

# Archivos de Cardiología de México

Volumen  
*Volume* 72

Suplemento  
*Supplement* 1

Enero-Marzo  
*January-March* 2002

*Artículo:*

Tratamiento farmacológico del paciente con hipertensión arterial. Parámetros a considerar para escoger una estrategia terapéutica

Derechos reservados, Copyright © 2002:  
Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez

## Otras secciones de este sitio:

- ☞ Índice de este número
- ☞ Más revistas
- ☞ Búsqueda

## *Others sections in this web site:*

- ☞ *Contents of this number*
- ☞ *More journals*
- ☞ *Search*



**Medigraphic.com**

## *Tratamiento farmacológico del paciente con hipertensión arterial. Parámetros a considerar para escoger una estrategia terapéutica*

Francisco Eugenio Rodríguez Castellanos\*

### **Resumen**

La decisión para tratar o no tratar hipertensión leve no complicada debe basarse en una estimación formal del riesgo cardiovascular absoluto y no en un umbral arbitrario de presión arterial. Se deben de considerar factores de riesgo mayor y la presencia de daño a órgano blanco y/o de enfermedad cardiovascular clínica.

Deben de tomarse en cuenta otras variables como características demográficas, la presencia de enfermedades concomitantes que pueden ser afectadas por el agente antihipertensivo, la calidad de vida, el costo del medicamento y el uso de otras drogas que pueden llevar a interacción. Diuréticos, BB o IECA pueden ser usados como terapia inicial. El conocimiento del polimorfismo de genes que contribuyen a la variación inter paciente e inter droga en lo que se refiere a la respuesta a la terapia antihipertensiva ayudará a predecir la respuesta individual a drogas antihipertensivas y podrá también aportar nuevo conocimiento en cuanto a los mecanismos moleculares responsables de la elevación de la presión arterial.

### **Summary**

PHARMACOLOGICAL TREATMENT OF THE PATIENT WITH ARTERIAL HYPERTENSION

The decision to treat, or not treat, uncomplicated mild hypertension should be based on a formal estimate of absolute cardiovascular risk and not on an arbitrary blood pressure threshold. The decision to initiate pharmacologic treatment requires consideration of the degree of blood pressure elevation, the presence of target organ damage, and the presence of clinical cardiovascular disease or other risk factors. Special considerations include demographic characteristics, concomitant diseases that may be beneficially or adversely affected by the antihypertensive agent chosen, quality of life, cost, and use of other drugs that may lead to drug interactions. Diuretics,  $\beta$ -blockers or ACE inhibitors may be used as first-step drug therapies for the treatment of uncomplicated hypertension. Genetic factors may contribute to interindividual differences in responses to antihypertensive drug therapy. Knowledge of polymorphic variation in these genes will help to predict individual patients' blood pressure responses to antihypertensive drug therapy and may also provide new insights into molecular mechanisms responsible for elevation of blood pressure.

**Palabras clave:** Tratamiento antihipertensivo. Guías. Estudios controlados aleatorizados. Riesgo cardiovascular.  
**Key words:** Antihypertensive treatment. Guidelines. Randomized controlled trials. Cardiovascular risk.

\* Departamento de Nefrología.

Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez" (INCICH, Juan Badiano No. 1, Col. Sección XVI, Tlalpan, 14080 México, D. F.).  
Teléfono: 55732911, ext. 1354 Fax: 55737716 E-mail: rodcast61@hotmail.com

**L**os efectos benéficos de la disminución de la presión arterial sobre la incidencia de enfermedad cardiovascular y en la mortalidad relacionada a la misma han sido documentados en varios estudios clínicos controlados y aleatorizados. Un meta-análisis de 17 estudios de terapia con diuréticos o beta-bloqueadores (BB) al inicio de la década de los 90's mostró que estos agentes reducían la presión arterial diastólica y sistólica, el riesgo de enfermedad coronaria, enfermedad vascular cerebral, muerte cardiovascular y muerte total.<sup>1</sup>

Durante la década pasada nuevas clases de drogas antihipertensivas, tales como inhibidores de ECA (IECA) y calcio antagonistas (CA), han sido usadas con mayor frecuencia en el tratamiento de la hipertensión. Estudios comparando estas clases de fármacos con placebo u otro tipo de medicamentos antihipertensivos no han tenido suficiente poder estadístico para detectar diferencias potencialmente importantes en la reducción del riesgo de enfermedad cardiovascular.<sup>2</sup>

