



06

artículo

Jorge Navarro [[Buscar autor en Medline](#)]



Objetivos de control de la hipertensión arterial

[Ver resumen y puntos clave](#)

[Ver texto completo](#)

[Volver al sumario](#)

Texto completo

Introducción

Tres ensayos clínicos aleatorizados (ECA) han evaluado el beneficio de un control más estricto de la presión arterial (PA) con un control menos estricto -dos de ellos en población con diabetes tipo 2 (DM2)- en términos de morbilidad cardiovascular: el

*Hypertension Optimal Treatment (HOT, 1998)*¹, el *UK Prospective Diabetes Study (UKPDS-38, 1998)*² y el *Appropriate Blood Pressure Control in Diabetes (ABCD, 2000)*^{3,4}.

Descripción de los estudios

Los objetivos, diseños y poblaciones de los estudios HOT, UKPDS 38 y ABCD son diferentes -y difícilmente comparables- en muchos aspectos (**Tabla 1**).

El objetivo del estudio HOT era determinar la reducción óptima de las cifras de presión arterial diastólica (PAD) y el beneficio potencial de la administración de una dosis baja de ácido acetilsalicílico (AAS) en el tratamiento de la hipertensión arterial (HTA). El seguimiento fue de 3,8 años. El emplazamiento se realizó en 1.904 consultas en 26 países, en el ámbito de la atención primaria (fundamentalmente) y en consultas externas hospitalarias. La población de estudio fueron 18.790 pacientes, de 50 a 80 años (media: 61,5), hipertensos y con una PAD entre 100 y 115 mm Hg (media: 105). En el seguimiento se perdieron 491 pacientes. A 6.264 pacientes se les asignó la obtención de una PAD = 90 mm Hg; a 6.264, una PAD = 85 mm Hg; y a 6.262, una PAD = 80 mm Hg. Se administró como tratamiento inicial felodipino (5 mg), con la adición de otros agentes de acuerdo a cinco niveles terapéuticos: adición de un inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA) o un bloqueador beta en el nivel dos; doblar la dosis de felodipino en el nivel tres; doblar la dosis del IECA o el bloqueador beta en el nivel cuatro; y la adición de un diurético en el nivel cinco. Además, 9.399 pacientes fueron asignados aleatoriamente a la administración de 75 mg/día de AAS y 9.391 a placebo. La medida principal del estudio fueron las complicaciones cardiovasculares (CCV) mayores: infartos de miocardio (IAM) mortales o accidentes cerebrovasculares (ACV) mortales o no, así como otras causas de muerte por CCV; en relación con las PAD objetivo y la administración o no de AAS. Un 8% de los pacientes eran diabéticos y sobre estos se realizó un subestudio.

El objetivo del estudio UKPDS 38 fue establecer si el control estricto de la PA previene las complicaciones macro y microvasculares en sujetos con diabetes tipo 2 (DM2). En su diseño, este ECA compara el control estricto de la PA teniendo como objetivo una PA <150/85 mm Hg (con el uso del IECA captopril o del bloqueador beta atenolol) con un control menos estricto con el objetivo de una PA <180/105 mm Hg. El emplazamiento fueron 20 consultas hospitalarias de Inglaterra, Escocia e Irlanda del Norte. La población de estudio fueron 1.148 pacientes hipertensos con DM2 (edad media 56, PA inicial 160/94 mm Hg); 758 pacientes fueron asignados al control estricto de PA y 390 pacientes al control menos estricto con una media de seguimiento de 8,4 años. Fueron incluidos en el estudio si la media de tres PA tomadas en visitas consecutivas era superior o igual a 160 mm Hg para la PAS y/o igual o superior a 90 mm Hg para la PAD. Si los pacientes estaban recibiendo tratamiento antihipertensivo los valores debían ser iguales o superiores a 150 mm Hg y/o 85 mm Hg. Los criterios de exclusión fueron: HTA secundaria, necesidad de control estricto de su PA (ACV previo, HTA maligna, insuficiencia cardiaca o renal), indicación de bloqueador beta (IAM en el año anterior o angina en curso), enfermedad vascular grave, contraindicación al empleo de bloqueadores betaadrenérgicos y embarazo. Para conseguir la PA objetivo se duplicaba la dosis de captopril (hasta 100 mg/día) o de atenolol (100 mg/día) y si no era suficiente, la secuencia de adición de fármacos sugerida

bibliografía

1. Hansson L, Zancherri A, Carruthers SG, Dahlöf B, Elmfeldt D, Julius 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.

2. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. UK Prospective Diabetes Study Group. *BMJ* 1998;17:703-13.

3. Estacio RO, Jeffers BW, Hiatt WR, Biggerstaff SL, Gifford N, Schrier RW. The effect of nisoldipine as compared with enalapril on cardiovascular outcomes in patients with non-insulin-dependent diabetes and hypertension. *N Engl J Med* 1998;338:645-52.

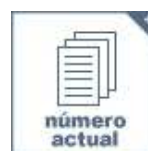
4. Estacio RO, Jeffers BW, Gifford N, Schrier RW. Effect of blood pressure control on diabetic microvascular complications in patients with hypertension and type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2000;23 Suppl 2:B54-64.

5. 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;355:1955-64.

[Ver más](#)

enlaces

No hay enlaces de interés



era: furosemida (20-40 mg/día), nifedipino de acción retardada (10-40 mg/día), metildopa (250-500 mg/día) y prazosín (1-5 mg/día). Para la medición de resultados, se definieron clínicamente *end points*, fatales o no, relacionados con la diabetes, muertes relacionadas con la diabetes y cualquier causa de mortalidad. Las mediciones de enfermedad microvascular incluyeron excreción albúmina en orina y fotografía retiniana.

El objetivo del estudio ABCD fue que comparar los efectos de un control intensivo de la PA (PAD = 75 mm Hg) con un control moderado de la PA (PAD 80-99 mm Hg) en la incidencia y progresión de complicaciones de DM2. El estudio también compara el bloqueador de los canales del calcio nisoldipino con el inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina enalapril como fármacos de primera elección en términos de prevención y progresión de complicaciones de diabetes. En el presente estudio, se analizan datos de un *end point* secundario (la incidencia de IAM) en el subgrupo de pacientes en el estudio ABCD que tenían HTA. 470 sujetos hipertensos, con PAD = 90 mm Hg, fueron aleatorizados a un grupo de control intensivo de la PA (PAD = 75 mm Hg) frente a un grupo de control moderado de la PA (PAD 80-99 mm Hg).

Efecto sobre la presión arterial

En los tres estudios se observó una mayor reducción de la PA en los grupos de intervención (**Tablas 2, 3 y 4**).

En el estudio HOT –cuya duración fue de 3,8 años– la PAD fue reducida 20,3, 22,3 y 24,3 mm Hg en los grupos =90, =85 y =80 mm Hg, respectivamente. La comparación entre el grupo =90 y el grupo =85 (estudio HOT 1) muestra una diferencia en la reducción de PAD alcanzada de 2,3% (de 85,2 a 83,2 mm Hg); la comparación entre el grupo =85 y el grupo =80 (estudio HOT 2) muestra una diferencia en la reducción de PAD alcanzada de 4,8% (de 85,2 a 81,1 mm Hg). la comparación entre el grupo =90 y el grupo =80 (estudio HOT 3) muestra una diferencia en la reducción de PAD alcanzada de 4,8% (de 85,2 a 81,1 mm Hg). PAD por encima de 90 mm Hg fueron encontradas en un 12%, 7% y 6% en los grupos =90, =85 y =80 mm Hg, respectivamente. No hubo diferencias de PA entre los pacientes asignados aleatoriamente a ácido acetilsalicílico o a placebo.

En el estudio UKPDS –cuya duración fue de 8,4 años– la PA media al final del estudio fue de 144/82 mm Hg en el grupo intervención frente a 154/87 mm Hg en el grupo control (reducción de PAS de 6,5% y de PAD de 5,7%).

En el estudio ABCD –cuya duración fue de 5,3 años– la PA media al final del estudio fue de 132/78 mm Hg en el grupo intervención frente a 138/82 mm Hg en el grupo control (reducción de PAS de 4,4% y de PAD de 8,0%).

