

Avances en el tratamiento de la Hipertensión Arterial

SUMARIO

Introducción; definición, valoración y clasificación; objetivos del tratamiento; criterios de inicio de tratamiento farmacológico; tratamiento de elección; terapia combinada; reacciones adversas; algoritmo de tratamiento; fracaso terapéutico; anexos

PRESENTACIÓN

El desacuerdo de los Consensos Internacionales en cuestiones sustanciales del abordaje de la HTA, basándose en las mismas evidencias, es un indicador más del importante papel que tiene el juicio clínico en la aplicación de los resultados de los ensayos a la práctica. Este hecho por sí mismo refuta los mensajes clínicos que empiezan a aparecer en las conclusiones de muchos ensayos apelando a que sus resultados deben reflejarse 'ya' en las guías de práctica clínica.

Por ello, resulta llamativo constatar cómo, a pesar de que la eficacia de los diuréticos en términos de morbimortalidad ha venido demostrándose desde los años 60, especulaciones metabólicas y enredos con resultados intermedios han reducido drásticamente su utilización en HTA durante los últimos años. Han tenido que darse a conocer los resultados del macroestudio ALLHAT, patrocinado por el instituto público norteamericano NHLBI, para confirmar lo que ya se conocía: que en HTA las tiazidas a dosis bajas y moderadas son más eficaces que el resto de antihipertensivos, manteniendo un buen perfil de seguridad.

A pesar de lo que pueda parecer, en el resto de los aspectos del abordaje de la HTA no existen grandes novedades, ni en los objetivos de control, ni en los criterios de inicio de tratamiento, ni en la estrategia de monoterapia inicial, ni en la importancia de los cambios en el estilo de vida o de la educación del paciente. Tras el análisis del conjunto de las evidencias disponibles, la tendencia a intervenir más allá de las recomendaciones clásicas no se justifica, ni siquiera en la diabetes, que es objeto, por la maraña de información que a su alrededor existe, de un Sacylite monográfico. En estos dos números, no sólo se ha pretendido recoger de una forma sintética y orientada a la práctica clínica las recomendaciones de los consensos, sino que se exponen, para el lector interesado, fundamentos y fuentes en los que se basan con el fin de facilitar una toma de posición informada.

RESUMEN

- El **objetivo del tratamiento** antihipertensivo es mantener cifras de TA <140/90, aunque pueden ser **aceptables cifras** <150/90.
- Un **estilo de vida** basado en una dieta rica en frutas y verduras, pobre en grasa, con restricción moderada de sal (< 5 g/día), ejercicio moderado y bajo consumo de alcohol es capaz de reducir la TA 10/5 mmHg (TAS/TAD), incluso tomando medicación.
- Los **ensayos clínicos** en HTA realizados durante los últimos años comparan la eficacia de los distintos grupos farmacológicos. Entre ellos destaca por tamaño, amplitud y duración, el estudio ALLHAT, cuyos resultados corroboran y refuerzan las evidencias de los estudios previos, que muestran las **ventajas comparativas y la seguridad de las tiazidas**, a dosis bajas y moderadas, en el tratamiento de la HTA. Así lo confirma también el **último meta-análisis de Psaty** que recoge la práctica totalidad de los ensayos clínicos realizados hasta la fecha.
- Los **efectos adversos metabólicos de tiazidas son infrecuentes, poco duraderos o reversibles, y no afectan a la eficacia** sobre la morbimortalidad. No existen razones para privar a personas con diabetes o con dislipemia de los beneficios demostrados por estos fármacos.
- Aunque parece que en torno al 40% de los pacientes necesitará más de un fármaco para lograr los objetivos, **la lógica clínica y farmacológica recomiendan comenzar con monoterapia** e ir ajustando el tratamiento en cada paciente individual. Antes de abandonar prematuramente un grupo terapéutico o de asociar otro, es fundamental:
 - medir correctamente la TA
 - esperar de 1 a 3 meses para evaluar la efectividad de los fármacos
 - comprobar la adherencia real de los pacientes al tratamiento
 - tener en cuenta los posibles efectos hipertensores de otros fármacos (AINE)
 - valorar el fenómeno de bata blanca.

El **Joint National Committee (JNC)** y el **Comité conjunto de la OMS/ISM (Internacional Society of Hypertensión)**, son los dos organismos internacionales que, junto a la **British Hypertension Society**, (BHS) vienen marcando las pautas en la definición, clasificación, tratamiento y seguimiento de la HTA. Los últimos consensos datan de 1997 (JNC VI¹) y de 1999 (OMS² y BHS³). En mayo de 2003 se ha publicado el informe express del JNC VII⁴ a la espera del informe completo previsto para otoño. Y en junio de 2003 la **European Society of Hypertension** y la **European Society of Cardiology**^{4a} (ESH-ESC) ha publicado sus primeras recomendaciones que, con el aval de la ISH, continúa la trayectoria de la OMS/ISH. En España existen dos consensos sobre HTA, el de la **Sociedad Española de HTA**⁵ y el de la **Sociedad Española de Cardiología**.⁶

novedades

Durante los últimos años la investigación en HTA se han diri-

gido, por un lado, a los aspectos específicos del abordaje de la HTA en la población diabética (que se analiza en SACYLITE n° 2/03) y por otro, a comparar la eficacia de los distintos grupos de antihipertensivos. En este sentido cabe destacar la publicación, en diciembre de 2002, del megaensayo ALLHAT. Unos meses más tarde ha aparecido el ANBP2, un estudio que, sólo en apariencia, contradice los resultados del ALLHAT.

Además de estos estudios comparativos, han seguido apareciendo otros sobre la **eficacia de la modificación de los estilos de vida**^{7,8}. Sin embargo, tras el fracaso del HOT⁹ en demostrar los beneficios adicionales de situar la TAD por debajo de 80 u 85 mmHg, **no se ha publicado ningún ensayo encaminado a fijar los objetivos** del tratamiento en población general.

