

---

# Ensayos clínicos en hipertensión arterial

---

M. Luque Otero y C. Fernández Pinilla

Unidad de Hipertensión. Hospital Universitario San Carlos. Madrid.

## Necesidades del tratamiento antihipertensivo

---

### *El tratamiento de la hipertensión a través de la historia*

Hoy resulta difícil creer que hasta hace 50 años no se comenzó a considerar necesaria la intervención médica en el paciente hipertenso. Sin embargo, este hecho no es extraño si se piensa que hasta 1967 no se tuvo la evidencia de que el tratamiento antihipertensivo reducía la morbimortalidad asociada a la hipertensión arterial<sup>1</sup>, aunque ya a principios de la década de los sesenta 3 grupos diferentes habían puesto de manifiesto, en pequeñas muestras de pacientes y sin evaluación estadística de los resultados, que el tratamiento antihipertensivo prolongaba la vida de los enfermos, principalmente reduciendo la incidencia de ictus<sup>2-4</sup>.

Irvine Page, uno de los pioneros en el estudio de la hipertensión arterial y fundador del High Blood Pressure Research Council de la American Heart Association, ha expuesto la evolución del tratamiento antihipertensivo desde 1925 (dieta pobre en sodio, erradicación de focos infecciosos, mantenimiento de un ritmo intestinal normal, electroterapia, purgas y enemas), a 1947 (nefrectomía, tiocianato de potasio, simpatectomía dorsolumbar, extractos de riñón, vitamina A, rutina y dieta pobre en sal), 1956 (cuando se empezaron a introducir los bloqueantes ganglionares y la reserpina) y la revolución que causaron los diuréticos tiazídicos, cuya utilización se inició en 1958<sup>5</sup>.

### *Criterios actuales del tratamiento antihipertensivo*

En 1978 el Comité de Expertos de la OMS<sup>6</sup> consagró el tratamiento escalonado como la manera más razonable de abordar el control del paciente hipertenso, recomendando en primer lugar unas medidas *no farmacológicas* (reduc-

ción del sobrepeso y del excesivo consumo de alcohol, reducción de la ingesta de sodio y práctica del ejercicio físico) e iniciar el tratamiento *farmacológico* con diuréticos o bloqueantes de los receptores betaadrenérgicos. Si con ello no se lograba el control de las cifras tensionales se deberían añadir fármacos de manera sucesiva hasta conseguirlo. Esta pauta de tratamiento ha sido seguida casi a nivel mundial hasta que el desarrollo de nuevos agentes antihipertensivos con perfiles farmacológicos extraordinariamente sugerentes (antagonistas del calcio, inhibidores de la enzima convertasa y bloqueadores alfa) hizo que progresivamente éstos fueran utilizándose en el tratamiento inicial de la hipertensión arterial hasta que en 1988 el informe del Joint National Committee for Detection, Evaluation and Follow-up of High Blood Pressure consideró como fármacos adecuados para iniciar el tratamiento de la hipertensión arterial diuréticos, bloqueadores beta, antagonistas del calcio e inhibidores de la enzima convertasa (fig. 1), pauta que en el momento actual es aceptada y utilizada en todo el mundo<sup>7</sup>.

### *¿Qué se ha conseguido al tratar la hipertensión con diuréticos y bloqueadores beta?*

Desde 1967 se han realizado varios estudios de seguimiento en grandes grupos de hipertensos con el fin de demostrar los beneficios de la terapéutica antihipertensiva. Los fármacos utilizados en los mismos para el tratamiento inicial de la hipertensión arterial han sido en la mayoría diuréticos y, en unos pocos, bloqueadores beta. Una excelente revisión de estos estudios ha sido publicada recientemente<sup>8</sup>. Las conclusiones de estos estudios se pueden resumir en que el tratamiento antihipertensivo reduce la morbimortalidad asociada a la hipertensión arterial principalmente por la reducción de los accidentes cerebrovasculares, con muy escaso efecto, inclusive los bloqueadores beta, sobre

