

EDITORIALES

Después del estudio ALLHAT, ¿qué sabemos de lo que desconocíamos sobre el tratamiento de la hipertensión arterial?

José Ramón González-Juanatey

Servicio de Cardiología y Unidad Coronaria. Hospital Clínico Universitario. Santiago de Compostela. A Coruña. España.

EN LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL, LO IMPORTANTE ES BAJAR LA PRESIÓN

El sexto informe del Comité Americano Conjunto (JNC-VI) indica que, en la hipertensión arterial (HTA) no complicada, los diuréticos o los bloqueadores beta (BB) deberían constituir los fármacos de elección para iniciar el tratamiento¹. Sin embargo, el informe de la Organización Mundial de la Salud y la Sociedad Internacional de Hipertensión (OMS-SIH) no establece preferencias para la elección del fármaco inicial, indicando que todos los fármacos disponibles podrían constituir una adecuada alternativa terapéutica².

Por tanto, es de gran trascendencia sanitaria conocer si los nuevos fármacos (antagonistas del calcio [CA], inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina [IECA] y bloqueadores de los receptores de la angiotensina [ARA II]) son capaces de mejorar el pronóstico de los hipertensos en la misma o en mayor medida que los diuréticos y los BB.

Diversos estudios han comparado el beneficio del tratamiento antihipertensivo con diuréticos y/o BB frente a una estrategia basada en CA, IECA y ARA II. Los estudios CAPP (IECA frente a BB/diuréticos)³, INSIGHT (nifedipino GITS frente a hidroclorotiazida más amilorida)⁴, NORDIL (diltiazem frente a BB/diuréticos)⁵ y STOP-2 (IECA frente a CA dihidropiridínico frente a BB/diuréticos)⁶ son los principales ensayos clínicos que han analizado la influencia pronóstica de estas distintas intervenciones terapéuticas. No se observaron diferencias significativas en los objetivos principales, sugiriendo que en la HTA lo importante es bajar la presión y no tanto el antihipertensivo empleado. Se han propuesto diversas matizaciones a esta conclusión; teniendo en cuenta que en todos estos estudios una importante proporción de pacientes mantenían du-

rante el seguimiento cifras de presión en el rango de HTA podría sugerirse que, cuando la presión está elevada, lo más importante es reducirla. También se ha especulado que con valores de presión cercanos a la normotensión o en hipertensos de alto riesgo (diabéticos, con lesión de órgano diana o enfermedad cardiovascular [CVC] clínica), algún grupo terapéutico podría ejercer una mayor protección CVC, en particular los grupos farmacológicos que bloquean el sistema renina-angiotensina, como sugieren los resultados de los estudios HOPE⁷, MICRO-HOPE⁸, IDNT⁹, IRMA II¹⁰, RENAAL¹¹ y LIFE¹² que, a pesar de no ser estudios sobre HTA, salvo el último, nos ofrecen una sólida base para dicha recomendación.

La posible capacidad de los antihipertensivos para ofrecer una protección CVC más allá de su efecto hipotensor ha sido analizada en diversos metaanálisis¹³⁻¹⁵. Globalmente, no se observan diferencias significativas entre los antihipertensivos más nuevos (IECA y CA) y los más clásicos (diuréticos y BB), destacando la importancia de un adecuado control de las cifras de presión arterial. Asimismo, el mayor grado de reducción del riesgo de complicaciones CVC se asoció con una disminución más intensa de la presión arterial.

Teniendo en cuenta que cerca del 20% de la población española mayor de 40 años precisa tratamiento antihipertensivo, conocer si una estrategia terapéutica basada en diuréticos o BB se acompaña de una protección CVC de, al menos, la misma magnitud que los grupos farmacológicos más nuevos tiene unas extraordinarias repercusiones clínicas, económicas y de política sanitaria.

