

# Guía clínica para el manejo farmacológico de la presión arterial en pacientes con enfermedad vascular cerebral después de la fase aguda<sup>♦</sup>

Luis Murillo-Bonilla,\* Lucía Lepe-Cameros,<sup>†</sup> Carlos Espinoza-Casillas,<sup>‡</sup> Adolfo Leyva-Rendón,<sup>§</sup> Minerva López,<sup>||</sup> Carolina León-Jiménez,<sup>¶</sup> Guillermo Enríquez-Coronel,<sup>\*\*</sup> Antonio Arauz,<sup>§</sup> Carlos Cantú,<sup>††</sup> Jaime Lizola-Hernández,\* Christian Méndez-González,\* José Luis Ruíz-Sandoval,<sup>‡‡</sup> José G Merino,<sup>§§</sup> José Romano,<sup>|||</sup> Fernando Barinagarrementeria,<sup>¶¶</sup> Jorge Villarreal-Careaga<sup>\*\*\*</sup>

\*Facultad de Medicina Universidad Autónoma de Guadalajara. <sup>†</sup>Instituto Panvascular de Occidente.

<sup>‡</sup>Centro Médico ISSEMYN Estado de México. <sup>§</sup>Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez.

<sup>||</sup>Hospital General del México. <sup>¶</sup>Hospital Regional ISSSTE "Dr. Valentín Gómez Farías" Guadalajara.

<sup>\*\*</sup>IMSS Puebla. <sup>††</sup>Instituto Nacional de Ciencias Medicas y Nutrición Salvador Zubirán.

<sup>‡‡</sup>Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde Guadalajara.

<sup>§§</sup>Suburban Hospital Stroke Program, Suburban Hospital, Bethesda, EUA.

<sup>|||</sup>University of Miami School of Medicine and the Department of Neurology.

<sup>¶¶</sup>Universidad del Valle de México, Querétaro. <sup>\*\*\*</sup>Hospital General de Culiacán

## INTRODUCCIÓN

La hipertensión arterial (HTA) con una prevalencia mundial de mil millones de personas es, sin lugar a duda, el factor de riesgo vascular de mayor importancia. El riesgo acumulado de desarrollar HTA se eleva a partir de los 55 años de edad, llegando a cifras de 90% conforme envejece la población. En México, según datos de la *Encuesta Nacional en Salud 2000* (ENSA) y la *Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2006* (ENSANUT), la prevalencia de HTA en población mexicana adulta es de 30.7% (15 millones de personas).<sup>1,2</sup> En el Registro Nacional Mexicano de Enfermedad Vascular Cerebral (RENAMEVASC, n = 2,000), y el Primer Registro Mexicano de Isquemia Cerebral (PREMIER, n = 1,376), se documentó una frecuencia de HTA de 59% y 65%, respectivamente (datos no publicados), frecuencias que

prácticamente duplican la prevalencia poblacional de HTA en México.

Con lo anterior queda claro que el tratamiento integral de los factores de riesgo, en especial la HTA, mediante modificación del estilo de vida (dieta y ejercicio) y tratamiento farmacológico, es de primordial importancia para reducir la morbi-mortalidad vascular, y mejorar la calidad de vida de los pacientes que han presentado un evento cardio o cerebrovascular.<sup>3,4</sup> La Asociación Mexicana de Enfermedad Vascular Cerebral (AMEVASC) decidió realizar la presente guía de práctica clínica (GPC) con el propósito de desarrollar recomendaciones basadas en niveles de evidencia y grados de recomendación ajustadas a población mexicana, que permitan a los médicos seleccionar el mejor tratamiento farmacológico disponible para disminuir las cifras de presión arterial en pacientes con antecedente de enfer-

♦ Guía realizada con apoyo parcial del Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT).

medad vascular cerebral (EVC), para reducir el riesgo de eventos cardiovasculares y recurrencia de EVC.

## CLASIFICACIÓN DE LA PRESIÓN ARTERIAL

La clasificación para la presión arterial en adultos  $\geq 18$  años de edad está dada por el VII reporte del comité nacional conjunto en prevención, detección, evaluación, y tratamiento de la hipertensión arterial (VII-RC) (Apéndice A). La definición se basa en el promedio de 2 o más determinaciones adecuadamente medidas con el paciente sentado, en 2 o más visitas médicas. La VII-RC clasifica la presión arterial en los siguientes estratos: presión arterial normal ( $< 120 / < 80$  mmHg), pre-hipertensión (120-139/80-89 mmHg), hipertensión estadio 1 (140-159/90-99 mmHg), y estadio 2 ( $\geq 160 / \geq 100$  mmHg).<sup>3</sup>

## NIVELES DE EVIDENCIA Y GRADOS DE RECOMENDACIÓN

### Aspectos generales

#### *Importancia de la presión arterial*

El 62% de las EVC y el 49% de las cardiopatías isquémicas (CI) son atribuidas a presión arterial sistólica  $>$  de 115 mmHg, con ligera variabilidad entre géneros, colocando a la HTA como el principal factor de riesgo vascular, y el principal factor asociado a mortalidad a nivel mundial.<sup>5</sup> Se estima que 26% de los sujetos mayores de 65 años con presión arterial normal y 50% con pre-hipertensión, desarrollarán HTA en los siguientes cuatro años.<sup>6</sup>

Los resultados de un metaanálisis de 61 estudios con un millón de pacientes mostraron que la mortalidad asociada a EVC y CI se duplica por cada 20 mmHg de incremento en la presión sistólica y 10 mmHg en la presión diastólica por arriba de las cifras de presión arterial de 115/75 mmHg en sujetos entre los 40 a 89 años.<sup>7</sup>

A pesar de su elevada prevalencia y la alta morbi-mortalidad que confiere la HTA, 30% de los adultos hipertensos no saben que lo son, más de 40% de ellos no reciben trata-

miento médico, y dos terceras partes de los que reciben tratamiento médico no logran el objetivo de reducción de presión arterial.<sup>8</sup> El objetivo general del tratamiento farmacológico debe ser mantener la presión arterial  $< 140 / 90$  mmHg, y para sujetos diabéticos  $< 130 / 80$  mmHg, según la VII-RC.<sup>3</sup> En pacientes con antecedente de EVC estas metas no están totalmente definidas, pero se recomienda reducir la presión arterial al menos 10 mmHg la sistólica 5 mmHg la diastólica.