Un metanálisis (2000) ⁵ compara los estudios HOT, UKPDS 38 y ABCD y muestra que las diferencias en la PA entre los grupos aleatorizados durante el seguimiento oscilan en un rango entre 3/3 mm Hg (estudio HOT) a 10/5 mm Hg (estudio UKPDS).

Resultados

En el estudio HOT (**Tablas 6 y 7**) la PAD se redujo en los tres grupos: 20,3, 22,3 y 4,3 mm Hg, respectivamente. No se encontraron diferencias en la morbimortalidad entre los tres grupos de PAD. La menor incidencia de CCV ocurrió con una PAD media de 82,6 mm Hg, y la menor mortalidad para una PAD de 86,5 mm Hg. En un análisis *post hoc* del subgrupo de 1.501 pacientes diabéticos (n= 501, 501 y 499 en los grupos =90, =85 y =80 mm Hg, respectivamente) se encontraron diferencias en los sucesos vasculares mayores (reducción del 51% p=0,005) al comparar los grupos de de =90 y el de =80 mm Hg (estudio HOT 3-DM) y en la mortalidad cardiovascular al comparar el grupo de de =85 y el de =80 mm Hg (HOT 2-DM) y de =90 y el de =80 mm Hg (estudio HOT 3-DM). El AAS redujo las CCV un 15% (p=0,03) y los IAM totales en un 36% (p=0,002), sin influir en los ACV. No hubo diferencias en las hemorragias mortales entre los grupos, aunque sí se observó una mayor incidencia de sangrado no fatal en el grupo tratado con AAS.

En conclusión, en pacientes hipertensos es beneficioso reducir la PA hasta los valores de 140 mm Hg de presión arterial sistólica (PAS) y de 85 mm Hg o menos de PAD. También es beneficioso un descenso adicional de la PA, particularmente en los pacientes diabéticos. El porcentaje de episodios de CCV con el régimen terapéutico fue más bajo que en otros ensayos clínicos previos. La asociación de AAS a los pacientes con una buena reducción de las cifras de PA redujo el riesgo de IAM, sin incrementar el de hemorragia cerebral.

En el estudio UKPDS 38 (**Tablas 6 y 7**) la media de la PA durante el seguimiento fue reducida significativamente en el grupo asignado a control estricto de la PA (144/82 mm Hg) comparado con el grupo asignado a control menos estricto (154/87 mm Hg) (P<0,0001). Las reducciones en el riesgo en el grupo asignado a control estricto comparado con el asignado a control menos estricto fueron 24% en *end points* relacionados con diabetes (IC95% 8-38) (p=0,0046), 32% en muertes relacionadas con la diabetes (6-51) (p=0,019), 44% en ictus (11-65) (p=0,013), y 37% en *end points* microvasculares (11-56) (p=0,0092) (Tabla 5). Hubo una reducción no significativa en la mortalidad por todas las causas. Después de 9 años de seguimiento el grupo asignado a control estricto de la PA tuvo una reducción del 34% en la proporción de pacientes con deterioro de



retinopatía (IC99 11-50) ($p=0,0004$) y una reducción del 47% (7-70) ($p=0,004$) en riesgo del deterioro de la agudeza visual. Después de 9 años de seguimiento un 29% de los pacientes asignados al grupo de control estricto requirió 3 ó más fármacos antihipertensivos para alcanzar la PA diana. En conclusión, el control estricto de la PA en pacientes con HTA y DM2 consigue una reducción clínicamente importante del riesgo de muerte relacionada con la diabetes, de complicaciones relacionadas con la diabetes, de la progresión de retinopatía diabética y de deterioro de la agudeza visual.