CARACTERÍSTICAS Y PRINCIPALES RESULTADOS DEL ESTUDIO ALLHAT

La reciente publicación de los resultados finales del estudio ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial), junto con la publicación previa de los resultados del grupo de doxazosina, aportan una información de gran relevancia para la elección del antihipertensivo inicial^{16,17}. Constituye el mayor estudio realizado en hi-

Correspondencia: Dr. J.R. González-Juanatey. Servicio de Cardiología y Unidad Coronaria. Hospital Clínico Universitario. Travesía de A Choupana, s/n. 15706 Santiago de Compostela. España. Correo electrónico: jgonzalezd@meditex.es

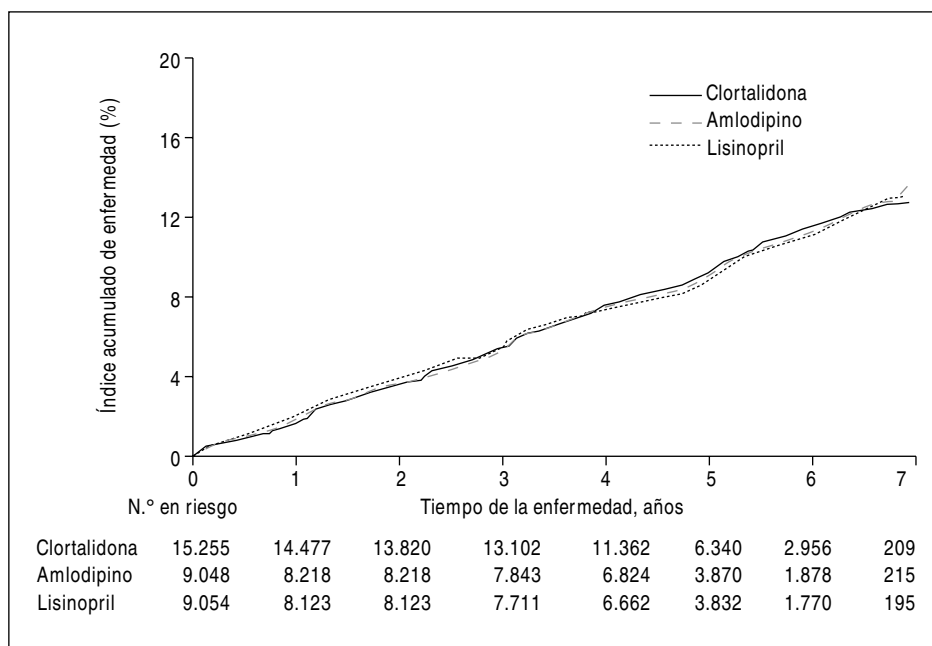


Fig. 1. Índices acumulados de componentes del objetivo primario (enfermedad coronaria fatal e infarto de miocardio no fatal) en los diferentes grupos de tratamiento.

pertensos. Se trata de un ensayo aleatorio, doble ciego y multicéntrico patrocinado por el National Heart, Lung, and Blood Institute de los EE.UU., que fue diseñado para evaluar la incidencia de muerte coronaria o infarto de miocardio no mortal en hipertensos de alto riesgo de los EE.UU. y Canadá tratados con una estrategia basada en un CA (amlodipino), un IECA (lisinopril) o un bloqueador alfa (doxazosina), en comparación con un diurético tiazídico (clortalidona). Una publicación previa demostró que la clortalidona era superior a la doxazosina en el control de la presión arterial y la protección CVC (las diferencias se basaban en la reducción del riesgo de insuficiencia cardíaca y no se explicaban por el distinto grado de reducción de la presión arterial), hecho que motivó la finalización prematura del grupo de doxazosina^{16,18}. Como objetivos secundarios se incluyeron la mortalidad total, el ictus mortal y no mortal, la combinación de diversas formas de presentación clínica de la enfermedad coronaria (componentes del objetivo primario más necesidad de revascularización coronaria u hospitalización por angina) y una combinación de enfermedad CVC (combinación de enfermedad coronaria, ictus, tratamiento ambulatorio por angina, insuficiencia cardíaca y arteriopatía periférica). El diseño del estudio posee una gran potencia para detectar diferencias entre fármacos antihipertensivos, ya que se incluyeron 9.000-15.000 hipertensos por grupo de tratamiento y se realizó un seguimiento prolongado (4,8 años). La mayoría de los pacientes incluidos recibían tratamiento antihipertensivo antes de la aleatorización, con una presión arterial basal media en los diferentes grupos de 146/84 mmHg. Más de la mitad de los pacientes presentaban una historia previa de enfermedad CVC aterotrombótica,

ca, y el 36% de ellos estaban diagnosticados de diabetes mellitus tipo 2. La edad media era de 67 años, con una equilibrada distribución de varones y mujeres en los diferentes grupos. Algo más del 35% de los pacientes de cada grupo de tratamiento eran de raza negra (la mayoría, afroamericanos).