Se ofrece un resumen de los ensayos comparativos disponibles (ver apartado 4) y la valoración más extensa de los 2 últimos: ALLHAT y ANBP2 (ver Anexos).

1/ Definición, valoración y clasificación

definición

Se define HTA como la elevación persistente de la presión arterial en cifras **≥ 140 y/o 90 mmHg** en personas mayores de 14 años que no estén tomando medicación antihipertensiva. También se considerará hipertenso al paciente que esté tomando medicación antihipertensiva, a no ser que sea por otro motivo y exista constancia de que no ha padecido HTA previamente.

valoración

El **diagnóstico** de HTA se establecerá con la media de al menos tres tomas, técnicamente bien realizadas (ver punto 8), en el transcurso de 4-6 semanas. Posteriormente, deberá realizarse una **evaluación completa** del paciente encaminada a descartar causas conocidas de HTA (2-4% de los casos, fundamentalmente fármacos e hiperaldosteronismo primario), realizar la valoración global del RCV y detectar enfermedades concomitantes.

clasificación

JNC y OMS, y ahora, ESH-ESC, proponen clasificar a cada hipertenso **en función de dos ejes: los niveles de TA y los factores y enfermedades asociadas**. En cada edición el JNC ha venido introduciendo cambios en la clasificación sin que siempre estén claros los motivos. El VI informe se corrigió a sí mismo abandonando la clasificación en 4 estadios de HTA introducida en el V informe e incluyó como novedad la categoría de 'tensión normal alta'. Esta categoría ha sido abandonada ahora en el VII informe para crear otra nueva, la de 'prehipertensión' (120-139/80-89). Además ha fundido los tres estadios en dos: estadio 1: 140-159/90-99 y estadio 2: ≥ 160/100.

En todo caso, las clasificaciones tienen como objetivo fundamental establecer recomendaciones para las distintas situaciones y, para ello, basta con seguir la síntesis que se ofrece en la Tabla 1.

2/ Objetivos del tratamiento antihipertensivo

estudio HOT

El **único estudio** diseñado para intentar establecer los objetivos de TA ha sido el **estudio HOT**. En él **no se logró encontrar diferencias en morbilidad CV en los grupos asignados a distintos niveles de TAD < 90, < 85 y < 80**. Dado que, al parecer, no se consiguió la homogeneidad deseada en cada grupo, los autores decidieron prescindir de la asignación aleatoria y del análisis por intención de tratar y estudiar las curvas de incidencia en función de los niveles de TA realmente conseguidos. Se ha hecho notar que esos resultados no proceden ya de un EC sino de un estudio observacional¹⁰. La TAS también se analizó, aunque no estaba previsto inicialmente. **Las curvas de incidencia fueron prácticamente planas (iguales resultados) de 120 a 150 y de 75 a 90 mmHg**. No se logró refutar la existencia de la curva-J, esto es, el incremento de mortalidad coronaria asociada a unos niveles de TA < 120/75; de hecho las incidencias se incrementan por debajo de esas cifras.

Tabla 1. Indicaciones del tratamiento farmacológico (adaptada de JNC, OMS, BHS y ESH-ESC)

Tto farmacológico de inicio

HTA grado 3 (TA ≥ 180/110) (JNC: ≥ 160/100)

Cualquier HTA asociada a:

- diabetes
- afectación de órganos diana*
- 3 ó + FR (ESH-ESC)

Resto de HTA

Modificación del estilo de vida durante 3/6/12 meses, según riesgo

Tto farmacológico si:

- persiste TA ≥ 140/90 con FR
- si RCV a 10 años ≥ 15% (BHS)
- En pacientes sin FR ni daño de órganos diana puede insistirse en medidas higiénico-dietéticas si TA < 150/95 (OMS) ó 160/100 (BHS y ESH-ESC)

* Enfermedad cardíaca (angor, infarto de miocardio, hipertrofia ventricular izquierda, insuficiencia cardíaca, revascularización), ACV ó TIA, arteriopatía periférica, enfermedad renal crónica, retinopatía

objetivos

JNC VII y ESH-ESC, han mantenido los objetivos del tratamiento antihipertensivo en **140/90** y el BHS considera **aceptable unas cifras de TA < 150/90** advirtiendo que, a pesar de una buena práctica, estos objetivos no se conseguirán en todos los

hipertensos tratados. No faltan voces sensatas que apelan a la *discreción clínica*, más allá de los objetivos teóricos propuestos, debiéndose considerar en cada caso las circunstancias individuales.

3/ Criterios para el inicio de tratamiento farmacológico

consensos

En la línea establecida durante los últimos años en el abordaje de los factores de riesgo cardiovascular, **la toma de decisiones terapéuticas en HTA se basa tanto en las cifras de TA como en la concurrencia de otros factores asociados**. Se trata de una *estrategia empírica*, como se reconoce en el JNC, y no exenta de controversias, pero de amplia y lógica implantación.

Mientras ESH-ESC mantiene esta estrategia, la versión express del VII informe parece abandonarla para fijarse únicamente en el nivel de TA, pero habrá que esperar al informe completo.

criterios

En la Tabla 1 se sintetizan las recomendaciones de los tres consensos.

4/ Tratamiento de elección

estilo de vida

El **primer escalón del tratamiento antihipertensivo** son las **modificaciones en el estilo de vida**. La limitación de la ingesta de sal a menos de 5 g/día y la reducción de al menos 5 kg de peso,

si el IMC ≥ 25 , han demostrado en ensayos clínicos reducir la TA y prevenir la HTA¹¹, incluso si se está tomando medicación antihipertensiva⁷. Una dieta rica en frutas y verduras, pobre en gra-

Tabla 2. Descripción y resultados principales de los ensayos comparativos con fármacos antihipertensivos.

