

Hipertensión arterial: ¿Se pueden identificar metas óptimas de tratamiento?

Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial

Hansson L, Zanchetti A, Carruthers S, et al. Lancet 1998; 351: 1755-1762

Objetivo

Determinar las cifras óptimas de presión arterial diastólica (PAD) a alcanzar, y los beneficios potenciales del ácido acetil salicílico (AAS) a baja dosis, en el tratamiento de la hipertensión arterial (HTA).

Diseño

Ensayo clínico prospectivo, randomizado y controlado con placebo.

Lugar

Estudio multicéntrico en 26 países de Europa.

Pacientes

Se incluyeron 18.790 hipertensos de ambos sexos de 50 a 80 años (media de 61,5), con una PAD entre 100 y 115mmHg (media 105). Los pacientes se asignaron a tres grupos según la meta de PAD a alcanzar: ≤ 90 mmHg (6264 pacientes), ≤ 85 mmHg (6264 pacientes), o ≤ 80 mmHg (6262 pacientes).

Intervención

Los pacientes recibieron inicialmente 5mg diarios de felodipina. Se indicó tratamiento en pasos sucesivos para alcanzar la meta respectiva de PAD en el siguiente orden: 1) Agregado de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o β -bloqueantes. 2) Duplicación de la dosis de felodipina. 3) Duplicación de la dosis del IECA o el β -bloqueante. 4) Diurético como último paso. Además, en cada grupo los pacientes fueron randomizados a AAS 75mg/día (9399 pacientes) o a placebo (9391 pacientes).

Medición de resultados principales

Registro de la Presión Arterial (PA). Se definieron como eventos cardiovasculares mayores: Infarto agudo de miocardio (IAM) fatal y no fatal, ACV fatal y no fatal, y muerte de causa cardiovascular. Los IAM silentes se documentaron a través de un electrocardiograma.

Resultados Principales

Se lograron disminuciones significativas en las cifras tensionales en los tres grupos. En el grupo que tenía como meta una PAD ≤ 90 mmHg, la PAD media lograda fue de 85.2mmHg, en el de 85mmHg fue de 83.2mmHg, y

en el grupo ≤ 80 mmHg de 81.1mmHg.

La menor incidencia de eventos cardiovasculares mayores ocurrió al alcanzar una PAD media de 82.6mmHg, mientras que la menor mortalidad cardiovascular se dió con una PAD media de 86.5mmHg. Hubo un ligero aumento de muertes en pacientes con PAD menor que esa cifra, que no fue estadísticamente significativo. Los IAM fatales y no fatales fueron menos frecuentes en el grupo ≤ 80 mmHg con respecto al grupo ≤ 90 mmHg (84 vs. 61 eventos con una $p=0.05$, RR 1.37, IC=0.99-1.91). Cuando se incluyeron los IAM silentes, esta tendencia desapareció (107 en ambos grupos). No hubo diferencias en la incidencia de ACV totales.

Analizando los diabéticos, se encontró una reducción del 51% ($p=0.005$) respecto de los eventos cardiovasculares mayores entre los grupos ≤ 90 mmHg y ≤ 80 mmHg.

Resultados en pacientes diabéticos

Evento	Comparación entre grupos	Riesgo relativo (IC 95%)	p
Eventos cardiovasculares mayores	90 vs. 80	2.06 (1.24-3.44)	0.005
Mortalidad cardiovascular	85 vs. 80	3.0 (1.29-7.13)	0.016
	90 vs. 80	3.0 (1.28-7.08)	

Eventos en pacientes tratados con AAS vs. placebo

Evento	Riesgo relativo (IC 95%)	p
Eventos cardiovasculares mayores	0.85 (0.73-0.99)	0.03
Infartos totales	0.64 (0.49-0.85)	0.002

No se observaron diferencias en la incidencia de ACV, la mortalidad cardiovascular o la mortalidad global. En cuanto a los sangrados mayores totales (cerebrales, gastrointestinales, etc.), se registraron 129 en el grupo AAS y 70 en el placebo (RR 1.8 - $p<0.001$). De estos sangrados, 7 fueron fatales en el grupo AAS y 8 en el grupo placebo.