A los pacientes aleatorizados a recibir un diurético se les administró clortalidona a dosis crecientes de 12,5, 12,5 (repetición de dosis) y 25 mg/día; los tratados con el IECA recibieron 10, 20 y 40 mg/día de lisinopril, y los asignados al CA fueron tratados con 2,5, 5 y 10 mg/día de amlodipino. Los pacientes que no lograban el objetivo de presión (< 140/90 mmHg) recibían, en una segunda fase de forma abierta, 25-100 mg/día de atenolol; 0,05 a 0,2 mg/día de reserpina, o 0,1-0,3 mg/2 veces al día de clonidina. En una tercera fase se permitía la inclusión de 25-100 mg/2 veces al día de hidralazina.

Al finalizar el seguimiento, la presión arterial sistólica (PAS) se redujo más con el tratamiento diurético que con el IECA (2 mmHg de diferencia a los 5 años de seguimiento, 4 mmHg en el subgrupo de raza negra y 3 mmHg en los mayores de 65 años). La reducción de la PAS fue ligeramente mayor con el diurético, y la de la presión arterial diastólica (PAD) lo fue con amlodipino en la misma magnitud (0,8 mmHg). Al quinto año de seguimiento se logró un adecuado control de la presión arterial (< 140/90 mmHg) en aproximadamente dos tercios de los pacientes de cada grupo.

No se observaron diferencias significativas entre grupos para el objetivo primario (fig. 1 y tabla 1). Comparando los objetivos secundarios y los componentes del objetivo secundario entre los grupos amlodipino y clortalidona, sólo se observó una incidencia

González-Juanatey JR. Después del estudio ALLHAT, ¿qué sabemos de lo que desconocíamos sobre el tratamiento de la hipertensión arterial?

TABLA 1. Complicaciones clínicas en los diferentes grupos de tratamiento

	Clortalidona N.º casos	Amlodipino N.º casos	Lisinopril N.º casos	Amlodipino frente a clortalidona		Lisinopril frente a clortalidona	
				RR (IC del 95%)	p	RR (IC del 95%)	p
Objetivo primario EC	1.362	789	796	0,98 (0,90-1,07)	0,65	0,99 (0,91-1,08)	0,81
Objetivos secundarios							
Mortalidad total	2.203	1.256	1.314	0,96 (0,89-1,02)	0,20	1,00 (0,94-1,08)	0,90
EC combinada	2.451	1.466	1.505	1,00 (0,94-1,07)	0,97	1,05 (0,98-1,11)	0,18
Ictus	675	377	457	0,93 (0,82-1,06)	0,28	1,15 (1,02-1,30)	0,02
ECV combinada	3.941	2.432	2.514	1,04 (0,99-1,09)	0,12	1,10 (1,05-1,16)	< 0,001
ERT	193	129	126	1,12 (0,89-1,40)	0,33	1,11 (0,88-1,38)	0,38
Cáncer	1.170	707	703	1,01 (0,92-1,11)	0,77	1,02 (0,93-1,12)	0,67
Hospitalización por sangrado GI	817	449	526	0,92 (0,82-1,03)	0,15	1,11 (0,99-1,24)	0,07

EC: enfermedad coronaria (muerte por EC e infarto de miocardio no fatal); EC combinada: muerte por EC, infarto no fatal, procedimientos de revascularización coronaria y hospitalización por angina; ECV (enfermedad cardiovascular) combinada: muerte por EC, infarto no fatal, ictus, procedimientos de revascularización coronaria, hospitalización o tratamiento por angina, hospitalización o tratamiento por insuficiencia cardíaca, enfermedad vascular periférica; GI: gastrointestinal; RR: riesgo relativo; IC: intervalo de confianza.

TABLA 2. Complicaciones clínicas en los diferentes grupos de tratamiento

	Clortalidona N.º casos	Amlodipino N.º casos	Lisinopril N.º casos	Amlodipino frente a clortalidona		Lisinopril frente a clortalidona	
				RR (IC del 95%)	p	RR (IC del 95%)	p
Componentes objetivos secundarios ICC	870	706	612	1,38 (1,25-1,52)	< 0,001	1,19 (1,07-1,31)	< 0,001
ICC fatal/hospital	724	578	471	1,35 (1,21-1,50)	< 0,001	1,10 (0,98-1,23)	0,11
Angina (hospitalizada/tratada)	1.567	950	1.019	1,02 (0,94-1,10)	0,67	1,11 (1,03-1,20)	0,01
Angina (hospitalizada)	1.078	630	693	0,98 (0,89-1,08)	0,68	1,09 (0,99-1,20)	0,06
Revascularización coronaria	1.113	725	718	1,09 (1,00-1,20)	0,06	1,10 (1,00-1,21)	0,05
EAP (hospitalizada/tratada)	510	265	311	0,87 (0,75-1,01)	0,06	1,04 (0,90-1,19)	0,63

ICC: insuficiencia cardíaca congestiva; EAP: enfermedad vascular periférica; RR: riesgo relativo; IC: intervalo de confianza.

significativamente mayor de insuficiencia cardíaca en el grupo tratado con amlodipino. Esta diferencia se mantuvo para los casos de insuficiencia cardíaca fatal o que requirió hospitalización (tablas 1 y 2).

