

**INSTITUTO SUPERIOR DE CIENCIAS MÉDICAS DE LA HABANA
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS DR. MIGUEL ENRÍQUEZ
DEPARTAMENTO DE CLINICAS**

**COMPARACIÓN DE DOS ESTRATEGIAS DE TRATAMIENTO EN EL
CONTROL AMBULATORIO DE HIPERTENSOS CON CARDIOPATÍA
ISQUÉMICA.**

**TESIS PRESENTADA EN OPCIÓN AL GRADO CIENTÍFICO DE DOCTOR EN
CIENCIAS MÉDICAS.**

Autor: Dr. José Ernesto Groning Roque.

Tutor: Prof. Tit., Dr. David García Barreto, Dr. Sc

**La Habana
2005**

AGRADECIMIENTOS

- A mi tutor, por todas las enseñanzas recibidas durante casi tres décadas.
- A los doctores Raymid García Fernández, Javier García Pérez-Velazco, Ariadna Concepción Milián, quienes junto al Dr. David García Barreto trabajaron arduamente en este proyecto.
- A la dirección y el Consejo Científico de la Facultad de Ciencias Médicas Dr. Miguel Enríquez por todo el apoyo que me han brindado.
- A todas las personas que han contribuido a la realización de este trabajo.

DEDICATORIA

A mi familia, fuente de estímulo y orgullo.

INDICE

INTRODUCCIÓN.....	Pág. 1
1. Contexto.	
2. Antecedentes y Justificación.	
3. Aportes del Estudio.	
4. Fundamentacion del Problema.	
5. Planteamiento de la Hipótesis.	
6. Objetivos.	
CAPITULO 1. MARCO TEORICO.....	Pág. 8
1. Estado Actual de la Temática.	
Capitulo II. DISEÑO MÉTODOLÓGICO.....	Pág. 19
1. Diseño del estudio.	
2. Universo y muestra.	
3. Criterios de Inclusión y Exclusión.	
4. Plan del estudio.	
5. Mediciones de la presión arterial.	
6. Glosario	
7. Definición de resultados.	
8. Eliminación de pacientes.	
9. Análisis estadístico.	
10. Consideraciones éticas y legales.	
11. Confidencialidad.	
Capitulo III. DISCUSION DE LOS RESULTADOS.....	Pág. 29
1. Características de los participantes al inicio del estudio y efectos de dos estrategias de tratamiento antihipertensivo sobre la presión arterial, la frecuencia cardiaca y los episodios de angina de pecho.	
2. Efectos de las dos estrategias de tratamiento antihipertensivo en pacientes diabéticos.	
3. Efectos de las dos estrategias de tratamiento antihipertensivo en pacientes de la raza negra.	
4. Efectos de las dos estrategias de tratamiento antihipertensivo en pacientes con hipertensión sistólica aislada.	

CONCLUSIONES.....	Pág. 57
RECOMENDACIONES.....	Pág. 58
BIBLIOGRAFÍA.....	Pág. 59
VII. ANEXOS.....	Pág. 69
1. Figuras.	
2. Tablas.	
3. Documento 1.	
4. Documento 2.	
5. Documento 3.	
6. Documento 4.	
7. Los fármacos.	

INTRODUCCION

CONTEXTO

A pesar de la evidencia de la eficacia de fármacos antihipertensivos en el tratamiento de pacientes con hipertensión arterial, la seguridad y eficacia de estos fármacos para la cardiopatía isquémica había sido determinada solamente mediante el análisis de subgrupos de pacientes en ensayos clínicos. Con la finalidad de comparar los resultados referentes a mortalidad y morbilidad en pacientes con hipertensión y cardiopatía isquémica asociada tratados con una estrategia basada en un bloqueador de los canales de calcio o una estrategia basada en un beta bloqueador se diseñó el estudio INVEST que aleatorizó 22 576 pacientes hipertensos de 50 años o más con cardiopatía isquémica asociada en 862 centros de captación en 14 países entre ellos Cuba. Una parte de los resultados obtenidos para esta investigación en nuestro país se exponen en este trabajo de tesis.

ANTECEDENTES Y JUSTIFICACION

La enfermedad cardiovascular se ha convertido en una pesada carga para la humanidad, manifestándose a través de un incremento en las tasas de cardiopatía isquémica, hipertensión arterial y accidente vascular cerebral.

El envejecimiento de la población es un hecho indiscutible y aunque la mortalidad por infarto del miocardio ha disminuido, la obesidad, el sedentarismo y otros factores de riesgo han aumentado y propiciado que enfermedades como la diabetes y otras hayan alcanzado proporciones epidémicas.

La hipertensión arterial es una enfermedad que afecta a todos los países del mundo, influenciada por diversos factores económicos, sociales, culturales y ambientales. Su

prevalencia se encuentra entre el 15 y el 30% en la mayoría de los países. En Cuba se estima que existen alrededor de 2 millones de hipertensos (25 % de la población mayor de 15 años y casi el doble en mayores de 60 años) (1).

La hipertensión arterial constituye un factor de riesgo importante para la cardiopatía isquémica, el infarto del miocardio, el accidente vascular encefálico, la muerte súbita, la insuficiencia cardiaca, la enfermedad vascular periférica y la insuficiencia renal. Cuando la cardiopatía isquémica se asocia a la hipertensión arterial, el manejo de ésta se torna una tarea compleja. A pesar de los avances en la comprensión de la fisiopatología de la hipertensión arterial y en la terapéutica, el control de la presión arterial en la población ha disminuido ó se ha revertido. Tradicionalmente se ha hecho énfasis en el control de una presión arterial diastólica elevada. Sin embargo, evidencias surgidas de estudios epidemiológicos y de ensayos clínicos han determinado que el 5to y el 6to Reportes de la Junta Nacional del Comité para la Prevención, Detección, Evaluación y Tratamiento de la Hipertensión Arterial (JNC-V y JNC-VI) hayan establecido la importancia del control tanto de la presión diastólica como de la presión sistólica (1,2).

La encuesta del National Health and Nutrition Educational Survey (NHANES) III Parte 2 expresa que en Norteamérica solo el 27.4% de los hipertensos comprendidos en el rango de edad entre 18 – 74 años tenían una presión arterial menor de 140/90 mm Hg. (3).