ESTUDIO	Pobl.	Fármacos	Resultados RR(IC 95%)	Comentarios	Referencia
IPPPSH 1985	6.357	Tiazida Oxprenolol	Eficacia Similar		J Hypertens 1985;3:379-392
HAPPHY 1987	6.569	Tiazida BB	Eficacia Similar		J Hypertens 1987;5:561-572
MILD HYP. STUDY 1993	902	Clortalidona, Acebutolol, Doxazosina Amlodipino, Enalapril	Eficacia Similar		JAMA 1993;270:713-724
CASTEL 1994	351	Clortalidona+atenolol Nifedipino Clonidina	Eficacia Similar		JPN Heart J 1994;35:589-600
GLANT 1995	1936	Calcioantagonista Delapirilo	Eficacia Similar		Hypertens Res 1995;18(3):235-44
MIDAS 1996	883	Hidroclorotiazida Isradipino	HCTZ mejor en Eventos CV: 3,7%vs 5,65% p 0.07		JAMA 1996;276:785-791
VHAS 1997	1414	Clortalidona Verapamil	Eficacia Similar		J Hypertens 1997;15:1337-1344
CAPPP 1999	10.985	Diurético o BB Captopril	Diurético/BB mejor en ACV 1.28 (1.03-1.58)		Lancet. 1999; 353:611-616
STOP2 1999	6.614	Diurético o BB IECA Calcioantagonista	IECA mejor que ACA en IAM 0.77 (0.61-0.96) IC 0.76 (0.63-0.97)		Lancet. 1999; 354:1751-1756
NICS-EH 1999	429	Nicardipino Tiazida	Eficacia Similar	HVI 30% TA 2/3	Hipertensión 1999;34:1129-33
NORDIL 2000	10.881	Diurético o BB Diltiazem	Diltiazem mejor en ACV 0.80 (0.65-0.99)		Lancet 2000;356:359-365
INSIGHT 2000	6.321	Diurético Nifedipino	Diurético mejor en Im fatal 3.22 (1.18-8.80) IC 2.20 (1.07-4.49)		Lancet 2000;356:366-372
ALLHAT 2000	24.335	Clortalidona Doxazosina	Diurético mejor en : ACV 1.19(1.01-1.40) CV combinada 1.25 (1.17-1.33) IC 2.04 (1.79-2.32)	Interrupción	JAMA 2000;283:1967-75
LIFE 2002	9193	Losartán Atenolol	Losartán mejor en ACV 0.75 (0.63-0.89)	Alto RCV,HVI	Lancet. 2002;359:995-1003
ALLHAT 2002	33.357	Clortalidona Lisinopril Amlodipino	Diurético superior a IECA en: ACV 1.15 (1.02-1.30) CV combinada 1.10 (1.05-1.16) Angor 1.11 (1.03-1.20) Diurético superior a ACA en IC 1.38(1.25-1.52)		JAMA 2002;288:2981-97
CONVINCE 2002	16.002	Verapamil Diurético o BB	Eficacia Similar		JAMA 2003;283:2073-82
ANBP2 2003	6.083	Diurético IECA	Diurético superior a IECA en: ACV 1.91 (1.04-3.50) IECA superior a diurético en eventos CV no fatales 0.85 (0.74-0.99) IAM 0.68 (0.47-0.98)		N Eng J Med 2003;348:583-592

Nota: No se recogen algunos ensayos específicos, como los realizados en prevención secundaria de ACV (TEST, PROGRESS, Dutch TIA), en negros nefróticos (AASK) o que miden efectos en carótidas (ELSA)

sas y sal (la llamada dieta DASH), reducir la ingesta de alcohol y no fumar, son otros consejos convenientes, por otro lado adecuados para la población general.

Estos cambios en el estilo de vida son capaces de reducir la TA en torno a los 10/5 mmHg, en TAS y TAD respectivamente, incluso con medicación antihipertensiva, lo que conviene tener en cuenta a la hora de conseguir los objetivos.

evidencias

El criterio general para la **elección del fármaco antihipertensivo deriva de las evidencias disponibles** acerca de los efectos sobre morbilidad de los distintos grupos farmacológicos y de su eficacia comparativa (Tabla 2 y síntesis)

Una vez establecida, mediante ensayos clínicos que comenzaron a realizarse en los años 60, la eficacia sobre la morbilidad de diuréticos y BB y, en los 90, de calcioantagonistas e IECAs, en los últimos años se han publicado un buen número de ensayos que han comparado distintos grupos farmacológicos.

La valoración objetiva y completa del conjunto de los ensayos comparativos existentes pone de manifiesto las ventajas de las tiazidas. Así lo demuestra adicionalmente el último **meta-análisis de Psaty¹²** que analiza todos los ensayos realizados hasta el momento, y que concluye que *los diuréticos a dosis bajas son el tratamiento de primera línea más efectivo para prevenir la morbilidad CV.* (ver cuadro resumen en Ojo de Markov nº 0)

consensos

De esta forma lo han recogido los consensos que, históricamente, han venido recomendando diuréticos, junto a BB, como fármacos de primera elección en HTA, incluidos pacientes ancianos y diabéticos (JNC, BHS). **El JNC VII, a la vista de los últimos estudios publicados, ha optado por situar a los diuréticos como tratamiento de primera elección.** En la misma línea,

el consenso canadiense (CHEP¹³) afirma gráficamente: *las tiazidas deben considerarse como primus inter pares en la primera línea de tratamiento.* **Sin embargo,** contra todo pronóstico, **ESH-ESC**, ha decidido continuar con la recomendación de la OMS en sus 2 informes previos, y **mantiene los 4 grupos farmacológicos** (diuréticos, BB, A.calcio, IECA), a los que añade los ARA II, en el mismo escalón, destacando por encima de todo el papel del descenso de la TA independientemente del tipo de droga utilizado.