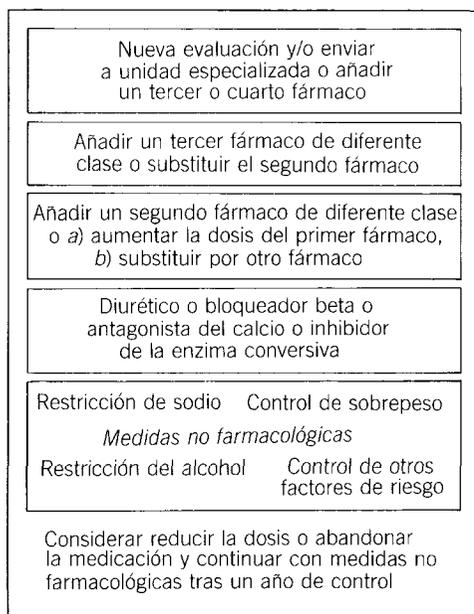


Fig. 1. Tratamiento de la hipertensión arterial de acuerdo con las normas del Joint National Committee on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. (Adaptada de la cita bibliográfica 7).

TABLA I  
EFECTOS INDESEABLES DE DIURÉTICOS Y BLOQUEADORES BETA

Diuréticos	Bloqueadores beta
Hipopotasemia	Hipercolesterolemia
Arritmias ventriculares	Reducción HDL-colesterol*
Intolerancia hidrocarbonada	Hipertrigliceridemia*
Hipercolesterolemia	
Hiperuricemia	

\*Más acusada en los que no poseen actividad simpaticomimética intrínseca.

la tasa de incidentes coronarios. Y dado que la cardiopatía isquémica reconoce otros factores de riesgo además de la hipertensión arterial, hoy se concede gran importancia a los efectos bioquímicos indeseables de diuréticos y bloqueadores beta (tabla I) a la hora de explicar el fracaso de estos fármacos en la prevención primaria de la cardiopatía isquémica asociada a la hipertensión arterial. Además, es posible que reducir demasiado la presión arterial días-

tólica, al menos con bloqueadores beta sin actividad simpaticomimética intrínseca (ASI) tipo atenolol que reducen la presión arterial disminuyendo el gasto cardíaco<sup>9</sup> pueda aumentar la mortalidad por cardiopatía isquémica en pacientes con afectación coronaria previa<sup>10</sup> quizá por afectar seriamente el aporte sanguíneo al corazón.

La incapacidad de los fármacos antihipertensivos recomendados por la OMS para conseguir la prevención primaria de la cardiopatía isquémica asociada a la hipertensión justifica que se incorporen nuevos fármacos al tratamiento inicial de la misma.

### ¿Qué características debe reunir un fármaco antihipertensivo?

A la luz de los conocimientos actuales, un fármaco antihipertensivo debería: a) reducir las presiones arteriales sin afectar el flujo sanguíneo renal, coronario o cerebral; b) reducir la morbimortalidad cerebrovascular y coronaria asociada a la hipertensión arterial; c) ser bien aceptado por el paciente, lo que incluye poder administrarse una sola vez al día, y una baja tasa de efectos clínicos colaterales; d) no afectar desfavorablemente al resto de los factores de riesgo cardiovascular; e) reducir la hipertrofia ventricular izquierda asociada a la hipertensión arterial, y f) estar desprovisto de efectos bioquímicos indeseables, tales como reducir el potasio sérico, elevar la uricemia o aumentar la viscosidad sanguínea o la agregación plaquetaria.

Probablemente la primera condición debería ser la que está expresada en segundo lugar, puesto que el objetivo del tratamiento antihipertensivo no es reducir las presiones arteriales sino la morbimortalidad asociada. Cualquier fármaco que pretenda ser utilizado en el tratamiento de la hipertensión arterial debería ser evaluado teniendo en cuenta estas condiciones.

### Tipos más comunes de ensayos clínicos en hipertensión arterial

Los tipos de ensayos más comúnmente utilizados son:

1. *No controlados*, que al no ser comparativos tienen un valor muy escaso. Los estudios *comparativos y cruzados* entre dos fármacos tienen, como veremos más adelante, un gran valor no sólo respecto a comparar la eficacia de los mismos, sino para realizar un diagnóstico *ex-juvantibus* de los mecanismos de hipertensión en los pacientes participantes.