En un estudio denominado Women's Health Initiative, realizado con el propósito de detectar factores de riesgo y prevenir las enfermedades cardiovasculares; el cáncer de mama y colorectal y la osteoporosis en mujeres post menopausicas, se analizaron los datos de 98 705 mujeres en edades comprendidas entre 50 y 79 años. El 37.8% de las

mujeres tenían hipertensión, el 64.3% de ellas estaban recibiendo tratamiento con fármacos y sólo en el 36.1% la presión arterial estaba controlada, con tasas más bajas de control en los grupos de mayor edad. El 44.3% de las que recibían tratamiento utilizaban diuréticos como monoterapia ó en combinación con otros fármacos antihipertensivos. Como monoterapia, los bloqueadores de los canales de calcio, fueron utilizados por un 16% de las mujeres, los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina por el 14%, los betabloqueadores por un 9% y los diuréticos por el 14%. Los diuréticos como monoterapia se asociaron con un mejor control de la presión arterial que con cualquiera de los otros tipos de medicamentos (4).

Diversos ensayos clínicos han documentado la disminución de la presión arterial utilizando diuréticos tiacídicos y beta bloqueadores, pero estos ensayos se realizaron fundamentalmente en ancianos que tenían una hipertensión arterial sistólica aislada y en un momento en que la revascularización coronaria, la protección de órganos diana y otros tratamientos contemporáneos no estaban disponibles (5-9).

Cuando fármacos como los bloqueadores de los canales de calcio y los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina estuvieron disponibles en el mercado, los ensayos clínicos controlados con placebo demostraron que esos medicamentos controlaban la presión arterial y disminuían la incidencia de eventos adversos en hipertensos (10-13).

En fechas recientes, dos grandes ensayos clínicos aleatorizados evaluaron el uso de bloqueadores de los canales de calcio en pacientes con hipertensión arterial y factores de riesgo de cardiopatía isquémica: el Controlled ONset Verapamil INvestigation of Cardiovascular Endpoints (CONVINCE) y el Lipid Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT).

El CONVINCE comparó los resultados en pacientes hipertensos aleatorizados para recibir un tratamiento con verapamil de liberación sostenida ó de acuerdo a la selección del investigador atenolol ó hidroclorotiazida (14). En el ALLHAT, el principal objetivo era determinar el efecto de un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina, un bloqueador de los canales de calcio o un alfa bloqueador periférico en la prevención de la cardiopatía isquémica u otros eventos cardiovasculares comparados con un diurético. Los fármacos utilizados fueron lisinopril, amlodipina, doxazosina y clortalidona respectivamente (15).

En los dos ensayos anteriores pudieron extraerse pocas conclusiones respecto a los pacientes con cardiopatía isquémica, debido fundamentalmente a que los pacientes con cardiopatía isquémica documentada representaban sólo una minoría de la población aleatorizada. Además, esos estudios utilizaron criterios de presión arterial de menos de 140/90 para todos los pacientes, independientemente de si eran diabéticos ó tenían disfunción renal.

Evidencias actuales sugieren que un número creciente de pacientes pueden beneficiarse con reducciones adicionales de presión arterial (menos de 130/85 ó menos de 130/80), particularmente los diabéticos y los que padecen de disfunción renal para prevenir ó retardar el daño a órganos diana (16-18).

Por otra parte, la prevalencia de la hipertensión es 1.5 veces mayor en grupos de diabéticos que en no diabéticos (aún después de ajustar los grupos con relación a la edad y el peso). Se calcula que en dependencia de la edad, obesidad y etnicidad, aproximadamente entre el 20–60% de pacientes con diabetes tipo 2 desarrollarán hipertensión. Esta asociación trae aparejado un riesgo incrementado de enfermedad

cardiovascular, insuficiencia renal y retinopatía diabética. Se ha señalado que la disminución de las cifras de presión arterial produce una disminución en la frecuencia y/o progresión de estas enfermedades (16).

Se ha postulado que el riesgo excesivo de padecer hipertensión en los afro americanos es un problema de salud importante y que el exceso de mortalidad en negros norteamericanos secundaria a enfermedad cardiovascular, insuficiencia renal y enfermedad cerebro vascular están relacionadas directamente con la hipertensión excesiva que padecen, atribuyéndose a características étnicas algunas diferencias respecto a los efectos del sobrepeso, la sensibilidad a la sal y la biología vascular (19). Otros, sin embargo, han expresado que las barreras sociales, culturales y económicas son probablemente más importantes que cualquier diferencia fisiológica (20).

Durante las últimas décadas, la importancia de la hipertensión sistólica aislada ha cambiado y de ser considerada como benigna ha devenido un importante factor de riesgo (21-23).

Varios estudios epidemiológicos prospectivos y retrospectivos han indicado que la hipertensión sistólica aislada está asociada con un riesgo aumentado de morbilidad y mortalidad cardiovascular, así como de mortalidad total en personas de edad avanzada e incluso en personas de mediana edad (24).

El tratamiento de la hipertensión sistólica aislada reduce significativamente el riesgo de accidente vascular encefálico y de todas las complicaciones fatales y no fatales, incluyendo la muerte súbita (5, 7,10). Se cree que la hipertensión sistólica aislada se asocia fuertemente con el envejecimiento debido a cambios estructurales y funcionales en

las arterias, lo que resulta en un engrosamiento de la pared arterial e incremento de la resistencia periférica (25,26).

La novedad científica de este trabajo está dada porque nunca antes se ha realizado en nuestro país un ensayo clínico controlado para evaluar el control de la presión arterial en hipertensos con cardiopatía isquémica asociada que haya enrolado más de mil pacientes.

APORTES DEL ESTUDIO

Esta investigación demuestra la posibilidad de controlar un alto porcentaje de pacientes hipertensos con cardiopatía isquémica asociada mediante el uso de varios medicamentos con mecanismos de acción diferentes y un seguimiento frecuente.

FUNDAMENTACION DEL PROBLEMA

Situación Problemática: Como se ha puesto en evidencia anteriormente, a pesar del tratamiento, solamente un bajo porcentaje de pacientes alcanzan las cifras recomendadas de presión arterial y el uso de bloqueadores de los canales de calcio en hipertensos con cardiopatía isquémica no ha sido suficientemente validado debido a que estos pacientes constituían una minoría respecto a la población aleatorizada.

