

Repercusión en la práctica clínica de los resultados del estudio HOT

Antonio Coca

Unidad de Hipertensión Arterial. Instituto de Investigaciones Biomédicas August Pi Sunyer (IDIBAPS). Hospital Clínico. Universidad de Barcelona.

ácido acetilsalicílico / enfermedades cardiovasculares / hipertensión arterial

El estudio HOT (Hypertension Optimal Treatment) se diseñó para dar respuesta a tres preguntas: ¿cuál es el nivel óptimo de presión que debe alcanzar el tratamiento para la mayor reducción del riesgo cardiovascular? ¿Se obtiene algún beneficio adicional al reducir la presión arterial diastólica hasta 80 mmHg? ¿Proporciona algún beneficio adicional en la prevención primaria de las complicaciones cardiovasculares la asociación de dosis bajas de ácido acetilsalicílico al tratamiento antihipertensivo? Para resolver este planteamiento se seleccionaron más de 19.000 hipertensos en 26 países por parte de 1.904 investigadores, con un período de seguimiento de casi 4 años. Los pacientes fueron aleatorizados a conseguir tres objetivos de presión arterial diastólica: ≤ 90 mmHg, ≤ 85 mmHg o ≤ 80 mmHg, respectivamente. Además, en cada grupo los pacientes recibieron de forma aleatoria aspirina o placebo. Aunque los resultados no han conseguido demostrar el objetivo primario para el que fue diseñado, definir la presión arterial diastólica óptima a alcanzar con el tratamiento antihipertensivo, el estudio HOT ha contribuido a clarificar aspectos tan importantes como la inexistencia de la curva en «J», la posibilidad de conseguir mejoras sustanciales en el control de presión mediante el uso de combinaciones de antihipertensivos, el papel beneficioso de dosis bajas de aspirina en la prevención primaria del infarto agudo de miocardio en el hipertenso tratado y controlado, y la demostración de la necesidad de reducir intensamente la presión arterial en hipertensos diabéticos. Por todo ello, el estudio HOT está destinado a ocupar un lugar relevante entre los estudios de intervención en hipertensión arterial realizados en este siglo.

Palabras clave: *Hipertensión arterial. Ácido acetilsalicílico.*

REPERCUSSION IN CLINICAL PRACTICE OF HOT STUDY RESULTS

The HOT study (Hypertension Optimal Treatment) was designed to answer three questions: What is the optimum target diastolic blood pressure (DBP) level that treatment should reach for the greatest reduction in cardiovascular mortality risk; whether there are additional benefits with a progressive reduction of diastolic blood pressure from 90 to below 80 mmHg; and whether low-dose acetylsalicylic acid is of any additional benefit in the primary prevention of myocardial infarction in treated hypertensive patients? To resolve this posing, more than 19,000 essential hypertensives were recruited in 26 countries worldwide by 1,904 investigators with a follow-up period of almost 4 years. Patients were randomly assigned to three different diastolic blood pressure targets: ≤ 90 mmHg, ≤ 85 mmHg or ≤ 80 mmHg respectively. Additionally, in each group, patients were randomly assigned to acetylsalicylic acid or placebo. The follow-up period was about 4 years. Although the HOT trial failed to demonstrate the primary objective for which it was designed, of defining optimum target diastolic blood pressure to be achieved by antihypertensive treatment, this HOT study has helped to clarify very important issues related to blood pressure lowering such as the nonexistence of the J-shaped curve concept in hypertension, the possibility of achieving substantial improvement in blood pressure control by the use of antihypertensive combination therapy, the additional benefit of low-dose aspirin in primary prevention of myocardial infarction among treated hypertensives, and the demonstration of the necessity of reducing diastolic blood pressure below 80 mmHg in diabetic hypertensive patients. For all these reasons, the HOT study is destined to become among the most relevant hypertension intervention studies of this century.

Key words: *Arterial hypertension. Acetylsalicylic acid. Blood pressure.*

(*Rev Esp Cardiol* 1999; 52: 375-380)

Correspondencia: Dr. A. Coca.
Unidad de Hipertensión. Servicio de Medicina Interna.
Hospital Clínico. Villarroel, 170. 08036 Barcelona.

