en los últimos años, como son: el sexto informe del Comité Nacional Conjunto para la detección, evaluación, y tratamiento de la hipertensión arterial (JNC-VI) del Instituto Nacional de Salud americano, informe sobre el tratamiento de la hipertensión de la Sociedad Internacional de la Hipertensión dependiente de la OMS y recomendaciones para el tratamiento de la hipertensión de la Sociedad Británica de Hipertensión (2-4).

PLANTEAMIENTO INICIAL DEL TRATAMIENTO ANTIHIPERTENSIVO

A la hora de abordar el tratamiento de la hipertensión arterial, es preciso plantearse dos cuestiones principales (5):

- **¿Cuál es la cifra objetivo de presión arterial a alcanzar?**
- **¿Qué fármaco hay que utilizar para proporcionar al paciente hipertenso el mayor beneficio en la prevención del riesgo cardiovascular?**

¿CUÁLES SON LA CIFRAS OBJETIVO A ALCANZAR?

El estudio HOT (Hypertension Optimal Treatment) fue diseñado para conocer qué cifra de presión diastólica máxima habría que alcanzar con el tratamiento antihipertensivo para obtener el mayor beneficio en la reducción del riesgo cardiovascular. 18.790 pacientes (edad 50-80 años) fueron asignados a uno de los tres grupos con objetivo de tratamiento <90 mm Hg, <85 mm Hg y <80 mm Hg de presión diastólica. Se les administró un tratamiento con felodipino 5 mg una vez al día, al que de manera escalonada se podían añadir otros agentes antihipertensivos (IECAs, betabloqueantes o diuréticos tiazídicos) e incrementar sus dosis hasta alcanzar la presión diastólica prevista. Tras casi 4 años de seguimiento, no se observaron diferencias significativas entre los tres grupos en la aparición de eventos cardiovasculares mayores (infarto de miocardio, ictus y mortalidad cardiovascular). En cambio, en un subgrupo de 1.501 pacientes hipertensos con Diabetes Mellitus tipo 2 (DM tipo 2) se demostró que una presión diastólica <80 frente a <90 mm Hg reducía significativamente los eventos cardiovasculares mayores en un 51%, (RR=2.06 [1.24-3.44]; p=0,005) para valores de presión arterial 90 vs 80 mm Hg, y la mortalidad cardiovascular en un 66 %, (RR=3,0 [1.28-7.08]; p=0,016) para valores de presión arterial 90 vs 80 mm Hg (6).

Estos resultados del subgrupo de pacientes diabéticos concuerdan con los del **estudio UKPDS 38** (ver INFAC 2000 vol. 8 nº 1) en el que participaron 1.148 pacientes hipertensos con DM tipo 2 incluidos en el estudio United Kingdom Prospective Diabetes Study. 758 pacientes fueron asignados aleatoriamente a un control estricto de la presión arterial que consistía en mantener cifras <150/<85 mm Hg con la administración de captopril o atenolol. El

resto de pacientes (n=390) fueron sometidos a un control menos estricto de la presión arterial manteniendo cifras de <180/105 mm de Hg. Tras 8,4 años de seguimiento, el control estricto logró reducir en un 24% las complicaciones relacionadas con la diabetes, un 32 % las muertes relacionadas con la misma, un 44% el ictus y un 37% en enfermedad microvascular. Sin embargo, no se observó reducción significativa en la mortalidad por todas las causas (7).

De los resultados de estos dos estudios se deduce que la reducción de la presión diastólica por debajo de 90 mm Hg no proporciona ventajas terapéuticas en la mayoría de los pacientes. En cambio, en pacientes diabéticos una reducción más estricta de la presión diastólica (<85-80 mm Hg) sí ofrece beneficios. Por tanto, **estos datos nos orientan hacia unas cifras objetivo de presión arterial <140/90 mm Hg en los pacientes con hipertensión no complicada, mientras que en pacientes diabéticos un control más estricto, logrando cifras que oscilan entre 140-130/85 mm Hg, parece más adecuado.** Estos objetivos de tratamiento coinciden con las recomendaciones de los distintos comités de expertos (2-4).

¿QUÉ TRATAMIENTO ANTIHIPERTENSIVO UTILIZAR?

Hasta hace relativamente poco tiempo, diuréticos y betabloqueantes eran los únicos grupos de antihipertensivos de los que se disponía de datos de morbimortalidad a largo plazo.

Recientemente se han publicado varios ensayos clínicos que comparan estos fármacos con otros antihipertensivos (IECAs, calcioantagonistas, alfabloqueantes).

