

Palabras clave

Hipertensión arterial, pronóstico, tratamiento, estudios multicéntricos.

Abreviaturas utilizadas

HTA: Hipertensión arterial
PA: Presión arterial
ACV: Accidente cerebro vascular
IM: Infarto de miocardio
IC: Insuficiencia cardíaca
IRC: Insuficiencia renal crónica
ECV: Enfermedad cardiovascular
PAD: Presión arterial diastólica
PAS: Presión arterial sistólica
HVI: Hipertrofia ventricular izquierda.

Síntesis Inicial

Los grandes avances en el tratamiento de la hipertensión arterial, se llevaron a cabo en épocas relativamente recientes, con el advenimiento de los grandes ensayos pre-clínicos, clínicos y epidemiológicos.

Estos, resultan de utilidad para el momento de tomar decisiones clínicas con cierta seguridad y eficiencia.

INTRODUCCIÓN

En los últimos treinta años comenzó la era de la medicina basada en la evidencia. Sin embargo, aunque muchos tipos de estudios clínicos, preclínicos, y poblacionales constituyen evidencia, el gran desarrollo de la medicina basada en la evidencia ha llevado mucho más tiempo, y ha consumido también mucha energía que ha sido necesaria para proporcionar a las evidencias disponibles, con el fin de utilizarlas en la toma de decisiones clínicas.

Los ensayos clínicos, especialmente cuando están bien diseñados y realizados, son considerados como la mejor evidencia y permanecen como la clave en la medicina de nuestra era. Afortunadamente, para aquellos de nosotros interesados en la HTA, y también para los millones de hipertensos en el mundo, hay una gran cantidad de estudios clínicos que nos pueden ayudar a decidir cómo tratar a nuestros pacientes.

Los ensayos clínicos, por lo tanto, resultan más o menos útiles para la toma de decisiones clínicas con cierta seguridad y eficiencia. Por otra parte, los estudios con reducido número de pacientes y de corta duración raramente son de

utilidad para la toma de decisiones acerca del tratamiento más adecuado para patologías crónicas, como la HTA.

Los estudios focalizados en puntos finales secundarios, tales como la reducción de la PA, no van a proveer necesariamente datos confiables, si los objetivos primarios del tratamiento son reducir la morbilidad y la mortalidad. No debemos tratar la HTA con el único propósito de descender los valores de la PA, lo hacemos para prevenir las complicaciones, como el ACV, el IM, la IC y la IRC. Estas condiciones tienen relación directa con la HTA, de acuerdo con las observaciones efectuadas en numerosos estudios epidemiológicos y de otro tipo. Asimismo, no tratamos la hipercolesterolemia solamente para descender los niveles sanguíneos de colesterol total o del LDL-colesterol, sino para reducir los riesgos asociados a la misma, como es el caso de la ECV coronaria.

En este capítulo nos vamos a ocupar de describir algunos estudios sobre epidemiología y tratamiento de la HTA, realizados hasta el año 1990. Estos estudios pueden ser considerados como las bases de la medicina basada en la evidencia en el campo de la HTA.

Es interesante destacar que en este período se puso especial énfasis en la importancia y en el tratamiento de la HTA diastólica, ya que se consideraban como de poca importancia las cifras de la PAS, si las de la PAD estaban en límites considerados como "normales".

Estudio de la Administración de Veteranos (The Veterans Administration Cooperative Study on Antihypertensive Drugs)^{1,2,3}

Este fue el primer estudio controlado concerniente a los efectos del tratamiento farmacológico sobre la morbilidad y la mortalidad en HTA. En los comienzos de la década de 1960, cuando se dio inicio a este estudio, la mayoría de los médicos no aceptaban el tratamiento con drogas, o al menos eran escépticos sobre los beneficios del mismo. En esos tiempos, dos líderes de opinión, Goldring y Chasis, escribieron: "no puede dudarse que el agente perturbador y aún letal en la enfermedad hipertensiva no es la PA sino la asociación de enfermedad arterial y arteriolar". Estos autores también pusieron énfasis en que la reducción de la PA con drogas no fue beneficiosa porque no actuaba sobre las causas desconocidas y fundamentales de la ECV y, por lo tanto, creían fundamental conocer las causas de la HTA antes de aplicar un tratamiento efectivo.