## RECOMENDACIONES

- C** Debido a que la hipertensión arterial es el principal factor de riesgo vascular, se recomienda el manejo integral (dieta, ejercicio, fármacos) del paciente con el objetivo de alcanzar las cifras de presión arterial recomendadas.
- C** Se recomienda lograr la meta de presión arterial en pacientes con EVC, pero si no se logra, la reducción de la presión sistólica (10 mmHg) y diastólica (5 mmHg) en estos pacientes logrará una reducción de cardiopatía isquémica y recurrencia de EVC, por lo cual, estos pacientes deben continuar recibiendo tratamiento médico.

#### *Reducción de riesgo de eventos cardiovasculares*

El objetivo principal en el manejo farmacológico de la presión arterial es la reducción del riesgo de sufrir un evento cardiovascular (CI, EVC, enfermedad arterial periférica, mortalidad vascular), en especial los pacientes que ya han sufrido uno de estos eventos, debido a que son población de alto riesgo. Un metaanálisis de 147 estudios de cohorte ( $n = 464,000$ ) con pacientes en prevención primaria y prevención secundaria (CI  $n = 22,000$  y EVC  $n = 12,000$ ), demostró que disminuir la presión sistólica (10 mmHg) y diastólica (5 mmHg) reduce el riesgo de CI 22% (IC95% 17%-27%) y EVC 41% (IC95% 33%-48%), logrando mantener el beneficio después de un año de seguimiento (reducción de CI 20% y EVC 32%). En el subgrupo de pacientes con EVC también se demostró reducción de riesgo de CI 21% (IC95% 0% - 38%), y EVC en 34% (IC95% 21-44%) (Figura 1).<sup>9</sup> El control de la presión arterial debe ser encaminado a lograr los objetivos planteados por la VII-RC, pero en

2 +

2 + +

2 + +

2 + +

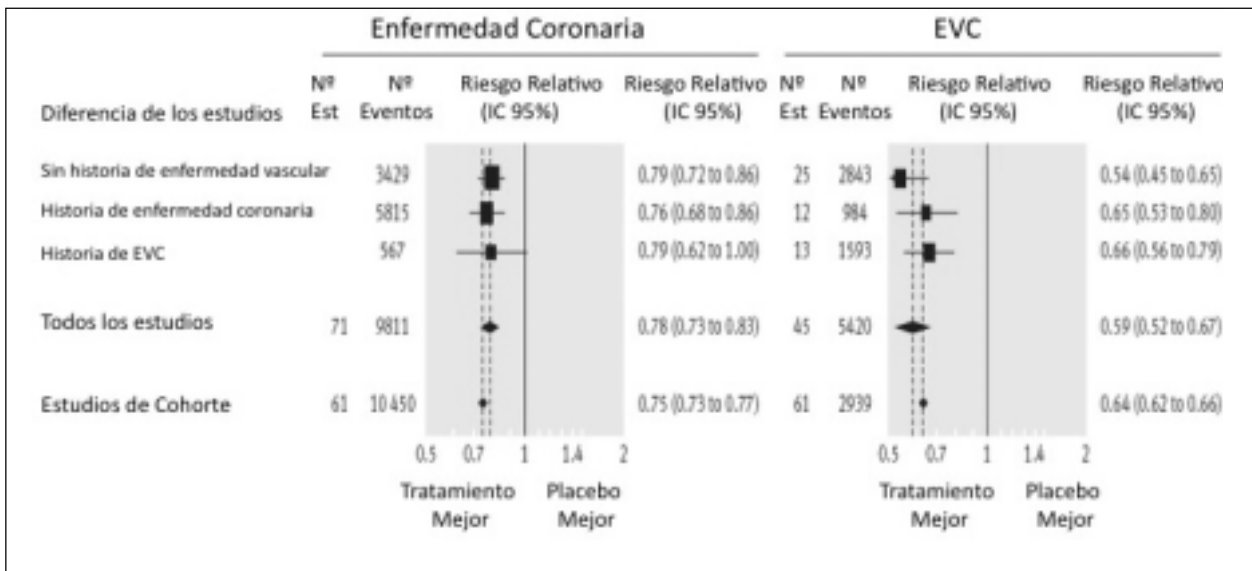


Figura 1. Estimación del riesgo relativo de cardiopatía isquémica y EVC para una reducción de la presión sistólica de 10 mmHg o diastólica de 5 mmHg en estudios de diferencia de presión arterial en estudios epidemiológicos de cohorte (Modificado de Law MR, et al. BMJ 2009; 338: 1245-61).