Problema Científico: ¿Pueden los bloqueadores de los canales de calcio formar parte de una estrategia de tratamiento para el control de la presión arterial en hipertensos con cardiopatía isquémica?

PLANTEAMIENTO DE LA HIPOTESIS

Una estrategia de tratamiento basada en un bloqueador de los canales de calcio (verapamil) es tan eficaz como la tradicional basada en un β bloqueador (atenolol).

OBJETIVOS

Objetivos generales:

Evaluar los efectos de dos estrategias de tratamiento en hipertensos con cardiopatía isquémica, una basada en un bloqueador de los canales de calcio (verapamil), la otra consistente en un tratamiento tradicional con un beta-bloqueador.

Objetivos específicos:

- Determinar las características basales de los participantes al inicio del estudio.

- Evaluar los efectos de las dos estrategias de tratamiento sobre la presión arterial, la frecuencia cardíaca y los episodios de angina de pecho.

- Evaluar los efectos de las dos estrategias de tratamiento sobre la presión arterial, la frecuencia cardíaca y los episodios de angina de pecho en subgrupos de pacientes: diabéticos; de la raza negra y con hipertensión sistólica aislada.

CAPITULO 1. MARCO TEORICO

Estado actual de la temática

En este capítulo se exponen los aspectos más importantes sobre el objeto de estudio y campo de acción, con el propósito de dejar claridad sobre los límites del conocimiento en esta área, donde justamente se ubica esta investigación.

La hipertensión arterial se define como una presión sistólica de 140 mm Hg o mayor o una presión de 90 mm Hg o mayor. Su prevalencia se incrementa marcadamente con la edad. En el estudio Framingham, más del 90% de los participantes que tenían su presión arterial normal a la edad de 55 años, desarrollaron hipertensión. El patrón de elevación de la presión arterial cambia con la edad. Antes de los 50 años de edad, la mayoría de los hipertensos tiene elevada la presión diastólica, después de los 50 años, la presión sistólica continua elevándose, mientras que la diastólica tiende a disminuir (27).

El impacto del envejecimiento y el incremento en la prevalencia de hipertensión sobre la mortalidad por accidente vascular encefálico y cardiopatía isquémica han sido puestos de manifiesto en un meta análisis realizado en 61 estudios prospectivos en el que el riesgo absoluto de mortalidad cardiovascular se incrementaba al menos el doble por cada década de la vida para incrementos de la presión arterial sistólica y de la presión arterial diastólica (cada incremento de 20 mm Hg en PAS ó 10 mm Hg en PAD dobla el riesgo de Enfermedad Cardiovascular en todo el rango de 115/75 hasta 185/115 mm Hg) (28). Otro factor que acompaña al envejecimiento poblacional e incide en el incremento en la prevalencia de hipertensión es la obesidad (29). Con el aumento de peso, la presión

arterial usualmente se eleva. De esta manera, el sobrepeso y la obesidad son responsables del incremento de la presión arterial no solamente en la población adulta sino también en adolescentes.

El control inadecuado de la hipertensión es un elemento de extraordinaria importancia a escala global. De acuerdo a diversas encuestas (tomando cifras de control de la presión arterial menores de 140/90), las cifras de control para Norteamérica y varios países europeos son las siguientes: Estados Unidos (29%); Canadá (18%), Inglaterra (11%); Italia (10%); Alemania (8%); Suecia (6%); España (5%) (30). Diversos estudios epidemiológicos efectuados en nuestro país muestran cifras de control de la presión arterial que oscilan entre el 27% y el 51%.

Se ha estimado que entre 20-60% de pacientes diabéticos tengan también alta la presión arterial (16). La hipertensión interactúa con la diabetes para amplificar el riesgo de mortalidad cardiovascular. A pesar de que la etiología de la hipertensión arterial es multifactorial, la resistencia a la insulina es uno de los factores que se han señalado como predisponentes para el desarrollo de la hipertensión y contribuye al desarrollo de enfermedad microvascular en la diabetes (31).

El VI Reporte de la JNC recomienda reducciones de la presión arterial a cifras menores de 130/85mm Hg en pacientes con diabetes (16).

Resultados de diversos ensayos clínicos enfatizan los beneficios del tratamiento de la hipertensión en pacientes diabéticos, a pesar de que ninguno alcanzó las cifras de presión recomendadas en la actualidad. En el ensayo Systolic Hypertension in the Elderly Study,

un tratamiento con diurético redujo en un 34% los eventos cardiovasculares en la cohorte de pacientes con diabetes (32).

El uso de un bloqueador de los canales de calcio (BCC) de tipo dihidropiridínico en el estudio Syst-Eur redujo la mortalidad total (55%), la mortalidad cardiovascular (76%) y los eventos cardiovasculares (69%) en el subgrupo de pacientes diabéticos (33).

En el estudio Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) casi el 40% de los pacientes eran diabéticos. En esta cohorte, el ramipril redujo los eventos cardiovasculares en 24% y la mortalidad en 25% (13).

Estudios como el UKPDS (UK Prospective Diabetes Study) y el HOT (Hypertension Optimal Treatment) sugirieron que un mejor control de la presión arterial producía mayores beneficios. En el UKPDS, pacientes hipertensos con diabetes tipo II alcanzaron cifras promedio de presión arterial de 144/82 mm Hg y tuvieron una reducción de 21% en la proporción de infarto del miocardio y un 44% de disminución en el riesgo de accidente vascular encefálico fatal y no fatal comparados con pacientes cuya presión arterial estuvo menos controlada (154/87 mm de Hg) (34). En el HOT, los pacientes con diabetes e hipertensión que alcanzaron cifras promedio de 140/81 mm de Hg se beneficiaron más que los que lograron cifras de 144/85 mm de Hg (35).

En las últimas décadas, la mortalidad por cardiopatía isquémica en la población general de Estados Unidos ha disminuido. Sin embargo, ese descenso en la mortalidad ha sido menor en hombres y mujeres diabéticos (36).