Del mismo modo, el IECA se asoció a un mayor riesgo de complicaciones CVC, mayor incidencia de ictus e insuficiencia cardíaca que el diurético (tablas 1 y 2). El análisis de los riesgos relativos de ictus e insuficiencia cardíaca ajustados por las diferencias de presión arterial entre los que recibieron diuréticos e IECA (2 mmHg en la PAS, 4 mmHg en el grupo de raza negra) sólo explican de forma parcial las diferencias observadas.

Los investigadores del estudio ALLHAT concluyen que los diuréticos tiazídicos (clortalidona) deberían preferirse como primera alternativa en el tratamiento de la HTA debido a su superior protección CVC y su excelente relación coste-beneficio.

DESPUÉS DEL ALLHAT, ¿QUÉ SABEMOS DE LO QUE DESCONOCÍAMOS SOBRE EL TRATAMIENTO DE LA HTA?

Las características de estudio ALLHAT (diseño, amplio tamaño de muestra y ausencia de patrocinio comercial, entre otras) determinan que sus resultados

sean de especial relevancia clínica, al aportar una extraordinaria fuerza a la premisa derivada de estudios previos que indica que «en HTA, lo importante es normalizar las cifras de presión, sin que tenga demasiada influencia el fármaco empleado». Aunque las cifras iniciales de presión arterial son de las más bajas de los amplios estudios de HTA debido a que la gran mayoría de los pacientes (90%) recibía tratamiento antihipertensivo previo, la elevada proporción de pacientes con enfermedad vascular aterotrombótica clínica y, en particular, cardiopatía isquémica determinan que se trate de una población de particular alto riesgo, responsable de la elevada incidencia de complicaciones CVC durante el seguimiento, en particular, relacionadas con la cardiopatía isquémica. En los últimos ensayos clínicos de HTA, la incidencia de ictus supera a la de síndrome coronario agudo^{3-6,12}; por el contrario, en el estudio ALLHAT, la incidencia de episodios de cardiopatía isquémica fue 3 veces superior que la de ictus. Estas diferencias pueden estar condicionadas por la menor edad de los hipertensos, las cifras de presión arterial más bajas y la mayor prevalencia de cardiopatía isquémica previa.

Aunque no disponemos de los resultados del subgrupo de hipertensos con cardiopatía isquémica, y a la espera de su publicación, los resultados globales del estu-

dio ALLHAT sugieren que, en este particular grupo, el tratamiento diurético, habitualmente asociado a BB, se acompaña de un beneficio pronóstico de, al menos, la misma magnitud que el tratamiento con amlodipino o lisinopril, también asociados a BB. La asociación de BB e IECA o un antagonista del calcio dihidropiridínico constituye la estrategia más recomendada para el tratamiento de hipertensos con cardiopatía isquémica. Las recientes guías de la ACC/AHA para el manejo de pacientes con angina crónica estable recomiendan, según los resultados del estudio HOPE, la combinación de un BB y un IECA¹⁹. En la prevención secundaria de hipertensos con infarto de miocardio se plantean recomendaciones similares. Aunque la evidencia científica para este tipo de asociación farmacológica en hipertensos con cardiopatía isquémica es importante²⁰⁻²², los resultados del estudio ALLHAT plantean la posibilidad de que la combinación de dosis bajas de un diurético tiazídico (clortalidona) y un BB pueda ser una alternativa aceptable, al menos en pacientes sin disfunción ventricular.