En el estudio ABCD (**Tablas 6 y 7**), no se observaron diferencias entre el grupo de control intensivo y el grupo de control moderado de la PA ni entre aquellos asignados a nisoldipino y aquellos asignados a enalapril. No se observaron diferencias sobre la estabilización de la función renal, objetivo principal del estudio. El tratamiento intensivo demostró una menor incidencia global de muertes (5,5% frente a 10,7%, $p=0,037$); sin embargo, no se observaron diferencias estadísticamente significativas en IAM, sucesos cerebrovasculares o insuficiencia cardíaca congestiva que expliquen dicha diferencia en la mortalidad total. En conclusión, en esta población de pacientes con diabetes e hipertensión, se encontró una mayor incidencia de IAM fatal y no fatal entre aquellos asignados al tratamiento con el bloqueador de los canales del calcio nisoldipino que entre aquellos asignados a recibir enalapril. Dado que estos hallazgos están basados en un *end point* secundario, deberían confirmarse.

Un metanálisis (2000) analiza los estudios HOT, UKPDS 38 y ABCD y muestra que al comparar los grupos intervención (control más intenso de la PA) y control (control menos intenso de la PA): 1) respecto a ictus, existe una RRR del 20% (RR 0,80, IC95% 0,65-0,98) en el global de los 3 estudios; 2) respecto a enfermedad coronaria, existe una RRR del 19% (RR 0,81, IC95% 0,67-0,98) en el global de los 3 estudios; 3) respecto a insuficiencia cardíaca, en el estudio UKPDS 38 existe una RRR del 60% (RR 0,40, IC95% 0,20-0,80); 4) respecto a sucesos cardiovasculares principales, existe una RRR del 31% en el UKPDS (RR 0,69, IC95% 0,55-0,86) y del 15% en el conjunto (RR 0,85, IC95% 0,76-0,96); 5) respecto a mortalidad total, existe una RRR del 65% en el estudio ABCD (RR 0,45, IC95% 0,22-0,92).

Comentario y conclusiones

El objetivo del tratamiento antihipertensivo es obtener la máxima reducción posible del riesgo de morbilidad y mortalidad cardiovascular mediante una reducción de las cifras de PA. Más allá del incuestionable beneficio de la reducción de las cifras de PA, surge la pregunta de cual debe ser la reducción óptima en la prevención del riesgo. El estudio HOT surge como el más paradigmático, al ser su objetivo definir la cifra óptima de la presión arterial diastólica (PAD) en el tratamiento de la HTA en población general. Niega la teoría de la "curva J" (aparición de un posible riesgo al reducir excesivamente la PA) y consolida el objetivo ya consensuado de 140/90 mm Hg para la población general. El primer dato importante del estudio radica en los niveles de reducción de la PA obtenidos: 20 mm Hg de media, frente a los 5-6 mm Hg obtenidos en ECA precedentes, afirmando el principio de que una mayor reducción de la PA conlleva una menor incidencia de episodios cardiovasculares; el segundo dato, más decepcionante, surge de la comparación de los tres grupos: no existen diferencias estadísticamente significativas, salvo al compararlos -mediante un análisis *post hoc* - en el subgrupo de población diabética.

El estudio HOT se ha convertido en la más sólida evidencia para recomendar un descenso de la PA por debajo de 140/85 mm Hg en población general, y aún mayor en población diabética. No obstante, no hubo diferencias en la morbimortalidad entre los tres grupos aleatorizados de la población general, y no se exponen en la publicación los datos basales de la población diabética, resultando muy llamativa esa reducción relativa del riesgo del 70% al comparar el grupo de ≥ 90 mm Hg y el de ≥ 80 mm Hg.

El objetivo del estudio UKPDS-38 no fue estimar la cifra óptima de niveles de PA sino determinar si el control estricto suficiente de la PA -inferior a 150/80 mm Hg- previene las complicaciones macro y microvasculares en pacientes con diabetes tipo 2 (DM2), frente a un tratamiento menos estricto -PA inferior a 180/105 mm Hg-. Más allá de algunas críticas derivadas de su diseño abierto, este estudio pone en evidencia la dificultad de mantener un adecuado control de las cifras de PA, especialmente en población de alto riesgo cardiovascular, como la diabética. De hecho, sólo el 56% de los sujetos del grupo de control estricto de la PA mantuvo cifras por debajo de 150/85 mm Hg. A pesar de ello, deja claro que si bien el control estricto de la glucemia se traduce en menor incidencia de sucesos vasculares (RRR del 12% y del 25% de las complicaciones macro y microvasculares, respectivamente), el control estricto de la PA reporta un mayor beneficio (RRR del 24% y del 37% de las complicaciones macro y microvasculares, respectivamente).