Más del 90 % de todos los pacientes con diabetes tienen diabetes tipo II, y esta población (la mayoría ancianos y de la mediana edad) es la que ha sido evaluada en la mayoría de estudios de riesgo de cardiopatía isquémica. Datos del estudio Framingham mostraron una elevación 2-3 veces mayor en el riesgo de enfermedad aterosclerótica en pacientes con diabetes tipo II comparados con no diabéticos (37). Los hombres diabéticos en el estudio MRFIT (Multiple Risk Factor Intervention Trial) tuvieron un riesgo de muerte por cardiopatía isquémica más de 3 veces mayor que la cohorte de no diabéticos, aun después del ajuste para los factores de riesgo establecidos (38). En las mujeres, la diabetes mitiga el efecto cardioprotector del periodo premenopáusico y las mujeres con diabetes tienen una mortalidad por cardiopatía isquémica similar a la de los hombres diabéticos.

Como puede apreciarse los pacientes hipertensos con cardiopatía isquémica asociada y además diabetes requieren de un tratamiento que controle o que acerque las cifras de la presión arterial a los niveles recomendados.

Se ha publicado que la población negra en los Estados Unidos tiende a tener niveles mayores de presión arterial que el resto de la población (39) y que las tasas de mortalidad general relacionadas con la hipertensión son mayores (40). El exceso de mortalidad en los negros secundaria a enfermedades cardiovasculares, insuficiencia renal y accidente vascular encefálico se relacionan directamente con la hipertensión excesiva que padecen, atribuyéndole algunos a diferencias étnicas los efectos del sobrepeso, la sensibilidad a la sal y la biología vascular (19). Otros autores sin embargo señalan que los negros en los Estados Unidos tienen más hipertensión y sufren más sus secuelas debido a un menor

estatus socio-económico y como resultado de esto a un menor acceso a los servicios de salud (20,41), opinión que compartimos. Si estos pacientes tuvieran una terapéutica apropiada, la mayoría de esa excesiva morbilidad y mortalidad relacionada con la hipertensión pudiera eliminarse.

Se ha mencionado que los pacientes de la raza negra responden mejor a un diurético o a un bloqueador de los canales de calcio debido a que son poblaciones con bajos niveles de renina y que pacientes blancos responden mejor a un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), un bloqueador de receptores de la angiotensina (ARA) o un β bloqueador porque son poblaciones con valores elevados de renina.

En una revisión sistemática de 30 ensayos en el que participaron 20 006 hipertensos de la raza negra, las disminuciones promedio (mm Hg) con los diferentes fármacos fueron:

- Diuréticos...11.8/8.1
- BCCs...12.1/9.4
- β -bloqueadores...3.5/5.4
- IECAs...7.0/3.8
- ARAs...3.6/2.1

No obstante, no deben excluirse los β -bloqueadores, IECAs o ARAs en los hipertensos negros si existen indicaciones para su uso. Además, cuando se añade una dosis baja de diuréticos, las respuestas a todos estos fármacos se equiparan (42) y cuando alcanzan un adecuado control, los negros responden de manera similar a los blancos y tienen reducciones similares en la incidencia de enfermedades cardiovasculares (43).

En ocasiones, un hecho que conspira para alcanzar cifras adecuadas de presión arterial es la idea persistente de que lo más importante es el tipo de droga seleccionada y su efecto potencial sobre la presión arterial (44).

El incremento de la presión sistólica es más importante que la elevación de la presión diastólica como factor de riesgo para las enfermedades cardiovasculares y renales.

La hipertensión sistólica aislada es causada fundamentalmente por la pérdida de la elasticidad de las grandes arterias como resultado del envejecimiento y de la acumulación de calcio y colágeno, así como la degradación de elastina en las arterias. La rigidez de las grandes arterias causa un incremento en la velocidad de retorno de la onda de presión reflejada desde la periferia, incrementando la presión sistólica máxima. La elevación de la presión arterial puede producir rigidez arterial adicional y reducir la vasodilatación dependiente del endotelio (45).

Las bajas tasas de control de la presión arterial en Estados Unidos se atribuyen en gran medida al inadecuado manejo de la hipertensión sistólica (3).

Los beneficios del tratamiento de la hipertensión sistólica aislada han sido demostrados en varios ensayos clínicos. En el SHEP (Systolic Hypertension in the Elderly Program) el tratamiento con clortalidona durante un promedio de 4.5 años a pacientes con presión arterial sistólica de 160 mm de Hg o mayor y presión arterial diastólica de menos de 90 mm de Hg disminuyó los accidentes vasculares encefálicos en 36%, la cardiopatía isquémica en 27% y la insuficiencia cardiaca congestiva en 55% (5).

En un metaanálisis de ocho ensayos con varios regimenes terapéuticos en pacientes de 60 años o más y presiones diastólicas menores de 95 mm de Hg que recibieron tratamiento durante un promedio de 3.8 años redujeron la mortalidad total en 13% y la mortalidad por enfermedades cardiovasculares en 18%, los accidentes vasculares encefálicos en 30% los eventos secundarios a cardiopatía isquémica en 23% (46).

Las modificaciones en el estilo de vida que se recomiendan a los pacientes con hipertensión consisten en: reducción del peso corporal, disminución de la ingesta de sodio, adopción de la dieta DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension) (frutas, vegetales, productos lácteos bajos de grasa, incremento de la actividad física y moderación en la ingesta de alcohol). Estas medidas disminuyen la presión arterial e inciden favorablemente en otros factores de riesgo cardiovascular como la dislipidemia, la obesidad abdominal y la diabetes (47).

Los grupos de fármacos mas utilizados son los diuréticos, los beta bloqueadores, los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, los bloqueadores de receptores para angiotensina y los bloqueadores de los canales de calcio. Cuando se usan en las dosis recomendadas sus efectos sobre la presión arterial son similares (48).

Sin embargo, a pesar de algunas diferencias importantes entre los hipotensores, los principales beneficios de la terapéutica se relacionan más con la disminución de la presión arterial que con otras acciones específicas de los fármacos (44).

Los diuréticos tiacídicos pueden inducir intolerancia a la glucosa y diabetes. No obstante, la importancia clínica de estas reacciones adversas es incierta, debido a que los ensayos

clínicos demuestran que las tiazidas son tan efectivas como los otros grupos de fármacos en la reducción del riesgo de complicaciones cardiovasculares (15).

El uso de beta bloqueadores como fármacos de primera línea para ancianos con hipertensión ha sido cuestionado. Un metaanálisis de ensayos clínicos demostró una incidencia 16% mayor de accidente vascular encefálico en pacientes tratados con beta bloqueadores respecto a pacientes tratados con otros hipotensores (49). Esto pudiera estar relacionado con una menor reducción de la presión arterial. No obstante, la presencia de cardiopatía isquémica, infarto del miocardio, insuficiencia cardiaca congestiva o ciertas arritmias demandan su uso.