El tratamiento antihipertensivo que cualquier médico prescribe a un paciente afectado de hipertensión arterial (HTA) esencial no pretende curar el proceso, del que desconocemos su etiología, ni aliviar los síntomas, por lo general inexistentes. Su objetivo último es reducir la morbilidad y mortalidad cardiovascular asociada a las cifras elevadas de presión arterial mediante una serie de medidas encaminadas tanto a la reducción de dichas cifras y, por tanto de la lesión intraarterial inducida por las fuerzas de cizallamiento, como a minimizar el impacto de los posibles factores de riesgo asociados que potencian la lesión vascular en la hipertensión. Con todo ello se pretende evitar o retardar la presentación de complicaciones cardiovasculares, renales y cerebrovasculares, así como prolongar la vida de los pacientes libres de tales complicaciones^{1,2}.

En este sentido, los grandes estudios de intervención desarrollados con fármacos antihipertensivos en los últimos veinte años han demostrado inequívocamente que un descenso mantenido de entre 5 y 6 mmHg de la presión arterial diastólica (PAD) a lo largo de un período de cinco años³, o un descenso mantenido de la presión arterial sistólica (PAS) de unos 10 mmHg en el mismo período de tiempo es capaz de reducir hasta en un 42% los accidentes cerebrovasculares (ACV) y en un 14% los eventos coronarios³⁻⁶, cifra esta última muy inferior a la esperada por las estimaciones previas de estudios epidemiológicos⁷. En cualquier caso, la reducción del riesgo conseguida con el tratamiento, cualquiera que haya sido, debe ser atribuida a la disminución de la presión per se inducida por el tratamiento y no al efecto de clases específicas de antihipertensivos, ya que esta evidencia científica procede de ensayos clínicos aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo, en los que se utilizaron fármacos tan diversos como reserpina, alfametildopa, diuréticos tiazídicos, betabloqueantes y, sobre todo, su asociación. Prácticamente la mitad de los pacientes incluidos en los ensayos clínicos clásicos requirieron la combinación de varios antihipertensivos para obtener el control de presión⁸.

Los múltiples estudios epidemiológicos que han analizado la relación entre las cifras de presión arterial y el riesgo cardiovascular han demostrado con rotundidad que ésta es lineal y continua^{7,9,10}, por lo que parecería lógico pensar que el objetivo del tratamiento fuera reducir la presión arterial a los valores más bajos tolerados por el paciente. De este modo, descensos de la PAD superiores a 6 mmHg o reducciones de PAS superiores a 10 mmHg, que permitieran una mayor aproximación a los valores de presión de la población general, deberían acompañarse de una mayor reducción del riesgo cardiovascular. En contraposición a esta hipótesis, se ha sugerido que descensos importantes de la presión arterial pueden inducir un aumento de la morbilidad y mortalidad cardiovasculares, fenómeno que implicaría la existencia de una relación entre

cifras de presión arterial y riesgo cardiovascular que adoptaría la forma de una curva en «J» o en «U» en lugar de una relación lineal. De este modo, el mayor riesgo de padecer complicaciones en la esfera cardiovascular lo presentarían tanto los hipertensos con valores más altos como aquellos con valores más bajos de presión arterial. La sugerencia de esta relación procede de estudios en hipertensos con estenosis coronaria severa y cardiopatía isquémica, en los que el aporte de oxígeno al miocardio en diástole podría verse teóricamente comprometido si la PAD conseguida con el tratamiento alcanzara valores muy bajos¹¹.

