

## Palabras clave

Hipertensión, enfermedad coronaria, tratamiento, betabloqueantes, combinaciones.

## Abreviaturas utilizadas

**ACDHP:** antagonistas del calcio dihidropiridínicos  
**ACNDHP:** antagonistas del calcio no dihidropiridínicos  
**ARA II:** antagonistas de los receptores de angiotensina II  
**BB:** beta bloqueantes  
**EC:** enfermedad coronaria  
**FRCV:** factores de riesgo cardiovascular  
**FSVI:** función sistólica ventrículo izquierdo  
**HTA:** hipertensión arterial  
**HVI:** hipertrofia ventricular izquierda  
**IAM:** infarto agudo de miocardio  
**IECA:** inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina  
**PA:** presión arterial  
**PAD:** presión arterial diastólica  
**PAS:** presión arterial sistólica  
**SCA:** síndrome coronario agudo  
**SCACEST:** síndrome coronario agudo con elevación del ST  
**SCASEST:** síndrome coronario agudo sin elevación del ST  
**SNS:** sistema nervioso simpático  
**SRAA:** sistema renina angiotensina aldosterona  
**VI:** ventrículo izquierdo

## Síntesis Inicial

La asociación entre hipertensión arterial y enfermedad coronaria aumenta la mortalidad.  
 El tratamiento incluye eliminar los factores de riesgo cardiovasculares concomitantes presentes.  
 El descenso de la presión arterial debe ser gradual.  
 Casi todos los pacientes necesitarán 2 o más fármacos para controlar de manera efectiva la presión arterial.

## INTRODUCCIÓN

La asociación de HTA con EC es muy frecuente, como lo demuestran numerosos estudios epidemiológicos. Registros como el REACH (*Reduction of Atherothrombosis for Continued Health*) revelan que la HTA existe en el 80% de los individuos portadores de EC. En un metaanálisis de 61 estudios, que reunió casi un millón de pacientes, se relacionó la mortalidad por cardiopatía isquémica con los valores de PA en un rango de 115/75 a 185/115 mm Hg, y se obser-

vó una duplicación del riesgo de sufrir un evento coronario fatal por cada 20 mm Hg de aumento de la PAS o 10 mm Hg de la PAD.<sup>1</sup>

La alta frecuencia de la asociación y el aumento de la morbimortalidad que ella conlleva pueden explicarse por el hecho de que, a la HTA, habitualmente se le une una serie de cambios fisiopatológicos, como la HVI, la rarefacción capilar y el remodelamiento vascular, que producen disminución de la reserva coronaria e isquemia.

Asimismo, la hiperactividad del SRAA y del SNS, entre otros factores humorales presentes en la mayoría de los pacientes hipertensos, aceleran el proceso aterogénico y facilitan la aparición de eventos isquémicos mediante mecanismos que favorecen la inestabilidad de la placa aterosclerótica.<sup>2</sup>

El descenso de las cifras tensionales es efectivo para disminuir la morbimortalidad en la cardiopatía isquémica, aunque dicha efectividad es menor a la lograda para la reducción del accidente cerebrovascular, lo que se atribuye al origen multifactorial de la EC. Esto hace necesario obtener una evaluación integral del riesgo cardiovascular total e implementar las acciones necesarias para disminuirlo y alcanzar así el mejor objetivo terapéutico.

## METAS TENSIONALES

Las recomendaciones y consensos de expertos publicados hace algunos años, como por ejemplo, las de la Sociedad Europea de Hipertensión, el Consenso de la Asociación Americana del Corazón Para el Tratamiento de la Hipertensión en el Manejo de la Enfermedad Coronaria y el Consenso de la Sociedad Argentina de Cardiología, todas ellas publicadas en el año 2007, establecen un objetivo tensional menor a 140/90 mm Hg para la prevención de la EC en pacientes hipertensos y recomiendan que, en pacientes coronarios de alto riesgo o con eventos coronarios previos, las cifras de PA deben ser menores a 130/80 mm Hg.<sup>3,4</sup>

Esta conducta está basada, en gran parte, en los resultados aportados por el ensayo *HOT* (*Hypertension Optimal Treatment Trial*) que demostró que bajando la PA a cifras de 138/82 mm Hg se obtenían los mejores resultados en cuanto a prevenir la aparición de los puntos finales predeterminados para el estudio, y que los beneficios eran muy significativos en el grupo de pacientes con mayor riesgo cardiovascular y, en especial, en diabéticos.