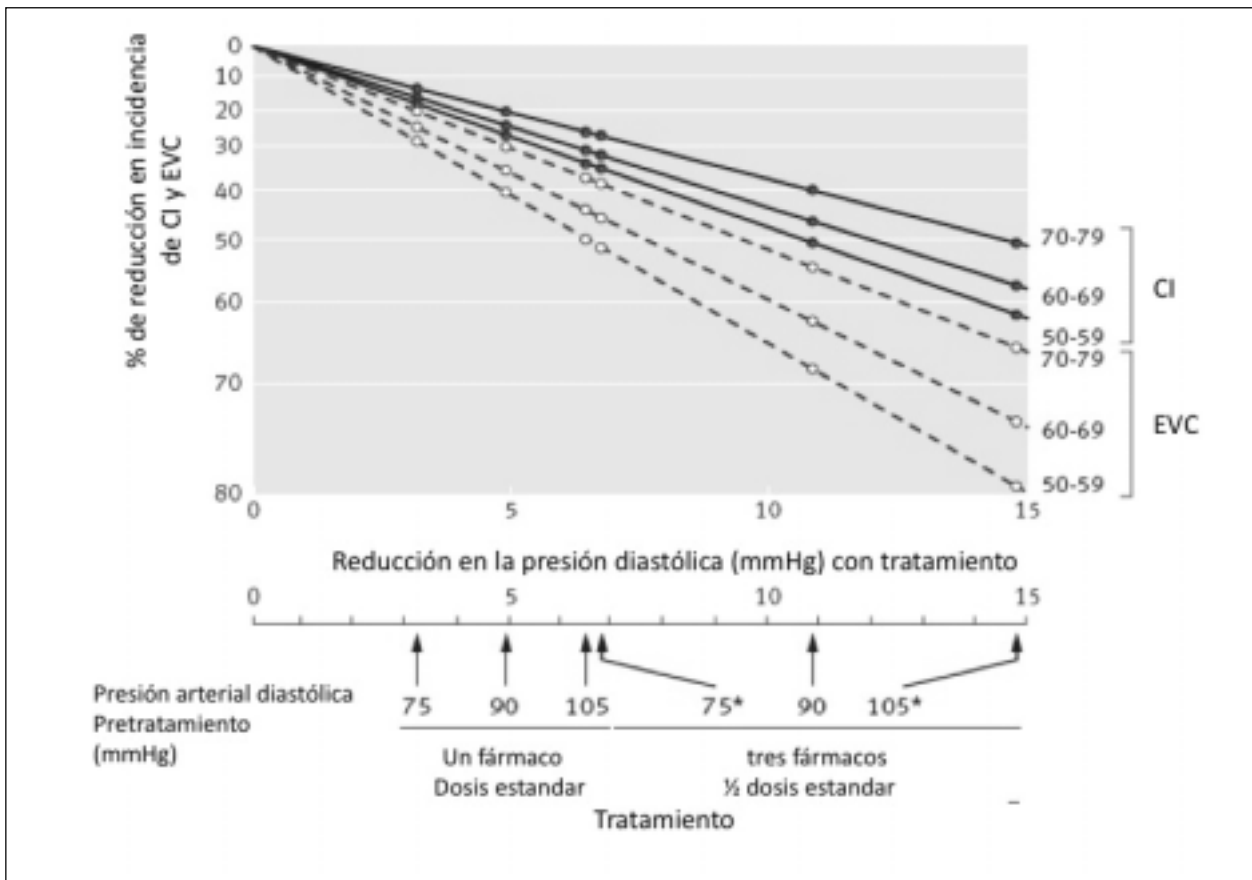


Figura 2. Reducción en la incidencia de cardiopatía isquémica y EVC en relación a reducción de la presión arterial diastólica de acuerdo a dosis de fármacos, número de fármacos, presión arterial diastólica previa al tratamiento, y edad (Modificado de Law MR, et al. BMJ 2009;338:1245-1261).

caso de no lograr las cifras recomendadas, la disminución de la presión arterial continua siendo recomendada para reducción el riesgo de EVC futuros. En la actualidad, la reducción de riesgo de eventos cardiovasculares (ECV) es inversamente proporcional a la edad del paciente y directamente proporcional a la reducción de la presión arterial y al número de fármacos utilizados en el control de la presión arterial (uno vs. tres fármacos) (Figura 2).

El tratamiento de la presión arterial después de un infarto al miocardio (IM) ya ha sido comprendido por los grupos médicos, lamentablemente el impacto de la presión arterial es mayor en pacientes con EVC que en pacientes con CI, y esto no ha sido entendido por los médicos. El estudio francés ECLAT1 (n = 1,416), que incluyó pacientes con EVC (n = 570) e IM (n = 846),<sup>10</sup> encontró que la meta de presión arterial (< 140/90 mmHg) se logra sólo en 24.6% de los pacientes con EVC y 34.2% de los pacientes con IM (p < 0.01). Esta diferencia fue explicada debido a que los pacientes con IM son tratados de forma más agresiva que los pacientes con EVC (terapia combinada 68.6% vs. 56.0%; p < 0.0001).

## RECOMENDACIONES

- D** Se recomienda el tratamiento agresivo de la presión arterial (terapia combinada) en pacientes con antecedente de EVC, para favorecer el control de la presión arterial y evitar el riesgo de presentar un evento cardiovascular.
- D** Se recomienda a los médicos enfatizar a los pacientes que la hipertensión arterial es un factor de riesgo vascular más importante en pacientes con EVC que en pacientes con cardiopatía isquémica.

### ***Monitoreo de la presión arterial***

Uno de los grandes retos a los que se enfrentan pacientes y médicos, es el inadecuado control de la presión arterial debido a que los pacientes con EVC requerirán tratamiento farmacológico por tiempo indefinido. Debido a esto, es necesario establecer medidas efectivas para mejorar el apego al tratamiento farmacológico, mediante modelos de atención específicos.