En cualquier caso, está perfectamente documentado que los hipertensos tratados con medicamentos antihipertensivos mantienen un riesgo cardiovascular superior al que presentan los normotensos de la misma edad y sexo¹²⁻¹⁴. La explicación de este hecho inesperado radica en que la presión arterial conseguida por el tratamiento se correlaciona mucho mejor con la morbilidad y mortalidad cardiovascular que la presión arterial inicial del paciente¹³. No es éste un detalle banal sino de gran relevancia, ya que presenta más riesgo un sujeto con HTA ligera con cifras del orden de 160/96 mmHg cuyo tratamiento únicamente consigue llegar a 156/94 mmHg, que un paciente con HTA severa con cifras iniciales de 190/112 mmHg cuyo tratamiento ha conseguido mantener cifras estables del orden de 130/80 mmHg. Por tanto, entre los múltiples factores determinantes de que la reducción de la morbilidad y mortalidad cardiovasculares con el tratamiento antihipertensivo haya sido menor a la esperada, particularmente la reducción del riesgo coronario, cabe considerar seriamente el insuficiente descenso de las cifras de presión arterial, que en la mayoría de los hipertensos tratados no llegan a alcanzar ni mantener los niveles de la población normotensa¹⁵.

Al respecto, los datos más recientes disponibles en España¹⁶ y en el resto de países occidentales¹⁷⁻²¹ refieren que sólo uno de cada cinco hipertensos tratados alcanza cifras inferiores a 140/90 mmHg. Una de las razones aducidas para justificar este insuficiente control de presión cabe considerar, entre muchas otras¹⁶, que es la reticencia de muchos médicos a inducir descensos importantes de presión por el temor de aumentar el riesgo dada la supuesta relación en curva en «J» entre presión y mortalidad. La clarificación de esta incógnita, ¿la mayor reducción de presión arterial promueve un mayor beneficio o determina un mayor riesgo? sólo podía resolverse mediante la realización de un ensayo clínico diseñado específicamente para responderla.

El estudio HOT (Hypertension Optimal Treatment) recientemente publicado²² se diseñó con el fin de dar respuesta a todas estas incógnitas: ¿cuál es el nivel óptimo de presión que el tratamiento debe alcanzar en aras a la mayor reducción del riesgo cardiovascular? ¿Se obtiene algún beneficio adicional al reducir la PAD desde 90 hasta 80 mmHg? Para resolver este

TABLA 1
Eventos mayores mortales y no mortales en los tres grupos aleatorizados

Eventos	PAD $\leq$ 90 (n = 6.264)	PAD $\leq$ 85 (n = 6.264)	PAD $\leq$ 80 (n = 6.262)
Cardiovasculares	232 (RR 0,99)	234 (RR 1,08)	217 (RR 1,07)
Infarto de miocardio	84 (RR 1,32)	64 (RR 1,05)	61* (RR 1,37)
Cerebrovasculares	94 (RR 0,85)	111 (RR 1,24)	89 (RR 1,05)
Mortalidad cardiovascular	87 (RR 0,97)	90 (RR 0,93)	96 (RR 0,90)
Mortalidad total	188 (RR 0,97)	194 (RR 0,93)	207 (RR 0,91)

RR: riesgo relativo; PAD: presión arterial diastólica; *reducción del RR del 28% respecto a PAD $\leq$ 90 mmHg ($p < 0,05$).

planteamiento se reclutaron más de 19.000 sujetos con HTA esencial en 26 países de Europa, Norteamérica, Sudamérica y China continental, por parte de 1.904 investigadores de campo. España participó con 189 investigadores e incluyó a 808 hipertensos que fueron seguidos durante casi 4 años sin ninguna pérdida de seguimiento. Los pacientes fueron incluidos de forma aleatoria en tres grupos cuyo objetivo era conseguir y mantener cifras de PAD con el tratamiento antihipertensivo cuyos valores fueran respectivamente ≤ 90 , ≤ 85 y ≤ 80 mmHg. Además, por primera vez se analizó si la asociación de ácido acetilsalicílico a dosis bajas, de 75 mg/día, al tratamiento antihipertensivo proporcionaba algún beneficio adicional en la prevención primaria de las complicaciones cardiovasculares de los hipertensos. Para conseguir los objetivos de presión se diseñó una estrategia de tratamiento escalonado abierto. Se iniciaba en forma de monoterapia con felodipino, calcioantagonista de acción prolongada, en dosis única diaria y, eventualmente, se procedía a la posterior asociación de otros fármacos antihipertensivos, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA), betabloqueantes o diuréticos tiazídicos, hasta alcanzar y mantener la PAD prevista. Los pacientes de cada uno de los tres grupos aleatorizados a su objetivo específico de PAD fueron, a su vez, incluidos de forma aleatoria a un régimen de ácido acetilsalicílico o placebo en diseño doble ciego.