Los resultados de los estudios INSIGHT y NORDIL habían demostrado la seguridad del tratamiento con antagonistas del calcio en la HTA^{4,5}, cuestionando las conclusiones de metaanálisis que indicaban que estos compuestos (en particular los dihidropiridínicos) podrían incrementar el riesgo de cardiopatía isquémica en los hipertensos^{23,24}. Los resultados del ALLHAT confirman que el tratamiento a largo plazo de hipertensos de alto riesgo con un CA dihidropiridínico (amlodipino) no incrementa el riesgo de este tipo de complicaciones, sin diferencias en la incidencia de los componentes del objetivo primario (muerte de origen coronaria e infarto de miocardio no mortal) entre los diferentes grupos de tratamiento. Hasta la actualidad, la norma en los grandes estudios de HTA era la ausencia de diferencias significativas en el objetivo primario; sin embargo, los resultados del Segundo Estudio Australiano de Hipertensión en el Anciano, de reciente publicación, constituyen nuevos elementos a tener en cuenta²⁵; para una eficacia hipotensora igual, una estrategia terapéutica basada en un IECA (enalapril) se acompañó de una mayor protección CVC (en especial en varones) que el tratamiento diurético (hidroclorotiazida) y la diferencia en la incidencia de infarto de miocardio fue de especial relevancia. Los valores de presión arterial inicial y final más elevados, la mayor edad de los pacientes (72 años) y su menor perfil de riesgo en relación con el grupo de hipertensos incluidos en el estudio ALLHAT podrían influir en los resultados. Por otro lado, no está claro que, en términos de protección CVC, los IECA y los diuréticos ejerzan un «efecto de clase» y, por tanto, no puede descartarse que los diferentes diuréticos (clortalidona e hidroclorotiazida) e IECA (lisinopril y enalapril) empleados en el ALLHAT y el estudio australiano desempeñen una cierta influencia en sus resultados.

Diversos ensayos clínicos y metaanálisis habían sugerido que el tratamiento de hipertensos con AC se acompañaba de un menor riesgo de ictus y de una menor protección frente a la insuficiencia cardíaca^{4-6,14,15}. En el estudio ALLHAT no se observaron diferencias significativas en la incidencia de ictus entre los grupos de pacientes tratados con amlodipino o clortalidona. Sin embargo, los pacientes tratados con lisinopril mostraron un riesgo significativamente mayor; la diferencia en el control de PAS podría justificar este hallazgo (diferencia en el riesgo del 15%), aunque las diferencias en el subgrupo de hipertensos de raza negra (riesgo un 40% mayor) no pueden justificarse por el distinto control tensional. Se ha especulado que los IECA ejercen un menor efecto en pacientes de raza negra²⁶⁻²⁸, en particular una menor eficacia antihipertensiva (en el estudio ALLHAT, la diferencia en el control de la PAS final entre el diurético y el IECA fue de 4 mmHg), aunque los resultados recientes del estudio AASK, que compara en hipertensos con nefropatía de raza negra la eficacia del tratamiento basado en amlodipino o ramipril, demuestran la superioridad del IECA²⁹. Por otro lado, debe destacarse que, al final del seguimiento, seguía con el tratamiento diurético el 71,2% de los pacientes aleatorizados a la tiazida frente a tan sólo el 61,2% de los aleatorizados a lisinopril. Esta menor persistencia del tratamiento activo podría haber influido en los peores resultados del grupo lisinopril.

Salvo en la protección frente a la insuficiencia cardíaca, no se observaron diferencias significativas entre las distintas modalidades de tratamiento en el subgrupo de diabéticos. Estos datos confirman la seguridad de los CA dihidropiridínicos en diabéticos^{30,31} y podrían cuestionar la superioridad del bloqueo del sistema renina-angiotensina, como sugieren los resultados del estudio MICRO-HOPE^{7,8} y, más recientemente, los de los estudio con ARA II en diabéticos con nefropatía, aunque debe tenerse en cuenta que éstos no eran estudios de HTA⁹⁻¹¹. El peor control de la PAS en el grupo de hipertensos tratado con lisinopril podría influir en los resultados del grupo de diabéticos, sugiriendo que, a igualdad de control tensional, el IECA podría ser mejor.

Estamos asistiendo a un continuo incremento en la incidencia y prevalencia de la insuficiencia cardíaca relacionado con el envejecimiento de la población, la prevalencia y el mal control de la HTA y la cardiopatía isquémica^{32,33}. La población de pacientes incluida en el estudio ALLHAT (hipertensos de alto riesgo con más del 50% de prevalencia de enfermedad CVC y el 25% de cardiopatía isquémica) tiene un riesgo elevado de sufrir insuficiencia cardíaca. La frecuencia de esta complicación fue mucho mayor en el estudio ALLHAT que en estudios previos de HTA. Este hecho puede deberse al mayor riesgo de los pacientes o a un diagnóstico erróneo de insuficiencia cardíaca. Como

González-Juanatey JR. Después del estudio ALLHAT, ¿qué sabemos de lo que desconocíamos sobre el tratamiento de la hipertensión arterial?

