

# Tratamiento inicial de la hipertensión arterial esencial. Enfoque clásico versus tratamientos alternativos

J. M. Alcázar

Servicio de Nefrología. Hospital 12 de Octubre. Madrid.

En el momento actual existen evidencias claras e irrefutables de que el tratamiento de la hipertensión arterial leve-moderada (PAD > 95-105 mmHg) ha disminuido la morbilidad y mortalidad cardiovascular<sup>1-7</sup>, fundamentalmente la enfermedad vascular cerebral, aunque no la arteriopatía coronaria. Solamente algunos trabajos<sup>4, 7</sup> encuentran una disminución de la mortalidad coronaria, pero no de su morbilidad, e incluso en otros como MREII<sup>5</sup> se incrementa la morbilidad.

La respuesta ante esta contradicción es compleja y oscura. Es posible que el decremento de la presión arterial obtenido sea insuficiente para conseguir el grado de protección vascular necesario, o que existiesen lesiones insaturadas antes de iniciar el tratamiento. También podrían estar presentes diferentes factores de riesgo cardiovascular en el paciente o que incluso la medicación hipotensora pudiera acentuarlos o producir alteraciones metabólicas que favorezcan la aterogénesis.

La inmensa mayoría de estas series utilizaron diuréticos tiazídicos y betabloqueantes del tipo del propranolol, ya que fueron los primeros disponibles y en 1978 el Comité de Expertos de la OMS<sup>8</sup> elaboró un protocolo escalonado en el que se incluían en el primer paso estos dos fármacos.

A partir de 1977 aparecen nuevos hipotensores (calcioantagonistas y los inhibidores de la enzima de conversión) que demostraron su efecto hipotensor, equiparables a los grupos anteriormente comentados, así como una magnífica tolerancia, por lo que empieza a cuestionarse el lugar que ocupan dentro del protocolo escalonado de la OMS.

## Calcioantagonistas

Son un grupo de sustancias de estructura química diferente, pero que tienen en común bloquear los ca-

nales lentos de las células, a través de los cuales penetra el calcio hacia el citoplasma celular, reduciendo la concentración intracelular de calcio libre ionizado, con lo que se reduce el tono de la célula muscular lisa y la caída de las resistencias periféricas<sup>9, 10</sup>.

A largo plazo el efecto hipotensor se mantiene y el incremento de la actividad simpática que agudamente se desencadena por la vasodilatación es contrarrestado por la acción cronotrópica negativa<sup>11</sup>, además de disminuir la liberación de catecolaminas de la médula adrenal y la renina del aparato yuxtaglomerular<sup>9, 10</sup>.

El flujo sistémico y renal son preservados, e incluso algunos incrementan el flujo renal por vasodilatación de la arteriola aferente y gracias al efecto natriurético de alguno de ellos el volumen plasmático se mantiene normal<sup>12</sup> (tabla I).

## Inhibidores de la enzima de conversión

La inhibición de la enzima de conversión, además de bloquear la formación de angiotensina II, va a producir una serie de modificaciones en otros sistemas hormonales, fundamentalmente un incremento de las bradikininas por disminución de su degradación y posible aumento de prostaglandinas secundario al de bradikininas<sup>13-15</sup>.

Tabla I. Efectos hemodinámicos de los nuevos hipotensores

	Frecuencia cardíaca	Gasto cardíaco	Resistencias periféricas	Flujo renal	Masa ventricular
Verapamil ....	↓	NC	↓	NC	↓
Diltiazem ....	NC o ↓	NC	NC	NC	↓
Nifedipina ....	NC	NC o ↑	↓	NC o	—
Nitrendipine ..	NC	NC	↓	NC	—
Felodipina ....	NC	NC	↓	↑	—
Isradipine .....	NC	NC	↓	↑	↓
Captopril .....	NC	NC o ↑	↓	↑	↓
Enalapril .....	NC	NC o ↑	↓	↑	↓
Liszapril .....	NC	NC o ↑	↓	↑	↓

NC = Sin cambios.

Correspondencia: Dr. José María Alcázar de la Ossa.  
Servicio de Nefrología.  
Hospital 12 de Octubre.  
Ctra. de Andalucía, km. 5,400.  
28041 Madrid.

La alteración hemodinámica más importantes será una disminución de las resistencias periféricas, sin modificaciones en la frecuencia cardíaca, ni del gasto cardíaco.