tiazidas

Por tanto, salvo contraindicación absoluta (insuficiencia renal y hepática severas, gota y alergia), el **grupo farmacológico de primera elección para el tratamiento de la hipertensión son las tiazidas.**

Síntesis de la tabla 2

DIURÉTICOS mejor que	IECA	ACV Angor CV combinada	ALLHAT, ANBP2 ALLHAT ALLHAT MIDAS
	A. Calcio	ACV IC IM fatal	ALLHAT INSIGHT INSIGHT
	α,β bloq.	ACV CV combinada IC	ALLHAT'00 ALLHAT'00 ALLHAT'00
DIURÉTICOS o BB mejor que	IECA	ACV Enf coronaria	CAPP NORDIL
A. CALCIO mejor que	Diur/BB	ACV	NORDIL
IECA mejor que	Diuréticos	CV no fatal Infarto	ANBP 2 ANBP 2
	A. Calcio	IM IC	STOP 2 STOP 2
ARA II mejor que	BB	ACV	LIFE

5/ Terapia combinada

monoterapia

Se viene **llamando la atención** últimamente sobre la necesidad de utilizar **politerapia** en un gran número de pacientes. Esta insistencia se ha reflejado el JNC VII, que dedica dos de sus siete mensajes-clave al tema.

En los dos últimos ensayos publicados (ALLHAT y ANBP2) **fue suficiente un sólo fármaco** para conseguir los objetivos propuestos aproximadamente en **el 60% de los tratados.** Dado que:

- no es posible saber *a priori* qué pacientes serán los que no se controlarán con un único fármaco.
- los objetivos del tratamiento deben conseguirse de forma gradual y sostenida, no de forma brusca.
- una norma básica de la asociación de fármacos es titular la dosis mínima eficaz con cada fármaco antes de utilizar asociaciones a dosis fijas comerciales,

no parece que se justifique tanta insistencia en este aspecto del tratamiento.

terapia combinada

De modo que la **terapia combinada deberá usarse cuando sea necesario para lograr los objetivos propuestos**, asociando fármacos con diferente mecanismo de acción y en una secuencia como la que se recoge en el algoritmo del punto 8. Como afirma la última revisión del CHEP¹³ (abril 2003): *la terapia inicial [de la HTA] debe ser monoterapia con un diurético tiazídico.*

Las **combinaciones de fármacos más eficaces** por el efecto aditivo sobre la TA son:

- Diurético tiazídico + betabloqueante
- Diurético tiazídico + IECA ó ARA II
- Diurético tiazídico + calcioantagonista
- Betabloqueante + calcioantagonista (dihidropiridínico)
- Betabloqueante + IECA (insuficiencia cardiaca)

Pueden utilizarse otras combinaciones de fármacos cuando la HTA coexiste con otra patología, o cuando se necesiten tres fármacos. Los α -bloqueantes se consideran fármacos de tercer escalón.

6/ Seguridad de las tiazidas

meyley's

Llama poderosamente la atención que en el libro de texto de referencia sobre los efectos adversos de fármacos, el **Meyler's**, se lea un párrafo como el siguiente en su capítulo dedicado a los diuréticos: *a pesar de sus datos sobre seguridad, continúan las especulaciones sobre que los efectos metabólicos a largo plazo de los diuréticos pueden predisponer a infarto de miocardio o a muerte súbita y que el tratamiento con diuréticos pueden ser consiguientemente peligroso. Es de destacar que muchas de estas especulaciones han surgido fuera de las columnas de la prensa médica legítima. El supuesto riesgo de los diuréticos ha sido ampliamente tratado en simposios, monografías y similares, patrocinados por compañías farmacéuticas con un gran interés en transferir la prescripción de diuréticos a otras drogas (...). Estudios de dudosa calidad se publican repetidamente sin que aparezcan en revistas de referencia y eventualmente son citados en revisiones independientes y artículos.*¹⁴

especulaciones

Efectivamente, a pesar de los datos existentes sobre la seguridad de las tiazidas, persisten las especulaciones sobre la importancia clínica de las alteraciones metabólicas asociadas a estos fármacos. En este sentido el ensayo ALLHAT ha demostrado que **estas alteraciones son de escasa cuantía y tampoco producen un aumento en la morbi-mortalidad cardiovascular**. Anteriores estudios ya habían demostrado la escasa o nula relevancia clínica de estas modificaciones metabólicas^{15,16}. Éstas aparecen con el empleo de dosis altas (50-100 mg/día de hidrocortiazida o clortalidona), muy superiores a las dosis recomendadas en la actualidad (12,5-25 mg/día), con las que la incidencia de efectos secundarios es mínima.

Efectos sobre la glucemia

Está establecido que el **efecto** de tiazidas sobre la glucosa es **dosis dependiente**, probablemente lineal. Los cambios en el equilibrio de la glucosa, por la administración de diuréticos, tienden a ser reversibles con la retirada. Es aconsejable medir la glucemia después de varios meses de tratamiento con tiazidas para detectar posibles elevaciones de glucosa. Con este tipo de aproximación, se controla el bajo riesgo de diabetes mellitus secundario al uso de tiazidas.

Efectos sobre el colesterol

El **efecto** de tiazidas sobre el perfil lipídico es claramente **dosis dependiente y transitorio**. A dosis bajas los cambios son muy leves, mientras que la eficacia antihipertensiva se mantiene. A largo plazo, el colesterol total y el LDL se elevan solo ligeramente, mientras que el HDL no se ve alterado. No existe ninguna evidencia de que estos pequeños cambios afecten a la morbimortalidad cardiovascular.

