

# Hipertensión arterial primaria: tratamiento farmacológico basado en la evidencia

## RESUMEN

La hipertensión arterial primaria es una de las principales causas de enfermedad cardiovascular, insuficiencia renal y muerte en Latinoamérica. La reducción de la presión arterial en pacientes hipertensos se asocia con reducción de 50-60% en el riesgo de padecer un evento vascular cerebral y reducción de 40-50% en el riesgo de muerte por un infarto agudo de miocardio. El objetivo de este artículo de actualización es describir las intervenciones farmacológicas en el tratamiento de la hipertensión arterial a la luz de la evidencia científica existente.

**Palabras clave:** hipertensión, tratamiento, administración oral, medicina basada en evidencia.

Carlos A Andrade-Castellanos

Médico internista adscrito al Servicio de Medicina Interna. Coordinador del Grupo Asociado Mexicano de la Red Cochrane Iberoamericana. Hospital Civil de Guadalajara Dr. Juan I Menchaca.

## Primary hypertension: evidence-based pharmacotherapy

### ABSTRACT

Hypertension is the leading cause of cardiovascular disease, affecting approximately 1 billion individuals worldwide. The positive relationship between blood pressure and the risk of cardiovascular disease is strong, independent, and consistent. By reducing blood pressure, many benefits can be seen in hypertensive patients; 50% to 60% lower risk of stroke death and an approximately 40% to 50% lower risk of death due to coronary artery disease. We review the evidence behind the pharmacological strategies available in the treatment of this disease.

**Key words:** hypertension, treatment, oral administration, evidence-based medicine.

Recibido: 27 de octubre 2014

Aceptado: 14 de enero 2015

**Correspondencia:** Dr. Carlos A Andrade Castellanos

Servicio de Medicina Interna  
Hospital Civil de Guadalajara Dr. Juan I Menchaca  
Salvador Quevedo y Zubieta 750  
44340 Guadalajara, Jalisco, México  
caandrade@hcg.gob.mx

**Este artículo debe citarse como**

Andrade-Castellanos CA. Hipertensión arterial primaria: tratamiento farmacológico basado en la evidencia. Med Int Méx 2015;31:191-195.

## ANTECEDENTES

La hipertensión arterial es un síndrome que se distingue por el aumento crónico y sostenido de la presión arterial. Más de 90 a 95% de los pacientes hipertensos tienen hipertensión arterial primaria o esencial, que es una enfermedad heterogénea y poligénica.

La hipertensión arterial, definida como una presión arterial sistólica >140 mmHg, presión arterial diastólica >90 mmHg, o ambas, es una de las principales causas de enfermedad cardiovascular, insuficiencia renal y muerte en México.<sup>1</sup> La relación entre la presión arterial y el riesgo cardiovascular es fuerte, consistente e independiente de otros factores. La reducción de la presión arterial en pacientes hipertensos se asocia con reducción de 50-60% en el riesgo de padecer un evento vascular cerebral y con reducción de 40-50% en el riesgo de muerte por un infarto agudo de miocardio.<sup>2</sup>

La meta principal del tratamiento de la hipertensión arterial es eliminar la morbilidad y mortalidad atribuibles a esta enfermedad. El tratamiento incluye las modificaciones en el estilo de vida, como son: restricción de sodio en la dieta (5-6 g por día), control del peso, realizar ejercicio aeróbico, moderación de la ingestión etílica y la incorporación de dietas apropiadas contra este padecimiento, como la dieta DASH (dieta rica en frutas y verduras y baja en grasa).<sup>3</sup>

El objetivo de este artículo de actualización es describir las intervenciones farmacológicas en el tratamiento de la hipertensión arterial a la luz de la evidencia científica existente.

### Tratamiento farmacológico de la hipertensión arterial basado en evidencia

El primer paso del tratamiento de la hipertensión arterial es establecer metas de presión arterial e

iniciar medicamentos antihipertensivos en relación con la edad y existencia de enfermedades concomitantes, como diabetes e insuficiencia renal crónica:<sup>4</sup>

- Meta de presión arterial en pacientes sin diabetes o insuficiencia renal crónica con edad  $\geq 60$  años: <150/90 mmHg.
- Meta de presión arterial en pacientes sin diabetes o insuficiencia renal crónica con edad <60 años: <140/90 mmHg.
- Meta de presión arterial en pacientes con diabetes o insuficiencia renal crónica: <140/90 mmHg.