A nivel renal hay un aumento del flujo plasmático renal, sin cambios en el volumen plasmático circulante.

A largo plazo el efecto hipotensor se acompaña, según los estudios ecocardiográficos e isotópicos, de una disminución de la masa ventricular izquierda<sup>16, 17</sup>.

En resumen, tanto los calcioantagonistas como los inhibidores de la enzima de conversión van a producir una disminución de las resistencias periféricas que es el mecanismo fundamental y responsable de la elevación de la presión arterial en la hipertensión esencial<sup>18</sup>. A diferencia de los fármacos vasodilatadores habituales, su administración no va seguida de aumento de actividad simpática, ni retención de sodio que obligue a la administración de diuréticos o betabloqueantes. Se pueden utilizar de forma aislada en el tratamiento de la hipertensión arterial y en la pauta actualizada del Joint National Committee de 1988<sup>19</sup> figuran dentro de los fármacos del primer escalón, al lado de diuréticos tiazídicos y betabloqueantes.

*¿Qué lugar ocupan estos fármacos en el tratamiento inicial de la hipertensión arterial leve-moderada?*

El fármaco hipotensor ideal sería aquel que tuviese la máxima acción hipotensora con los mínimos efectos secundarios. Si tenemos en cuenta que el tratamiento de la HTA trata de modificar la evolución o historia natural de la enfermedad a largo plazo, los hipotensores deberían prevenir o revertir las complicaciones cardiovasculares con una magnífica tolerancia por parte del paciente, ya que el tratamiento será para toda la vida.

Vamos a revisar algunos de los puntos más importantes del comentario anterior.

#### a) Efecto hipotensor

Tanto los calcioantagonistas<sup>20, 21</sup> como los inhibidores<sup>22, 23</sup> en monoterapia controlan entre un 50-60 % de la población hipertensa. Estos resultados son similares a los obtenidos por diuréticos y betabloqueantes.

El grado de respuesta es similar en ambos sexos y su efectividad es independiente de la edad, fundamentalmente con los inhibidores donde resultados preliminares recogían menor efecto hipotensor. En el estudio multicéntrico italiano<sup>24</sup> se demostró la efectividad del captopril a dosis bajas.

Algunos calcioantagonistas de la tercera generación, como felodipina e isradipine<sup>25</sup> y nuevos inhibidores, enalapril<sup>23</sup> y cilazapril<sup>26</sup> tendrían la ventaja de su administración en monodosis.

#### b) Modificaciones sobre la función renal

Hay clara evidencia en la literatura<sup>17, 22</sup> de que la administración de inhibidores mejora el flujo plasmático renal sin modificaciones significativas del filtrado. Incluso en pacientes con insuficiencia renal leve o en la nefropatía por hiperfiltración, los inhibidores pueden disminuir la progresión de la insuficiencia renal<sup>27, 28</sup>.

También algunos calcioantagonistas (tabla I) mejoran el flujo renal y aumentan la natriuresis<sup>12, 29-31</sup>.

Estas alteraciones hemodinámicas renales son importantes, al no precisar la administración de fármacos diuréticos que conllevan los vasodilatadores clásicos. El efecto podría ser muy beneficioso a largo plazo, máxime si se confirma a largo plazo el efecto protector sobre la función renal de los ACE.

#### c) Regresión de la hipertrofia ventricular izquierda

Los estudios no invasivos han demostrado a nivel experimental y clínico una disminución de la masa ventricular con los inhibidores<sup>16, 17</sup>. Este efecto había sido confirmado previamente con agentes simpaticolíticos y con algunos betabloqueantes selectivos y no ha sido descrito su efecto con diuréticos.

También verapamil<sup>32</sup> y más significativamente isradipine<sup>33</sup> previenen o disminuyen la hipertrofia ventricular<sup>21, 33</sup>.

#### d) Efecto aterogénico

A nivel experimental, los únicos datos concluyentes han sido publicados con isradipine<sup>25</sup> que disminuye la formación de placas de ateroma<sup>34, 35</sup>.

No se ha demostrado que los inhibidores o calcioantagonistas modifiquen negativamente el perfil lipídico e incluso la administración de captopril puede descender los niveles de colesterol total o incrementar la fracción HDL, que retornan a sus cifras basales después de suspender el inhibidor<sup>36</sup>, pero no hay evidencia directa de propiedades antiaterogénicas.