El **estudio CAPP** (The Captopril Prevention Project) es el primer ensayo a gran escala que compara la prevención de la morbimortalidad cardiovascular entre un fármaco IECA (captoprilo) y fármacos antihipertensivos convencionales (diuréticos y betabloqueantes). 10.985 pacientes (edad 25-66 años) fueron asignados aleatoriamente a recibir tratamiento antihipertensivo inicial con captoprilo 50 mg/día en una o dos dosis (n=5492) o a recibir un tratamiento convencional (n=5493) con diuréticos y/o betabloqueantes: atenolol 50-100 mg/día, metoprolol 50-100 mg/día, hidroclorotiazida 25 mg/día y bendrofluazida 2,5 mg/día. Tras más de 6 años de seguimiento, el estudio evidenció que el riesgo de aparición de un episodio cardiovascular mayor (infarto de miocardio fatal y no fatal, ictus y otras muertes cardiovasculares) no difería entre los dos grupos (RR= 1,05 [0,90-1,22]; p=0,52) (8).

Captoprilo también fue comparado frente a atenolol en un grupo de pacientes hipertensos con DM tipo 2 en el **ensayo UKPDS 39**. 758 pacientes fueron asignados a un control estricto de la presión arterial, cuyo objetivo eran cifras de presión arterial <150/<85 mm de Hg con captoprilo 25 mg dos veces /día (n=400) o atenolol 50 mg/día en dosis única (n=358). Tras nueve años de seguimiento se observó que ambos grupos presentaban efectos similares en el control de la presión arterial y fueron igualmente eficaces en reducir el riesgo de complicaciones de la diabetes (macro y microvasculares), muerte relacionada con la misma, insuficiencia cardíaca y progresión de retinopatía.

Así mismo, las tasas de albuminuria fueron similares con ambos fármacos. Estos resultados no apoyan la idea de que los IECAs tengan un efecto específico protector a nivel renal en la DM tipo 2 (9).

Analizar el tratamiento antihipertensivo en ancianos fue el objetivo del **estudio STOP-2** (Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2 study) que comparó la eficacia en la reducción de morbimortalidad cardiovascular de los nuevos fármacos antihipertensivos (IECAs o antagonistas del calcio) frente a los antihipertensivos tradicionales (diuréticos y/o beta bloqueantes). 6.614 pacientes (edad 70-84 años) fueron aleatoriamente asignados a uno de estos tres grupos: diurético y/o betabloqueante (hidroclorotiazida 25 mg +amiloride 2,5 mg, atenolol 50 mg, metoprolol 100 mg o pindolol 5 mg), IECA (enalaprilol 10 mg o lisinoprilol 10 mg) o antagonista del calcio (felodipino 2,5 mg o isradipino 2,5mg). En caso de mal control de la presión arterial se añadió un diurético o un betabloqueante al tratamiento inicial. Tras más de cuatro años de seguimiento, los nuevos antihipertensivos presentaron eficacia similar a los antihipertensivos tradicionales en la prevención de la mortalidad cardiovascular (RR=0,99 [0,84-1,16]; p=0,89). Los IECAs presentaron un menor riesgo de infarto de miocardio (RR=0,77 [0,61-0,96]; p=0,018) y de insuficiencia cardíaca (RR= 0,78 [0,63-0,97]; p=0,025) frente a antagonistas del calcio (10).

El **estudio ALLHAT** (Antihypertensive and Lipid Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial) diseñado con 40.000 pacientes (edad 25-66 años) hipertensos de alto riesgo se está llevando a cabo para conocer si la incidencia de cardiopatía isquémica fatal o infarto de miocardio no fatal difieren entre pacientes sometidos a tratamiento antihipertensivo con clortalidona, frente a tres alternativas de tratamiento: amlodipino, lisinoprilol o doxazosina. A pesar de que el estudio está diseñado con una duración de 6 años (finalizará en el año 2002), tras realizarse en diciembre del pasado año un análisis preliminar de datos, se ha decidido suspender la rama correspondiente a doxazosina debido a los resultados negativos obtenidos con este fármaco. Se observó que el riesgo de desarrollar insuficiencia cardíaca congestiva en el grupo tratado con doxazosina era el doble (RR =2,04 [1,79-2,32] p<0.001), siendo la incidencia de enfermedad cardiovascular combinada un 25% superior en este mismo grupo (RR =1,25 [1,17-1,33] p<0.001) (11).

■ En estos estudios se observa que **aunque IECAs y calcioantagonistas también reducen la morbimortalidad cardiovascular en pacientes hipertensos, no superan en este beneficio a diuréticos y betabloqueantes ni tan siquiera en diabéticos ni en hipertensos ancianos.** Estos resultados aportan una evidencia más sobre la no superioridad de los nuevos antihipertensivos frente al tratamiento convencional, que apoya al clínico en su decisión de utilizar los fármacos convencionales más evaluados frente a los nuevos.