Al seleccionar una terapia antihipertensiva de primera línea se deben considerar varios criterios: 1. La droga debe disminuir las resistencias vasculares periféricas totales; 2. La droga no debe producir retención de sodio; 3. El fármaco no debe estimular ni inhibir al corazón ni comprometer el flujo sanguíneo regional a órganos blanco (corazón, cerebro, riñón); 4. La droga no debe estimular el eje renina-angiotensina-aldosterona; 5. La elección del medicamento debe considerar enfermedades concomitantes del paciente (enfermedad cardiovascular, enfermedad vascular periférica, neumopatía crónica, diabetes mellitus, cardiopatía hipertensiva, insuficiencia cardiaca congestiva o dislipidemia); 6. La dosificación debe ser infrecuente; 7. El perfil de efectos colaterales debe ser favorable, incluyendo su efecto sobre la calidad de vida y 8. Los costos del medicamento deben ser razonables. La selección de una droga antihipertensiva que sirva para tratar una enfermedad coexistente puede no sólo simplificar el régimen terapéutico sino también reducir el costo.<sup>3</sup>

La decisión para tratar o no tratar hipertensión leve no complicada debe basarse en una estimación formal del riesgo cardiovascular absoluto y no en un umbral arbitrario de presión arterial.<sup>4</sup>

Para poder estratificar el riesgo cardiovascular en pacientes con hipertensión arterial se deben de considerar factores de riesgo mayor tales como tabaquismo, dislipidemia, diabetes mellitus, edad

avanzada (> 60 años), el sexo y la historia familiar de enfermedad cardiovascular. Estos factores modifican en forma independiente el riesgo para enfermedad cardiovascular subsecuente y su presencia o ausencia se determina durante la evaluación rutinaria de pacientes con hipertensión. Basándose en este estudio y en el nivel de presión arterial, el grupo de riesgo para cada paciente puede ser determinado. Se ha considerado que algunos de los factores de riesgo antes mencionados son predictores de muerte (*Tabla I*).

Por otra parte debe de identificarse la presencia de daño a órgano blanco y/o de enfermedad cardiovascular clínica, lo cual incluye hipertrofia de ventrículo izquierdo, angina, infarto del miocardio, historia de revascularización coronaria, insuficiencia cardiaca, enfermedad vascular cerebral, nefropatía, enfermedad arterial periférica y retinopatía.<sup>5</sup>

La clasificación basada en el nivel de presión arterial, presencia de daño a órgano blanco y enfermedad cardiovascular clínica estratifica a los pacientes con hipertensión en grupos de riesgo para poder tomar decisiones terapéuticas (*Tabla II*). El grupo de riesgo A incluye pacientes con presión arterial normal-alta o estadio 1, 2 ó 3 de hipertensión sin enfermedad cardiovascular clínica, daño a órgano blanco u otros factores de riesgo. Pacientes con hipertensión en estadio 1 son candidatos para una vigorosa modificación en su estilo de vida (reducción de peso, ingesta moderada de alcohol, incremento de la actividad física aeróbica, reducción en la ingesta de sodio, mantener adecuada ingesta de potasio,

**Tabla I.** Predictores de muerte según el programa de detección y seguimiento de hipertensión.<sup>4</sup>

Daño a órgano blanco	RR
• Creatinina > 1.7 mg/dl	2.8
• EVC previa	1.8
• Infarto del miocardio	1.6
• HVI severa	1.6
• Claudicación	1.4
• Angina	1.3
Otros factores	
• Edad (10 años)	1.9
• Tabaquismo	1.8
• Diabetes mellitus	1.7
• Sexo masculino	1.4
• Educación	1.4

EVC: enfermedad vascular cerebral; HVI: hipertrofia ventricular izquierda

**Tabla II.** Estratificación de riesgo y tratamiento.<sup>5</sup>

Estadios De PA (mmHg)	Grupo A (Sin FR, No DOB/ECC)	Grupo B (1 FR, No DOB/ECC)	Grupo C (DOB/ECC, con o sin FR)
Normal-alto (130-139/85-89)	Modificación de estilo de vida	Modificación de estilo de vida	Tx con drogas
Estadio 1 (140-159/90-99)	Modificación de estilo de vida (hasta 12 m)	Modificación de estilo de vida (hasta 6 m)	Tx con drogas
Estadio 2 y 3 (≥160/≥ 100)	Tx con drogas	Tx con drogas	Tx con drogas