Uno de los resultados más llamativos como consecuencia directa del esquema terapéutico intensivo basado en objetivos ha sido la magnitud del descenso de presión conseguido, entre 20 y 24 mmHg de PAD y entre 26 y 30 mmHg de PAS. Este descenso, muy superior al conseguido en los anteriores estudios de intervención^{3,6}, supuso que el 91% de los pacientes del estudio HOT normalizaran su PAD. Es importante resaltar el hecho de que para alcanzar el objetivo terapéutico se requirió la asociación de varios fármacos en la mayoría de los pacientes (67%), particularmente en aquellos que debían reducir su PAD por debajo de 80 mmHg (el 74% de estos pacientes requirieron más de un antihipertensivo). La elevada tasa de normalización de la PAD y la magnitud del descenso de PAS y PAD alcanzado en los 18.790 hipertensos que fueron

seguidos durante un promedio de casi cuatro años fue, sin duda, determinante de que únicamente se produjeran 8,3 muertes por cada 1.000 pacientes tratados por año, cifra muy inferior a la de 12,3 prevista en los estudios de intervención publicados con anterioridad, en los que el objetivo de control era 95 mmHg^{3,9}. Esto ha supuesto una disminución del 33% de la mortalidad respecto a los clásicos estudios de intervención. Este dato bruto obtenido con una estrategia terapéutica antihipertensiva basada en un fármaco calcioantagonista es un argumento que, sumado a los recientes datos obtenidos en el estudio Syst-Eur⁵, contradice absolutamente el supuesto aumento de morbilidad y mortalidad que algunos autores han atribuido al uso de estos medicamentos²³⁻²⁵.

Curiosamente, la gran efectividad del tratamiento motivó que los tres grupos aleatorizados presentaran valores promedio de PAD muy similares al finalizar el estudio (85 mmHg en los pacientes cuyo objetivo era ≤ 90 mmHg; 83 mmHg en los de objetivo ≤ 85 mmHg, y 81 mmHg en los que debían conseguir ≤ 80 mmHg), efecto no previsto ni deseado que motivó un gran solapamiento de cifras y una insuficiente capacidad discriminativa entre los tres grupos. La consecuencia de este fenómeno fue la ausencia de diferencias significativas en la tasa de eventos cardiovasculares mayores, mortales y no mortales, entre los pacientes de los tres grupos, que era el objetivo principal del estudio (tabla 1). Únicamente la incidencia de infarto agudo de miocardio (IAM) fue significativamente menor en los pacientes aleatorizados a PAD ≤ 80 mmHg (61 episodios de IAM en los pacientes con PAD ≤ 80 mmHg frente a 84 en los hipertensos aleatorizados a PAD ≤ 90 mmHg, con una reducción del riesgo relativo [RR] del 28%). En la tabla 2 puede observarse que las tasas de incidencia de eventos mayores, mortales y no mortales, expresadas para cada 1.000 pacientes tratados por año en cada grupo son muy bajas en todos ellos y únicamente la tasa de IAM fue significativamente menor en los pacientes del grupo de presión más baja.

Por este motivo, se realizó un análisis del riesgo en función de la PAD final conseguida por el tratamiento, con independencia del objetivo de presión al que habían sido aleatorizados los pacientes. La menor incidencia

TABLA 2
Tasa de eventos mayores mortales y no mortales
por cada 1.000 pacientes tratados durante 1 año
en cada uno de los tres grupos aleatorizados

Eventos	PAD ≤ 90 (n = 6.264)	PAD ≤ 85 (n = 6.264)	PAD ≤ 80 (n = 6.262)
Cardiovasculares	9,9	10,0	9,3
Infarto de miocardio	3,6	2,7	2,6*
Cerebrovasculares			
Mortalidad	4,0	4,7	3,8
cardiovascular	3,7	3,8	4,1
Mortalidad total	7,9	8,2	8,8

PAD: presión arterial diastólica; *reducción del riesgo relativo del 28% respecto a PAD ≤ 90 mmHg (p < 0,05).