Sin embargo, en los últimos años esta recomendación ha estado sujeta a una revisión crítica, sobre todo luego de los análisis efectuados por Zanchetti y colaboradores, quienes, al haber analizado la evidencia aportada por los más importantes ensayos clínicos efectuados en hipertensos con EC o alto riesgo CV, arribaron a la conclusión de que aquella no era concluyente para sostener esos objetivos de tratamiento. Por otra parte, advirtieron sobre la evidencia de que, en otros trabajos en los que se había logrado descender la PA a 130/80 mm Hg o menos, los resultados habían sido exigüos, neutros o inclusive, en algunos casos, existían indicios de mayores eventos adversos en grupos con enfermedad aterosclerótica avanzada.<sup>5</sup>

Al respecto, un análisis post hoc del Estudio *INVEST* (*The International Verapamil Trandolapril Study*) —que randomizó hipertensos con EC a dos ramas de tratamiento, una con un ACNDHP (verapamil), y la otra con un BB (atenolol)— mostró una mayor mortalidad en aquellos individuos mayores de 70 años en los que la PAS se disminuía a menos de 140 mm Hg y un incremento en la frecuencia de aparición de los puntos finales cuando la PAD era menor a 84 mm Hg. En el mismo sentido, el análisis de la población to-

tal de 22 000 pacientes reveló que descensos a menos de 70 mm Hg en la PAD se asociaron a un mayor riesgo de IAM. Estos hallazgos y otros comprobados en estudios randomizados, como *ONTARGET* (*Ongoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial*) o en subgrupos analizados en forma post hoc en varios ensayos, plantean la posibilidad de que bajar la PA en forma muy agresiva, a valores alrededor de 120-125 de PAS y 70-75 de PAD en hipertensos añosos con mecanismos de autorregulación deteriorados, o en pacientes de menor edad portadores de formas graves de cardiopatía isquémica, puede provocar un aumento de los eventos coronarios, situación habitualmente conocida como Curva J.

Esta incertidumbre ha llevado a que en la actualización del año 2009 de las Guías de Tratamiento de la Sociedad Europea de Hipertensión se reconozca la falta de evidencia robusta que sostenga la indicación de bajar la PAS a menos de 130 mm Hg en pacientes diabéticos o coronarios de alto riesgo y, en consecuencia, se haya emitido la recomendación para estos hipertensos de lograr cifras de PAS/PAD de 130-139/80-85 mm Hg, y tratar de mantener los valores de presión cercanos al límite inferior de esos rangos.<sup>6</sup> Asimismo, las Guías 2012 de Prevención Cardiovascular de la Sociedad Europea de Cardiología coinciden en forma total con esa recomendación.<sup>7</sup>

Un estudio en curso y que, esperamos, aportará nuevas y necesarias evidencias, el *SPRINT* (*Systolic Blood Pressure Intervention Trial*), patrocinado por el Instituto de la Salud de los Estados Unidos, está diseñado para comparar dos estrategias de tratamiento. Una de ellas, para mantener la PA en cifras menores a 140 mm Hg y la otra dirigida a lograr cifras menores a 120 mm Hg. El seguimiento será de nueve años. Anunciado en el año 2009 para enrolar una población de 7500 pacientes mayores de 55 años con enfermedad cardiovascular previa o insuficiencia renal crónica, en el año 2010 se expandió, con la intención de incluir 1750 individuos de 75 o más años de edad y se denominó a esta rama *SPRINT-SENIORS*.

## TRATAMIENTO

Todas las medidas generales de tratamiento de la HTA son apropiadas en el paciente hipertenso con EC, y es imprescindible la evaluación del riesgo total, atendiendo a la etiología multifactorial de la lesión vascular en esta población. Algunas acciones, como el control del tabaquismo, al igual que la pesquisa y tratamiento de la diabetes o el síndrome metabólico deben ser aplicadas con particular intensidad.

