

Hg) i un altre factor de risc cardiovascular durant 4 anys (*Lancet*, 356, 366-372, 2000). S'hi va comparar una formulació de **nifedipina** d'alliberació retardada (nifedipina GITS) amb una combinació d'hidroclorotiazida (25 mg) i amilorida (2,5 mg). Per assolir la pressió arterial desitjada es podia doblar la dosi dels tractaments assignats, després afegir atenolol o enalapril si es considerava convenient, després doblar les dosis d'aquests darrers fàrmacs i, finalment, afegir altres fàrmacs (ni diürètics ni bloquejadors dels canals del calci) si calia. No es van observar diferències en la variable principal combinada de mortalitat de causa cardiovascular i AVC, IAM i insuficiència cardíaca no mortals, bé que es van enregistrar tres vegades més morts per infart de miocardi i dues vegades més casos d'insuficiència cardíaca no mortal entre els tractats amb nifedipina. La taxa d'abandonament del tractament va ser un 8% més alta entre els tractats amb nifedipina que entre els que van rebre diürètics.

Conclusió

La hipertensió arterial s'associa a un risc del doble de morbimortalitat per cardiopatia isquèmica i per accident vascular cerebral, així com de la mortalitat cardiovascular. En poblacions mediterrànies, no obstant, el nombre d'afectats per aquest risc és 3 a 4 vegades més baix. Això posa en dubte que els

nivells (arbitraris) de pressió arterial a partir dels quals cal començar el tractament siguin motiu de dubte. En qualsevol cas, en pacients hipertensos la reducció de la pressió arterial disminueix la morbimortalitat cardiovascular associada a la hipertensió.

Tret dels hipertensos diabètics, en els quals seria convenient assolir xifres de 140 mm Hg de pressió sistòlica i 85 mm Hg de diastòlica, no s'ha determinat encara quines són les xifres de pressió òptimes. Els diürètics i els bloquejadors β -adrenèrgics són els fàrmacs per als quals hi ha més dades d'eficàcia en el tractament de la hipertensió. Els resultats dels assaigs clínics recents sobre l'eficàcia clínica dels IECA i dels bloquejadors dels canals de calci no suggereixen cap avantatge sobre els diürètics i els bloquejadors β -adrenèrgics. La doxazosina s'associa a un augment del risc d'insuficiència cardíaca i, per aquest motiu, el seu ús ha de ser molt limitat. Els diürètics tiazídics i els bloquejadors β -adrenèrgics es continuen considerant d'elecció per al tractament inicial de la hipertensió, sempre que no hi hagi contraindicacions. No obstant, les dades recents indiquen que la presència de determinades patologies condiciona l'elecció del fàrmac; en pacients amb cardiopatia isquèmica, disfunció ventricular sistòlica, insuficiència cardíaca o diabetis, poden ser d'elecció els IECA.

Data de redacció: **octubre de 2000**

En el proper número: **Preus de referència.**

Butlletí d'informació terapèutica del Servei Català de la Salut

Director Oriol Morera i Miralta. **Subdirector** Antoni Gilabert i Perramon. **Coordinadora** Maria Eugènia Carballo i López.

Redacció Fundació Institut Català de Farmacologia. **Cap de redacció** Joan-Ramon Laporte i Roselló. **Redactora** Montserrat Bosch i Ferrer.

Comitè científic Antònia Agustí i Escasany, Xavier Bonafont i Pujol, Montse Bosch i Ferrer, Josefina Caminal i Homar, Joan Costa i Pagès, Eduard Diogène i Fadini, Maria Ignàsia Ferrer i Salvans, Pau Ferrer i Salvans, Antoni Gilabert i Perramon, Francesc Jané i Carrencà, Joan-Ramon Laporte i Roselló, Albert Ledesma i Castellort, Pilar López i Calahorra, Carles Llor i Vilà, Eduard Mariño i Hernández, Rosa Monteserín i Nadal, Pau Salvà i Lacombe.

Secretària tècnica Sílvia Vila Florensa

Composició i impressió Ampans - Dip. Legal B. 16.177-87

Per a la reproducció total o parcial d'aquesta publicació, cal fer-ne la sol·licitud a la **Secretaria de la Comissió d'Informació Terapèutica, Servei Català de la Salut**, Gran Via de les Corts Catalanes, 587, 08007 Barcelona.