### Medicamentos antihipertensivos en la población general (sin diabetes o insuficiencia renal crónica)

Algunos factores importantes a tomar en consideración al momento de elegir un antihipertensivo son: su eficacia como monoterapia, sus efectos adversos y su costo. Algunos expertos sugieren que lo más importante es la meta de presión arterial y no la elección de un antihipertensivo en especial.

Los diuréticos tiazídicos, los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECAS) y los bloqueadores de los canales de calcio pueden prescribirse como antihipertensivos de primera línea en pacientes sin diabetes o insuficiencia renal crónica.

Los diuréticos tiazídicos (por ejemplo, clortalidona 12.5-50 mg/día o hidroclorotiazida 12.5-50 mg/día) son los medicamentos más prescritos como primera línea en pacientes hipertensos por sus beneficios probados a través de años de investigación clínica.<sup>5</sup> Los diuréticos tiazídicos reducen de manera significativa la mortalidad (riesgo relativo de 0.89 [IC 95%, 0.83 a 0.96,  $p<0.01$ ];  $I^2=0\%$ , NNT 83), la incidencia de

evento vascular cerebral (riesgo relativo de 0.63 [IC 95%, 0.57 a 0.71,  $p<0.01$ ];  $I^2=28\%$ , NNT 51) y todos los eventos cardiovasculares adversos (riesgo relativo de 0.70 [IC 95%, 0.66 a 0.76,  $p<0.01$ ];  $I^2=9\%$ ) cuando se comparan con placebo.<sup>5</sup>

Los diuréticos tiazídicos tienen mayor efecto en la presión arterial sistólica en comparación con la diastólica. En general, estos fármacos reducen la presión arterial, en promedio, 9/4 mmHg en comparación con el placebo ( $p<0.01$ ).<sup>6</sup> Todos los diuréticos tiazídicos son similares en relación con su potencia antihipertensiva.<sup>6</sup>

Los diuréticos tiazídicos son los fármacos con mayor evidencia en relación con el efecto benéfico cardiovascular, seguidos muy de cerca por los IECAS. Además, son los antihipertensivos más baratos en el mercado.<sup>4</sup>

Los diuréticos tiazídicos pueden ocasionar dislipidemia e intolerancia a la glucosa. Otros efectos adversos conocidos de estos fármacos son: hiponatremia, hipocalcemia y gota.

Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECAS, por ejemplo, enalapril 5-20 mg/12-24 horas o lisinopril 10-40 mg/día) y los antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA-II, por ejemplo, losartan 50-100 mg/12-24 horas o valsartan 40-320 mg/día) pueden prescribirse también como antihipertensivos de primera línea en la población general (excepto en afroamericanos).<sup>4</sup>

Los IECAS reducen la mortalidad (riesgo relativo de 0.83 [IC 95%, 0.72 a 0.95,  $p<0.01$ ];  $I^2=0\%$ , NNT 44), la incidencia de evento vascular cerebral (riesgo relativo de 0.65 [IC 95%, 0.52 a 0.82,  $p<0.01$ ];  $I^2=0\%$ , NNT 48) y todos los eventos cardiovasculares adversos (riesgo relativo de 0.76 [IC 95%, 0.67 a 0.85,  $p<0.01$ ];  $I^2=0\%$ ) cuando se comparan con placebo.<sup>5</sup>

El beneficio en la mortalidad no se ha probado con los ARA-II (riesgo relativo de 0.99 [IC 95%, 0.94 a 1.04,  $p=0.68$ ]).<sup>7</sup>

Los IECAS y ARA II están contraindicados en pacientes con antecedentes de angioedema, estenosis arterial renal bilateral, insuficiencia renal oligúrica y embarazo. Se deben prescribir con precaución con potasio  $>5$  mg/dL, creatinina  $>2.5$  mg/dL y presión arterial sistólica  $<90$  mmHg.