Entre los factores que limitan el control óptimo de la presión arterial se encuentran la inercia por parte de los médicos para alcanzar las cifras de presión adecuadas (muchos médicos no prescriben las dosis adecuadas de los medicamentos o no usan una combinación de fármacos para alcanzar las cifras de control de la presión arterial) y resistencia para tratar la hipertensión sistólica (50). Otros factores que limitan la adherencia al tratamiento incluyen una adecuada educación del paciente, la presencia de enfermedades coexistentes y regímenes terapéuticos complejos. La participación de personal auxiliar (enfermeras, farmacéuticos) ha demostrado efectividad para mejorar el control de la presión arterial (51).

El VII Reporte de la JNC recomienda como fármaco inicial para la mayoría de pacientes a los diuréticos tiazídicos, a menos que exista una contraindicación específica para su uso (52). Sin embargo, la presencia de otras patologías justifica iniciar la terapéutica con un beta bloqueador, un IECA, un ARA, o un bloqueador de los canales de calcio. Los

lineamientos de la Sociedad Europea para la Hipertensión y la Sociedad Europea de Cardiología no dan preferencia a ningún fármaco y recomiendan cualquiera de los cinco principales grupos de fármacos de primera línea (53). Directivas recientes en Gran Bretaña favorecen el uso de IECA, ARA o bloqueadores de los canales de calcio (54). Pero a pesar de algunas diferencias respecto a las recomendaciones, todas las guías enfatizan que los mayores beneficios de la terapéutica se relacionan con la disminución de la presión arterial y el control de la hipertensión.

Si la disminución de la presión diastólica es dañina para algunos pacientes con hipertensión sistólica aislada es incierto. La perfusión miocárdica ocurre durante la diástole y una disminución excesiva de la presión diastólica podría ser perjudicial en pacientes con cardiopatía isquémica. Varios estudios han sugerido que una presión diastólica por debajo de 60 mm de Hg, podrían estar asociadas con un riesgo aumentado de infarto del miocardio y muerte por el denominado fenómeno de curva en J (55-57). Sin embargo, otros autores plantean que el incremento en el riesgo de eventos coronarios estaba determinado por enfermedades que producían una disminución de la presión arterial (58).

No se ha realizado ningún estudio para valorar los beneficios del tratamiento de pacientes con presión arterial sistólica entre 140 y 159 mm de Hg y las recomendaciones respecto al tratamiento para este grupo de pacientes se basan fundamentalmente en datos epidemiológicos que demuestran un incremento del riesgo cardiovascular.

Para disminuir las demandas miocárdicas de oxígeno en pacientes con cardiopatía isquémica, el tratamiento antihipertensivo debe reducir la presión arterial sin producir

taquicardia refleja. Por este motivo, los beta bloqueadores y los bloqueadores de los canales de calcio no dihidropiridinicos son indicaciones para pacientes en los que coexiste la hipertensión arterial y la cardiopatía isquémica.

La adición de un diurético a otros hipotensores tiene un efecto sinérgico sobre la presión arterial. En el Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT) (15), la clortalidona fue al menos tan efectiva como los mas novedosos y caros IECA lisinopril o el bloqueador de los canales de calcio de tipo dihidropiridínico amlodipina en la disminución de la presión arterial y en la prevención de complicaciones cardiovasculares en todos los subgrupos de pacientes.

La interacción de la angiotensina II con receptores AT_1 acelera numerosos procesos celulares que contribuyen no solo a la hipertensión sino al daño en órganos diana. Los IECA al bloquear la conversión de angiotensina I en angiotensina II, disminuyen los niveles plasmáticos de angiotensina II. Su acción hipotensora es explicada en parte por su capacidad de bloquear el metabolismo de la bradiquinina, un potente vasodilatador. La bradiquinina, interactuando con sus receptores incrementa la formación de oxido nítrico la conversión de ácido araquidónico en prostaciclina y prostaglandina E2. Son generalmente menos potentes que los diuréticos o los bloqueadores de los canales de calcio pero sus efectos se amplifican cuando se utilizan combinados con otros hipotensores (59).

Como puede apreciarse, una estrategia de tratamiento para hipertensos con cardiopatía isquémica basada en una combinación de fármacos no constituye solamente una vía para controlar la presión arterial sino la mejor manera de minimizar los efectos indeseables

Como conclusión de este capítulo puede afirmarse que según el conocimiento actual el papel del verapamil de liberación sostenida no ha sido suficientemente validado como parte de una estrategia de tratamiento en el control de la hipertensión arterial de pacientes con cardiopatía isquémica, ni en los subgrupos que además tienen diabetes mellitus; color de piel negra e hipertensión sistólica aislada.

CAPITULO 2. DISEÑO METODOLOGICO

Diseño del estudio.

Se realizó un ensayo clínico multicéntrico, abierto, aleatorizado, de grupo paralelo, para evaluar dos estrategias de tratamiento para pacientes ambulatorios con hipertensión y cardiopatía isquémica. Las estrategias de tratamiento fueron las siguientes:

- Una estrategia de tratamiento con un *bloqueador de los canales de calcio* (BCC) que utilizó verapamil de liberación sostenida (verapamil SR), solo ó en combinación con un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (trandolapril) y, en caso necesario un diurético (hidroclorotiazida) a bajas dosis para el control de la hipertensión.
- Una estrategia de tratamiento con un *no bloqueador de los canales de calcio* (No BCC) que se inició con un beta bloqueador (atenolol), sólo ó en combinación con un diurético (hidroclorotiazida) y, en caso necesario, un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (trandolapril) para controlar la hipertensión.

Universo y muestra.

Universo de estudio: Pacientes hipertensos mayores de 50 años con cardiopatía isquémica asociada. La muestra estuvo constituida por 1261 pacientes captados voluntariamente de abril a diciembre del año 2000, que cumplían con los criterios de inclusión y aceptaron firmar el documento de consentimiento informado en 15 centros de captación en 11 provincias (Pinar del Río, La Habana, Ciudad de la Habana, Matanzas, Cienfuegos, Villa Clara, Sancti Spíritus, Camaguey, Ciego de Ávila, Holguín y Santiago de Cuba). La gran

mayoría de los pacientes fueron captados en consultas especializadas de cardiología, excepto 2 centros de captación pertenecientes a Consultorios del Médico de la Familia.