Es poden consultar tots els números del butlletí publicats durant l'any 1999 i 2000 a: <http://www.gencat.es/sanitat/cat/cindex.html> (apartat de salut pública)

Novetats en el tractament de la hipertensió arterial

La hipertensió arterial és un factor de risc de malaltia cardiovascular. El seu tractament va orientat a reduir aquest risc i millorar l'afectació orgànica. L'increment del risc cardiovascular és proporcional a la pressió arterial. No obstant, dades recents suggereixen que el risc absolut de mortalitat per cardiopatia isquèmica és 3 a 4 vegades més baix en les poblacions de països mediterranis que en les del nord d'Europa o els Estats Units, tot i que les xifres de pressió arterial d'aquestes poblacions no diferien (*N Engl J Med*, 342, 1-8, 2000), de manera que, en termes absoluts, la hipertensió produeix entre 3 i 4 vegades més morbimortalitat cardiovascular en aquestes darreres poblacions. Atès que la majoria dels assaigs clínics i altres estudis sobre hipertensió s'han fet en aquestes poblacions, aquestes dades qüestionen seriosament la transferència de les recomanacions sobre el seu tractament des d'aquelles poblacions a les del nostre entorn.

El tractament farmacològic de la hipertensió no complicada disminueix la morbimortalitat per accident vascular cerebral en un 40% i, en menor proporció, per cardiopatia isquèmica (en un 15%) (*Lancet*, 335, 827-838, 1990). Aquest efecte preventiu s'ha fet palès en els hipertensos joves d'ambdós sexes, i encara més en els d'edat avançada amb hipertensió sistòlica aïllada (*JAMA*, 265, 3255-3264, 1991). En aquest butlletí es revisen els assaigs clínics recents en els quals s'ha intentat determinar quines xifres de pressió arterial s'han d'assolir amb el tractament antihipertensiu i si hi

ha diferències d'eficàcia entre els diversos fàrmacs disponibles (vegeu la taula 1).

Quines xifres de pressió arterial s'han d'assolir?

En l'assaig clínic HOT (*Hypertension Optimal Treatment*) es van comparar les incidències d'infart agut de miocardi (IAM) i d'accident vascular cerebral (AVC), i mortalitat cardiovascular en tres grups de pacients hipertensos de 50 a 80 anys (*Lancet*, 351, 1755-1762, 1998): en el primer, l'objectiu era disminuir la pressió arterial diastòlica (PAD) a ≤ 90 mm Hg, en el segon a ≤ 85 mm Hg i en el tercer a ≤ 80 mm Hg. Després d'un seguiment de 3,8 anys, no es van observar diferències en cap de les variables clíniques mesurades. No obstant, entre els pacients diabètics es va detectar una menor incidència d'esdeveniments cardiovasculars i de mortalitat cardiovascular en el grup en què es volia assolir una PAD ≤ 80 mm Hg, en comparació del que s'hi volia assolir una PAD de ≤ 90 mm Hg. Aquests resultats són molt difícils d'interpretar en termes pràctics: una diferència de mesura de la PAD de 10 mm Hg és perfectament plausible en el mateix pacient d'una visita a una altra, i en la mateixa visita, segons l'esfigmomanòmetre que s'utilitzi.

L'assaig clínic UKPDS (*UK Prospective Diabetes Study*) va mostrar que en pacients diabètics i

Taula 1. Darrers assaigs clínics publicats en els quals es compara l'eficàcia de diferents antihipertensius.

	STOP-2	CAPPP	ALLHAT	NORDIL	INSIGHT
PAS/PAD (mm Hg)	PAS ≥ 180 i/o PAD ≥ 105	PAD ≥ 100	PAS ≥ 140 ^a i/o PAD ≥ 90 ^a	PAD ≥ 100	PAS ≥ 150 i PAD ≥ 95 ^a o PAD ≥ 160 ^a
Edat (anys)	70-84	25-66	≥ 55	59-74	55-80
Pacients (n)	6.614	10.985	24.335	10.881	6.321
Seguiment (anys)	4	6,1	3,3	4,5	4
Tractaments comparats	DIU o BβA vs IECA vs BCC	DIU o BβA vs captopril	clortalidona vs doxazosina	DIU o BβA vs diltiazem	hidroclorotiazida + amilorida vs nifedipina
Variable principal	Mortalitat cardiovascular	Incidència d'IAM o AVC (mortal o no) o altres morts cardiovasculars	Cardiopatia isquèmica mortal o IAM no mortal	IAM o AVC (mortal o no) o altres morts cardiovasculars	Mortalitat de causa cardiovascular o IAM o AVC o IC (no mortals)
Resultat principal	no diferències	no diferències	assaig interromput	no diferències	no diferències
Observacions	Menys casos d'IAM i IC amb IECA que amb DIU o BβA i BCC	Menys casos d'AVC amb DIU o BβA. Menys casos nous de diabetes amb captopril	Interromput pel doble de risc d'IC amb doxazosina que amb clortalidona	Menys casos d'AVC amb diltiazem. Menys casos d'IAM amb DIU o BβA	Més casos d'IAM mortal i d'IC no mortal amb nifedipina