TABLA 3
Tasa de eventos mayores mortales y no mortales
en los pacientes hipertensos diabéticos,
por cada 1.000 pacientes tratados durante 1 año
en cada uno de los tres grupos aleatorizados

Eventos	PAD ≤ 90 (n = 501)	PAD ≤ 85 (n = 501)	PAD ≤ 80 (n = 499)
Cardiovasculares	24,4	18,6	11,9*
Infarto de miocardio	7,5	4,3	3,7
Cerebrovasculares	9,1	7,0	6,4
Mortalidad	11,1	11,2	3,7**
cardiovascular			
Mortalidad total	15,9	15,5	9,0

PAD: presión arterial diastólica; *reducción del riesgo relativo del 51% respecto a PAD ≤ 90 mmHg (p < 0,005); **reducción del riesgo relativo del 66% respecto a PAD ≤ 90 mmHg (p < 0,01).

de eventos cardiovasculares se observó en los pacientes que alcanzaron valores promedio de PAS/PAD de 138,5/82,6 mmHg, mientras que la menor mortalidad cardiovascular se observó en los pacientes que alcanzaron valores promedio de PAS/PAD de 138,5/86,5 mmHg. No obstante, estos datos que en otro contexto supondrían la demostración de que un mayor descenso de presión al actualmente recomendado por las directrices internacionales^{1,2} mejora la expectativa de vida de los hipertensos, no son definitivos por cuanto no proceden de la aleatorización de los pacientes sino de un análisis observacional de la presión final conseguida con independencia del objetivo de PAD a conseguir. Es evidente que para realizar este análisis no se requería un diseño tan complejo y bastaba con tratar a 19.000 pacientes y observar su evolución en el tiempo²⁶⁻²⁸. A pesar de esta crítica, los datos brutos del estudio HOT refieren que en una situación similar a la de la práctica clínica habitual, la menor morbilidad y la menor mortalidad se observan en pacientes cuyas cifras de PAD con el tratamiento son inferiores a los 90 mmHg, objetivo actual de todas las directrices de tratamiento antihipertensivo^{1,2}.

Sin embargo, los resultados de estos mismos análisis en el subgrupo de 1.501 hipertensos diabéticos sí demostraron inequívocamente que los pacientes aleatorizados a PAD ≤ 80 mmHg presentaban una reducción del 51% en el RR de eventos mayores cardiovasculares y una reducción muy significativa del 66% de la mortalidad de causa cardiovascular respecto a los diabéticos aleatorizados a PAD ≤ 90 mmHg (tabla 3). Estos datos irrefutables no sólo apoyan la buena dirección de las últimas directrices del JNC respecto al objetivo de control para los pacientes diabéticos¹, sino que también sugieren que la PAD debiera reducirse todavía más en aras a una mayor reducción de la mortalidad. Por su parte, en el análisis del subgrupo de 3.080 hipertensos con cardiopatía isquémica también se observó una tendencia a menores complicaciones en los pacientes con valores más bajos de presión, si bien únicamente la aparición de ACV fue significativamente menor en los pacientes aleatorizados a PAD ≤ 80 mmHg (reducción del RR del 43% respecto a los aleatorizados a PAD ≤ 90 mmHg). En cualquier caso, no sólo no se observaron mayores complicaciones cardíacas al reducir la PAD hasta 80 mmHg en los pacientes con cardiopatía isquémica, sino que también se redujo la incidencia de ACV en estos pacientes.