El estudio abarcó un amplio espectro de severidad de la HTA, excepto los casos clínicos de hipertensión maligna, porque varios reportes de esa época habían comunicado mejoría con la utilización de los fármacos disponibles. Las drogas activas utilizadas fueron hidralazina (25 mg tres veces al día), hidroclorotiazida (HCTZ) (50 mg dos veces al día), y reserpina (0,1 mg dos veces al día). Las combinaciones del tratamiento fueron HCTZ + reserpina o hidralazina. También se administró un placebo a base de riboflavina. Esto permitía controlar, por medio de la fluorescencia urinaria, la adherencia al tratamiento. Los pacientes que exhibían una adherencia deficiente no fueron considerados en el estudio. La inclusión de pacientes para su aleatorización fue de 523 individuos, de los cuales 143 tenían HTA diastólica severa (115-129 mm Hg de PAD). La edad promedio fue de 51 años. A los doce meses de seguimiento la PAD alcanzó un descenso de 121 a 91,6 mm Hg, mientras que no hubo disminución de las cifras en el grupo placebo. En este grupo, 27 pacientes desarrollaron eventos adversos, en comparación con solamente dos en el grupo de tratamiento activo. Los eventos no fatales incluyeron progresión a hipertensión maligna, ICC, ACV, IM, y empeoramiento de la función renal. El estudio fue terminado por el comité de seguimiento, a causa de los efectos adversos relacionados con los fármacos.

En los pacientes con hipertensiones de grados leve a moderado (n=380) se realizó un seguimiento promedio de 3,3 años, aunque algunos fueron seguidos por más de cinco años, con características demográficas similares a los que tenían HTA severa. En el grupo tratado, el promedio de la presión arterial descendió significativamente de 162/104 a 135/87 mm Hg. Es interesante destacar que este tratamien-

to con drogas obsoletas resultó tan eficaz –al menos para descender la presión arterial– como los fármacos actuales más modernos y costosos.

En el grupo control, durante el seguimiento, 56 pacientes presentaron eventos cardiovasculares importantes, con 19 muertes por causa cardiovascular, contra solamente 22 eventos y 8 muertes en el grupo tratamiento.

El estudio de la Administración de Veteranos es recordado por cambiar el paradigma en el manejo de la HTA, ya que convenció a los médicos que estos pacientes podían beneficiarse con el tratamiento antihipertensivo previniendo la mayoría de las complicaciones y la progresión a formas más severas de la HTA.

Tratamiento en hipertensión leve: The U.S. Public Health Service Hospitals Clinical Trial⁴

El objetivo de este estudio fue determinar si el descenso de la presión con medicación antihipertensiva podía reducir la incidencia de complicaciones cardiovasculares, prolongar la sobrevida, o ambas. Fueron aleatorizados 422 pacientes de los que, finalmente, pudieron ser analizados los resultados en 389. La PA basal promedio fue 148/99 mm Hg, y los fármacos utilizados fueron clorotiazida 50 mg, Rauwolfia serpentina 100 mg, o placebo.

El descenso de la PA fue rápidamente observado en el grupo con tratamiento activo, pero no hubo diferencias en la tasa de abandonos por efectos colaterales adversos. Por otra parte, no se apreciaron diferencias en los puntos finales –IM fatal o no fatal, muerte súbita, o ACV– entre ambos grupos. El seguimiento fue realizado a lo largo de siete años. El tratamiento activo, por otra parte, fue 50 por ciento más efectivo para evitar el desarrollo de HVI, evaluada por electrocardiografía o radiografía del tórax.