Efectos sobre el ácido úrico

El tratamiento con **dosis bajas** de tiazidas **no supone un mayor riesgo de aparición de gota**. La hiperuricemia no es una contraindicación para el uso de tiazidas. Sin embargo en pacientes con antecedentes de gota, están contraindicados tanto los diuréticos tiazídicos como los de asa.

PRESENTACIONES COMERCIALES

Clortalidona 50 mg 30 comp. HIGROTONA®

Hidrocortiazida 25 mg 20 comp. ESIDREX®

Hidrocortiazida 50 mg 20 comp. HIDROSALURETIL®

7/ Contraindicaciones y precauciones de los antihipertensivos.

TIAZIDAS

Pacientes alérgicos a sulfamidas y derivados. Insuficiencia renal grave (ClCr < 30 ml/min, CR > 2,5 mg/dl) y gota

BETABLOQUEANTES

Contraindicados en asma, EPOC y bloqueo cardiaco.

CALCIOANTAGONISTAS

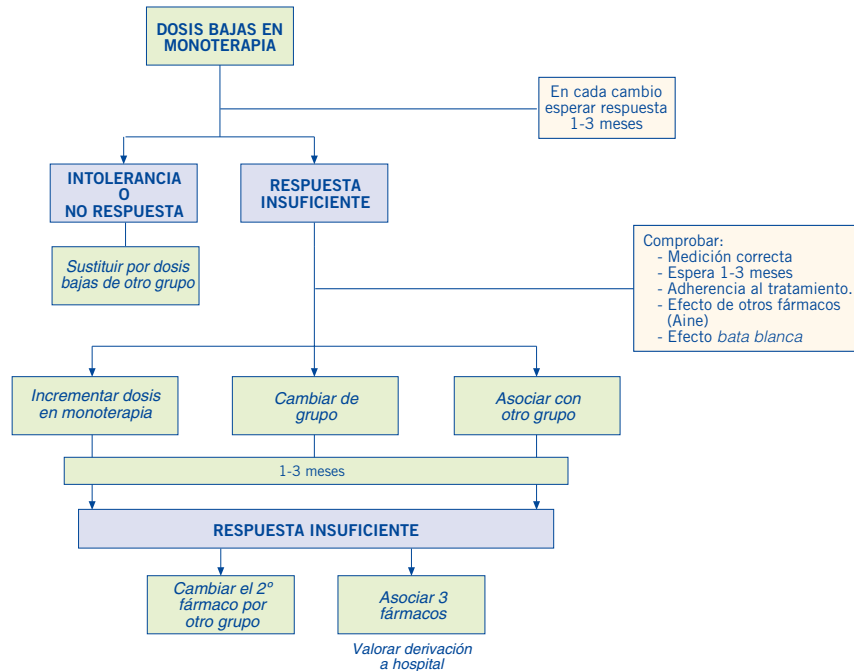
Verapamil y diltiazem contraindicados en bloqueo cardiaco (excepto si existe marcapasos).

IECA Y ARA II

Es especialmente **importante con estos fármacos considerar los factores de riesgo que pueden provocar una insuficiencia renal aguda** y que son principalmente: estenosis bila-

teral de la arteria renal (o la unilateral en pacientes con un solo riñón), enfermedad poliquística renal, disminución absoluta del volumen intravascular (provocada por ejemplo por gastroenteritis, diuresis agresiva o ingesta pobre en líquidos por vía oral), utilización concomitante de AINE, ciclosporina o tacrolimo, y la presencia de sepsis¹⁷. En estos casos, la diuresis debe ajustarse en pacientes con edema, evitando reducciones de peso diarias superiores a 1Kg y suspender el tratamiento si la creatinina sérica se eleva por encima del 30% de la inicial o existe una concentración de potasio superior a 5.6 mmol/l. Es aconsejable **evaluar la función renal antes de iniciar un tratamiento con IECA o ARAII** y realizar un control entre la primera y segunda semana de inicio de tratamiento.

8/ Algoritmo de tratamiento farmacológico



9/ Fracaso terapéutico

Todo apunta a que el grado de control de la población hipertensa con tratamiento farmacológico es realmente bajo (en España se manejan cifras en torno al 25-30%¹⁸), aunque se conoce que la frecuencia de HTA resistente es escasa¹⁹. Es posible que este sea uno de los motivos por los que se hoy se insista tanto en la necesidad de la politerapia.

La solución al fracaso terapéutico -no lograr los objetivos propuestos- **no siempre es la politerapia. Antes de rechazar un fármaco o de asociar otro hay que valorar si verdaderamente se está frente a un 'fracaso terapéutico'**. Para ello se recomienda tener en cuenta los siguientes aspectos.

1. Asegurarse de que se han seguido las **normas para la correcta medición de la TA**: paciente en reposo previo de 5 minutos, sin fumar ni tomar café media hora antes, sentado con los pies en el suelo, espalda y brazo apoyados, brazo a la altura del corazón. Usar manguito apropiado y realizar 2 lecturas separadas al menos 2 minutos (JNC).

2. **Esperar entre 1 y 3 meses** para evaluar la **efectividad del tratamiento**. Este criterio debe observarse cada vez que se modifique el tratamiento, se aumente la dosis o se asocie un nuevo fármaco.

3. Comprobar la **adherencia real de los pacientes al tratamiento**. Antes de dar por fracasado un tratamiento, es necesario investigar el cumplimiento real del mismo, las dificultades que el paciente pueda encontrar, los efectos adversos y sus creencias sobre la enfermedad. Se estima que la adherencia al tratamiento en España ronda el 50%²⁰. Y un dato llamativo es que después de 5 años sólo continúan con el mismo fármaco el 17% de los pacientes.²¹ Por todo ello **conviene insistir** en la valoración de este aspecto.