Considerados en su conjunto, los resultados del estudio HOT demuestran que no existe mayor morbilidad ni mortalidad en los pacientes cuya PAD alcanza con el tratamiento cifras de 80 mmHg, incluso en los hipertensos con cardiopatía isquémica, y si alguna tendencia apuntan tales resultados es a lo contrario. Por tanto, aunque en sentido estricto no se puede afirmar que el estudio HOT sea el epitafio del concepto de la curva en «J», sí aporta suficiente información para poner el concepto «en cuarentena» para valores de presión de hasta 120/75 mmHg, incluso en hipertensos con cardiopatía isquémica²⁶⁻²⁸. Es importante y oportuno recordar que es la excesiva velocidad de descenso de presión inducido por el tratamiento, y no el valor final alcanzado, el determinante fundamental del incremento de la morbilidad cardiovascular descrito en algunos estudios, por lo que la recomendación de alcanzar lenta e inexorablemente el objetivo de presión planeado por el médico mantiene toda su vigencia, por bajo que aquél sea, siempre que sea bien tolerado por el paciente y se alcance «sin prisas»¹.

El segundo gran objetivo del estudio HOT fue analizar el efecto de la asociación de ácido acetilsalicílico a dosis bajas al tratamiento antihipertensivo en la prevención primaria de las complicaciones cardiovasculares de los hipertensos tratados y controlados. El ácido acetilsalicílico redujo en un 15% el RR de complicaciones cardiovasculares mayores y en un 36% el RR de padecer IAM, sin efectos beneficiosos significativos en la prevención de ACV (tabla 4). Por tanto, se trata del primer estudio que ha demostrado el papel beneficioso de la aspirina en la prevención

primaria de eventos cardiovasculares en hipertensos. La traducción práctica de estos datos es que por cada 1.000 hipertensos tratados a los que se asocia aspirina durante un año se previenen 1,5 IAM adicionales a los que ya previene el tratamiento antihipertensivo. Entre los hipertensos diabéticos la prevención adicional es mayor y supone 2,5 IAM. Los pacientes que recibieron ácido acetilsalicílico apenas presentaron problemas hemorrágicos menores del tipo de hemorragia digestiva y nasal, aunque su incidencia fue casi el doble respecto a los que recibieron placebo, y no aumentó el riesgo de hemorragias fatales. Por tanto, la consecuencia práctica es que en aquellos hipertensos en los que exista alta probabilidad de padecer cardiopatía isquémica (según los antecedentes familiares, personales y factores de riesgo asociados) y no presenten un riesgo específico de sangrado estaría indicado el uso de aspirina a dosis bajas en la prevención primaria del IAM.

A tenor de los resultados expuestos, el impacto del estudio HOT en la práctica clínica diaria se puede resumir en los siguientes cinco apartados:

1. Los recientes VI Informe del JNC¹ y el de la OMS/ISH² coinciden en que el objetivo terapéutico a conseguir en todos los pacientes afectados de HTA esencial de más de 18 años de edad es el descenso de presión estable y sostenido a cifras inferiores a 140/90 mmHg. El estudio HOT aporta la evidencia de que un posterior descenso de la PAD supone un beneficio adicional, aunque pequeño, desde el punto de vista de morbilidad cardiovascular.

2. El estudio ha demostrado que pueden conseguirse descensos de presión de gran magnitud (PAS > 30 mmHg y PAD > 24 mmHg) mediante la combinación de fármacos antihipertensivos, con tasas de normalización de la PAD del 90% y de la PAS/PAD del orden del 50%. Esto no se acompaña de un aumento de efectos secundarios y se asocia a una mayor prevención de la morbilidad y la mortalidad cardiovasculares. La estrategia basada en un calcioantagonista (el 78% de los pacientes al finalizar el estudio) y en la asociación posterior de otros fármacos, particularmente IECA (el 41% de los pacientes) ha supuesto un número de eventos, mortales y no mortales, inferior al esperado por la estimación prevista por los estudios con fármacos clásicos.

3. La máxima reducción de complicaciones cardiovasculares y de mortalidad cardiovascular en los hipertensos diabéticos se observa en aquellos cuya PAD alcanza cifras iguales o inferiores a 80 mmHg. Es probable que a tenor de estos resultados la directriz del VI Informe del JNC¹ que recomienda reducir la presión arterial a valores inferiores a 130/85 mmHg en los pacientes diabéticos deba ser revisada, en el sentido de modificar el objetivo de PAD a cifras inferiores a 80 mmHg.