PAS = pressió arterial sistòlica; PAD = pressió arterial diastòlica; DIU = diürètic; BβA = bloquejador β-adrenèrgic; IECA = inhibidor de l'enzim conversiu de l'angiotensina; BCC = bloquejador dels canals del calci; IAM = infart agut de miocardi; AVC = accident vascular cerebral; IC = insuficiència cardíaca

^a Els pacients inclosos en aquests assaigs havien de presentar, a més, com a mínim un altre factor de risc cardiovascular.

hipertensos de 25 a 65 anys, la incidència de mort i de complicacions relacionades amb la diabetis, la progressió de retinopatia diabètica i la pèrdua d'agudes visual eren menys freqüents en els pacients sotmesos a una regulació més estricta de la pressió arterial (144/82 mm Hg de mitjana) (*BMJ*, 317, 703-713, 1998).

Hi ha diferències d'eficàcia entre els antihipertensius?

Els resultats de diversos assaigs clínics indiquen que els **diürètics** i els **bloquejadors β-adrenèrgics** redueixen la morbimortalitat cardiovascular i es consideren d'elecció per al tractament inicial de la hipertensió arterial (*Butll Inf Ter SCS*, 10, 49-51, 1998). Atès que els **bloquejadors β-adrenèrgics** i els **IECA** també són reconegudament eficaços en la prevenció secundària cardiovascular (*Butll Inf Ter SCS*, 11, 45-46, 1999) i en el tractament de la insuficiència cardíaca (*Butll Inf Ter SCS*, 11,

41-42, 1999), en els pacients amb hipertensió i antecedent d'infart, en els que tenen insuficiència cardíaca i en els que presenten els dos quadres, aquests fàrmacs hi són en principi d'elecció. Els IECA també prevenen el desenvolupament de nefropatia diabètica, i en conseqüència són també en principi d'elecció en els hipertensos diabètics, sobretot si hi ha nefropatia amb proteinúria (*Butll Inf Ter SCS*, 11, 25-27, 1999). En aquests pacients l'atenolol hi ha mostrat una eficàcia similar (*BMJ*, 317, 713-720, 1998).

Per al tractament de la **hipertensió sistòlica aïllada** en pacients d'edat avançada, la clortalidona a dosis baixes (12,5-25 mg al dia) redueix la incidència d'ictus, d'IAM i la mortalitat global (*JAMA*, 265, 3255-3264, 1991; *JAMA*, 276, 1886-1892, 1996; *JAMA*, 279, 1903-1907, 1998). Els resultats d'un assaig clínic controvertit indiquen que la nitrendipina hi reduiria la incidència d'ictus, però no s'ha demostrat que redueixi la d'IAM ni la mortalitat global (*Lancet*, 350, 757-764, 1997).

A l'assaig clínic STOP-2 (*Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2*) s'hi van incloure pacients hipertensos d'edat avançada amb una PAS ≥ 180 mm Hg i/o PAD ≥ 105 mm Hg, seguits durant 4 anys (*Lancet*, 354, 1751-1754, 1999). Se'ls va aleatoritzar bé a tractament convencional amb diürètics (hidroclorotiazida i amilorida) o bloquejadors β-adrenèrgics (atenolol, metoprolol o pindolol), bé a IECA (enalapril o lisinopril) o bé a bloquejadors dels canals del calci (felodipina o isradipina). No s'hi van observar diferències en la mortalitat cardiovascular; un 25,5% dels pacients tractats amb bloquejadors dels canals del calci van presentar edemes maleolars, un 30% dels tractats amb IECA van presentar tos, i en conjunt un 25 a 28% en tots els grups van presentar mareig; en la publicació no s'informa de la incidència de caigudes, que podrien ser conseqüència del mareig, sobretot en aquests pacients d'edat avançada. Això dificulta molt la interpretació pràctica dels resultats, sobretot en el nostre medi, on, com s'ha comentat anteriorment, la hipertensió arterial és un factor de risc de morbimortalitat molt menys potent que a Suècia. Els pacients que van rebre IECA van presentar una menor incidència d'IAM i d'insuficiència cardíaca que els tractats amb bloquejadors dels canals del calci o amb diürètics o bloquejadors β-adrenèrgics. D'altra banda, no s'indica quants pacients del grup que va rebre tractament convencional van rebre diürètics; atès que en pacients d'edat avançada els diürètics són més eficaços que els bloquejadors β-adrenèrgics (*JAMA*, 279, 1903-1907, 1998), l'efecte observat en els que van rebre tractament convencional pot haver estat globalment diluït.