2. *A doble ciego*, que son los ensayos realizados más comúnmente en la fase III y que permiten una evaluación seria de un fármaco. Obviamente se deben utilizar criterios de randomización y, en general y salvo para ensayos de corta duración y con objetivos muy concretos, no debe compararse fármaco con placebo sino que deben ser comparativos entre fármacos. El doble ciego cruzado se plantea en pocas ocasiones, y presenta como ventajas las que hemos mencionado anteriormente con un rigor muy superior al de los estudios no enmascarados.

*Criterios de inclusión*

Deberían ser los siguientes:

- a) Hipertensos esenciales, salvo que se desee evaluar la eficacia de un fármaco en un determinado tipo de hipertensión secundaria.
- b) Con presión diastólica >90 mmHg, con un límite máximo de 104, 114 o >115, dependiendo de que se desee comprobar la eficacia en hipertensión ligera, moderada o grave. No es aconsejable incluir en los ensayos a pacientes con diastólicas >130mmHg.
- c) La presión sistólica debe ser >140 mmHg. En los ensayos sobre hipertensión sistólica aislada el criterio sería tener diastólica <90 mmHg.
- d) Estos criterios de inclusión, de acuerdo con las cifras de presión, han de considerarse tras al menos 2 semanas de placebo.

*Criterios de exclusión*

Los criterios de exclusión de carácter general se recogen en la tabla II. Los pacientes con antecedentes próximos, inferiores a 3 meses, de ictus o infarto de miocardio son difícilmente evaluables en un ensayo común sobre la eficacia de antihipertensivos por la frecuencia con que reciben medicación asociada (antagonistas del calcio o bloqueadores beta) que en grado diferente afecta a las cifras tensionales. La presencia de grave enfermedad asociada hace que el paciente difícilmente pueda cumplir las etapas previstas en el protocolo del ensayo, y las arritmias graves son indicativas de terapéutica que en muchos casos también afecta a las cifras de presión arterial. Es obvio señalar que la condición fundamental para que un paciente sea elegido para entrar en un protocolo de ensayo clínico es que el médico considere que puede razonablemente beneficiarse y cumplir las condiciones del mismo.

TABLA II  
ENSAYOS CLÍNICOS EN HIPERTENSIÓN ARTERIAL

<i>Criterios de exclusión</i>
Generales
HTA secundaria
HTA maligna o acelerada
Antecedentes próximos de ACVA o IAM
Arritmias graves
Enfermedad grave intercurrente
Mujeres embarazadas
Mal cooperador (alcoholismo, etc.)
Particulares
Hipersensibilidad al fármaco
Dependiendo del fármaco

TABLA III  
ENSAYOS CLÍNICOS EN LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL

<i>Criterios de exclusión específicos para cada fármaco</i>
Diuréticos
Antecedentes hipopotasemia
Arritmias ventriculares
Diabetes mellitus
¿Gran carga genética de diabetes?
¿Hipercolesterolemia?
Bloqueadores beta
Antecedentes de broncospasmo
Bloqueo AV de 2º o 3º grado
Arteriopatía periférica
¿Diabetes mellitus tratada con insulina?
¿Hipercolesterolemia?
Antagonistas del calcio
Bloqueo AV (verapamilo)
Inhibidores ECA
Ninguno
Bloqueadores alfa
Ninguno

Además de estos criterios de exclusión de carácter general existen otros específicos para cada grupo de fármacos en particular que vienen expresados en la tabla III. Los antecedentes de hipopotasemia con diuréticos tiazídicos deberían constituir una contraindicación para

incluir a tales pacientes en ensayos con diuréticos de tipo tiazídicos, por la frecuencia con que tal incidencia se va a producir en ese grupo. La hipopotasemia se asocia a un incremento de arritmias ventriculares<sup>11</sup> y también se ha implicado en el deterioro de la tolerancia hidrocarbonada asociada a los diuréticos tiazídicos<sup>12</sup>. La hipercolesterolemia probablemente debería ser también un criterio de exclusión para ensayos con diuréticos tiazídicos pues, aunque no tanto como los bloqueadores beta, estos fármacos tienden a elevar colesterol total y triglicéridos plasmáticos<sup>13</sup>.