De la misma manera, es necesario investigar la presencia de comorbilidades, como anemia, distiroidismo o apnea del sueño, y tratarlas enérgicamente, ya que estas pueden impedir el lograr un adecuado control de la PA y, al mismo tiempo, agravan la EC.

El ejercicio físico es un recurso terapéutico valioso en esta población de hipertensos ya que existen datos epidemiológicos y de estudios controlados que muestran reducción de

la mortalidad por EC y por accidente cerebrovascular en hipertensos que practican ejercicio regular, sobre todo de tipo aeróbico dinámico. Un metanálisis de 54 estudios randomizados comprobó una reducción media significativa de la PAS/PAD de 3.84 y 2.58 mm Hg, respectivamente. Estos descensos tensionales se acompañan de una serie de efectos favorables para el hipertenso, como la reducción de la resistencia periférica y otros cuya descripción en detalle excede los alcances de este capítulo.

Lamentablemente, y pese a estas evidencias, existe tanto una subindicación del ejercicio como una baja adherencia a él.<sup>8</sup>

Por otra parte, a todos los individuos con eventos coronarios previos, a los diabéticos y a aquellos con un score de riesgo CV elevado a 10 años se les debe indicar tratamiento antitrombótico (aspirina en bajas dosis) manteniendo los cuidados necesarios para evitar la complicación del sangrado en distintos territorios. Estos cuidados deben maximizarse en pacientes con HTA de difícil control.

La normalización del perfil lipídico es indispensable y, salvo contraindicación expresa, es mandatorio el uso de estatinas en dosis adecuadas para alcanzar los objetivos lipídicos y, al mismo tiempo, coadyuvar al efecto de los medicamentos antihipertensivos y disminuir la vulnerabilidad de la placa aterosclerótica.

## Fármacos antihipertensivos:

Luego de un evento coronario agudo o en presencia de angina de pecho crónica estable, todos los hipertensos deben recibir un BB, idealmente cardioselectivo y sin actividad simpaticomimética intrínseca, con la finalidad de disminuir la PA, mejorar la angina y evitar el reinfarcto.

Esta indicación es reconocida como clase I con nivel de evidencia A en todas las guías de tratamiento.<sup>3,4,6,7</sup>

Datos relativamente recientes, aportados por varios estudios clínicos y algunos metanálisis, indican que los BB llamados de "1ra. Generación" podrían favorecer el desarrollo de diabetes, aumentar los niveles lipídicos o causar aumento de la presión aórtica central, entre otros efectos deletéreos en potencia. Sobre esa base, algunas recomendaciones sugieren que en individuos con múltiples alteraciones metabólicas deberían utilizarse los "nuevos" BB, como carvedilol o nebivolol, los cuales exhiben propiedades favorables, como vasodilatación periférica y efecto metabólico neutro, entre otras, y que estarían libres de estos efectos adversos.<sup>7</sup>

Por otra parte, en presencia de insuficiencia ventricular izquierda, los BB metoprolol, carvedilol y bisoprolol han demostrado beneficios clínicos claros mediante la reversión del remodelamiento y la prevención de la muerte súbita, entre otros efectos.<sup>3</sup>

En aquellos pacientes en los que hay contraindicación o intolerancia para los betabloqueantes puede emplearse un ACNDHP, como el verapamil, evaluado en los estudios *CONVINCE* (*The controlled Onset Verapamil Investigation of Cardiovascular End Points*) e *INVEST*, o diltiazem, que fue testeado en el ensayo *NORDIL* (*NORDic DILTiazem Study*).

Los dos fármacos resultaron ser buenos sustitutos de los BB para el tratamiento de la angina de pecho en pacientes hipertensos. Sin embargo, no comparten con los BB las propiedades de antirremodelamiento y de mejoría de la insuficiencia cardíaca que estos poseen, sino que, por el contrario, no están indicados en presencia de deterioro de la función sistólica de VI, ya que son capaces de acentuarlo.