FR = factor de riesgo; DOB = daño a órgano blanco; ECC = enfermedad cardiovascular clínica

calcio y magnesio, suspender tabaquismo y reducir la ingesta de grasa saturada y colesterol) y vigilancia de su presión arterial hasta por un año. Para aquellos con hipertensión arterial en estadio 2 ó 3 la terapia con drogas está indicada. El grupo de riesgo B incluye pacientes con hipertensión sin enfermedad cardiovascular clínica ni daño a órgano blanco pero que tienen uno o más factores de riesgo sin incluir diabetes mellitus. Este grupo contiene la mayoría de pacientes con hipertensión arterial. Si múltiples factores de riesgo están presentes debe considerarse el uso de drogas como terapia inicial. Debe recomendarse también modificación del estilo de vida y manejo de factores de riesgo reversibles. El grupo de riesgo C incluye pacientes con hipertensión arterial quienes tienen enfermedad cardiovascular clínica o daño a órgano blanco. Pacientes con presión arterial normal-alta así como con insuficiencia renal, insuficiencia cardiaca o diabetes mellitus deben ser considerados para terapia farmacológica en forma temprana.<sup>5</sup> Modificaciones en el estilo de vida se recomiendan siempre como terapia adjunta. Esta clasificación proporciona un método simple para identificar estratos de riesgo para pacientes individuales y es útil como guía para el tratamiento de esos pacientes.

En la selección del tratamiento antihipertensivo deben de tomarse en cuenta otras variables como características demográficas, la presencia de enfermedades concomitantes que pueden ser afectadas por el agente antihipertensivo, la calidad de vida, el costo del medicamento y el uso de otras drogas que pueden llevar a interacción.<sup>5</sup>

Características tales como edad y raza han sido citadas como determinantes de la respuesta de la presión arterial a agentes antihipertensivos específicos. En un estudio clínico aleatorizado y doble ciego se asignaron hombres blancos y de raza negra mayores y menores de 60 años con pre-

sión diastólica entre 95 y 109 mmHg a recibir placebo o bien uno de seis medicamentos antihipertensivos. El objetivo fue disminuir la presión diastólica máxima por debajo de 90 mmHg y los pacientes recibieron la terapia al menos un año. En dicho estudio se encontró que todos los medicamentos fueron superiores a placebo, diltiazem produjo la mejor tasa de respuesta en negros jóvenes y en negros mayores de 60 años, captopril en blancos jóvenes y atenolol en blancos mayores de 60 años, sugiriendo que entre hombres la raza y la edad tienen un importante efecto sobre la respuesta a monoterapia para hipertensión arterial.<sup>6</sup> Entre afro-americanos, ensayos clínicos han demostrado que los CA son más efectivos para controlar la presión arterial que los IECA. Por otra parte, los IECA han sido menos empleados en pacientes afro-americanos básicamente por dos razones. Por una parte en este tipo de pacientes los IECA son menos efectivos que otros agentes para el control de la hipertensión arterial y por otra parte no se tiene evidencia de que los IECA ofrezcan la misma protección cardiaca y vascular en esta población en comparación con la experiencia que se tiene en pacientes de raza blanca.<sup>7</sup>

Para individualizar la terapia deben considerarse las condiciones comórbidas que tienen una indicación clara para cierto tipo de terapia antihipertensiva así como los potenciales efectos favorables y desfavorables que algunos fármacos antihipertensivos pueden ejercer sobre condiciones comórbidas específicas (*Tabla III*). Lo anterior tiene particular importancia en la elección de la terapia en el paciente hipertenso de edad avanzada. Se ha estimado que 2/3 partes de los pacientes hipertensos ancianos tienen una enfermedad adicional que puede afectar la elección del régimen antihipertensivo. Aproximadamente 20-30% tienen cardiopatía isquémica y otro

**Tabla III.** Consideraciones para individualizar la terapia antihipertensiva.<sup>5</sup>

Indicación	Droga
Indicación clara	
Hipertensión no complicada	β-bloq., diur.
DM con proteinuria	IECA
Insuficiencia cardiaca	IECA, diur
Hipertensión sistólica	Diur, CA (DHP)
Infarto del miocardio	β-bloq., IECA
Efectos favorables sobre condiciones comórbidas	
Angina	β-bloq., CA
Taquicardia auricular, FA	β-bloq., CA (noDHP)
DM II	Diuréticos (DB)
Dislipidemia	α-bloq.
Insuficiencia cardiaca	Carvedilol, BRA
Insuficiencia renal	IECA, BRA
Efectos desfavorables sobre condiciones comórbidas	
Enfermedad pulmonar	β-bloq.
Depresión	β-bloq., α-ago
DM	β-bloq., diur. (AD)
Dislipidemia	β-bloq., diur. (AD)
Gota	Diuréticos
Insuficiencia cardiaca	β-bloq.
Insuficiencia renal	Ahorreadores K+