Los bloqueadores beta reconocen como criterios de exclusión la presencia de antecedentes de broncospasmo o arteriopatía periférica, efectos que son minimizados si se utilizan los cardioselectivos, aunque se duda que a las dosis utilizadas en el tratamiento de la hipertensión esta propiedad se conserve. Los de tercera generación, tipo celiprolol, bisoprolol, dilevalol o carvedilol, parecen carecer de estos efectos. La administración de bloqueadores beta a pacientes con hipertensión arterial y diabetes mellitus eleva la glucemia, siendo este efecto más acusado si se utilizan fármacos no cardioselectivos<sup>14</sup>. Hoy existen dudas sobre si la utilización de bloqueadores beta no cardioselectivos en diabéticos pueden enmascarar los síntomas de hipoglucemia o dificultar la recuperación de la misma<sup>15</sup>. Además los bloqueadores beta, sobre todo los que no poseen ISA, tienden a elevar los triglicéridos y, en menor medida, el colesterol total a la vez que reducen el HDL-colesterol<sup>16</sup> y estos son aspectos que hay que tener en cuenta a la hora de diseñar ensayos con estos fármacos.

Con los antagonistas del calcio debe excluirse a pacientes que tengan bloqueos cardíacos de los ensayos en los que se utilice verapamilo, mientras que, con los inhibidores de la enzima conversiva y los bloqueadores beta no existen criterios de exclusión específicos descubiertos hasta el momento actual.

### **Variables a valorar en un ensayo clínico con un fármaco antihipertensivo**

De lo expuesto hasta este momento se deduce fácilmente que la variable más interesante para el clínico a la hora de valorar la eficacia de un fármaco antihipertensivo es la reducción de la morbimortalidad asociada a la hipertensión arterial. Sin embargo, tal objetivo exige un diseño y unos medios que en contadas ocasiones son utilizados en los protocolos de valoración

de los fármacos. Prescindiendo de este objetivo, que es con diferencia el más valioso que puede perseguir cualquier fármaco, las variables que más se utilizan son:

a) *Variaciones de la presión arterial*, siendo muy importante tener en cuenta la metodología del registro y el tipo de aparatos que se utiliza. La introducción de los aparatos de registro continuo ambulatorio de la presión arterial ha permitido reducir considerablemente la muestra de pacientes necesaria para un estudio al poder evaluar mejor la variabilidad tensional y, sobre todo, eliminar el efecto presor del médico al tomar la presión arterial, el denominado *white coat effect*.

b) *Efecto sobre los factores de riesgo asociados*, prestando especial importancia a las modificaciones de los lípidos plasmáticos, la glucemia y la reducción de la hipertrofia ventricular izquierda. En estudios de más de 3 meses las modificaciones de estas variables pueden ser significativas y deben constituir, donde sea posible, objetivos principales del ensayo.

c) *Registro de efectos secundarios clínicos y abandonos* que son de gran importancia clínica. Como es lógico, hay que tener cuidado en no inducir respuestas positivas a la hora de valorar los efectos secundarios, siendo preferible un interrogatorio abierto del paciente a la utilización de listas de síntomas.

d) Estrechamente ligado con el apartado anterior está el *estudio de modificaciones de la calidad de vida inducidas por el tratamiento antihipertensivo*, de gran actualidad y que en los últimos años cada vez se valora más en los ensayos de fármacos antihipertensivos<sup>17</sup>.

### **Evaluación de los ensayos clínicos con fármacos antihipertensivos**

Como es lógico, la evaluación de las variables ha de realizarse utilizando los criterios estadísticos adecuados en relación con los valores iniciales y los conseguidos en el grupo control. Quizás es necesario hacer algunas consideraciones:

1. Respecto a la evolución de las presiones arteriales es necesario considerar como controlados a aquellos pacientes en los que se obtengan presiones  $\leq 140$  y  $90$  mmHg para sistólica y diastólica, respectivamente.