Los centros de captación de pacientes emplearon el correo electrónico o la vía telefónica para enviar los datos al Instituto de Cardiología y Cirugía Cardiovascular.

La calidad del dato primario fue controlada por un equipo de cuatro cardiólogos del Instituto de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. Este equipo era el responsable de validar la integridad de los datos recibidos de los centros de captación (chequear el posible rango de valores o la ausencia de algún dato).

Se utilizó una tabla de números aleatorios generada por un ordenador para la asignación automática de los pacientes.

Los criterios de inclusión y exclusión fueron los siguientes:

Criterios de inclusión: Pacientes de 50 años o más; hipertensión arterial según la definición de la VI JNC, que requerían terapéutica y cardiopatía isquémica documentada por: infarto previo documentado, angiograma anormal (estrechamiento > 50% de al menos una coronaria), anormalidades en dos diferentes pruebas de esfuerzo o diagnóstico de angina de esfuerzo clásica. Los pacientes debían ser capaces dar su consentimiento informado para participar en el estudio.

Criterios de exclusión: Angina inestable, angioplastia, bypass coronario o accidente vascular encefálico en el mes previo a la inclusión; uso de beta bloqueadores 2 semanas previas a la inclusión y en el caso de pacientes post infarto el haber consumido beta bloqueadores en el año previo; bradicardia sinusal, síndrome de nodo sinusal enfermo o bloqueo AV mayor de primer grado en ausencia de un marcapasos implantado;

insuficiencia cardiaca severa (NYHA grado III- IV); insuficiencia renal severa (creatinina mayor o igual a 4.0 mg/dL); insuficiencia hepática; contraindicación al verapamil.

Métodos

Plan del Estudio.

En el estudio se planificaron 6 visitas de seguimiento del paciente en un año.

En la visita número 1 se determinó la elegibilidad y la asignación aleatoria de los pacientes a una de las dos estrategias de atención de la hipertensión. En esa visita, a los sujetos que cumplían los criterios de elegibilidad se les solicitó que firmaran el informe de consentimiento (ver Documento 4) antes de ingresar la información inicial o iniciar cualquier tratamiento o cambio en el tratamiento. Posteriormente se obtuvo información mediante la anamnesis y el examen físico que fue consignada en el documento número uno. Si el paciente era anginoso, se registró el número de episodios semanales y el consumo de nitroglicerina. Se registró además la presión arterial y la frecuencia del pulso. Posteriormente se les llenaba una tarjeta de identificación (ver documento 2)

Los pacientes que normalmente recibían tratamiento con β -bloqueadores fueron excluidos.

La visita 2 se programó 6 semanas después de la visita 1. El propósito de esta visita fue evaluar la respuesta del paciente al medicamento asignado al azar y, si era necesario ajustar la dosis del medicamento. Se formularon preguntas acerca de los síntomas y de cualquier medicamento(s) concurrente. Las preguntas incluyeron la frecuencia y los

síntomas de angina que pudieran estar relacionados con los resultados clínicos o con experiencias adversas. También se determinó la presión arterial y la frecuencia del pulso.

Toda la información era recogida en el documento 3 e ingresada en la base de datos.

Si la presión arterial no cumplía con el objetivo deseado (presión arterial sistólica / presión arterial diastólica promedio en posición sentada menor de 140/<90 mm Hg.), se añadió el siguiente paso de la estrategia de atención de la hipertensión: el inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina para los que estuvieran en la estrategia de atención de bloqueador de los canales de calcio o diurético en bajas dosis para los que estuvieran en la estrategia de atención de no bloqueador de los canales de calcio.

Las visitas 3-6 se programaron después de 12, 18, 24 y 52 semanas. En estas visitas se evaluó el control de la presión arterial y el estado clínico de los pacientes. Si los pacientes cumplían con los objetivos de la presión arterial sin experiencias adversas inaceptables, podían continuar con los medicamentos asignados. Si la presión arterial estuvo controlada en las dos visitas dentro de las seis primeras semanas, se omitieron las dos visitas siguientes.

Si la presión arterial no cumplía los objetivos propuestos (presión arterial sistólica/presión arterial diastólica promedio en posición sentada menor de 140/90 mm Hg.) y el paciente no desarrolló experiencias adversas inaceptables, se les aplicó el siguiente paso en la estrategia de tratamiento: para los asignados a la estrategia con bloqueador de los canales de calcio, se administraba la combinación verapamil SR y trandolapril dos veces al día; para la estrategia con no bloqueadores de calcio se administraba la combinación atenolol e hidroclorotiazida dos veces al día. Si la combinación con dos fármacos no era suficiente para conseguir el control de la presión

arterial, se adicionaba hidroclorotiazida de acuerdo con el paso 4 en la estrategia con bloqueador de los canales de calcio; en la estrategia con no bloqueador de los canales de calcio se añadía trandolapril.

Si se lograban los objetivos de la presión arterial, pero se presentaban experiencias adversas inaceptables que se consideraban relacionadas con cualquiera de los medicamentos de la estrategia de atención de la hipertensión arterial, se disminuía la dosificación de esos medicamentos. En los pacientes aleatorizados a la estrategia de atención con bloqueador de los canales de calcio, se hacían todos los intentos por mantener al menos verapamil SR 120 mg/día.

Estrategia de tratamiento con Bloqueador de los Canales de Calcio

El tratamiento antihipertensivo en los pacientes aleatorizados para esta estrategia se inició con una dosis de verapamil SR, 240 mg una vez al día administrado por las mañanas. Si la presión arterial del paciente permanecía por encima del objetivo deseado, se añadía el inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina trandolapril. El bloqueador de los canales de calcio y el inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina se administraron en este caso como una combinación a dosis fija de verapamil SR (180 mg.) / trandolapril (2 mg.) una vez por día. Si esta combinación resultaba insuficiente para controlar la presión arterial, la combinación verapamil SR (180 mg) / trandolapril (2 mg) era administrada dos veces al día. A los pacientes que presentaban valores elevados de creatinina sérica se les administró verapamil SR 120 mg y trandolapril 0.5 mg una vez al día. En caso de aparición de efectos secundarios intolerables con el verapamil SR, se reajustó la dosis de verapamil (mínimo 120 mg una vez al día) hasta que los efectos

secundarios se hacían tolerables, añadiendo el inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina y/o tiazida para lograr las cifras deseadas de presión arterial.