#### e) Alteraciones metabólicas o hidroelectrolíticas

No se han descrito con estos dos grupos farmacológicos ningún tipo de alteración en el metabolismo hidrocarbonado, lipídico ni electrolítico; únicamente en sujetos con insuficiencia renal se produce un aumento del potasio sérico. La experiencia con ellos es relativamente corta y será necesario su seguimiento durante más años para estar seguros de la falta de efectos negativos.

Comparativamente con diuréticos y betabloqueantes, esta ausencia de alteraciones metabólicas podría ser una de sus mayores ventajas, aunque los resultados existentes en la literatura con diuréticos son muy dispares, fundamentalmente en el incremento de la glucemia, aumento de colesterol con descenso de la

fracción HDL. En algunas series de pacientes seguidos durante más de cinco años y con dosis bajas de tiacidas estas alteraciones no se han objetivado<sup>37</sup> y nosotros mismos encontramos alteraciones idénticas en el grupo seguido con tiacidas-amiloride que en aquellos con tratamiento no farmacológico<sup>38</sup>.

Posiblemente la mayor ventaja de estos fármacos y también los betabloqueantes frente a diuréticos sea el mantenimiento de niveles de potasio sérico en límites normales lo que puede disminuir la actividad ectópica ventricular.

#### f) Efectos secundarios, adaptación al tratamiento y calidad de vida

La inmensa mayoría de los pacientes hipertensos en las fases iniciales de la misma se encuentran totalmente asintomáticos y los fármacos hipotensores no van a quitar ningún síntoma de la enfermedad, sino que tratan de cambiar a largo plazo la evolución natural de la enfermedad. Desgraciadamente y hasta el momento actual no existe en la farmacopea un solo hipotensor totalmente desprovisto de efectos adversos. Es de suma importancia que el paciente se encuentre confortable, adaptado a su tratamiento, ya que de esta adherencia va a depender la continuidad con él y, por tanto, su éxito terapéutico, con la disminución de la morbilidad y mortalidad que la hipertensión lleva consigo.

Con los tratamientos diuréticos más clásicos, betabloqueantes y simpaticolíticos, la incidencia de efectos secundarios oscila entre 15-20 %, siendo más acusado con metildopa y clonidina y menos con las tiacidas a dosis pequeñas como se manejan en el momento actual. El porcentaje de efectos negativos también ha disminuido con los nuevos betabloqueantes.

Si revisamos los efectos secundarios de los calcioantagonistas, fundamentalmente con nifedipina que ha sido más utilizada, aparecen palpitaciones y enrojecimiento facial en los primeros momentos que desaparecen en días posteriores. Algunos pacientes presentan edemas maleolares por vasodilatación sin más trascendencia, pero que preocupan al paciente<sup>11, 39</sup>.

Con los inhibidores se ha descrito una incidencia inferior<sup>22</sup>, un 4,6 % en los primeros momentos y 7 % a largo plazo<sup>40</sup>. Fundamentalmente y a las dosis bajas que se manejan en el momento presente destacan las lesiones dérmicas de rash, tos y alteraciones del gusto. Las hipotensiones descritas inicialmente, así como leucopenia son excepcionalmente raras.

Además de una incidencia baja de efectos adversos y dentro de la dificultad para valorar la adaptación y calidad de vida de estos pacientes, destaca con este grupo de fármacos un aumento del tono vital probablemente en relación con la disminución de

angiotensina II a nivel central y la modificación del metabolismo de las endorfinas<sup>41, 42</sup>.

En general mejora la adaptación a su trabajo y un mayor número de satisfacciones en su vida.

A la vista de estos datos deberíamos reconsiderar si estos nuevos fármacos ocupan un papel principal como de primera elección y si se deben relegar los fármacos tradicionales a un segundo lugar.

Los diuréticos y betabloqueantes durante muchos años han demostrado su eficacia y seguridad y no han perdido, por tanto, un lugar preferente a la hora de elegir un fármaco. Disponemos, por tanto, de cuatro grupos de fármacos en el primer escalón para poder elegir uno para iniciar el tratamiento, que se hará en relación con las características de cada paciente<sup>43</sup>.

Este planteamiento nos permite individualizar el tratamiento buscando en cada caso no solamente el efecto máximo hipotensor, sino también el mayor grado de protección cardiovascular, la personalidad del paciente e incluso su actividad profesional y social.