TABLA 3. Índice de episodios y riesgos relativos (RR) de insuficiencia cardíaca total y hospitalización o insuficiencia cardíaca fatal

	Episodios por 100 pacientes tras 4 años		Pacientes con episodios de insuficiencia cardíaca		RR (IC del 95%)	p
	Clortalidona	Doxazosina	Clortalidona	Doxazosina		
ICC total						
Por aleatorización	4,46 ± 0,26	8,14 ± 0,43	420	491	2,04 (1,79-2,32)	< 0,001
Sin tratamiento en abierto	2,64 ± 0,31	6,63 ± 0,79	144	227	3,10 (2,51-3,82)	< 0,001
Con tratamiento en abierto	6,93 ± 0,59	8,75 ± 0,72	276	264	1,42 (1,20-1,69)	< 0,001
Con tratamiento ICC en abierto	6,90 ± 0,69	9,81 ± 0,95	207	214	1,45 (1,20-1,76)	< 0,001
Sin tratamiento ICC en abierto	6,10 ± 1,22	7,43 ± 1,62	69	50	1,25 (0,87-1,80)	> 0,2
Hospitalización o ICC fatal						
Por aleatorización	3,53 ± 0,23	5,77 ± 0,37	327	346	1,83 (1,58-2,13)	< 0,001
Sin tratamiento en abierto	2,03 ± 0,28	3,69 ± 0,57	109	139	2,52 (1,96-3,24)	< 0,001
Con tratamiento en abierto	5,64 ± 0,54	6,77 ± 0,62	218	207	1,39 (1,15-1,68)	< 0,001
Con tratamiento ICC en abierto	5,86 ± 0,64	7,83 ± 0,87	172	172	1,38 (1,12-1,71)	< 0,001
Sin tratamiento ICC en abierto	4,01 ± 0,90	4,61 ± 1,22	46	35	1,31 (0,85-2,04)	> 0,2

IC: insuficiencia cardíaca congestiva.; RR: riesgo relativo; IC: intervalo de confianza. Modificada de Davis, et al¹⁸.

ya comentamos, el grupo de doxazosina fue detenido tempranamente por un exceso de complicaciones CVC, en particular insuficiencia cardíaca, y en él se observó un riesgo relativo de los pacientes doble en relación con el grupo tratado con clortalidona, no justificable por las diferencias de presión. La combinación de otros antihipertensivos a la doxazosina atenúa este riesgo, aunque no lo elimina¹⁸ (tabla 3).

El riesgo de insuficiencia cardíaca fue significativamente mayor en el grupo de pacientes tratado con amlodipino y lisinopril en relación con el grupo que recibió un diurético (tabla 2). Estas diferencias se mantenían en el análisis de subgrupos en relación con la edad, sexo, raza negra o no negra y presencia o no de diabetes, y eran de particular relevancia en el subgrupo de raza negra. Los resultados de estudios en HTA sistólica aislada sugieren que un aumento de 3 mmHg en la PAS podría justificar un 10-20% de incremento del riesgo de insuficiencia cardíaca^{34,35}; este hecho podría explicar las diferencias observadas en el grupo de lisinopril, pero no el mayor riesgo de los pacientes tratados con amlodipino. Además de una menor protección del CA frente al riesgo de desarrollar insuficiencia cardíaca, se han sugerido otras posibles explicaciones. Los edemas, efecto adverso frecuente del tratamiento con CA dihidropiridínicos, podría interpretarse de forma errónea como una insuficiencia cardíaca; por otro lado, los diuréticos constituyen un tratamiento reconocido de esta afección. Sin embargo, el incremento significativo del riesgo de hospitalización o muerte por insuficiencia cardíaca del grupo de pacientes tratado con amlodipino (tabla 2) no podría justificarse con dichos argumentos. Desconocemos las razones que podrían justificar una menor protección frente a la insuficiencia cardíaca de los pacientes hipertensos tratados con amlodipino y doxazosina. Nuestro grupo ha demostrado que la do-

xazosina induce la apoptosis de los cardiomiocitos de ratón y humanos en cultivo, en línea con lo publicado por otros autores en células prostáticas³⁶. Sin embargo, la extrapolación clínica de nuestros datos experimentales, aunque plausible, debe realizarse con cautela.