El estudio UKPDS consolida, por tanto, el fundamento ya mostrado en el estudio HOT de que si es importante una adecuada reducción de la PA para evitar sucesos cardiovasculares, este control estricto lo debe ser más en población diabética.

El estudio ABCD también adolece de problemas de diseño. Su objetivo es comparar la eficacia del control antihipertensivo intensivo frente al moderado sobre las complicaciones

de la DM2 en poblaciones hipertensas (n=470) y normotensas (n=480), siendo un objetivo secundario el determinar si hubo diferencias entre los fármacos enalapril y nisoldipino (intentando dar respuesta al debate de si los bloqueadores de los canales del calcio en el tratamiento de la hipertensión se asocian a un incremento de las complicaciones cardiovasculares). Los buenos resultados en mortalidad total lo son de una variable no prevista en el diseño, siendo un resultado aislado y de difícil valoración. No se observaron diferencias en reducciones de sucesos cardiovasculares entre el grupo intervención (PAD <75 mmHg) y el control (PAD <80 mmHg) (RR 0,54, IC95 0,20-1,43).

Asimismo, la PA alcanzada en el estudio ABCD en el grupo control (control moderado) fue similar a la PA alcanzada en el estudio UKPDS 38 en el grupo intervención (control intenso), y en general el ABCD evaluó PA en el grupo intervención (media 132/78) por debajo de las del UKPDS, pudiendo esto explicar que los beneficios alcanzados en función renal en el UKPDS no aparezcan en el ABCD.

Un metanálisis (2000) evalúa conjuntamente los estudios HOT, UKPDS 38 y ABCD. No existen ECA cuyos objetivos principales sean evaluar el beneficio de reducir la PAS. Un metanálisis (2001) ⁶ muestra –de forma nada concluyente– que una reducción de 5 mm Hg de la PAS ya reporta reducción de sucesos cardiovasculares, siendo éste muy importante con reducciones en torno a 15 mm Hg, si bien con reducciones superiores a esta cifra se observa un discreto incremento de sucesos. Mantiene su vigencia el metanálisis de MacMahon (1990) –previo a los estudios HOT y UKPDS– que concluía que a mayor reducción de la PAD mayor reducción de la incidencia de sucesos cardiovasculares ⁷.

En síntesis, la mejora del control de la PA reduce sustancialmente los riesgos de sucesos cardiovasculares y de muerte, si bien no queda claramente establecido el nivel óptimo de PAS. Esta reducción del riesgo es sustancialmente mayor en personas diabéticas que en población general; por tanto, los objetivos de control de la PA en personas diabéticas deben ser más agresivos. Una reducción de 4 puntos en la PAD (de 85 mm Hg a 81 mm Hg) resultó en un descenso del 50% del riesgo cardiovascular en población diabética (estudio HOT); y un descenso de la PAS de 10 puntos (de 154 mm Hg a 144 mm Hg) en estudio UKPDS y de 4 puntos (de 144 mm Hg a 140 mm Hg) en el estudio HOT condujo a una reducción importante de las variables relacionadas con la diabetes ^{8,9}.

No obstante, acorde con una lectura no crítica de los estudios HOT, UKPDS y ABCD, tanto el séptimo informe del Joint National Committee (JNC 7) ¹⁰ como el primero de la European Society of Hypertension-European Society of Cardiology ¹¹ coinciden en recomendar como objetivo del tratamiento antihipertensivo en población hipertensa no complicada cifras de PA por debajo de 140/90 mm Hg y en población diabética cifras de PA por debajo de 130/80 mm Hg, situándose en consonancia con las recomendaciones de la American Diabetes Association ¹². Una revisión reciente de los estudios sobre objetivos del tratamiento antihipertensivo en la población diabética ¹³ subraya la falta de solidez de la recomendación de un objetivo de PA en población diabética por debajo de 130/80 mm Hg.