Estrategia de tratamiento con no Bloqueador de los Canales de Calcio

Para lograr el control de la presión arterial con esta estrategia de tratamiento se administró inicialmente el betabloqueador cardioselectivo atenolol 50 mg una vez al día. Alternativamente podía iniciarse el tratamiento con una dosis baja de hidroclorotiazida (25 mg una vez al día).

Si el tratamiento se inició con un betabloqueador y la presión arterial permanecía por encima de los niveles deseados, se añadía hidroclorotiazida 25 mg una vez al día. Si esta combinación era insuficiente para controlar la presión arterial, el atenolol 50 mg y la hidroclorotiazida 25 mg se administraban 2 veces al día. Este tratamiento combinado se complementaba con trandolapril 2 mg una vez al día si era necesario para lograr el control de la presión arterial.

Si el tratamiento se iniciaba con hidroclorotiazida 25 mg una vez al día y no se alcanzaba un control adecuado de la presión arterial, la dosis de hidroclorotiazida se duplicaba a 25 mg 2 veces al día. Si la presión arterial permanecía por encima de los niveles considerados como adecuados, se añadía el inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina trandolapril 2 mg una vez al día.

La aparición de efectos secundarios intolerables con cualquiera de los medicamentos era criterio para reducir la dosis hasta que los efectos se hicieran tolerables y si era necesario

añadir medicamentos antihipertensivos adicionales con excepción de los antagonistas del calcio.

Mediciones de la presión arterial

Las mediciones de la presión arterial se realizaron teniendo en cuenta las siguientes instrucciones:

- Utilizar una habitación tranquila con el mínimo de actividad ajena y de fluctuaciones de temperatura.
- El paciente no debía tener las piernas cruzadas y debía mantener los pies planos en el piso.
- Utilizar un esfigmomanómetro estándar de mercurio.
- Aplicar el brazalete apropiado alrededor de la parte superior del brazo no dominante, de manera que la parte inflable permanezca sobre la arteria braquial y que la altura media del brazalete se encuentre a nivel del corazón. Era necesario que el borde inferior del brazalete se mantuviera por encima del doblez natural de la parte interna del codo, manteniendo la palma de la mano hacia arriba.
- En la primera visita la presión arterial se midió en ambos brazos. Si se encontraba una diferencia de más de 5 mm Hg. en la presión arterial sistólica ó presión arterial diastólica se utilizaba el brazo en el que se registraron las lecturas más altas para todas las determinaciones subsecuentes.
- Escuchar con el estetoscopio colocado ligeramente sobre la piel, sobre la arteria braquial, inmediatamente debajo del brazalete, pero sin tocarlo.

- Registrar la presión arterial sistólica en la presión coincidente con la primera fase de los sonidos de Korotkoff y la presión arterial diastólica en la coincidente con la quinta fase de los sonidos de Korotkoff.
- Medir la presión arterial sistólica y la presión arterial diastólica, con un intervalo de dos minutos por lo menos.
- Medir la presión arterial en el mismo brazo cada vez.

Glosario.

- Presión arterial sistólica y diastólica: valor promedio de las dos mediciones de presión arterial que se realizaron en cada visita.
- Raza: La clasificación de pacientes como blancos, negros o mestizos se hizo atendiendo al color de la piel.

Definición de resultados

Control de la presión arterial. La presión arterial estaba adecuadamente controlada si el **valor promedio de las dos mediciones** que se tomaron en cada visita era menor de 140/90 (si el paciente era diabético ó tenía insuficiencia renal, la presión estaba controlada si era menor de 130/85).

Eliminación de pacientes

Las causas por las que un paciente era eliminado del estudio fueron las siguientes:

- Por petición propia sin presentar razones.
- A discreción del investigador, pero presentando razones.
- Por desarrollo de experiencias adversas (incluyendo enfermedad intercurrente), que impedían la continuación del medicamento de estudio.

Análisis estadístico

Todas las variables se introdujeron en una base de datos empleando el paquete de programas Access Microsoft Office 2000 para su estudio. El análisis estadístico se realizó por medio de la t de Student para datos independientes para comparar los datos entre las dos estrategias de tratamiento cuando las variables eran continuas (se aceptó una $p < 0.05$ de 2 colas como significativa tomando en cuenta la hipótesis de igualdad) y mediante Chi cuadrado cuando las variables eran discretas. Los datos, cuando era pertinente, fueron expresados por la media \pm la desviación estándar

Se empleó una PC Pentium II con ambiente Windows. Los textos y tablas se procesaron en Word y los gráficos se realizaron en Excel.

Consideraciones éticas y legales.

De acuerdo a lo que se manifiesta en la Declaración de Helsinki, el estudio se ajustó a los estándares de conducción de ensayos clínicos. El protocolo, incluyendo el informe de consentimiento se presentó para la revisión del Comité de Ética del Instituto de Cardiología que emitió su aceptación escrita.

Todos los pacientes antes de ser admitidos en el estudio aceptaron participar en él, después de que se les explicó de manera comprensible la naturaleza, extensión y posibles consecuencias del estudio (descripción de los objetivos del estudio; tipo de tratamiento; efectos positivos que se podían esperar de los tratamientos de estudio; efectos negativos atribuibles a los tratamientos de estudio; tratamientos alternativos; libertad de pedir información adicional en cualquier momento y el derecho a retirarse del estudio, en cualquier momento, sin presentar razones y sin comprometer el curso posterior del tratamiento). Para este propósito se le proporcionó a cada paciente un documento de Consentimiento Informado del paciente (Documento 4). La confirmación del consentimiento del paciente se realizó por medio de la firma del investigador y el paciente.

Confidencialidad

A los pacientes se les informó que todos los hallazgos del estudio serían almacenados en la computadora y que se manejarían como estrictamente confidenciales. Los pacientes fueron identificados a través de la documentación y evaluación por un número individual y su nombre. Los nombres fueron en todo momento mantenidos en secreto.

CAPITULO 3. DISCUSION DE LOS RESULTADOS

1. Características de los participantes al inicio del estudio y efectos de las 2 estrategias de tratamiento sobre la presión arterial, la frecuencia cardiaca y los episodios de angina de pecho.