Un nuevo agente bradicardizante sin efecto sobre la FSVI y la presión aórtica central es la Ivabradina, fármaco que ha mostrado beneficio en el tratamiento de la EC en pacientes con frecuencia cardíaca mayor a 70 lpm, pero, salvo pequeños ensayos, aún no existen datos importantes sobre sus efectos en hipertensos con EC.

Si no se consigue un control adecuado de la PA y/o de la angina, está indicado agregar al BB un ACDHP de acción prolongada, que son muy útiles en hipertensos con angina vasoespástica o de umbral variable. Además, algunos de ellos, como amlodipina, han demostrado efectos antiaterogénicos en estudios clínicos randomizados, como en el ensayo *CAMELOT* (*Effect of Antihypertensive Agents on Cardiovascular Events: The CAMELOT Study*).

La intervención sobre el SRAA en disfunción sistólica asintomática del VI y en prevención secundaria, comenzó a difundirse a principios del 90, al conocerse los resultados del estudio SOLVD (*Studies of Left Ventricular Dysfunction Prevention Trial*).

En SOLVD Prevention, 4200 pacientes con disfunción sistólica asintomática (FEy de 35% o menos), fueron randomizados a placebo o una dosis inicial de enalapril, desde 2.5 mg c/12hs., hasta 10mg., c/12 hs. El objetivo fue determinar si el enalapril reducía la mortalidad, el desarrollo de insuficiencia cardíaca (IC) clínica y la hospitalización por IC. Los resultados mostraron 1) disminución de la mortalidad total y de causa cardiovascular, 2) disminución de la hospitalización por IC (diferencia estadísticamente significativa - RR 29%, IC 95% de 21 a 36%, p <0.001 - respecto al placebo). Este estudio demuestra: 1) el alto porcentaje de hipertensos de la población estudiada, (40%), y la presencia del antecedente de cardiopatía isquémica en el 83% en ambas ramas de tratamiento. 2) una reducción del 32% en la progresión a insuficiencia cardíaca en el subgrupo de pacientes que recibieron enalapril pocos días después de un IAM.

Posteriormente otros estudios como el HOPE (*Heart Outcomes Prevention Evaluation*), que incluyó 9200 pacientes de alto riesgo CV o con EC comprobada. La mitad de ellos tenía HTA y fueron randomizados a recibir ramipril o placebo. Los resultados mostraron una reducción significativa de la mortalidad por causa cardiovascular y también de la posibilidad de nuevo IAM. Asimismo, otro gran estudio que logró reducción significativa de los eventos coronarios, utilizando en este caso perindopril, fue el *EUROPA* (*European Trial on Reduction of Cardiac Events with Perindopril in Stable Coronary Artery Disease*). Ambos trabajos sostienen la administración en forma permanente de estos fármacos, que ejercen un efecto cardioprotector en pacientes con HTA y EC crónica. Esta indicación es más clara cuando existe HVI por la capacidad que poseen para inducir su regresión, y en

presencia de disfunción sistólica del VI, por su efecto para disminuir la dilatación y el remodelamiento del VI.

Los ARA II exhiben propiedades similares a los IECA en cuanto a su efecto cardioprotector y sobre la HVI. En el estudio *VALUE (Valsartan Antihypertensive Long Term Use Evaluation)* valsartan fue efectivo para reducir los puntos finales CV en pacientes hipertensos con EC o alto riesgo de padecerla. Estos medicamentos representan una opción válida para ser utilizada en aquellos pacientes alérgicos o intolerantes a los IECA, y esta recomendación es asimismo aplicable en el escenario posIAM, según lo que se describe más adelante.<sup>3</sup>

Las combinaciones de fármacos son necesarias para alcanzar y mantener los objetivos de presión en un alto porcentaje de los pacientes hipertensos y este porcentaje se incrementa cuanto más altas son las cifras tensionales al comienzo del tratamiento. Al mismo tiempo, en aquellos hipertensos que además presentan EC, la combinación de medicamentos suele ser necesaria para poder controlar efectivamente la angina de pecho y así mejorar la calidad de vida y prevenir nuevos eventos isquémicos.<sup>9</sup>

Respecto a cómo utilizarlas, en la situación especial del hipertenso con EC se debe recordar la conveniencia de evitar descensos bruscos, sobre todo de la PAD, por lo que se debe iniciar el tratamiento con combinaciones en dosis bajas y llevar adelante la titulación en forma prudente y con una minuciosa observación clínica.