El HDFP: The Hypertension Detection and Follow-Up Program⁵

Este estudio, organizado y diseñado por el National Heart, Lung and Blood Institute, fue realizado a gran escala para contestar algunos interrogantes sobre el tratamiento de la HTA. El propósito del estudio fue comparar los efectos del tratamiento antihipertensivo sobre los eventos cardiovasculares, incluyendo desarrollo de HVI, IAM fatal y no fatal, ACV, angina de pecho, isquemia y mortalidad cardiovascular, como asimismo eventos combinados. La población aleatorizada fue de 10.940 individuos, de los cuales el 71,5% tenían PAD 90-104 mm Hg, 18,8%, 105-114 mm Hg, y 9,7%, >115 mm Hg. Este último grupo incluyó pacientes con PAS de hasta 219 mm Hg.

El régimen de tratamiento comprendió un primer paso con clortalidona, 25-100 mg/día, y/o triamtirene, 50-300 mg/día, o espironolactona, 25-100 mg/día. El segundo paso fue: reserpina 0,1-0,25 mg/día, o metildopa, 500-2000 mg/día. El tercer paso fue: hidralazina, 30-200 mg/día. El cuarto

paso (con o sin los pasos 2 y 3), guanetidina, 10-200 mg/día, y el quinto paso, adición o sustitución con otras drogas.

Los resultados mostraron un 17% de reducción de la mortalidad a cinco años, que llegó al 20% en el grupo de HTA leve. Al cabo de doce años, los niveles de PA fueron similares en este protocolo intensivo, con respecto al grupo control con tratamiento habitual. Sin embargo, en el grupo con tratamiento intensivo fue menor la incidencia de HVI.

ANBPS (Australian National Blood Pressure Study)⁶

Este estudio demostró que la HTA leve también es un factor de riesgo importante para el desarrollo de la enfermedad cardiovascular, y que el tratamiento antihipertensivo está indicado en todas las edades y en ambos sexos hasta, por lo menos, los 69 años de edad. El mayor beneficio observado fue la disminución en la incidencia de ACV. El estudio también demostró beneficios en la reducción de eventos coronarios.

La HTA sistólica, a diferencia de la PAD, es un predictor importante de eventos cardiovasculares. La combinación de tabaquismo e HTA leve involucra un riesgo alto de ECV, tanto en varones como en mujeres, que es agravado por el índice de masa corporal bajo. La medicación antihipertensiva reduce significativamente este riesgo y, por otra parte, los individuos con hipercolesterolemia evidencian una disminución de la eficacia con el tratamiento.

The MRC Trial of Treatment in Mild Hypertension^{7,8}

Este estudio, prospectivo, multicéntrico, aleatorizado, controlado con placebo y simple ciego, fue realizado para evaluar los beneficios de 2 regímenes de tratamiento de manera separada en pacientes con HTA leve. Estos tratamientos estaban basados en bendroflumetiazida y propranolol en partes iguales. En el primero de los casos, se agregaba metildopa si era necesario, mientras que el segundo se asociaba con guanetidina. Se realizó un estudio piloto previo a la realización del estudio principal, para evaluar el costo-beneficio del mismo. Finalmente se randomizaron 18.000 pacientes que se controlaron cada 6 meses durante 5 años.

Se observó que el tratamiento antihipertensivo reducía de manera significativa la incidencia de ACV, con una pequeña o nula reducción de la incidencia de eventos coronarios y muertes por cualquier causa. Estos fueron los mismos patrones observados en otros estudios con menor número de participantes. Se observaron además interesantes correlaciones con el hábito de fumar cigarrillos. En este sentido, los hallazgos relevantes permitieron obtener cuatro conclusiones diferentes.

a. En los pacientes randomizados a placebo, el cigarrillo aumentaba el riesgo para ACV y enfermedad coronaria. Este efecto era particularmente notorio en las mujeres.

b. En los no fumadores las dos formas de tratamiento activo reducían el ACV de manera similar.

c. Entre los fumadores, solo aquellos que fueron randomizados a bendroflumetiazida mostraron mejoría en el ACV.

d. El propranolol redujo el ACV en los no fumadores pero no en los fumadores, probablemente debido a una menor reducción de la PA en este último grupo.