Se ha cuestionado la idoneidad del diseño del estudio ALLHAT, en particular que las combinaciones de fármacos empleadas no son habituales en la práctica clínica. Las combinaciones de diuréticos, CA y bloqueadores alfa con un BB han demostrado, además de base fisiopatológica, la potenciación de su eficacia antihipertensiva. La imposibilidad de combinar un diurético tiazídico con el IECA podría haber contribuido a un peor control de la presión, condicionando el pronóstico CVC de los pacientes.

Finalmente, debemos convenir que la elección del tratamiento antihipertensivo debe individualizarse en función de las características del paciente; sin embargo, los resultados del estudio ALLHAT son una buena noticia para pacientes, instituciones y países que deben luchar contra la HTA con fármacos genéricos y de bajo coste, como diuréticos y BB. Por otro lado, sugieren que los diuréticos deberían incluirse en la estrategia de pacientes que requieren más de un fármaco para lograr el control de la presión arterial. En este sentido, teniendo en cuenta que muchos hipertensos se benefician del tratamiento con IECA o ARA II (diabéticos, hipertensos con disfunción renal o cardíaca, insuficiencia cardíaca, hipertrofia ventricular izquierda, con cardiopatía isquémica, ictus, etc.), su combinación con una dosis baja de una tiazida se presenta como una excelente alternativa terapéutica. Los resultados del ALLHAT descartan que el tratamiento con CA dihidropiridínicos se asocie con un incremento del riesgo de cardiopatía isquémica en hipertensos, e indican que son una buena alternativa como primera línea de trata-

miento en pacientes no tratados con diuréticos; asimismo, indican que debería excluirse la doxazosina como tratamiento de elección, al menos en hipertensos de alto riesgo.