Esto es aún más importante en el paciente añoso, con EC de larga data y aumento de la rigidez arterial, en el que se debe monitorear en forma estricta la aparición de efectos adversos, como la aparición o agravamiento de hipotensión ortostática, y también evaluar indicadores que alerten sobre deterioro de la función renal o cerebral.

Una situación particular que escapa a las recomendaciones anteriores es la relativa al paciente con mal control de la PA y angina o signos de insuficiencia cardíaca, circunstancia en la que es conveniente indicar la internación para inducir un descenso más rápido de la PA en condiciones adecuadas de control.

Una vez establecida la conveniencia de indicar una combinación de medicamentos, deben elegirse los más ventajosos por su sinergia de potenciación y reducción de eventos adversos. En ese sentido, varias entidades internacionales y sociedades nacionales han emitido recomendaciones que pueden consultarse en el apartado correspondiente de este texto.

En el caso particular del hipertenso con cardiopatía isquémica que estamos analizando, y siempre que sea posible, la combinación antihipertensiva debe incluir un BB. Este puede asociarse a un diurético tiazídico, como la clortalidona, fármaco que en el estudio *ALLHAT (The Antihypertensive and Lipid Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial)* fue tan efectivo como amlodipina o lisinopril para disminuir los eventos cardiovasculares. Nuevamente, debe recordarse la posibilidad de inducir diabetes o empeorar el perfil metabólico que presenta esta combinación, que debe ser evitada en pacientes predispuestos a este efecto adverso.

Respecto a la combinación mencionada de un BB con un ACDHP, esta es muy efectiva para mejorar o eliminar la angina y también para aumentar el grado de control de la PA, aunque no se han efectuado trabajos de envergadura que comparen esta alternativa con otras combinaciones. Es digno de mencionar al respecto que la combinación de felodipina con un BB fue la segunda asociación usada con más frecuencia en el estudio *HOT*.

La combinación de un IECA con un diurético ha sido evaluada sobre todo en estudios como *PROGRESS (Perindopril Based Blood Pressure Lowering Regimen among Individuals with Previous Stroke)* o *HYVET (Hypertension in the Very Elderly Trial)*, que asoció indapamida, un diurético rotulado como tiazídico para el que se invocan algunas particularidades, con perindopril. En el primero, la asociación fue efectiva para prevenir la recurrencia de accidente cerebrovascular y en *HYVET*, un estudio efectuado en hipertensos octogenarios o mayores, se logró una reducción significativa de los eventos cardiovasculares.

Por su parte, el beneficio aportado por la combinación de un IECA con un ACDHP ha sido confirmado en forma extensiva, en estudios de gran impacto como *HOT* y también en los más recientes *ASCOT-BPLA (Anglo Scandinavian Cardiac Outcomes Trial. Blood Pressure Lowering Arm)* y *ACCOMPLISH (Avoiding Cardiovascular Events through Combination Therapy in Patients Living with Systolic Hypertension)*.<sup>10</sup> En todos ellos esta asociación ha demostrado gran potencia antihipertensiva y en los dos últimos fue más efectiva que las combinaciones con las que se comparó. En este sentido, se comprobó una reducción en los puntos finales muy significativa y mayor a la esperada por el efecto antihipertensivo, lo que indicaría una acción protectora más allá del descenso de las cifras de presión, posibilidad esta que aún se encuentra en el terreno de la investigación.