■ La necesidad de realizar estudios de morbimortalidad cardiovascular con estos fármacos ha quedado patente tras los resultados del estudio ALLHAT, a raíz del cual doxazosina no puede ser considerado fármaco de primera elección en el tratamiento de la hipertensión.

Queda sin embargo por definir su papel en pacientes hipertensos con patología prostática y en la asociación con otros fármacos antihipertensivos.

- Cabe destacar que aún no se dispone de datos de morbimortalidad para los fármacos antagonistas de receptores de angiotensina II (ARA-II), lo cual limita su papel en el tratamiento de la hipertensión a un segundo escalón para pacientes que no toleren los IECAs cuando éstos son de elección (3-4).

DIURÉTICOS Y BETABLOQUEANTES ¿SIGUEN VIGENTES?

Diuréticos y betabloqueantes siguen siendo los fármacos mejor evaluados y de menor coste, y por tanto de primera elección, tal como se recoge en distintos comités de expertos (3-4).

Paradójicamente, diferentes estudios de prescripción de antihipertensivos realizados en distintos medios (España, Canadá y USA) destacan que en los últimos años se ha producido una disminución llamativa de la prescripción de diuréticos y beta bloqueantes frente a un aumento no del todo justificado de prescripción de IECAs y antagonistas del calcio, que coincide con la aparición de nuevas moléculas en el mercado (12-15). Es por tanto necesario plantearse si el perfil de prescripción de estos fármacos obedece a criterios clínicos y datos de evidencia científica o si podría estar influenciado por la promoción de nuevas moléculas más rentables para la industria farmacéutica (12,14,15).

Recientemente se ha realizado en Cataluña un estudio con 1.813 pacientes hipertensos controlados en 28 centros de salud en atención primaria en el que se evidenció que:

- Ni las características clínicas de los pacientes ni las contraindicaciones para diuréticos tiazídicos y beta bloqueantes influyen en la prescripción de fármacos antihipertensivos.
- Una proporción importante de pacientes sin contraindicaciones para el uso de diuréticos tiazídicos y beta bloqueantes recibe otros fármacos antihipertensivos.

Estos resultados desmienten el hecho de que la elevada prescripción de IECAs y antagonistas del calcio se deba a la elevada prevalencia de contraindicaciones para los fármacos de primera elección o a la existencia de factores de riesgo que hagan preferible la administración de otros fármacos. Además en la mayoría de los casos tampoco se aplican a cada paciente los resultados de los ensayos clínicos según las enfermedades asociadas a la hipertensión (15).

Las razones más comunes que se argumentan para no utilizar diuréticos y betabloqueantes son la creencia equivocada de que poseen un perfil de efectos adversos a nivel metabólico inadecuado y su repercusión en la calidad de vida del paciente. Parece por tanto necesario aclarar algunas ideas sobre estos fármacos (12,15,16):

- *"El perfil de efectos secundarios reduce la calidad de vida del paciente"*: FALSO.

En ensayos clínicos comparativos hidroclorotiazida y atenolol no produjeron mayores tasas de abandono debido a efectos adversos frente a captoprilo y diltiazem.

- *"Diuréticos y betabloqueantes no reducen la morbimortalidad en pacientes con cardiopatía isquémica"*: FALSO

No sólo reducen la morbimortalidad en pacientes con cardiopatía isquémica sino que la cuantía de este efecto protector aumenta significativamente si se continúa el tratamiento. Además esta eficacia preventiva sería mayor en diabéticos, pacientes con dislipemias y pacientes de edad avanzada (en este último caso preferibles los diuréticos a los betabloqueantes).

- *"Los efectos adversos sobre el metabolismo de lípidos y glúcidos neutralizan sus efectos beneficiosos potenciales"*: FALSO

Diversos estudios han demostrado que el efecto de diuréticos tiazídicos y betabloqueantes en el perfil lipídico es transitorio. Atenolol en un estudio de un año no afectó el perfil lipídico ni glucídico. El tratamiento con diuréticos reduce el riesgo de episodios cardiovasculares de forma similar en pacientes con o sin lípidos elevados. Pacientes diabéticos que recibieron diuréticos a dosis bajas tuvieron mayores reducciones en episodios cardiovasculares que los pacientes no diabéticos. La reducción de riesgo absoluto fue del doble en diabéticos frente a otros pacientes y además no aparecieron nuevos casos de diabetes en pacientes tratados con diuréticos o betabloqueantes.

CONCLUSIÓN

Los estudios CAPP, UKPDS 39, y STOP-2 han referido la similitud de los IECAs y los antagonistas del calcio con diuréticos y betabloqueantes para prevenir la morbilidad y mortalidad de los pacientes hipertensos.