Una revisión sistemática de estudios clínicos aleatorios (ECA) realizada por la colaboración Cochrane evaluó los diferentes modelos de atención utilizados para mejorar el control de la presión arterial y el seguimiento de pacientes, así como la efectividad de los recordatorios de citas.<sup>11</sup>

La automonitorización redujo significativamente la presión diastólica en 2 mmHg, en tanto que las intervenciones educacionales dirigidas al paciente no mostraron reducciones significativas de la presión arterial. Las intervenciones educacionales dirigidas al médico solo redujeron la presión sistólica en 2 mmHg, en tanto que los sistemas organizados (1 ECA) mostraron reducir significativamente las cifras (sistólica y diastólica) de presión arterial durante cinco años de seguimiento; y estas reducciones de presión arterial se asociaron a una reducción significativa de mortalidad general (6.4% vs. 7.8%). Finalmente, los sistemas de recordatorio de citas también mostraron reducción de la presión arterial (OR 0.40 IC95% 0.30-0.50), favoreciendo la asistencia de los pacientes a consultas de seguimiento.

## RECOMENDACIONES

- B** Se recomienda la formación de sistemas organizados en donde se implementen modelos de atención que favorezcan la auto-monitorización ambulatoria de la presión arterial, capacitación de los grupos médicos en el manejo de la presión arterial, y se implementen sistemas de recordatorio de citas.

### **Tratamiento farmacológico de la presión arterial en enfermedad vascular cerebral**

#### ***Aspectos generales***

La literatura médica es difícil de analizar en relación con el tratamiento farmacológico de la presión arterial para la reducción de ECV en pacientes con EVC, debido a que la mayoría de las publicaciones incluyen poblaciones mixtas de pacientes en prevención secundaria, alto riesgo vascular, EVC y CI. Los niveles de evidencia y grados de recomendación para la elaboración de la presente guía son basados cuando fue posible, en artículos de prevención

secundaria de pacientes con EVC; cuando no se encontró evidencia suficiente, se utilizaron estudios de poblaciones mixtas extrapolando los resultados a nuestra población de interés (pacientes con EVC). Esta inferencia es válida debido a que los artículos con poblaciones mixtas incluyen subgrupos de pacientes con antecedente de EVC.

Como se documentó en la sección anterior, el tratamiento farmacológico de la presión arterial en la prevención secundaria de las EVC tendrá mayor impacto que en la prevención secundaria de la CI. Una revisión sistemática de siete estudios clínicos aleatorios (ECA) (n = 15,527) que incluyó pacientes con EVC, encontró que la reducción de la presión arterial reduce el riesgo de recurrencia de EVC (24%), EVC no fatal (21%), e IM (21%).<sup>12</sup>

En población general, el estándar de referencia en el tratamiento de la presión arterial son los  $\beta$ -bloqueadores ( $\beta$ -B) y los diuréticos.<sup>13,14</sup> En pacientes con EVC esta evidencia no es válida debido a que si bien se logra reducir la presión arterial, no ofrecen reducción de ECV mostrada con otras familias de fármacos antihipertensivos.

El estudio ASCOT-BPLA (*Anglo-scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm*) con 5.5 años de seguimiento (n = 19,257) incluyó pacientes con HTA y alto riesgo vascular (10% con EVC).<sup>15</sup> La combinación de amlodipino/perindopril (n = 9,639) redujo el riesgo de EVC (HR 0.77 IC95% 0.66-0.89, p = 0.0003) y mortalidad general (HR 0.89 IC95% 0.63-0.78, p < 0.0001) a comparación de la combinación atenolol/bendroflumetiazida (n = 9,618).

En un meta-análisis de 13 ECA (n= 105,951) con pacientes hipertensos incluyó 3 grupos (placebo,  $\beta$ -B, y otros fármacos).<sup>16</sup> Se demostró que los  $\beta$ -B reducen el riesgo de EVC 16% vs. placebo, pero incrementan el mismo riesgo cuando se compara con otras familias de fármacos antihipertensivos (16% IC95% 4%-30%, p = 0.009).

## RECOMENDACIONES

**A** No se recomienda el uso de  $\beta$ -B y diuréticos como monoterapia o su combinación en pa-

cientes con EVC; su uso debe ser recomendado como terapia de adición a otras familias farmacológicas que ofrezcan reducción de eventos cardiovasculares en estos pacientes.

### ***Uso de IECA adicionado a diuréticos en pacientes con EVC***

El adecuado manejo de la prevención secundaria en pacientes de alto riesgo vascular (incluyendo EVC), mediante estrategias eficaces que incluyan fármacos antihipertensivo, es indispensable para reducir el riesgo de ECV futuros. En los pacientes con EVC, el uso de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) adicionado a diuréticos, se ha convertido en el estándar de referencia para el manejo de la presión arterial, tanto en pacientes hipertensos como no hipertensos.

Los últimos diez años han sido clave en la comprensión de nuevos factores de riesgo. Con la publicación del estudio HOPE (*Heart outcomes prevention evaluation study*),<sup>17</sup> se demostró que en pacientes de alto riesgo vascular, el uso de IECA más allá de reducir la presión arterial, podrían reducir el riesgo de ECV mediante la modificación del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), ya que el beneficio se demostró en pacientes con y sin HTA. Posteriormente se publicaría el estudio PROGRESS con un diseño similar, pero adicionando diuréticos y enrolando exclusivamente pacientes con antecedente de EVC.