2. Es necesario tener en cuenta que la muestra de hipertensos seleccionados para un ensayo será siempre, salvo raras excepciones, *heterogénea*, entendiendo como tal que los mecanismos de hipertensión diferirán de uno a otro paciente. Esto supone que la respuesta

a los diferentes fármacos antihipertensivos será diferente, de tal forma, por ejemplo, que los pacientes que no responden a los diuréticos serán aquellos en los que la pérdida de sodio y agua inducida por el fármaco puede ser perfectamente compensada con el incremento de la actividad del sistema renina-angiotensina que, a su vez, tiende a retener agua y sodio. Los estudios cruzados, que generalmente incluyen un pequeño número de individuos, han demostrado esta heterogeneidad. Si los resultados con ambos fármacos se agrupan, las diferencias rara vez son significativas, pero si se considera la respuesta individual se encuentra que un porcentaje significativo no responde a algún fármaco e incluso las presiones tienden a elevarse en algún caso<sup>18,19</sup>. Este hecho es muy importante desde el punto de vista clínico y, en opinión de John Laragh, puede permitir el diagnóstico *ex-juvantibus* de los mecanismos de hipertensión en cada individuo<sup>20</sup>. En ensayos con muestras pequeñas de pacientes, este hecho puede inducir a errores y constituye un importante argumento para recomendar desde el punto de vista clínico que los estudios comparativos sean cruzados y se analicen los respondedores y no norespondedores a cada fármaco.

3. Por último hoy suponemos que reducir la magnitud de los factores de riesgo reduce la morbimortalidad coronaria, por lo que junto a la reducción de la presión arterial es fundamental evaluar las modificaciones del resto de los factores de riesgo.

En conjunto, y al igual que en cualquier otro ensayo, la fiabilidad de un protocolo de evaluación de un fármaco antihipertensivo depende de haber establecido unos claros objetivos, realizado un diseño adecuado para cumplirlos y de un equipo clínico disciplinado y responsable que lo desarrolle. Por último es necesario recordar que reducir la presión parece indispensable pero no suficiente para conseguir el verdadero objetivo del tratamiento antihipertensivo: reducir la morbimortalidad asociada a la hipertensión arterial.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Veterans Administration Cooperative Study Group on antihypertensive agents. Effects of treatment on morbidity in hypertension: results in patients with diastolic blood pressure averaging 115 through 129 mmHg. *JAMA* 1967; 202: 1.028-1.034.
2. Lee RE, Seligmann AW, Clark MA, Rousseau PA. Freedom from cerebrovascular accidents during drug-induced blood pressure reduction in «benign» hypertensive disease. *Am J Cardiol* 1963; 11: 738-743.
3. Leishman AWD. Merits of reducing high blood pressure. *Lancet* 1963; 2: 1.284-1.286.
4. Shillito J, Jr. Merits of reducing high blood pressure. *Lancet* 1963; 2: 297.
5. Page IH. Hypertension research. A memoir 1920-1960. Nueva York Pergamon Press, 1988.
6. Arterial hypertension. Report of a WHO Expert Committee. Technical Report Series 628. World Health Organization. Ginebra, 1978.
7. 1988 Joint National Committee. The 1988 report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation and Treatment of high blood pressure. *Arch Intern Med* 1988; 148: 1.023-1.038.
8. Alderman MH, Marantz PR. Clinical trials as a guide to intervention. En: Laragh JH, Bremner BM, eds. Hypertension: pathophysiology, diagnosis and management. Nueva York, Raven Press, 1989; 1941-1953.
9. Man in Veld A, Van de Meiracker A, Schalekamp MADH. The effect of betablockers on total peripheral resistance. *J Cardiovasc Pharmacol* 1986; 8 (supl. 4): 49-60.
10. Cruickshank JM, Thorp JM, Zacharias FJ. Benefits and potential harm of lowering high blood pressure. *Lancet* 1987; 1: 581-584.
11. Tannen RL. Diuretic-induced hypokalemia. *Kidney Int* 1985; 5: 988-1.000.
12. Medical Research Council Working Party on Mild to Moderate Hypertension. Adverse reactions to bendrofluzide and propranolol for the treatment of mild hypertension. *Lancet* 1981; 2: 539-543.
13. Ames RP, Hill P. Elevation of serum lipid levels during diuretic therapy in hypertension. *Am J Med* 1976; 61: 748-757.
14. Wright AD, Barber SG, Kendall MJ, Poole PH. Betaadrenoceptor blocking drugs and blood sugar control in diabetes mellitus. *Br Med J* 1979; 278: 159-161.
15. Barnett AH, Leslie D, Watkins PJ. Can insulin-treated diabetics be given betaadrenergic blocking drugs? *Br Med J* 1980; 280: 976-978.
16. Lehtonen A. Effects of betablockers on plasma lipids during antihypertensive therapy. *J Cardiovasc Pharmacol* 1985; 7 (supl. 2): 111-114.
17. Hollemberg NK. Initial therapy in hypertension: Quality-of-life considerations. *J Hypertens* 1987; 5 (supl. 1): 3-7.
18. Freis ED, Materson BJ, Flamenbaum W. Comparison of propranolol and hydrochlorothiazide alone for treatment of hypertension: III. Evaluation of the renin-angiotensin system. *Am J Med* 1983; 74: 1.029-1.041.
19. Hornung RS, Jones RI, Gould BA et al. Twice-daily verapamil for hypertension: a comparison with propranolol. *Am J Cardiol* 1986; 57: 93-98.
20. Laragh JH, Lamport B, Sealey J, Alderman MH. Diagnosis *ex-juvantibus*. Individual response patterns to drugs reveal hypertension mechanism and simplify treatment. *Hypertension* 1988; 12: 223-226.