#### Bibliografía

1. Veterans Administration Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents: Effects of treatment on morbidity in hypertension. II. Results in patients with diastolic pressures averaging 90 through 114 mmHg. *JAMA* 213:1143-1152, 1970.
2. Management Committee of the Australian National Blood Pressure study: The Australian Therapeutic trial in mild hypertension. *Lancet* I:1261-1267, 1980.
3. Helgeland A: Treatment of mild hypertension: a five-year controlled drug trial. The Oslo Study. *Am J Med* 69:725-732, 1980.
4. Hypertension Detection and Follow-up Program Cooperative Group: Five-Year Findings of the Hypertension Detection and Follow-Up program. *N Engl J Med* 307:976-980, 1982.
5. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group: Multiple Risk Factor Intervention Trial. Risk factor changes and mortality results. *JAMA* 248:1465-1467, 1982.
6. Medical Research Council Working Party: MRC Trial of treatment of mild hypertension. Principal results. *Br Med J* 291:97-99, 1985.
7. Amerý A, Birkenhager W y Brixho P: Mortality and morbidity results from the European Working Party on high blood pressure in the Elderly trial. *Lancet* I:1349-1354, 1985.
8. World Health Organization Expert Committee Arterial Hypertension: Techn. Rep. Series 628, 1978. Ginebra, WHO.
9. Olivari MT, Bartorelli C, Polese A, Fiorentini C, Moruzzi P y Guazzi M: Treatment of hypertension with nifedipine a calcium-antagonistic agent. *Circulation* 59:1056-1062, 1979.
10. Guazzi M, Polese A, Fiorentini C, Bartorelli C y Moruzzi P: Treatment of hypertension with calcium antagonists. *Hypertension* 5, 4:85-90, 1983.
11. Messerli F, Oren S y Grossman E: Effects of calcium channel blockers on systemic hemodynamic in Hypertension. *Am J Med* 84 (suppl 3B):8-12, 1988.
12. Baner JH, Sunderrajan S y Reams G: Effects of calcium entry blockers in renin-angiotensin-aldosterone system, renal function and hemodynamics, salt and water excretion. *Am J Cardiol* 56:62 H-68 H, 1985.
13. Ondetti MA, Rubin B y Cushman DW: Design of specific inhibitor of angiotensin-converting enzyme: new class of orally