BIBLIOGRAFÍA

1. The Sixth Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Arch Intern Med* 1997;157:2413-46.
2. 1999 World Health Organization-International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension. *J Hypertens* 1999;17:151-83.
3. Hansson L, Lindholm L, Niskanen L, Lanke J, Hedner T, Niklason A, et al. Effects of angiotensin converting enzyme inhibition, compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Captopril Prevention Project (CAPP) randomised trial. *Lancet* 1999;353:611-6.
4. Brown MJ, Palmer CR, Castaigne A, de Leeuw PW, Mancia G, Rosenthal T, et al. Morbidity and mortality in patients randomised to double-blind treatment with a long-acting calcium-channel blocker or diuretic in the International Nifedipine GITS study: Intervention as a Goal in Hypertension Treatment (INSIGHT). *Lancet* 2000;356:366-72.
5. Hansson L, Hedner T, Lund-Johansen P, Kjeldsen SE, Lindholm LH, Syvertsen JO, et al. Randomised trial of effects of calcium antagonists compared with diuretics and beta-blockers on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Nordic Diltiazem (NORDIL) study. *Lancet* 2000;356:359-65.
6. Hansson L, Lindholm L, Ekbom T, Dahlof B, Lanke J, Schersten B, et al. Randomised trial of old and new antihypertensive drugs in elderly patients: cardiovascular mortality and morbidity the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2 study. *Lancet* 1999;354:1751-6.
7. The Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) 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.
8. The Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Study Investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. *Lancet* 2000;355:253-9.
9. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl T, Pohl MA, Lewis JB, et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001;345:851-60.
10. Parving HH, Lehnert H, Brochner-Mortensen J, Gomis R, Andersen S, Arner P, for the irbesartan in patients with type 2 diabetes and microalbuminuria study group. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001;345:870-8.
11. Brenner BM, Cooper ME, De Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH, et al, for the RENAAL study investigators. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001;345:861-9.
12. Dahlof B, Devereux RB, Kjeldsen SE, Julius S, Beepers G, De Faire U, et al, for the LIFE study group. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002;359:995-1003.
13. Psaty BM, Smith NL, Siscovick DS, Koepsell TD, Weiss NS, Heckber SR, et al. Health outcomes associated with antihypertensive therapies used as first-line agents: a systematic review and metaanalysis. *JAMA* 1997;277:739-45.
14. Staessen JA, Wang JG, Thijs L. Cardiovascular protection and blood pressure reduction: a meta-analysis. *Lancet* 2001;358:1305-15.
15. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other blood-pressure-lowering drugs: results of prospectively designed overviews of randomised trials. *Lancet* 2000;355:1955-64.
16. The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major cardiovascular events in hypertensive patients randomized to doxazosin vs chlorthalidone. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2000;283:1967-75.
17. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic. The antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT). *JAMA* 2002;288:2981-97.
18. Davis BR, Cutler JA, Furberg CD, Wright JT Jr, Farber MA, Felicetta JV, et al, for the ALLHAT Collaborative Research Group. Relationship of antihypertensive treatment regimens and change in blood pressure to risk for heart failure in hypertensive patients randomly assigned to doxazosin or chlorthalidone: further analyses from the Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial. *Ann Intern Med* 2002;137:313-20.
19. ACC/AHA 2002 Guideline update for the management of patients with chronic stable angina. Summary article. *Circulation* 2003;107:149-58.
20. Pfeffer MA, Braunwald E, Moyé LA, Basta L, Brown EJ Jr, Cuddy TE, et al. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction: results of the Survival and Ventricular Enlargement Trials. *N Engl J Med* 1992;327:669-77.
21. The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. *N Engl J Med* 1992;327:685-91.
22. The Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) Study Investigators. Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. *Lancet* 1993;342:821-8.
23. Psaty BM, Heckbert SR, Koepsell TD, Siscovick DS, Raghunathan T, Weiss NS, et al. The risk of myocardial infarction associated with antihypertensive drug therapies. *JAMA* 1995;274: 620-5.
24. Pahor M, Psaty BM, Alderman MH, Applegate WB, Williamson JD, Cavazzini C, et al. Health outcomes associated with calcium channel antagonists compared with other first-line antihypertensive therapies: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet* 2000;356:1949-54.
25. Wing LMH, Reid CM, Ryan P, Beilin LJ, Brown MA, Jannings GL, et al. A comparison of outcomes with angiotensin-converting-enzyme inhibitors and diuretics for hypertension in the elderly. *N Engl J Med* 2003;348:583-92.
26. Rahman M, Douglas JG, Wright JT. Pathophysiology and treatment implications of hypertension in the African-American population. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1997;26:125-44.
27. Cushman WC, Reda DJ, Perry HM, Williams D, Abdellatif M, Materson BJ. Regional and racial differences in response to antihypertensive medication use in a randomized controlled trial of men with hypertension in the United States. *Arch Intern Med* 2000;160:825-31.
28. Exner DV, Dries DL, Domanski MJ, Cohn JN. Lesser response to angiotensin-converting-enzyme inhibitor therapy in black as compared with white patients with left ventricular dysfunction. *N Engl J Med* 2001;344:1351-7.
29. Wright JW, Bakris G, Greene T, Agodoa LY, Appel LJ, Charleston J, et al, for the AASK Collaborative Research Group. Effect of blood pressure lowering and antihypertensive class on

González-Juanatey JR. Después del estudio ALLHAT, ¿qué sabemos de lo que desconocíamos sobre el tratamiento de la hipertensión arterial?

- progression of hypertensive kidney disease: results from the AASK trial. *JAMA* 2002;288:2421-31.
30. Zanchetti A, Ruilope LM. Antihypertensive treatment in patients with type-2 diabetes mellitus: what guidance from recent controlled randomized trials? *J Hypertens* 2002;20:2099-110.
 31. González-Juanatey JR. Blood pressure control in patients with type 2 diabetes and hypertension. *Diab Obes Metab* 2002;4:81-8.
 32. Rodríguez Artalejo F, Guallar P, Banegas JR, Rey J. Trends in hospitalization and mortality for heart failure in Spain, 1980-1993. *Eur Heart J* 1997;18:1771-9.
 33. Levy D, Kenchaiah S, Larson MG, Benjamin EJ, Kupka MJ, Ho KKL, et al. Long-term trends in the incidence of and survival with heart failure. *N Engl J Med* 2002;347:1397-402.
 34. SHEP 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;265:3255-64.
 35. Staessen JA, Byttebier G, Buntinx F, Celis H, O'Brien ET, Fagard R. Antihypertensive treatment based on conventional or ambulatory blood pressure measurement: a randomized controlled trial: Ambulatory Blood Pressure Monitoring and Treatment of Hypertension Investigators. *JAMA* 1997;278:1065-72.
 36. González-Juanatey JR, Iglesias MJ, Alcaide C, Pineiro R, Lago F. Doxazosin induces apoptosis in cardiomyocytes cultured in vitro by a mechanism that is independent of alpha1-adrenergic blockade. *Circulation* 2003;107:127-31.