Debido a las implicaciones preventivas y de coste que tiene el tratamiento de la hipertensión es necesario realizar un abordaje eficiente de esta patología, y en este sentido la elección del fármaco a utilizar tiene un papel primordial. Tarea ésta ardua debido a la aparición en los últimos años de un número excesivamente elevado de fármacos antihipertensivos, acompañados de amplia información (muchas veces sesgada) sobre sus beneficios potenciales no adecuadamente demostrados o carentes de relevancia clínica.

Los distintos comités de expertos siguen considerando a diuréticos tiazídicos y betabloqueantes fármacos de 1ª elección en hipertensión no complicada. Los resultados de los recientes estudios realizados comparando fármacos clásicos y nuevos ratifican esta recomendación.

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos a Jose Ramón Aguirrezabala (Médico de familia del C.S. de Rekalde) la revisión del texto, así como sus acertados comentarios y sugerencias.

BIBLIOGRAFÍA

1. Jackson R. Guidelines on preventing cardiovascular disease in clinical practice. *BMJ* 2000; 320: 659-61.
2. 1999 World Health Organization – International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension. *J Hypertens* 1999; 17: 185-192.
3. Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. The sixth report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation and treatment of high blood pressure (JNC VI). *Arch Intern Med* 1997; 157: 2.413-2.446.
4. Ramsay LE, Williams B, Jonhston GD, et al, for the British Hypertension Society. Guidelines for management of hypertension: report of the third working party of the British Hypertension Society. *J Human Hypertension* 1999; 13: 569-92.
5. Cutler J. Which drug for treatment of hypertension? *Lancet* 1999; 353: 604-5.
6. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, et al, for the HOT study group. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. *Lancet* 1998; 351: 1.755- 1.762.
7. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ* 1998; 317: 703-13.
8. Hansson L, Lindholm LH, Niskanen L, et al, for the CAPPP Study Group. Effect of angiotensin- converting- enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Captopril Prevention Project (CAPPP) randomised trial. *Lancet* 1999; 353: 611-616.
9. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 39. *BMJ* 1998; 317: 713-20.
10. Hansson L, Lindholm LH, Ekblom T, et al. Randomised trial of old and new antihypertensive drugs in elderly patients: cardiovascular mortality and morbidity the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2 study. *Lancet* 1999; 354: 1751-1756.
11. The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major cardiovascular events in hypertensive patients randomized to doxazosin vs chlorthalidone: the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2000; 283:1967-1975.
12. American Society of Health- System Pharmacists. ASHP therapeutic position statement on optimizing treatment of hypertension. *Am J Health-Syst Pharm* 2000; 57: 162-73.
13. Suarez C, Ruilope LM. Hipertensión arterial: cuanto más la conocemos peor la tratamos. *Med Clin* 2000; 114: 379-80.
14. MacAlister F. The treatment of hypertension in Canada: are we making progress? *Can Med Assoc J* 1999; 161: 713-14.
15. Laporte JR. Selección del tratamiento farmacológico de la hipertensión arterial en atención primaria. *Med Clin* 2000; 114: 374-377.
16. Moser M. Why are physicians not prescribing diuretics more frequently in the management of hypertension? *JAMA* 1998; 279: 1813-16.

IDAZKUNTZA BATZORDEA / CONSEJO DE REDACCIÓN

Iñigo Aizpurua (Responsable de CEVIME), María Armendáriz* (C. Gipuzkoa-Oeste), Arritxu Etxeberria* (C. Gipuzkoa-Este), Julia Fernández* (C. Bilbao), Susana Fernández* (C. Uribe), Elena Ruiz de Velasco* (C. Bilbao), Josune Iribar* (C. Gipuzkoa-Este), Nekane Jaio* (C. Interior), Itxasne Lekue* (C. Ezkerraldea-Enkarterri), Javier Martínez* (C. Araba), Carmela Mozo* (C. Gipuzkoa-Este), Elena Olloquiegui (C. Gipuzkoa-Oeste), Rita Sainz de Rozas* (C. Ezkerraldea-Enkarterri), Elena Valverde* (C. Gipuzkoa-Oeste),

* *Farmacéuticos de Comarca*

GALDERA, IRADOKIZUN EDO PARTE-HARTZE LANAK NORI ZUZENDU PARA CONSULTAS, SUGERENCIAS Y APORTACIONES DIRIGIRSE A:

Zure komarkako farmazilaria / El farmacéutico de su comarca

ISSN: 1575054-X

D.L.: BI-587-99



Osakidetza
Servicio vasco de salud



OSASUN SAILA
DEPARTAMENTO DE SANIDAD