El estudio PROGRESS (*Perindopril protection against recurrent Stroke study*) con cuatro años de seguimiento, fue diseñado para evaluar la reducción de riesgo de ECV en pacientes con EVC, sin considerar a la HTA como criterio de inclusión (n = 6,105).<sup>18</sup> Se incluyó un grupo de pacientes recibiendo el IECA perindopril 4 mg/día adicionando el diurético indapamida 2.5 mg/día (n = 3,051) vs. placebo (n = 3,054). La recurrencia de EVC en el grupo activo fue 10% (n = 307) vs. 14% (n = 420) en el grupo placebo con una reducción de riesgo relativo de EVC de 16% (IC95% 17%-38%, p < 0.001), y de 26% para ECV globales. Esta reducción de riesgos se observó en pacientes con y sin antecedente de HTA, y la reducción fue mayor en el grupo en el que se mantuvo la terapia combinada (IECA/diurético-

1++

1++

1+

1+

co) a comparación del grupo que se mantuvo en monoterapia (43%).

## RECOMENDACIONES

**A** Se recomienda el uso de terapia combinada con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina adicionado a diuréticos pacientes con historia previa de EVC, con y sin antecedente de hipertensión arterial.

### ***Pacientes con EVC intolerantes a terapia combinada (IECA/diurético) por hipotensión***

Como se discutió en la sección previa, la modificación del SRAA mediante IECA es importante debido a que se logra una reducción de ECV en pacientes de alto riesgo vascular (incluyendo EVC). En este contexto, y ante la presencia de síntomas relacionados con hipotensión arterial, el uso de IECA sin diurético puede continuar ofreciendo protección como se demuestra en el estudio HOPE.

El estudio HOPE (n = 9,297) con seguimiento a cinco años incluyó pacientes con diabetes y factores de riesgo, y pacientes con ECV (CI, EVC, enfermedad vascular periférica (EVP)), sin tomar en cuenta a la HTA como criterio de inclusión.<sup>17</sup> En el grupo de ramipril (n = 4,645) se presentaron 651 (14%) ECV globales (IM, EVC, muerte vascular) y en el grupo placebo (n = 4,652) 826 (17.8%) (RR 0.78 IC95% 0.70-0.86, p < 0.001). La reducción de EVC fue de 32% (p < 0.001) y de mortalidad general de 16% (p = 0.005).

## RECOMENDACIONES

**B** Ante la presencia de hipotensión arterial sintomática en pacientes con EVC en tratamiento con terapia combinada (IECA/diurético), se recomienda suspender el uso de diurético y continuar con IECA.

### ***Pacientes con EVC intolerantes a uso de IECA (efectos secundarios)***

Hasta 20% de los pacientes con EVC en tratamiento con IECA suspenderán el trata-

miento por efectos secundarios (tos seca y angioedema, entre otros). En estos pacientes, la modificación del SRAA continúa siendo deseable en especial en pacientes con HTA, y esto se puede lograr con el uso de antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARAII).

El estudio MOSES (*Morbidity and mortality after Stroke, eprosartan compared with nitrendipine for secondary prevention study*) (n = 1,405) con 2.5 años de seguimiento,<sup>19</sup> incluyó pacientes con EVC e HTA asignados a eprosartan 600 mg/día (n = 681) vs. nitrendipino (calcio antagonista) (n = 671), encontrado una reducción de ECV y mortalidad general del 21% a favor de eprosartan (206 vs. 255 pacientes, p = 0.014). Esta diferencia se presentó a expensas de una reducción del 25% de recurrencia de EVC (IDR 0.75 IC95% 0.58-0.97, p = 0.03).

Por otro lado, el uso sistemático de los ARAII en la prevención secundaria de la EVC, en especial pacientes sin HTA no ha demostrado su utilidad debido a los resultados negativos publicados recientemente.

El estudio PRoFESS (*Prevention regimen for effectively avoiding second strokes*) con un diseño factorial 2x2 (dipiridamol/aspirina vs. clopidogrel; telmisartan vs. placebo) y seguimiento a 2.5 años, incluyó 20,332 pacientes con infarto cerebral (IC) sin tomar en cuenta el antecedente de HTA como criterio de inclusión.<sup>(20)</sup> Los pacientes fueron asignados a telmisartan 80 mg/día (n = 10,146) y placebo (n = 10,186) dentro de los primeros 90 días de ocurrido el IC, logrando una reducción de 3.8/2 mmHg en el grupo activo sobre placebo. Se obtuvieron reducciones no significativas de ECV global (6%, p = 0.11), recurrencia de EVC (5%, p = 0.23), y diagnóstico de diabetes de novo (18%, p = 0.10).

## RECOMENDACIONES

- A** En pacientes con EVC e HTA que sean intolerantes al uso de IECA por efectos secundarios, se recomienda el uso de ARAII.
- B** No se recomienda el uso sistemático de ARAII en pacientes con EVC sin antecedentes de hipertensión arterial.
- ✓ En pacientes con EVC e HTA intolerantes

al uso de IECAS, que no logren control de la presión arterial con ARAII, se puede asociar diurético.