L'assaig clínic CAPPP (*CAPtopril Prevention Project*) es va realitzar en pacients suecs i finlandesos de 25 a 66 anys amb una PAD ≥ 100 mm Hg (*Lancet*, 353, 611-616, 1999). Va durar 6 anys. No s'hi van trobar diferències entre **captopril** i diürètics (hidroclorotiazida o bendrofluorazida) o bé bloquejadors β-adrenèrgics (atenolol o metoprolol) en la incidència d'IAM mortal i no mortal, AVC mortal i no mortal, i mort per altres causes cardiovasculars, ni tampoc en la mortalitat cardiovascular ni en la taxa d'IAM. La incidència d'AVC va ser més freqüent en els pacients tractats amb captopril; no obstant, els pacients tractats amb captopril presentaven unes xifres de pressió a l'inici lleugerament superiors a les dels altres, i això podria explicar la diferència entre els dos grups en la incidència d'ictus. Una anàlisi del subgrup de pacients diabètics —no

prevista en el protocol inicial, i per tant de valor limitat— va suggerir una menor incidència d'esdeveniments cardiovasculars entre els pacients diabètics tractats amb captopril.

En l'assaig clínic ALLHAT (*Antihypertensive and Lipid Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial*), en pacients amb hipertensió i altres factors de risc associat, i de més de 55 anys, s'hi ha observat que la **doxazosina**, un hipotensor bloquejador α-adrenèrgic, incrementa el risc d'insuficiència cardíaca en comparació dels altres fàrmacs estudiats (*JAMA*, 283, 1967-1975, 2000). S'hi comparava l'efecte de clortalidona, lisinopril, doxazosina i amlodipina sobre la incidència de malaltia cardiovascular en pacients hipertensos, i es va haver de suspendre la participació dels pacients tractats amb doxazosina per aquest motiu. Després d'un seguiment de més de 3 anys, no hi havia diferències en la variable principal (cardiopatia isquèmica mortal o IAM no mortal) ni en la mortalitat total en els pacients tractats amb doxazosina respecte dels tractats amb clortalidona; no obstant, els tractats amb doxazosina van presentar un risc més elevat d'AVC, de malaltia cardiovascular combinada i d'insuficiència cardíaca que els tractats amb clortalidona.

A l'assaig clínic NORDIL (*Nordic Diltiazem Study*) s'hi va comparar l'eficàcia del **diltiazem** amb la dels diürètics o bloquejadors β-adrenèrgics en 10.881 pacients de 59 a 74 anys amb PAD ≥ 100 mm Hg durant 4,5 anys (*Lancet*, 356, 359-365, 2000). No es van observar diferències en la variable principal combinada d'AVC (mortal o no), IAM (mortal o no) o altres morts cardiovasculars. Es va observar una tendència a una menor incidència d'AVC en el grup tractat amb diltiazem i una tendència a una menor incidència d'IAM en el grup tractat amb diürètics o bloquejadors β-adrenèrgics. Un 23% dels pacients tractats amb diltiazem i un 7% dels tractats amb diürètics o bloquejadors β-adrenèrgics van abandonar el tractament. No s'especifica quins diürètics ni quins bloquejadors β-adrenèrgics es van administrar, ni quants pacients van rebre cada grup de fàrmacs.

L'assaig clínic INSIGHT (*International Nifedipine GITS Study: Intervention as a Goal in Hypertension Treatment*) va incloure pacients hipertensos de 55 a 80 anys amb una PAS ≥ 150 mm Hg i PAD ≥ 95 mm Hg o amb hipertensió sistòlica (PAS ≥ 160 mm