TABLA 4

Tasa de eventos mayores mortales y no mortales en los pacientes que recibieron ácido acetilsalicílico o placebo asociado al tratamiento antihipertensivo, por cada 1.000 pacientes tratados durante 1 año

Eventos	Ácido acetilsalicílico (n = 9.399)	Placebo (n = 9.391)
Cardiovasculares	8,9*	10,5
Infarto de miocardio	2,3**	3,6
Cerebrovasculares	4,1	4,2
Mortalidad cardiovascular	3,7	3,9
Mortalidad total	8,0	8,6

*Reducción del riesgo relativo del 15% ($p < 0,03$); **reducción del riesgo relativo del 36% ($p < 0,002$).

4. El concepto de curva en «J» para definir la relación entre presión arterial y riesgo cardiovascular no se sustenta tras el estudio HOT. Incluso en los hipertensos con cardiopatía isquémica se observó una tendencia a un menor número de eventos cardiovasculares y una reducción del riesgo de ACV en los pacientes que alcanzaron cifras de PAD iguales o inferiores a 80 mmHg respecto a los aleatorizados a $PAD \leq 90$ mmHg.

5. Se ha demostrado por primera vez el papel beneficioso de la asociación de dosis bajas de aspirina junto al tratamiento antihipertensivo en la prevención primaria de la cardiopatía isquémica. Puesto que no se ha observado beneficio en la prevención del ACV y la adición de aspirina a dosis bajas no está completamente exenta de riesgo de hemorragia, sería prudente reservar este tratamiento para los pacientes con un particular riesgo de IAM a la espera de posteriores estudios que confirmen este hallazgo.

En suma, a pesar de no haber conseguido demostrar el objetivo primario para el que fue diseñado, definir la PAD óptima a alcanzar con el tratamiento antihipertensivo, el estudio HOT ha contribuido a clarificar aspectos tan importantes como la inexistencia de la curva en «J», la posibilidad de conseguir mejoras sustanciales en el control de presión mediante el uso racional de asociaciones de antihipertensivos, la seguridad y eficacia de la terapéutica combinada, el papel beneficioso de la aspirina a dosis bajas en la prevención primaria de la cardiopatía isquémica en el hipertenso tratado y controlado y la demostración de la necesidad de reducir intensamente la presión arterial en hipertensos con diabetes mellitus asociada. Las implicaciones de estos resultados en la clínica diaria son de la suficiente entidad como para modificar algunos hábitos y actitudes en la aproximación terapéutica al paciente hipertenso. Por todas estas razones, el estudio HOT está destinado a ocupar un lugar relevante entre los estudios de intervención en hipertensión arterial realizados en este siglo.