DM: diabetes mellitus; CA: calcio antagonistas; DHP: dihidropiridinas; FA: fibrilación auricular; DB: dosis bajas; BRA: bloqueadores de receptores de angiotensina II; α-ago: agonistas alfa; AD: altas dosis

10 a 20% tiene insuficiencia cardiaca; 25-35% tienen dislipidemia, 10-15% tienen diabetes mellitus II y 3-5% tienen enfermedad renal. Además mujeres de edad avanzada pueden tener osteoporosis y los hombres ancianos pueden padecer de hipertrofia prostática benigna. Otras condiciones como la gota pueden influenciar la elección de la droga antihipertensiva. La selección del tipo de terapia antihipertensiva en pacientes hipertensos ancianos debe considerar la alta frecuencia de hipertensión sistólica aislada, la multimorbilidad y la necesidad de prescribir múltiples drogas. En estas circunstancias, la combinación fija de un IECA y un CA ofrece varias ventajas, así como una alta tasa de respuesta y buena tolerabilidad.

Resultados del estudio BPLT (Blood Pressure Lowering Treatment) han sugerido que los efectos de IECA sobre el pronóstico de enfermedad cardiovascular son similares a aquellos obtenidos con tratamiento basado en diuréticos o BB. Estos hallazgos han proporcionado una evidencia fuerte a favor de un efecto benéfico de la terapia con IECA para reducir la incidencia y mor-

talidad por enfermedad cardiovascular en pacientes hipertensos y normotensos.<sup>8</sup>

En relación con los CA ha habido debate referente a los potenciales efectos benéficos y deletéreos sobre enfermedad cardiovascular. Hallazgos del estudio BPLT aportan evidencia de que CA reducen la incidencia y mortalidad por enfermedad cardiovascular. Dicho estudio también señaló que comparada con diuréticos o BB, la terapia con CA produce una significante reducción del 14% en el riesgo de enfermedad cerebrovascular, un aumento no significativo del 12% en el riesgo de enfermedad coronaria y un aumento no significativo del 15% en el riesgo de insuficiencia cardiaca. En este mismo estudio, comparada con IECA, la terapia con CA incrementó significativamente el riesgo de enfermedad coronaria y de insuficiencia cardiaca.<sup>8</sup>

En el meta-análisis llevado a cabo por Pahor y colaboradores,<sup>9</sup> los pacientes tratados con CA comparados con otras drogas antihipertensivas, tuvieron un riesgo significativamente mayor de infarto del miocardio, insuficiencia cardiaca y enfermedad cardiovascular mayor combinada. El riesgo de enfermedad cerebrovascular fue 10% menor en el grupo tratado con CA que en aquellos tomando otros agentes antihipertensivos, sin embargo esta diferencia no fue estadísticamente significativa. La mortalidad por enfermedad cardiovascular y la mortalidad global entre los participantes asignados a CA fueron similares a las tasas reportadas entre aquellos tratados con otra clase de drogas antihipertensivas.

Del estudio BPLT y del meta-análisis de Pahor puede decirse que no hay datos suficientes para sugerir que IECA son superiores a diuréticos o BB en la prevención de enfermedad cardiovascular, sin embargo, se sugiere que IECA pueden ser especialmente efectivos en la prevención de insuficiencia cardiaca. El tratamiento con CA puede reducir el riesgo de enfermedad vascular cerebral comparado con diuréticos o BB, pero no comparado con IECA. Finalmente el riesgo de enfermedad coronaria, insuficiencia cardiaca y eventos cardiovasculares puede ser mayor con CA que con diuréticos, BB o IECA.