4. Tener en cuenta el **efecto hipertensor de otros fármacos**: AINE, corticoides, anticonceptivos, descongestionantes nasales.

5. La **restricción del consumo de sal (< 5gr /día)** es capaz de reducir la TA de 2 a 8 mmHg 4 las cifras de TAD, especialmente en ancianos. Un exceso de ingesta de sal puede ser causa de fallo terapéutico, especialmente si se usan tiazidas.

6. **Valorar la existencia del fenómeno, efecto e HTA de bata blanca** y, en su caso, la información clínica adicional que pudiera aportar la determinación domiciliaria de TA (ver TABLA 3)

TABLA 3. Bata blanca, AMPA y MAPA

- El **efecto de bata blanca** es el incremento de TA inducida por la **presencia** de un profesional sanitario cuando realiza la medida de TA.
- El **fenómeno de bata blanca**, se describe cuando la **diferencia** de TA en la consulta y en el domicilio es **mayor de 20 mmHg** para la TAS y de **10 mmHg** para la TAD.
- La **hipertensión de bata blanca** viene definida como la situación clínica de **HTA en la consulta y normotensión en monitorización ambulatoria** de la TA. Puede afectar hasta un 20% de los hipertensos.
- La **automedición domiciliaria** de la TA (AMPA) **tiene dos caras. Por un lado** da cuenta de la autonomía y responsabilidad del paciente en su propia salud y enfermedad. Adicionalmente, la automedición puede eliminar algunos sesgos, representa mejor la TA real y se correlaciona bien con la morbilidad CV. Se recomiendan objetivos de control de la TA menores si las medidas se hacen con este procedimiento. **Pero por otro**, no tiene otra utilidad que la reseñada, ni sirve para el diagnóstico de la hipertensión de bata blanca, ni garantiza la disminución de la dependencia de los profesionales de la salud. **De modo que no existe norma para su recomendación.**
- La **medición ambulatoria** de la TA (MAPA) **limita su utilidad** al diagnóstico de la hipertensión de bata blanca y al estudio de la HTA resistente al tratamiento.

ANEXO 1/ RESUMEN DEL ESTUDIO ALLHAT

(Antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent Heart Attack Trial)

Se trata de un ensayo clínico **randomizado, doble ciego** con grupo control activo (clortalidona), multicéntrico, de 5 años de seguimiento, realizado por iniciativa de un **organismo público** de EEUU (National Heart Lung and Blood Institute).

objetivo

Está diseñado para determinar si el tratamiento antihipertensivo con IECA (lisinopril), calcioantagonistas (amlodipino) o alfa-bloqueantes (doxazosina), disminuye la incidencia de enfermedad coronaria o los eventos cardiovasculares más que los diuréticos tiazídicos (clortalidona).

criterios de inclusión

Inicialmente se incluyeron más de **42.000 pacientes mayores de 55 años**, hipertensos (**estadio 1 o 2**) con **al menos un factor de riesgo** cardiovascular (DM2, tabaquismo actual, IAM o ACV previo de más de 6 meses de evolución, HVI demostrada por ecocardiografía o ECG, enfermedad cardiovascular arteriosclerótica, cHDL < 35 mg/dl). **Se excluyeron** los pacientes con antecedentes de insuficiencia cardíaca demostrada con FE < 35%.

grupos

Los pacientes fueron asignados aleatoriamente a recibir **clortalidona** (12.5 a 25 mg/d), **amlodipino** (2.5 a 10 mg/d), **lisinopril** (10 a 40 mg/d) o **doxazosina** (1-8 mg). La **rama de la doxazosina se suspendió** antes de terminar el estudio por la clara superioridad de la clortalidona en prevenir los eventos cardiovasculares, especialmente la insuficiencia cardíaca. **La población final del ensayo** (sin la rama de doxazosina) fue de **33.357** pacientes.

El objetivo fue conseguir una TA inferior a 140/90 mmHg para lo cual se ajustaba el fármaco asignado hasta alcanzar la dosis máxima y si era necesario se añadían otros antihipertensivos, en dos escalones: 1/ atenolol (25-100 mg/d), clonidina (0,1-0,3 mg / 12 h) o reserpina (0.05-0.2 mg/d) y 2/ hidralazina (25-100 mg 12 h). En todos los pacientes se recomendaban las medidas no farmacológicas pertinentes.

análisis

Se realizó un **análisis por subgrupos** según características de los pacientes (edad >65 años, sexo, raza, presencia de diabetes). Es importante el análisis del **grupo de diabéticos ya que incluía a 12.000 pacientes, constituyendo el mayor número de diabéticos seguido en un ensayo clínico** diseñado para valorar la eficacia del tratamiento antihipertensivo.

VARIABLES ESTUDIADAS

Primaria: Resultado combinado de mortalidad por enfermedad coronaria o IAM no fatal.

Secundarias:

- A.-Mortalidad por todas las causas.
- B.-Accidente cerebrovascular (ACV)
- C.-Resultado combinado de enfermedad coronaria: Variable Primaria + revascularización coronaria + angor con hospitalización

D.- Resultado combinado de enfermedad cardiovascular: variable C + ACV + angina tratada sin hospitalización + Insuficiencia cardíaca + enfermedad arterial periférica.

Otras variables secundarias: cáncer, HVI en ECG, enfermedad renal terminal y valor de creatinina.

RESULTADOS

- La **clortalidona** resultó **tan eficaz** como **amlodipino** y **lisinopril** en la prevención de enfermedad coronaria fatal e infarto no fatal (**Variable primaria**).
- **Tampoco se encontraron diferencias** de eficacia en la prevención de la mortalidad total, angina hospitalizada, enfermedad arterial periférica, ni en la variable combinada de enfermedad coronaria.
- La **clortalidona**, sin embargo, resultó **más eficaz** que **lisinopril** en la prevención de ACV, enfermedad cardiovascular combinada (variable global que incluye todas las demás excepto la mortalidad por cualquier causa) y angina.
- Igualmente, **clortalidona resultó superior a** amlodipino y lisinopril en la prevención de IC.
- **No hubo diferencias entre los tres grupos** de tratamiento en la aparición de enfermedad renal terminal, muerte por fallo renal, ni alteración de la función renal (creatinina sérica y filtración glomerular).