## DISCUSIÓN

---

O. BAKKE: Agradecemos al Dr. Luque su brillante exposición, que refleja un gran sentido común y sentido práctico.

R. PALOP: Quisiera preguntarle al Dr. Luque, cuál debería ser en su opinión la duración mínima de los ensayos de fase III durante la evaluación clínica de un fármaco antihipertensivo para poder evaluar el beneficio. En otras indicaciones, como la insuficiencia cardíaca, la FDA en EE.UU. redujo la duración mínima de los ensayos clínicos de un año a 6 meses y recientemente a 3 meses. ¿Cree usted que esto podría ser aplicable a la hipertensión?

M. LUQUE: Creo que no, y aunque la reducción de la presión arterial puede objetivarse muy pronto, opino que la duración mínima de un estudio debe ser de 6 meses, y esto tiene su justificación. Los efectos sobre la hipertrofia ventricular izquierda no empiezan a manifestarse de forma valorable hasta los 6 meses. Lo mismo ocurre con los efectos sobre los lípidos.

M.A. SERRANO: ¿Sería razonable empezar el tratamiento farmacológico de un paciente hipertenso antes de haber probado las medidas no farmacológicas?

M. LUQUE: Considero que hay dos situaciones en las cuales no sería razonable. La primera de ellas es en casos de obesidad, y la segunda en situaciones de consumo excesivo de alcohol, que son los determinantes ambientales más importantes de la presión arterial. En cuanto al consumo de sodio, tengo mucha experiencia en este tema, y he sido un defensor de la restricción de sodio. Creo que hay un subgrupo fácilmente identificable de pacientes hipertensos que son sensibles a la restricción salina, pero estos casos se detectan a las 2 semanas: son aquellos pacientes cuyo sistema renina-angiotensina no es capaz de compensar adecuadamente la pérdida de agua y sodio inducida por la restricción. Por tanto, no creo que la restricción de sodio deba mantenerse durante mucho tiempo. Ahora bien, en las dos primeras situaciones si uno logra eliminar el sobrepeso o reducir el consumo de alcohol por debajo de 40 g diarios es posible que la presión arterial se normalice y no sea necesario un tratamiento antihipertensivo farmacológico.