De todos modos, debido a que el riesgo relativo era pequeño en este grupo de pacientes, el beneficio obtenido también fue pequeño. La importancia de la HTA leve radica en que hay un gran número de pacientes en riesgo. La prevención del ACV tratando este gran número de pacientes puede ser considerablemente importante.

Beta-Bloqueantes versus Diuréticos en hombres hipertensos: The HAPPHY Trial⁹

Cuando el Heart Attack Primary Prevention in Hypertensives Trial (HAPPHY) fue diseñado, ya se habían publicado varios estudios randomizados con placebo, mostrando los beneficios del tratamiento, principalmente sobre el ACV y la mortalidad. Los efectos sobre la enfermedad coronaria eran menos aparentes. En esta época, los diuréticos tiazídicos y los beta-bloqueantes era drogas de primera elección, utilizadas con igual frecuencia. Algunos estudios disponibles mostraban el efecto beneficioso de los beta-bloqueantes en el IM y la reducción del reinfarto.

El principal objetivo del HAPPHY fue determinar si el tratamiento antihipertensivo con beta-bloqueantes difería del tratamiento con diuréticos respecto de la incidencia de IM fatal y no fatal, la mortalidad por causa coronaria, y la mortalidad total en hombres con HTA leve a moderada.

Si bien este estudio se realizó por iniciativa del grupo de investigadores, recibió soporte económico de las empresas farmacéuticas ASTRA e ICI (ZENECA). El estudio no era ciego y no fue controlado con placebo. La duración fue programada 5 años.

Se reclutaron 6569 pacientes de 184 centros con edades de 40 a 64 años. Recibieron diuréticos 3272, y beta-bloqueantes 3297 pacientes.

La reducción de la PA fue importante y similar en ambos grupos de tratamiento, mientras que la frecuencia cardíaca se redujo, obviamente, en el grupo tratado con beta-bloqueantes, permaneciendo sin cambios en el grupo de diuréticos. Iguales observaciones se realizaron para el nivel de colesterol sérico e inversamente para el potasio sérico.

Los resultados mostraron que la mortalidad total fue 2 veces mayor entre los fumadores con respecto a los no fumadores. Para el infarto fatal y no fatal fue un poco mayor en el grupo de beta-bloqueantes, mientras que el ACV fue un poco mayor en el grupo de diuréticos. No se observaron diferencias significativas en la incidencia de IC, diabetes o gota.

Metoprolol Atherosclerosis Prevention in Hypertension Study (MAPHY)¹⁰

Este estudio, publicado en 1988, fue realizado para comparar los efectos del metoprolol, administrado como tratamiento antihipertensivo inicial, y los diuréticos tiazídicos, sobre la reducción de las complicaciones cardiovasculares de la HTA.

El diseño fue realizado sobre la base de un estudio abierto, randomizado y en grupos paralelos. Se incluyeron 3234 hombres de entre 40 y 64 años de edad que fueron randomizados a metoprolol (1609) o placebo (1625). El seguimiento fue de 842 días a 10.8 años con una media de 5 años.

Los resultados mostraron un riesgo de eventos cardiovasculares significativamente menor en el grupo de metoprolol comparado con el de diuréticos. También fue significativamente menor la mortalidad total en el grupo de metoprolol donde se registraron 65 muertes contra 83 del grupo de diuréticos ($p=0.028$). La mortalidad cardiovascular, coronaria, y el ACV fatal fueron, asimismo, significativamente menores en el grupo de metoprolol. El mismo resultado se observó en los fumadores con respecto a la mortalidad total y por enfermedad coronaria. En conclusión, los resultados del estudio MAPHY mostraron una mejoría de la sobrevida y disminución del riesgo de muerte súbita cardiovascular con metoprolol, comparados con diuréticos tiazídicos en hombres con PAD por encima de 100 mm Hg al momento de la randomización. Estos resultados se suman a los observados en los estudios MRC e IPPPSH.