Otros resultados del ALLHAT

- En el subgrupo de **pacientes diabéticos**, la **clortalidona** ha demostrado también prevenir la aparición de **insuficiencia cardíaca mejor que IECA y calcio antagonistas**. **No se detectaron diferencias** entre los tres grupos de tratamiento en las **otras variables** cardiovasculares.
- Los **pequeños cambios en el colesterol, la glucemia y niveles de potasio** causados por las **tiazidas no producen una reducción en los beneficios clínicos**.
- El número de **abandonos por RAM** fue menor en el grupo de clortalidona (2.3%) y amlodipino (2.2%) que en el de lisinopril (3.3%).
- Las diferencias entre clortalidona y lisinopril en la incidencia de IC y ACV no aparecen en el subgrupo de pacientes de **raza blanca**.
- Los pacientes tratados con lisinopril necesitaron **medicación adicional** en mayor porcentaje que los tratados con los otros dos fármacos (43% L vs 39.5% A vs 40.7% C).

CONCLUSIONES

Los diuréticos tiazídicos deben considerarse como fármaco de elección en el tratamiento de la HTA: son eficaces para el control de la TA, disminuyen los eventos clínicos cardiovasculares, son bien tolerados por los pacientes y son baratos. Aquellos pacientes que necesitan más de un fármaco para el control de la TA, uno de ellos debería ser un diurético tiazídico.

VARIABLES FINALES	TASA DE INCIDENTES 6 AÑOS			RAR		NNT	
	Clortalidona (C)	Amlodipino (A)	Lisinopril (L)	(Amlodipino/Clortalidona)	(Lisinopril/Clortalidona)	A vs C	L vs C
Enfermedad coronaria fatal e IAM no fatal	11.5	11.3	11.4	NS	NS	--	-
Mortalidad	17.3	16.8	17.2	NS	NS		
Accidente Cerebrovascular	5.6	5.4	6.3	NS	0.7	-	143
Enfermedad Cardiovascular	30.6	32.0	33.3	NS	2.4	-	42
Insuficiencia Cardíaca	7.7	10.2	8.7	2.5	1	40	100
Angina	12.1	12.6	13.6	NS	1.5	-	67
CONTROL DE TA	MEDIA (DS)						
TAS	133.9 (15)	134.7 (14)	135.9 (17)				
TAD	75.4 (9.8)	74.6 (9)	75.4 (10)				

ANEXO 2/ RESUMEN DEL ESTUDIO ANBP2

(Second Australian Blood Pressure Study)

diseño

Este ensayo compara el tratamiento de la HTA con **IECA o tiazidas** en **6083 pacientes** hipertensos (TA igual o superior a 160/90), de edad comprendida entre **65 y 84 años** (72 años de media). **El estudio no era ciego**, tanto los pacientes como los médicos conocían cual era el tratamiento asignado. Como fármacos de segundo o tercer escalón se emplearon betabloqueantes, calcioantagonistas o alfabloqueantes.

resultados

VARIABLES PRIMARIAS	TASA de INCIDENCIA % _o		RR (IC 95%)	RR (IC 95%)	
	IECA	TIAZ		HOMBRES	MUJERES
Mortalidad total	15.7	17.1	NS	NS	NS
Mortalidad total + primeros episodios CV	41.9	45.7	NS	0.83 (0.71-0.97)	NS
Mortalidad total + todos episodios CV	56.1	59.8	0.89 (0.79-1.00)	0.83 (0.71-0.97)	NS

limitaciones

- Las **variables principales del estudio resultan extravagantes**, tanto por inusuales en los ensayos clínicos del mismo tipo, como por la dificultad de interpretar su significado clínico. Fueron construidas mediante la combinación de *mortalidad por todas las causas + primer acontecimiento cardiovascular (CV)* y *mortalidad por todas las causas + primer y sucesivos acontecimientos CV*. De hecho **resulta difícil saber cual es la interpretación clínica** de la diferencia detectada en la variable combinada, que por otra parte **está al límite de la significación estadística** (IC 95% 0.79-1.00).

- Resulta extraño que, una vez descartadas diferencias en la mortalidad por todas las causas, no sea la mortalidad cardiovascular (NS) la que se combine con los acontecimientos CV, como forma de medida de

la morbimortalidad cardiovascular.

- El **análisis según sexo**, no encuentra diferencias de ambos tratamientos en el subgrupo de las mujeres, mientras que **detecta ligeras diferencias en los hombres a favor del tratamiento con IECA**. Los propios autores reclaman prudencia al interpretar este resultado, por proceder de un análisis de un **subgrupo no contemplado inicialmente** en el diseño del estudio.

- Posteriormente se desglosa la variable *primer acontecimiento cardiovascular* en sus diferentes componentes hasta subcategorías de variables. **No se detectan diferencias** entre los dos tratamientos en las incidencias de ACV, IC, CI y otros acontecimiento cardiovascular ni en mortalidad cardiovascular.

Los resultados IAM y ACV fueron discrepantes y también difíciles de interpretar.

- La incidencia de IAM resultó menor en el grupo tratado con IECA (RR = 0.68, IC_{95%} = 0.47- 0.98).

- La incidencia de ACV mortal fue menor en el grupo de los tratados con diuréticos (RR=1.91 IC_{95%}=1.04-3.50).