Conclusiones

La disminución intensiva de la PAD (a un promedio de 82.6mmHg) tiende a disminuir los eventos cardiovasculares en los hipertensos, siendo esto más significativo en diabéticos.

El AAS reduce los eventos cardiovasculares mayores, especialmente los IAM, sin afectar la incidencia de ACV, pero aumenta significativamente el riesgo de sangrados mayores no fatales.

Fuente de financiamiento: Astra AB, Suecia. Sponsors locales fueron Astra Merck Inc, USA; TEVA, Israel; y Hoechst, Argentina

COMENTARIO

El tratamiento farmacológico intensivo de la HTA, incluyendo al bloqueante cálcico de acción prolongada felodipina, logró una importante disminución de los eventos cardiovasculares en los tres grupos. En los pacientes diabéticos, el beneficio fue más marcado. En este grupo, tanto la mortalidad cardiovascular, como la incidencia de eventos cardiovasculares mayores, fueron menores y tuvieron clara asociación con las cifras tensionales (a menores cifras de TA, menor morbimortalidad cardiovascular).

El estudio también demostró que el AAS a bajas dosis evitó entre uno y cinco IAM por cada 1000 pacientes hipertensos satisfactoriamente tratados durante un año, sin aumentar la incidencia de ACV.

Uno de los objetivos del trabajo era identificar si a diferentes niveles de descenso de la PAD se obtenían mayores beneficios. ¿Pudieron los autores comparar los grupos en función de la ocurrencia de eventos cardiovasculares? El número de eventos observado en el estudio fue menor que el esperado (35% menos de mortalidad general, 42% menos de mortalidad cardiovascular y 62% menos de incidencia de IAM en comparación con el meta-análisis de Collins de 1990¹). Además, las PAD medias logradas en los distintos grupos resultaron más próximas entre sí que lo que se había planeado (menos de 5 mmHg de diferencia entre cada grupo. Esto probablemente restó poder al estudio para demostrar diferencias entre los grupos y el hecho de no encontrarlas no necesariamente significa que no existan.

Asimismo, y por las mismas razones, si bien es interesante destacar que no se observó una "curva tipo J" (aumento de la morbimortalidad

producida por el descenso de la presión arterial más allá de cierta cifra), su existencia aún no puede descartarse.

El estudio no analizó la relación entre el tratamiento con una droga específica y la incidencia de eventos cardiovasculares, por lo que la eficacia de cada uno de los distintos agentes es difícil de valorar. Solo podríamos destacar que no hubo evidencias de morbilidad específica causada por los bloqueantes cálcicos, en este caso la felodipina, como habrían sugerido reportes previos²⁻³.

En cuanto a la terapia con AAS, cabe enfatizar los beneficios del mismo en pacientes con presión arterial sumamente controlada (como los de este estudio), lo cual no es extrapolable a una población de hipertensos con pobre control.

¿Qué conclusiones podemos extraer entonces del HOT? Sin dudas debemos procurar "normotensar" a nuestros pacientes (PAS menor de 140mmHg y PAD menor a 90mmHg), especialmente en la población diabética, en quienes el beneficio fue mayor cuanto menor fue la PAD. En población no diabética, las cifras aún menores a 135/85 podrían no agregar beneficio, encajando el tratamiento (en el caso de que se requieran más drogas), aumentan el riesgo de efectos adversos y, si bien no puede probarse con este estudio, el riesgo de una curva J podría estar aún presente.

En los pacientes con presión arterial adecuadamente controlada, el agregado de AAS a baja dosis (75mg) disminuye el número de eventos cardiovasculares mayores, especialmente IAM, sin disminuir la mortalidad, pero al costo de duplicar la incidencia de sangrados mayores no fatales.

Referencias

- Collins R, Peto R, MavaMahon S, et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease-part 2, short term reductions in blood pressure: overview of randomised drug trials in their epidemiological context. Lancet 1990; 335: 827-838.
- Kocher MS, et al Calcium channel blockers. Consensus amid controversy. Postgrad Med. 1997; 102(6): 127-128.
- Alderman MH. More news about calcium antagonists. Am J Hypertens. 1996; 9(7): 710-712.
- Kaplan N. Commentary. J-curve not burned off by HOT study. Lancet 1998; 351: 1748-1749.