Basándose en meta-análisis pueden hacerse las siguientes sugerencias: 1. Diuréticos y BB pueden ser usados como terapia inicial en hipertensión no complicada; 2. IECA pueden también usarse como terapia inicial especialmente en pacientes con alto riesgo de insuficiencia cardiaca; 3. Debe tenerse precaución en el uso de CA como

terapia inicial en poblaciones con alto riesgo de enfermedad coronaria e insuficiencia cardiaca; 4. Pueden usarse CA como terapia de inicio en pacientes con alto riesgo de enfermedad vascular cerebral y bajo riesgo de enfermedad coronaria (poblaciones asiáticas). Una combinación de diuréticos, BB, IECA o calcio-antagonistas, basada en el nivel de riesgo absoluto del paciente para enfermedad cardiovascular, puede ser el mejor abordaje para la prevención de morbilidad y mortalidad relacionadas a hipertensión arterial en muchos pacientes.

Finalmente, cabe comentar que la investigación farmacogenética busca identificar factores genéticos que contribuyen a la variación ínter paciente e ínter droga en lo que se refiere a la respuesta a la terapia antihipertensiva. Estudios clásicos han caracterizado polimorfismos de un solo gen de enzimas que metabolizan drogas, los cuales son responsables de grandes diferencias interindividuales en la respuesta farmacocinética a varias drogas antihipertensivas. Se ha logrado progre-

sar usando abordajes con genes candidato y rastreos genómicos para identificar y caracterizar genes adicionales que tienen influencia en mecanismos farmacodinámicos que contribuyen a diferencias interindividuales en la respuesta a la terapia antihipertensiva. El conocimiento de la variación polimórfica en estos genes ayudará a predecir la respuesta individual de la presión arterial a drogas antihipertensivas y podrá también aportar nuevo conocimiento en cuanto a los mecanismos moleculares responsables de la elevación de la presión arterial.<sup>10</sup> Ejemplos de genes candidato para hipertensión arterial son los genes que codifican para el sistema renina-angiotensina-aldosterona, el canal epitelial de sodio, la función adrenérgica/catecolaminérgica, el sistema renal kalicreína-kinina,  $\alpha$ -adducina, el metabolismo de lipoproteínas, receptores hormonales y para factores de crecimiento.

Probablemente en un futuro cercano podrá asignarse la droga correcta al paciente adecuado basándose en el perfil molecular de cada individuo.

## Referencias

1. WHELTON PK, HE J: *Blood pressure reduction*. En: Hennekens CH, Buring JE, Manson JE, Ridker PM, eds. Clinical trials in cardiovascular disease: a companion to Braunwald's heart disease. Philadelphia. Saunders, 1999.
2. HE J, WHELTON PK: *Selection of initial antihypertensive drug therapy*. Lancet 2000; 356: 1942-3.
3. BAUER JH, REAMS GP: *Antihypertensive drugs*. En: Brenner BM, ed. The Kidney. 6<sup>th</sup> Ed. Philadelphia. Saunders, 2000.
4. RAMSAY LE, WALLIS EJ, YEO WW, JACKSON PR: *The rationale for differing national recommendations for the treatment of hypertension*. Am J Hypertens 1998; 11: 79S-88S.
5. The 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.
6. MATERSON BJ, REDA DJ, CUSHMAN WC, MASSIE BM, FREIS ED, KOCHAR MS, HAMBURGER RJ, FYE C, LAKSHMAN R, GOTTDIENER J, RAMÍREZ EA, HENDERSON WG: *Single drug therapy for hypertension in men. A comparison of six antihypertensive agents with placebo*. N Engl J Med 1993; 328: 914-921.
7. AGODOA LY, APPEL L, BAKRIS GL, ET AL, for the African American Study of Kidney Disease and Hypertension (AASK) Study Group: *Effect of ramipril vs amlodipine on renal outcomes in hypertensive nephrosclerosis: a randomised controlled trial*. JAMA 2001; 285: 2719-2728.
8. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration: *Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other blood-pressure-lowering drugs: results of prospectively designed overviews of randomised trials*. Lancet 2000; 356: 1955-64.
9. PAHOR M, PSATY BM, ALDERMAN MH, APPLEGATE WB, WILLIAMSON JD, CAVAZZINI C, FURBERG CD: *Health outcomes associated with calcium antagonists compared with other first-line antihypertensive therapies: a meta-analysis of randomised controlled trials*. Lancet 2000; 356: 1949-54.
10. TURNER ST, SCHWARTZ GL, CHAPMAN AB, HALL WD, BOERWINKLE E: *Antihypertensive pharmacogenetics: getting the right drug into the right patient*. J Hypertens 2001; 19: 1-11.