Los diuréticos tiazídicos o los bloqueadores de los canales de calcio (por ejemplo, amlodipino 2.5-10 mg/día) son de primera elección en pacientes ancianos y afroamericanos.<sup>4</sup> Comparados con placebo, los bloqueadores de los canales de calcio reducen la incidencia de evento vascular cerebral (riesgo relativo de 0.58 [IC 95%, 0.41 a 0.84,  $p<0.01$ ]) y todos los eventos cardiovasculares adversos (riesgo relativo de 0.71 [IC 95%, 0.57 a 0.87,  $p<0.01$ ]) sin mostrar reducción en la mortalidad (riesgo relativo de 0.86 [IC 95%, 0.68 a 1.09,  $p=0.21$ ]).<sup>5</sup>

La evidencia está a favor de la administración de bloqueadores de los canales de calcio dihidropiridínicos sobre los beta-bloqueadores en relación con mortalidad cardiovascular (riesgo relativo de 0.77 [IC 95%, 0.66 a 0.90,  $p<0.01$ ];  $I^2=0\%$ ).<sup>8</sup> Lo anterior es una de las razones por la que los beta-bloqueadores no se recomiendan como antihipertensivos de primera línea.

Una vez iniciados los antihipertensivos, éstos deben titularse en un periodo de cuatro a ocho semanas. Existe poca evidencia en relación con la tasa óptima de titulación.

### Antihipertensivos combinados a dosis fijas en la población general

La administración de dos antihipertensivos combinados a dosis fijas se asocia con mejoría significativa en el apego al tratamiento ( $p=0.02$ ).<sup>9</sup>

Los antihipertensivos combinados a dosis fijas se asocian con disminución no significativa en el número de efectos adversos cuando se comparan con monoterapia (razón de momios de 0.80 [IC 95%, 0.58 a 1.11,  $p=0.19$ ];  $I^2=0\%$ ).<sup>9</sup>

Una de las ventajas de iniciar antihipertensivos combinados a dosis fijas es obtener una pronta respuesta en las cifras de presión arterial con el consecuente aumento en la probabilidad de llegar a la meta de presión arterial en pacientes con elevaciones tensionales significativas. Además, es más probable el apego al tratamiento con esta estrategia.<sup>3</sup>

Con base en la opinión de expertos, puede optarse por el inicio de antihipertensivos combinados a dosis fijas en pacientes con presión arterial sistólica  $>160$  mmHg, presión arterial diastólica  $>100$  mmHg, o ambas, o si la presión arterial sistólica es  $>20$  mmHg por encima de la meta de presión arterial.<sup>4</sup>

Los antihipertensivos combinados a dosis fijas con un IECA + amlodipino (por ejemplo, benazepril/amlodipino 5/10 mg/día) ofrecen mayor protección cardiovascular que los antihipertensivos combinados a dosis fijas con beta-bloqueadores + tiazidas y los antihipertensivos combinados a dosis fijas con IECAS + tiazidas.<sup>10,11</sup>

La única combinación que debe evitarse es la de dos bloqueadores del sistema renina angiotensina aldosterona (IECAS + ARA-II).<sup>3</sup>

#### **Medicamentos antihipertensivos en pacientes con diabetes o insuficiencia renal crónica**

Los IECAS y ARA-II son los medicamentos de primera línea en pacientes con diabetes o insuficiencia renal crónica.<sup>4</sup> El tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina es la única opción realmente efectiva

en evitar el aumento en la creatinina sérica en pacientes con diabetes mellitus (razón de momios de 0.58 [IC 95%, 0.32 a 0.90]).<sup>12</sup>

Un IECA + un bloqueador de los canales de calcio (por ejemplo, benazepril/amlodipino 5/10 mg/día) parece ser la mejor combinación para reducir la mortalidad en pacientes con diabetes mellitus.<sup>12</sup>

#### **Medicamentos antihipertensivos en pacientes con enfermedad arterial coronaria, insuficiencia cardíaca congestiva, o ambas**

Se debe prescribir un IECA o un ARA-II + un beta-bloqueador (por ejemplo, atenolol 25-100 mg/día) en pacientes con angina de pecho estable o con un síndrome isquémico coronario agudo reciente.<sup>3</sup> Asimismo, la combinación de un IECA + beta-bloqueador es de primera elección en pacientes hipertensos con insuficiencia cardíaca congestiva.