El estudio ANBP2 se ha presentado como un estudio que contradice los resultados del ALLHAT. Tanto por el diseño del estudio (no ciego), número de pacientes incluidos (6000 vs 33000), tipo de variables medidas, ausencia de datos sobre cumplimiento, número de abandonos por RAM y los resultados contradictorios en subcategorías, **no es equiparable al ALLHAT**. No parece que este estudio sea capaz de concluir que los IECA son preferibles en ancianos varones frente a tiazidas más aún si se tienen en cuenta los resultados del conjunto de los EC disponibles (tabla 1).

BIBLIOGRAFÍA

1. 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. Arch Intern Med 1997;157:2413-46.
2. World Health Organization, International Society of Hypertension. 1999 WHO-ISH Guidelines for the management of hypertension. J Hypertens 1999;17:151-83.
3. Ramsay LE, Williams B, Johnston DG, MacGregor GA, Poston L, Potter JF, et al. British Hypertension Society guidelines for hypertension management 1999: a summary. BMJ 1999;319:630-5.
4. Aram V, Chobanian, MD; George L, Bakris, MD; Henry R, Black, MD; William C,ushman, MD; Lee A, Green, MD, MPH; Joseph L, Izzo, Jr, MD; Daniel W, Jones, MD; Barry J, Materson, MD, MBA; Suzanne Oparil, MD; Jackson T, Wright, Jr, MD, PhD; Edward J, Rocella, PhD, MPH; 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. JAMA. 2003;289:19-2560.
- 4a. 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for management of arterial hypertension. J Hypertension 2003; 21: 1011-53.
5. Lombera F, Barrios V, Soria F, Placer L, Cruz JM, Tomás A, Rodríguez L, González JR. Guías de práctica clínica de la Sociedad Española de Cardiología en hipertensión arterial. Rev Esp Cardio 2000;53:66-90.
6. SHE-LELHA. Guía sobre el diagnóstico y el tratamiento de la hipertensión en España 2002. Hipertension 2002;19 sup3:60-9.
7. Appel LJ, Espeland M, Whelton PK et al. Trial of nonpharmacologic intervention in the Elderly (TONE) : design and rationale of a blood pressure control trial. Ann Epidemiol 1995; 5:119-29.
8. Appel LJ, Moore TJ, Obarzanek E et al. A clinical trial of the effects of dietary patterns on blood pressure: DASH Collaborative Research Group. N Eng J Med 1997; 336:1117-24.
9. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers S, et al. 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: 1755-62.

10. Sandvik H. Optimal target pressure not supported by strength A evidence.[letter].BMJ 1999;319:630-35.
11. Stamler J Setting the TONE for Ending the Hypertension Epidemic. ed JAMA. 1998;279:878-879.
12. Psaty BM, Lumley T, Furberg CD, Schellenbaum G; Pahor M, Alderman MH, Weiss NS. Health Outcomes Associated With Various Antihypertensive Therapies Used as First-Line Agents A Network Meta-analysis JAMA. 2003;289:2534-2544.
13. CHEP. The Canadian Recommendations for the Management of Hypertension: diagnosis. Disponible en: <http://www.chs.md>
14. McInnes GT Diuretics En: MNG Dukes JK Aronson editors Meyler's side Effects of Drugs. 14 ed Amsterdam: Elsevier;2000 p.
15. A Gress T W, Nieto F J, Shahar E., Wofford M R, Brancati F L, The Atherosclerosis Risk in Communities Study . Hypertension and antihypertensive Therapy as Risk Factors for Type 2 Diabetes Mellitus. N Engl J Med 2000; 342:905-912.
16. Savage PJ, Pressel SL, Curb D J, Schron EB, Applegate B, Black HR, Cohen J, Davis BR, Frost P, Smith W, Gonzalez N, Guthrie GP, Oberman A, Rutan G, Probstfield, Stamler J. Influence of Long-term, low-dose, diuretic-based, antihypertensive therapy on glucose, lipid, uric acid and potassium levels in older men and women with isolated systolic hypertension. Arch Intern Med 1998; 158:741-751.
17. Palmer BF. Renal dysfunction complicating the treatment of hypertension N Engl J Med 2002; 347: 1256-61
18. Puras A. ¿El tratamiento no funciona o el paciente no cumple la prescripción? Med Clin 1997;109:709-11.
19. Isaksson H et al. Characteristics of patients resistant to antihypertensive drug therapy. J Intern Med 1991; 229: 424-26.
20. Puigventos Latorre F et al. Cumplimiento terapéutico en el tratamiento e la hipertensión: 10 años de publicaciones en España. Med Clin (Barn) 1997; 109: 702-706.
21. Alcazar JM. Observancia del tratamiento hipotensor. Hipertension 1990; 7: 299-301

ABREVIATURAS

Abreviatura Significado

ACV	Accidente cerebrovascular
AINE	Antiinflamatorio no esteroideo
ARA II	Antagonistas de los receptores de la angiotensina II
BB	Betabloqueante
BHS	British Hypertension Society
ClCr	Aclaramiento de la Creatinina
CV	Cardiovascular
DASH	Dietary Approaches to stop hypertension

Abreviatura Significado

EPC	Enfermedad Pulmonar obstructiva crónica
ESH	European Society of Hypertension
ESC	European Society of Cardiology
FR	Factores de riesgo
HIV	Hipertrofia ventricular izquierda
HTA	Hipertensión arterial
IC	Insuficiencia cardiaca
IECA	Inhibidor de la encima convertidor de angiotensina

Abreviatura Significado

IMC	Índice de masa corporal
JNC	Joint National Committee
OMS	Organización Mundial de la Salud
RCV	Riesgo cardiovascular
RR	Riesgo relativo
TA	Tensión arterial
TAD	Tensión arterial diastólica
TAS	Tensión arterial sistólica
TIA	Ataque isquémico transitorio