The European Working Party on High Blood Pressure in the Elderly (EWPHE) Trial¹¹

Es ampliamente conocido que la HTA es el factor más importante de riesgo para la enfermedad coronaria y el ACV en los pacientes de mayor edad. Sin embargo, la reducción de la PA por medio del tratamiento antihipertensivo no implica necesariamente una reducción de la morbilidad y mortalidad. El EWPHE, inició en 1972 el estudio multicéntrico, doble ciego, para evaluar los efectos del tratamiento antihipertensivo en pacientes mayores de 60 años. Los pacientes fueron randomizados a tratamiento con una combinación de hidroclorotiazida 25 mg y triamtirene 50 mg, y alfa metildopa si fuera necesario (hasta 2000 mg/día) o placebo. Se incluyeron 840 pacientes: 424 en tratamiento activo y 816 en el grupo placebo seguidos en promedio durante 4.7 años. La PA fue significativamente menor en el grupo de pacientes tratados ($p<0.001$). La reducción en la mortalidad total no fue significativa, pero las muertes cardiovasculares totales y las muertes cardíacas mostraron una reducción significativa

en el grupo de tratamiento activo. Se observó una pérdida de eficacia del tratamiento en los pacientes mayores de 80 años, aunque el número incluido era pequeño y la mayoría eran mujeres. Por otra parte, el número total de pacientes incluidos también fue pequeño y hubo una alta deserción en el seguimiento. Además, los pacientes que abandonaron el doble ciego, fueron seguidos solamente para mortalidad y no para eventos cardiovasculares. Sin embargo, este estudio puede ser considerado fundamental en el avance del tratamiento de la HTA.

Todos los estudios precedentes no fueron los únicos realizados hasta 1990, pero pueden considerarse los más representativos. A partir de la década del 90, se aceleró el proceso de investigación y la aparición de nuevas drogas dio lugar a un gran número de estudios que aumentaron la evidencia sobre la importancia del tratamiento antihipertensivo para reducir el riesgo cardiovascular.

Bibliografía sugerida

1. Veterans Administration Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents. Effects of treatment on morbidity in hypertension. Results in patients with diastolic blood pressure averaging 115 through 129 mm Hg. *JAMA* 1967; 202: 1028-1034.
2. Veterans Administration Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents. Effects of treatment on morbidity in hypertension. Results in patients with diastolic blood pressure averaging 90 through 114 mm Hg. *JAMA* 1970; 213: 1143-1152.
3. Veterans Administration Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents. Effects of Treatment on Morbidity in Hypertension: III. Influence of age, diastolic blood pressure and prior cardiovascular disease. Further analysis of side effects. *Circulation* 1972; 45: 991-998.
4. Smith WM. Public Health Service Hospitals Cooperative Study Group. Treatment of mild hypertension. Results of a ten-year intervention trial. *Circ Res (suppl I)* 1977; 40: 98-105.
5. Remington RD, on behalf of the HDFP Cooperative Group. The Hypertension Detection and Follow-Up Program. *Inserm* 1973; 21: 185-194.
6. Management Committee of the Australian National Blood Pressure Study. The Australian therapeutic trial in mild hypertension. *Lancet* 1980; 1: 1261-1267.
7. MRC Working Party on Mild and Moderate Hypertension. Randomised controlled trial of treatment for mild hypertension: design and pilot trial. *BMJ* 1977; 1: 1437-1440.
8. MRC Working Party. MRC trial of treatment of mild hypertension: principal results. *BMJ* 1985; 291: 97-104.
9. Heart Attack Primary Prevention in Hypertension Trial Research Group. Beta-blockers versus diuretics in hypertensive men: main results of the HAPPHY trial. *J Hypertens* 1987; 5: 561-572.
10. Wikstrand J, Warnold I, Olsson G, Tuomilehto J, Elmfeldt D, Berglund G. Primary prevention with metoprolol in patients with hypertension. Mortality results from MAPHY study. *JAMA* 1988; 259: 1676-1682.
11. The European Working Party on High Blood Pressure in the Elderly (EWPHE). An international trial of antihypertensive therapy in elderly patients. Objectives, protocol and organization. *Arch Int Pharmacodyn Ther* 1985; 275: 300-334.