Pueden prescribirse antagonistas de la aldosterona como tratamiento adicional en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva en estadio C.<sup>3</sup>

Los beta-bloqueadores están contraindicados en pacientes con hiperreactividad bronquial (asma) y cuando hay bloqueos auriculoventriculares avanzados (segundo y tercer grado).

Los beta-bloqueadores no se recomiendan como monoterapia en hipertensión debido al efecto modesto observado en la incidencia de evento vascular cerebral y a que no reducen la mortalidad.<sup>13</sup>

#### **Aspirina en la prevención de eventos cardiovasculares**

La administración de aspirina a dosis bajas ( $\leq 100$  mg/día) como método de prevención primaria en pacientes con hipertensión arterial primaria

no se recomienda debido a su equilibrio riesgo-beneficio; el beneficio y el daño son equivalentes al observarse disminución en la incidencia del infarto agudo de miocardio a costa del aumento en el riesgo de sangrado mayor.<sup>3,14</sup>

El beneficio de la aspirina a dosis bajas en la prevención secundaria en pacientes con hipertensión arterial primaria es considerablemente mayor al daño (4.1% de reducción absoluta en los eventos vasculares cuando se compara con placebo o no tratamiento, NNT 25), por lo que su administración se recomienda ampliamente.<sup>14</sup>

## CONCLUSIONES

La medicina basada en evidencias se define como el uso consciente, explícito y prudente de la mejor evidencia disponible para la toma de decisiones acerca de la atención médica de los pacientes.<sup>15</sup> La atención sanitaria basada en la evidencia debe centrarse en el paciente y apoyarse en la investigación de eficacia comparativa y de efectividad.

El médico que atiende pacientes con hipertensión arterial debe conocer la eficacia probada de las intervenciones farmacológicas que prescribe a sus pacientes. Con este conocimiento de su lado, se espera que tome decisiones acertadas, dejando a un lado la incertidumbre que distingue a la práctica médica cotidiana que ha sido llamada una ciencia de probabilidades y un arte de manejar esa incertidumbre.

## REFERENCIAS

1. Campos-Nonato I, Hernández-Barrera L, Rojas-Martínez R, Pedroza-Tobías A y col. Hipertensión arterial: prevalencia, diagnóstico oportuno, control y tendencias en adultos mexicanos. *Salud Pública Méx* 2013;55:144-150.
2. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002;360:1903-1913.
3. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2013;34:2159-2219.
4. James PA, Oparil S, Carter BL, Cushman WC, et al. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA* 2014;311:507-520.
5. Wright JM, Musini VM. First-line drugs for hypertension. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;3:CD001841.
6. Musini VM, Nazer M, Bassett K, Wright JM. Blood pressure-lowering efficacy of monotherapy with thiazide diuretics for primary hypertension. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;5:CD003824.
7. van Vark LC, Bertrand M, Akkerhuis KM, Bruggs JJ, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors reduce mortality in hypertension: a meta-analysis of randomized clinical trials of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors involving 158,998 patients. *Eur Heart J* 2012;33:2088-2097.
8. Chen N, Zhou M, Yang M, Guo J, et al. Calcium channel blockers *versus* other classes of drugs for hypertension. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;8:CD003654.
9. Gupta AK, Arshad S, Poulter NR. Compliance, safety, and effectiveness of fixed-dose combinations of antihypertensive agents: a meta-analysis. *Hypertension* 2010;55:399-407.
10. Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR, Wedel H, et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required *versus* atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366:895-906.
11. Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, Dahlöf B, et al. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N Engl J Med* 2008;359:2417-2428.
12. Wu HY, Huang JW, Lin HJ, Liao WC, et al. Comparative effectiveness of renin-angiotensin system blockers and other antihypertensive drugs in patients with diabetes: systematic review and bayesian network meta-analysis. *BMJ* 2013;347:6008.
13. Wiysonge CS, Bradley HA, Volmink J, Mayosi BM, et al. Beta-blockers for hypertension. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;11:CD002003.
14. Lip GY, Felmeden DC, Dwivedi G. Antiplatelet agents and anticoagulants for hypertension. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;12:CD003186.
15. Sackett DL, Haynes RB, Guyatt GH. *Clinical Epidemiology. A basic science for clinical medicine*. 2<sup>nd</sup> ed. Boston: Little, Brown and Company, 1991.