BIBLIOGRAFÍA

1. The Sixth Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Arch Intern Med* 1997; 157: 2.413-2.446.
2. Guidelines Subcommittee. 1999 World Health Organization. International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension. *J Hypertens* 1999; 17: 151-183.
3. Collins R, Peto R, MacMahon S, Hebert P, Fiebach NH, Eberlein KA et al. Blood Pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 2: short-term reductions in blood pressure. Overview of randomised drug trials in their epidemiological context. *Lancet* 1990; 355: 827-838.
4. SHEPP Cooperative Research Group. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. Final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). *JAMA* 1991; 265: 3.255-3.264.
5. Staessen JA, Fagard R, Thijs L, Celis H, Arabidze GG, Birkenhäger WH et al. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. *Lancet* 1997; 350: 757-764.
6. MacMahon S, Rodgers A. The effects of antihypertensive treatment on vascular disease: reappraisal of the evidence. *J Vasc Med Biol* 1993; 153: 598-615.
7. MacMahon S, Peto R, Cutler J, Collins R, Sorlie P, Meaton J et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 1: prolonged differences in blood pressure. Prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. *Lancet* 1990; 355: 765-774.
8. Coca A. Combination therapy under investigation in large-scale trials: the INVEST study. *J Cardiovasc Pharmacol* 1999; 33 (Supl 1): 22-25.
9. Multiple Risk Factor Intervention Trial. Mortality after 10 years for hypertensive participants in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Circulation* 1990; 82: 1.616-1.628.
10. Stamler J, Stamler R, Neaton JD. Blood pressure, systolic and diastolic, and cardiovascular risks: US population Data. *Arch Intern Med* 1993; 153: 598-615.
11. Cruikshank JM, Thorp JM, Zacharias FJ. Benefits and potential harm of lowering high blood pressure. *Lancet* 1987; 1: 581-584.
12. Lindholm L, Ejlerstson G, Schersten B. High risk of cerebro-cardiovascular morbidity in well treated male hypertensives: a retrospective study of 40-59-year-old hypertensives in a Swedish primary care district. *Acta Med Scand* 1984; 216: 251-259.
13. Isles CG, Walker LM, Beevers DG. Mortality in patients of the Glasgow blood pressure clinic. *J Hypertens* 1986; 4: 141-156.
14. Samuelsson O, Wilhelmsen L, Andersson OK, Pennert K, Berglund G. Cardiovascular morbidity in relation to change in blood pressure and serum cholesterol levels in treated hypertension: results of the Primary Prevention Trial in Göteborg, Sweden. *JAMA* 1987; 258: 1.768-1.776.
15. Coca A. Actual blood pressure control: are we doing things right? *J Hypertens* 1998; 16 (Supl 1): 45-51.
16. Coca A. Evolución del control de la hipertensión arterial en España. Resultados del estudio Controlpres 98. *Hipertensión* 1998; 15: 298-307.
17. Mancia G, Sega R, Milesi C, Cesana G, Zanchetti A. Blood pressure control in the hypertensive population. *Lancet* 1997; 349: 454-457.
18. Colhoun HM, Dong W, Pouler NR. Blood pressure screening, management and control in England: results from the health survey for England 1994. *J Hypertens* 1998; 16: 747-752.
19. De Henauw S, De Bacquer D, Fonteyne W, Stam M, Kornitzer M, De Bacquer G. Trends in the prevalence, detection, treatment and control of arterial hypertension in the Belgian adult population. *J Hypertens* 1998; 16: 277-284.
20. Burt VL, Whelton P, Roccella EJ, Brown C, Cutler JA, Higgins M et al. Prevalence of hypertension in the US adult population. Results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1991 (NHANES-III). *Hypertension* 1995; 25: 305-313.
21. Joffres MR, Ghadirian P, Fodor JG, Petrasovits A, Chockalingam A, Hamet P. Awareness, treatment, and control of hypertension in Canada. *Am J Hypertens* 1997; 10: 1.097-1.102.
22. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlöf B, Elmfeldt D, Julius S et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. *Lancet* 1998; 351: 1.755-1.762.
23. Furberg CD, Psaty BM, Meyer JV. Nifedipine: dose-related increase in mortality in patients with coronary heart disease. *Circulation* 1995; 92: 1.326-1.331.
24. Psaty BM, Heckbert SR, Koepsell TD, Siscovick DS, Raghunathan TE, Weiss NS et al. The risk of myocardial infarction associated with antihypertensive drug therapies. *JAMA* 1995; 274: 620-625.
25. Pahor M, Guralnik JM, Corti MC, Foley DJ, Carbonin P, Havlik RJ. Long-term survival and use of antihypertensive medications in older persons. *J Am Geriatr Soc* 1995; 43: 1.191-1.197.
26. Chalmers J. Hypertension Optimal Treatment (HOT) study: a brilliant concept, but a qualified success. *J Hypertens* 1998; 16: 1.403-1.405.
27. Grossman E. Does the «J-curve» still hold in the post «HOT» era? *J Hum Hypertens* 1998; 12: 729-730.
28. Ibsen H. Intensive blood pressure lowering warranted. Results of the HOT study: an epitaph for the J-curve concept in hypertension. *J Hum Hypertens* 1998; 12: 731-732.