### **Poblaciones especiales con EVC (El paciente hipertenso de difícil control)**

Está claro que el objetivo en el tratamiento de los pacientes con EVC es evitar la recurrencia vascular, mediante el uso combinado de fármacos que nos permitirán interactuar en diferentes vías metabólicas con el objetivo de mejorar la función endotelial. Esto no es la excepción en el tratamiento farmacológico de la presión arterial. En el mejor de los casos, los pacientes con EVC recibirán un IECA adicionado a diurético y se logrará la reducción de la presión arterial (< 140/90 mmHg) y por consiguiente la reducción del riesgo de ECV durante el seguimiento del paciente. Lamentablemente esto no ocurrirá en una gran proporción de pacientes debido a que tan solo entre 30% a 48% de los pacientes lograran un adecuado control de la presión arterial.<sup>(21-25)</sup> De tal manera que la adición de un tercer fármaco será necesario en un porcentaje alto de los pacientes con EVC, y la selección de este fármaco se deberá hacer tomando en cuenta los factores de riesgo presentes en los pacientes.

#### **RECOMENDACIONES**

√ La adición de un tercer fármaco antihipertensivo de acuerdo a los factores de riesgo vasculares del paciente es adecuado, pero en caso de no lograr el control de la presión arterial (hipertensión resistente), es recomendable el manejo del paciente en clínicas especializadas para identificar causas secundarias de hipertensión arterial.

### **Fármacos antihipertensivos útiles como terapia aditiva en pacientes hipertensos con EVC**

Las recomendaciones para el uso de fármacos antihipertensivos que se deben adicionar al tratamiento recomendado de la presión arterial en pacientes con EVC están extrapoladas de estudios los cuales estudian

poblaciones de alto riesgo (incluyendo pacientes con EVC), y los cuales han demostrado reducción de recurrencia de EVC. Esta inferencia se hace debido a que no existen estudios en donde se enrolen exclusivamente pacientes con EVC. La decisión de adicionar uno u otro fármaco se realiza tomando en cuenta los FRV más comunes en los pacientes.

### ***Pacientes hipertensos con EVC sin factores agregados***

En esta población, en donde la hipertensión descontrolada es el principal FRV, los fármacos calcio antagonistas no-dihidropiridina (Ca-ND) han demostrado reducción de recurrencia de EVC a comparación de otras familias, en especial β-B y diuréticos.

El estudio NORDIL (*The Nordic Diltiazem Study*) (n = 10,881) comparó diltiazem 180-360 mg/día vs. diurético o β-B en pacientes hipertensos, encontrando una frecuencia menor de EVC en el primer grupo (6.4 vs. 7.9 por 1,000 pacientes por año) (RR 0.80 IC95% 0.65-0.99, p = 0.04).<sup>26</sup>

1++

El estudio CONVINCE (*Controlled onset verapamil investigation of cardiovascular endpoints*) con tres años de seguimiento, incluyó pacientes hipertensos con ≥ 1 FRV adicionales (n = 16,602) y los asignó a verapamil de liberación controlada 180 mg/día (n = 8,241) vs. atenolol y/o hidroclorotiazida (n = 8,361).<sup>27</sup> Se presentaron 4.4% vs. 4.5% ECV (EVC, IC, muerte cardiovascular) (p = 0.77) y 1.6% vs. 1.4% EVC (HR 1.15 IC95% 0.90-1.48, p = 0.26), respectivamente.

1+

#### **RECOMENDACIONES**

B En pacientes con EVC e HTA descontrolada, sin presencia de otros factores de riesgo vasculares, la adición de un calcio antagonista no dihidropiridina, es apropiada.

### ***Pacientes hipertensos con EVC e hipertrofia de ventrículo izquierdo***

El estudio LIFE (Losartan intervention for endpoint) con seguimiento a cuatro años, incluyó pacientes hipertensos con hipertrofia de ventrículo izquierdo (n = 9,193).<sup>28</sup> Se demos-

tró que en el grupo de losartan 50-100 mg/día (n = 4,605) vs. atenolol (n = 4,588) se presentan menos ECV (EVC, IM, mortalidad vascular) (11% vs. 13%) (RR 0.87 IC 95% 0,77-0.98, 0.021) y EVC (5% vs. 7%) (RR 0.75 IC 95% 0.63-0.89, P = 0.001). En un subanálisis de LIFE se encontró que la frecuencia de EVC isquémica (9.2% vs. 12.6%, p = 0.001), eventos aterotrombóticos (7.9% vs. 10.9%, p = 0.002), y EVC fatal (1.8% vs. 2.8%, p = 0.32) fue menor en el grupo losartan.<sup>29</sup>

## RECOMENDACIONES

**B** Se recomienda el uso de ARAII (losartan 50-100 mg/día) como terapia aditiva en pacientes con EVC e hipertrofia de ventrículo izquierdo que no logren control de la presión arterial con terapia dual (IECA/diurético).

### ***Pacientes hipertensos con EVC y enfermedad coronaria estable***

El adecuado manejo farmacológico en este grupo de pacientes con EVC y antecedente de enfermedad coronaria requerirá sin lugar a duda del manejo interdisciplinario por parte de grupos médicos en donde neurólogos y cardiólogos discutan la adecuada y conveniente combinación de fármacos antihipertensivos para lograr el control de la presión arterial, ofreciendo la máxima reducción de riesgo de ECV futuros.

En la guía de práctica clínica sobre tratamiento de angor estable de “*Scottish Intecolligate Guidelines Network*” de 2007,<sup>30</sup> se recomienda el uso de β-B como fármacos de primera línea en pacientes con angor y con historia previa de enfermedad coronaria. Esto se ha demostrado en meta-análisis en donde los β-B reducen los síntomas de dolor asociados a angor, y la mortalidad en pacientes con antecedente de CI e insuficiencia cardíaca.

En estudios observacionales, se ha mostrado que la reducción de la mortalidad se presenta también en pacientes con enfermedad coronaria estable. Los fármacos que han mostrado beneficio sostenido son: atenolol 100 mg/día, metoprolol 50-100 mg tres veces/día, y bisoprolol 5-20 mg/día.