## TRATAMIENTO DE LA HIPERTENSIÓN EN EL SÍNDROME CORONARIO AGUDO

La prevalencia de HTA en pacientes que cursan un síndrome coronario es alta y alcanza, según varios registros, al 62% de los pacientes mayores de 65 años y su presencia es capaz de aumentar la mortalidad tanto en el SCASEST como en el SCACEST. El tratamiento en estas circunstancias debe iniciarse de inmediato, con un BB sin acción simpaticomimética intrínseca y, de preferencia, de acción rápida y de corta duración, siempre que el paciente se encuentre estable hemodinámicamente. De no ser así, se diferirá la administración del BB hasta lograr su estabilización.<sup>3</sup>

Al igual que en la EC crónica, si hay intolerancia o contraindicación para el uso de los BB, estos pueden ser reemplazados por verapamil o diltiazem si no hay afectación de la función ventricular izquierda, bradiarritmias graves o trastornos de conducción.

Asimismo, si es necesario para lograr un control adecuado de la PA, puede combinarse el BB con ACDHP de acción prolongada.

Varios IECA, como captopril en el estudio *SAVE (Survival and Ventricular Enlargement)* o ramipril en el estudio *AIRE (Acute Infarction Ramipril Efficacy)*, han sido evaluados con resultados positivos en el marco de un SCACEST, y su administración es la norma, sobre todo en casos de infartos extensos de la pared anterior, reinfarcto o diagnóstico de diabetes. En estas situaciones han demostrado reducción de la dilatación del VI posIAM y aumento de la supervivencia.

De la misma manera, los ARA II han alcanzado efectos no inferiores a los IECA, como valsartan en el estudio *VALLANT (Valsartan in Acute Myocardial Infarction)* o losartan en el *ELITE (Evaluation of Losartan in the Elderly)* y su prescripción en el postIAM está indicada cuando se presenta alergia o intolerancia a los IECA.

No está indicado administrar en forma combinada un IECA con un ARA II, ya que existen datos aportados por el estudio *VALLANT*, en el cual valsartan más captopril no fueron superiores a captopril solo y, por el contrario, aumentaron los efectos adversos y la tasa de discontinuación.

Debe destacarse, para terminar con la descripción de estas medidas terapéuticas, que el control de la PA es imprescindible antes de comenzar un tratamiento trombolítico, ya que, si se administran estos medicamentos a un individuo con PA elevada, aumentan las posibilidades de sangrado intracerebral. Asimismo, el control de la PA disminuye la probabilidad de rupturas intracardíacas o de la pared libre del VI en el curso de un SCA.

## Bibliografía sugerida

- Lewington, S.; Clarke, R. y col. Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002; 360:1903-1913.
- Oparil S, Zaman MA, Calhoun DA. Pathogenesis of hypertension. *Ann Intern Med* 2003;139:761-776
- Rosendorff, C.; Black, H.R. y col; American Heart Association Council for High Blood Pressure Research; American Heart Association Council on Clinical Cardiology; American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention. Treatment of hypertension in the prevention and management of ischemic heart disease: a scientific statement from the American Heart Association Council for High Blood Pressure Research and the Councils on Clinical Cardiology and Epidemiology and Prevention. *Circulation* 2007; 115:2761-2788.
- Consejo Argentino de Hipertensión Arterial "Dr. Eduardo Braun Menéndez", Consenso de Hipertensión Arterial. *Rev Argent Cardiol* 2007; 75 (Suplemento 3)
- Zanchetti, A.; Grassi, G. y Mancia, G. When should antihypertensive drugs treatment be initiated and to what levels should systolic blood pressure be lowered? A critical reappraisal. *J Hypertens* 2009;27:923-934
- Mancia, G.; Laurent, S. y col. Reappraisal of European Guidelines in hypertension management: A European Society of Hypertension Task Force Document. *J Hypertens* 2009;27:2121-2158
- Perk, J.; De Backer, G. y col. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J* 2012;33:1635-1701
- Guzmán, L.A. y Martínez, J. Tratamiento de la Cardiopatía Isquémica Crónica. En: Martínez F. "Manual de Terapéutica Cardiovascular", Editorial Córdoba, Argentina 2012
- Wald, D.S.; Law, M. y col. Combination therapy versus monotherapy in reducing blood pressure: meta-analysis on 11,000 participants from 42 trials. *Am J Med* 2009;122:290-300
- Dahlof, B.; Sever, P.S. y col; ASCOT investigators. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required vs atenolol adding bendroflumethiazide as required in The Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm. *Lancet* 2005;366:895-906