- active antihypertensive agents. *Science* 196:441-444, 1977.
14. Heel RC, Brogden RN, Speight TM y Avery GS: Captopril: a preliminary review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy. *Drugs* 20:409-452, 1980.
  15. Swartz SL, Williams GH, Hollenberg NK, Levine L, Dluhy RG y Moore TJ: Captopril-induced changes in prostaglandins production: relation-ship to vascular responses in normal man. *J Clin Invest* 65:1257-1264, 1980.
  16. Fouad FM, Tarazi RC y Bravo EL: Cardiac and haemodynamic effects of enalapril. *J Hypertension* 1(suppl):133-142, 1983.
  17. Dunm FG, Oigman W, Ventura HO, Messerli FH, Kobrin I y Frohlich ED: Enalapril improves systemic and renal hemodynamics and allows regression of left ventricular mass in essential hypertension. *Am J Cardiol* 53:105-108, 1984.
  18. Lund-Johansen P: The hemodynamics of essential hypertension. In *Handbook of Hypertension* (vol. 1): Clinical Aspects of Essential Hypertension (Ed. JIS Robertson). Amsterdam. Elsevier 151-173, 1983.
  19. 1988 Joint National Committee: The 1988 Report of the Joint National Committee on detection. Evaluation and treatment of high blood pressure. *Arch Intern Med* 148:1023-1038, 1988.
  20. Muller FB, Bolli P, Erne P, Kiowski W y Buhler FR: Use of calcium antagonists as monotherapy in the management of hypertension. *Am J Med* 77:11-14, 1984.
  21. Frohlich ED: Calcium channel blockers a new dimension in antihypertensive therapy. *Am J Med* 77 (suppl 2B):1-45, 1984.
  22. Williams G: Converting-enzyme inhibitors in the treatment of hypertension. *N Engl J Med* 319:1517-1525, 1988.
  23. Gavras H: A multicenter trial of enalapril in the treatment of essential hypertension. *Clin Ther* 9:24-38, 1986.
  24. Ambrosio G y Botta G: Captopril in Elderly Hypertensive patients. *Am J Med* 84 (suppl 3A):152-154, 1988.
  25. Hof RP: Analysis of peripheral vascular actions of the new calcium antagonist isradipine. *Am J Med* 84(3B):18-25, 1988.
  26. Shionori H, Gotoh E, Takaya K, Yabana M y Yaneko Y: Antihypertensive effects and pharmacokinetics of single and consecutive doses of Cilazapril in hypertensive patients with normal and impaired renal function. *J Cardiovasc Pharmacol* 11:242-249, 1988.
  27. Ruilope L, Miranda B, Oliet A, Rodicio JL, Romero JC y Raji L: Control of hipertensión with the converting enzyme inhibitor captopril reduces glomerular proteinuria. (Abstracts. 12 th Scientific Meeting of the International Society of Hypertension. Tokio, 1988.
  28. Romero JC, Ruilope L, Bentley MD, Fiksen-Olsen MJ, Lahera V y Vidal MJ: Comparison of the effects of calcium antagonist and converting enzyme inhibitors on renal function under normal and hypertensive conditions. *Am J Cardiol* 62: 59 G-68 G, 1988.
  29. Chaignon M, Bellet M, Lucsbo M, Rapoud C y Gendou J: Acute and chronic effects of a new calcium inhibitor, nicardipine on renal hemodynamics in hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 8:892-897, 1986.
  30. Romero JC, Raji L, Granger JP, Ruilope L y Rodicio LM: Multiple effects of calcium entry blockers on renal function in hypertensive. *Hypertension* 10:140-151, 1987.
  31. Ruilope L, Miranda B, Oliet A, Alcázar J, Bigorra J y Rodicio JL: Persistence of the natriuretic effects of calcium entry blockers. *J Cardiovasc Pharmacol* 12 (suppl 4):136-139, 1988.
  32. Kobayashi I, Kiminari J y Tarazi RC: Effect of nitrendipine on coronary flow and ventricular hypertrophy in hypertension. *Hypertension* 5 (suppl 11):45-51, 1983.
  33. Nicholson JP, Resnick LM y Laragh JH: The antihypertensive effect of verapamil at extremes of dietary sodium intakes. *Ann Intern Med* 107:323-334, 1987.
  34. Willis AL, Nagel B y Churchill V: Antiatherosclerotic effects of nicardipine and nifedipine in cholesterol fed rabbits. *Arteriosclerosis* 5:250-255, 1988.
  35. Ginberg R, David K y Bristow MR: Calcium antagonists suppress atherogenesis in aorta but not in intramural coronary arteries of cholesterol fed rabbits. *Lab Invest* 49:154-158, 1983.
  36. Costa F, Borghi C, Mussi A y Ambrosioni E: Hypolipemic effects of long term antihypertensive treatment with captopril. *Am J Med* 84 (suppl 3A):159-161, 1988.
  37. Ames RP: The effects of antihypertensive drugs on serum lipids and lipoproteins I. Diuretics. *Drugs* 32:260-278, 1986.
  38. Alcázar JM: *Empleo de diuréticos en hipertensión arterial*. Comunicación personal en Symposium Internacional Hipertensión Arterial. Madrid, junio 1988.
  39. Mooser M: Calcium entry blockers for systemic hypertension. *Am J Cardiol* 59:115A-121A, 1987.
  40. Rotmensch H, Vlasses P y Ferguson R: Angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Medical Clinics of North America* 72:399-425, 1988.
  41. Zubenko GS y Nixon RA: Mood-elevating effect of captopril in depressed patients. *Am J Psychiatry* 141:1012-1013, 1984.
  42. Croog SH, Levine S y Teste MA: The effects of antihypertension therapy on the quality of life. *N Engl J Med* 314:1657-1664, 1984.
  43. Zanchetti A: Step-wise treatment witch step first. En *Mild Hypertension From Drugs Trials to Practice*. Eds. T. Strasser y D. Ganten. New York. Raven Press, 1987, 243-249.

## PROXIMO NUMERO

END-STAGE RENAL FAILURE IN DIABETIC NEPHROPATHY.

C.A.P.D. v.s. OTHER APPROACHES

— R. KHANNA

— E. FRIEDMAN