En pacientes con contraindicación o intolerancia para el uso de β-B, se recomienda el uso de Ca-ND debido a que estos fármacos han demostrado tener una eficacia similar a los β-B en pacientes con enfermedad coronaria estable.

El estudio INVEST (*The International Verapamil-Trandolapril Study*) con 2.7 años de seguimiento (n = 22,576),<sup>31</sup> enroló pacientes con HTA y antecedente de enfermedad coronaria a verapamilo (n = 11,267) vs. atenolol (n = 11,308). Los ECV (IM, EVC no fatal, y mortalidad general) se presentaron en 2,269 pacientes, 9.93% en el grupo de verapamilo y 10.17% propranolol (RR 0.98 IC95% 0.90-1.06, p = 0.57).

## RECOMENDACIONES

**B** Se recomienda el uso de β-B como terapia de adición en pacientes con EVC y enfermedad coronaria que no logren control de la presión arterial con terapia dual (IECA/diurético).

**C** Los pacientes con EVC y enfermedad coronaria estable e intolerancia o contraindicación para el uso de β-B, el uso de calcio antagonistas no dihidropiridina como terapia aditiva a IECA/diurético es razonable.

### ***Pacientes hipertensos con EVC y múltiples factores de riesgo vasculares***

En pacientes con EVC en los cuales la presión arterial no ha sido controlada a pesar de la combinación de IECA adicionado a diurético, el uso de calcio antagonistas de la familia dihidropiridina (Ca-DH) de segunda generación como el amlodipino, son los fármacos de primera elección. El uso de estos fármacos deberá indicarse en el caso en que el paciente tenga hipertensión arterial y factores de riesgo diferentes a la hipertrofia ventricular (ARAI) y antecedente de enfermedad coronaria (β-B o Ca-ND).

El estudio ASCOT-BPLA (*Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm*),<sup>32</sup> con seguimiento a 5.5 años, incluyó pacientes con HTA y ≥ 3 FRV adicionales (n = 19,257) asignándolos a amlodipino 5-10 mg/día y perindopril 4-8 mg/día (n = 9,639) vs. atenolol 50-100 mg/día y bandroflu-

1 +

1 + +

3

1 +



metiazida 1.25-2.25 mg/día con potasio (n = 9,618). Si bien la reducción de riesgo de ECV globales (CI fatal é IM no fatal) no fue significativa (p = 0.11), la presencia de EVC (HR 0.77 IC95% 0.66 – 0.89, p = 0.0003) y mortalidad general (HR 0.89 IC95% 0.81-0.99, p = 0.025) fue menor en el grupo amlodipino/pe-rindopril. Un aspecto importante de la combinación de IECA y Ca-DH, es que se presentó una menor proporción de pacientes que desarrollaron diabetes durante el seguimiento del estudio (HR 0.70 IC95% 0.63-0.78, p < 0.0001).

## RECOMENDACIONES

**B** Se recomienda el uso de calcio antagonistas dihidropiridina de segunda generación adicionado a terapia dual (IECA/Diurético) en pacientes con EVC e hipertensión arterial que no logren el control de la presión arterial, y que tengan múltiples factores de riesgo vasculares (diabetes, dislipidemia, entre otros).

## CONCLUSIONES

La hipertensión arterial es el principal factor de riesgo vascular, y la reducción de las cifras de presión arterial impactan más en la prevención secundaria de las EVC que en la prevención secundaria de la enfermedad coronaria. Se recomienda el uso sistemático de IECA adicionado a diurético en todos los pacientes con historia de EVC previa; en caso de no tolerar la combinación, el uso de IECAS sin diuréticos es una opción adecuada. En pacientes con EVC que continúen con cifras elevadas de presión arterial a pesar del uso combinado de IECA/diurético, se recomienda adicionar un tercer fármaco de acuerdo a los factores de riesgo vasculares presentes en el paciente.

## REFERENCIAS

- Olaiz G, Rojas R, Barquera S, Shamah T, Aguilar C, Cravioto P, et al. Encuesta Nacional de Salud 2000. Tomo 2. La salud de los adultos. Cuernavaca, Mor. Instituto Nacional de Salud Pública; 2003.
- Olaiz-Fernández G, Rivera-Dommarco J, Shamah-Levy T, Rojas R, Villalpando-Hernández S, Hernández-Avila M, Sepúlveda-Amor J. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2006. Cuernavaca, México: Instituto Nacional de Salud Pública; 2006.

- Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, Jones DW, et al. The seventh report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. *Hypertension* 2003; 42: 1206-52.
- He FJ, MacGregor GA. Efecto de la reducción moderada de sal a largo plazo en la presión arterial (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2008 Número 2. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de *The Cochrane Library*, 2008 Issue 2. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
- World Health Report 2002: Reducing risks, promoting healthy life. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 2002. <http://www.who.int/whr/2002>.
- Vasan RS, Larson MG, Leip EP, Kannel WB, Levy D. Assessment of frequency of progression to hypertension in nonhypertensive participants in the Framingham Heart Study: A cohort study. *Lancet* 2001; 358: 1682-6.
- 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. Prospective Studies Collaboration. *Lancet* 2002; 360: 1903-13.
- MacMahon S, Peto R, Collins R, Godwin J, MacMahon S, Cuttler J, Sorlie P, et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. *Lancet* 1990; 335: 765-74.
- Law MR, Morris JK, Wald JN. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective studies. *BMJ* 2009; 338: 1245-61.
- Amar J, Cambou JP, Touzé E, Bongard V, Jullien G, Vahanian A, et al. Comparison of hypertension management after stroke and myocardial infarction: results from ECLAT1 – a French Nationwide Study. *Stroke* 2004; 35: 1579-83.
- Fahey T, Schroeder K, Ebrahim S. Intervenciones para mejorar el control de la presión arterial en pacientes hipertensos (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2008 Número 2. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>.
- Rashid P, Leonardi-Bee J, Bath Ph. Blood pressure reduction and secondary prevention of stroke and other vascular events: a systematic review. *Stroke* 2003; 34: 2741-8.
- Colhoun HM, Dong W, Poulter NR. Blood pressure screening, management and control in England: results from the Health Survey for England 1994. *J Hypertens* 1998; 16: 747-53.
- Hansson L, Himmelman A. Combination therapy in the treatment of hypertension. In: Swales JD, ed. Textbook of hypertension. London: Blackwell Scientific Publications; 1994, p. 1142-9.
- Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR, Wedel H, Beevers DG, Caulfield M, et al. Prevention of cardiovascular events with n anti-hypertensive 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.
- Lindholm LH, Carlberg B, Samvelsson. Should b blockers remain first choice in the treatment of primary hypertension? A meta-analysis. *Lancet* 2005; 366: 1545-53.
- The heart outcomes prevention evaluation study investigators. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med* 2000; 342: 145-53.
- PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet* 2001; 358: 1033-41.

19. Schrader J, Lüders S, Kulschewski A, Hammersen F, Plate K, Berger J, et al. Morbidity and mortality after stroke, Eprosartan compared with nitrendipine for secondary prevention: Principal results of a prospective randomized controlled study (MOSES). *Stroke* 2005; 36: 1218-24.
20. Yusuf S, Phil D, Diener HC, Sacco RL, Cotton D, Ôunpuu S, Lawton, et al. Telmisartan to prevent recurrent stroke and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2008; 359: 1225-37.
21. Oviagele B, Hills NK, Saver JL, Johnston SC, for the CASPR investigators. Antihypertensive medications prescribed at discharge after an acute ischemic cerebrovascular event. *Stroke* 2005; 36: 1944-7.
22. Paul SL, Thrift AG. Control of hypertension 5 years after stroke in the North East Melbourne Stroke Incidence Study. *Hypertension* 2006; 48: 260-5.
23. Calhoun DA, Jones D, Textor S, Goff DC, Murphy TP, Toto RD, et al. Resistant hypertension: diagnosis, evaluation, and treatment. A scientific statement from the American Heart association. Professional education committee of the council for high blood pressure research. *Hypertension* 2008; 51: 1403-19.
24. Cushman WC, Ford CE, Cutler JA, Margolis KL, Davis BR, Grimm RH, et al. Success and predictors of blood pressure control in diverse North American settings: the Antihypertensive and Lipid-Lowering and Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *J Clin Hypertens* 2002; 4: 393-404.
25. Lloyd-Jones DM, Evans JC, Larson MG, O'Donnell CJ, Rocella EJ, Levy D. Differential control of systolic and diastolic blood pressure: factors associated with lack of blood pressure control in the community. *Hypertension* 2000; 36: 594-9.
26. Hansson L, Hedner T, Ludn-Johansen P, Kjeldsen SE, Lindholm LH, Syvertsen JO, et al. Randomised trial of effects of calcium antagonist compared with diuretics and b-blockers on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Nordic Diltiazem (NORDIL) study. *Lancet* 2000; 356: 359-65.
27. Black HR, Elliott WJ, Grandits G, Grambsch P, Lucente T, White WB, Neaton JD, et al. Principal results of the controlled onset verapamil investigation of cardiovascular end points (CONVINCE) trial. *JAMA* 2003; 289: 2073-82.
28. Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE, Julius S, Beevers G, de Faire U, Fyhrquist F, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan intervention for endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol.
29. Kizer JR, Dahlöf B, Kjeldsen SE, Julius S, Beevers G, de Faire U, et al. Stroke reduction in hypertensive adults with cardiac hypertrophy randomized to losartan vs atenolol: The losartan for endpoint reduction in hypertension study. *Hypertension* 2005; 45: 46-52.
30. The Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Management of stable angina. A national clinical guideline. The Scottish Intercollegiate Guidelines Network, February 2007, No. 96. Disponible en: <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign96.pdf>
31. Pepine CJ, Handberg EM, Cooper-DeHoff RM, Marks RG, Kowey P, Messerli FH, et al. A calcium antagonist vs a non-calcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease. The international verapamil-trandolapril study (INVEST). A randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 290: 2805-16.
32. Dahlöf B, Sever P, Poulter N, Wedel H, Beevers DG, Caulfield M, et al. Prevention of cardiovascular events with and antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumetiazida 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.

Reimpresos:

**Dr. Luis Murillo-Bonilla**

Tarascos 3469-501,

Col. Monraz

44670, Guadalajara, Jal.

Correo electrónico: [luismurillo@ipao.com.mx](mailto:luismurillo@ipao.com.mx)

**Apéndice.** Clasificación de la presión arterial de acuerdo al VII reporte del comité nacional conjunto en prevención, detección, evaluación, y tratamiento de la hipertensión arterial.

Clasificación de la presión arterial	Presión arterial sistólica mmHg	Presión arterial diastólica mmHg
Normal	< 120	< 80
Pre-hipertensión	120-139	80-89
Estadio 1	140-159	90-99
Estadio 2	≥ 160	≥ 100