La distribución de frecuencias de las características de la población en estudio agrupada por estrategias de tratamiento se presenta en la tabla 1. La mayoría de los pacientes estaban en sobrepeso con un índice de masa corporal promedio de $27.48 \text{ Kg/m}^2 \pm 4.62$; al año de tratamiento, el índice de masa corporal promedio fue de 27.49 ± 4.59 , $p=0.93$). La presencia de cardiopatía isquémica estable crónica estuvo avalado por: infarto del miocardio previo en un 32.91%; una coronariografía con estenosis mayor ó igual a 50% de la luz de, al menos, una coronaria en un 9.11%; una anormalidad concordante en dos tipos de pruebas diagnósticas no invasivas de cardiopatía isquémica estable crónica diferentes en un 28.78% y angina pectoris clásica en un 82.23% de los casos. Estas categorías de cardiopatía isquémica estable crónica no eran mutuamente excluyentes y muchos pacientes presentaban más de un criterio. El 1.42% de los pacientes había sido sometido a cirugía de revascularización y el 2.14% a un procedimiento de angioplastia. Un 2.93% tuvo un accidente vascular encefálico antes del proceso de inclusión. La hipertrofia ventricular izquierda y la insuficiencia cardiaca congestiva (grados I-II, New York Heart Association) estuvieron presentes en un 39.01% y un 9.27% de pacientes respectivamente. El 50.35% de los pacientes tenían antecedentes de haber sido fumadores y un 20.3% eran fumadores al inicio del estudio. La enfermedad vascular periférica estaba presente en el 4.75% de los casos. El 34.41% eran dislipidémicos, de

estos 8.4% recibía tratamiento con hipolipemiantes. El 21.49% eran diabéticos (11.1% consumían hipoglicemiantes orales). El resto se controlaba con dieta y/o insulina). El 67.48% tomaban aspirina u otro antiagregante plaquetario.

El 0.47% de los pacientes tenían cáncer y un 0.63% padecían de insuficiencia renal.

Las cifras de presión arterial y frecuencia cardiaca de los pacientes al ser incluidos en el estudio, se exhiben en la tabla 2. Los tipos de medicamentos consumidos se muestran en la tabla 3.

Presión arterial, frecuencia cardiaca y episodios de angina de pecho.

Las figuras 1 y 3 presentan las variaciones de la presión arterial sistólica y la presión arterial diastólica según las estrategias de tratamiento (las barras de error representan 1 DE).

La disminución promedio \pm (DE) de la presión arterial sistólica al año de tratamiento fue de 36.52 mm de Hg. \pm 18.14 para la estrategia con bloqueador de los canales de calcio comparada con 35.88 mm de Hg. \pm 18.39 para la estrategia sin bloqueador de los canales de calcio ($p=0.43$). (Figura 2).

Para la presión arterial diastólica la disminución promedio \pm (DE) fue de 19.66 \pm 10.51 mm de Hg. en la estrategia con bloqueador de los canales de calcio y de 19.48 \pm 10.53 en la estrategia sin bloqueador de los canales de calcio ($p=0.75$). (Figura 4). Los efectos de las estrategias de tratamiento sobre la frecuencia cardiaca se presentan en la figuras 5 y 6. La frecuencia cardiaca promedio al año de tratamiento fue significativamente menor ($p< 0.001$) en la estrategia sin bloqueador de los canales de calcio (65.3/min) comparada con la estrategia con bloqueador de los canales de calcio (71.4/min).

La figura 7 muestra las modificaciones de las crisis de angina de pecho a lo largo del tratamiento con y sin bloqueador de los canales de calcio. La estrategia con bloqueador de los canales de calcio produjo una reducción promedio de 1.55 crisis de angina por semana comparada con una reducción de 1.68 para la estrategia sin bloqueador de los canales de calcio al año de tratamiento ($p=0.14$). La variación del porcentaje de pacientes con episodios de angina de pecho se observa en la figura 8.

La tabla 4 muestra los efectos de las dos estrategias de tratamiento sobre el control de la presión arterial. A las 6 semanas estaban controlados el 46.39% de los pacientes del grupo con bloqueador de los canales de calcio y el 46.85 de los del grupo sin bloqueador de los canales de calcio ($p=0.93$). A los 6 meses el 71.63% de los pacientes aleatorizados a la estrategia con bloqueador de los canales de calcio y el 66.97% de los aleatorizados a la estrategia sin bloqueador de los canales de calcio tenían la presión arterial controlada ($p=0.57$). Al año, el 74.75% de los pacientes que recibían bloqueador de los canales de calcio y el 71.58% de los que no recibían bloqueador de los canales de calcio tenían las cifras de presión arterial por debajo de los límites establecidos ($p=0.76$) (Figura 9).

Tratamientos.

Al año de tratamiento, 605 pacientes (99.1 %) del grupo con bloqueador de los canales de calcio estaban tomando verapamil SR y 564 pacientes (86.63 %) del grupo sin bloqueador de los canales de calcio tomaban atenolol. Se hallaron diferencias significativas ($p < 0.001$) al comparar el uso de trandolapril e hidroclorotiazida en ambas estrategias (Tabla 5) (Figuras 10, 11 y 12). La distribución del número de medicamentos por estrategia no mostró diferencias significativas. (Tabla 5) (Figura13).

Reacciones adversas a los medicamentos.

Las combinaciones de fármacos en ambas estrategias de tratamiento fueron generalmente bien toleradas.

La constipación se reportó asociada al uso del verapamil y la tos en pacientes que recibían trandolapril. El broncoespasmo, la disnea y la bradicardia sintomática se presentaron como consecuencia del uso del atenolol (Tabla 6) (Figura 14).

Las dos enfermedades cardiovasculares que exhiben mayor prevalencia en la actualidad y a menudo coexisten son la hipertensión arterial (HTA) y la cardiopatía isquémica estable crónica (CIEC). A pesar de los avances que se han producido en el tratamiento de ambas entidades, aún se conoce poco sobre el tratamiento óptimo de pacientes que presentan las dos patologías asociadas, particularmente en lo relativo a las cifras de presión arterial que deben alcanzarse y los grupos de medicamentos y dosis más adecuadas para ellos. La población de enfermos con HTA complicada con cardiopatía isquémica estable crónica, que se atienden fundamentalmente en la atención primaria de salud ha sido poco estudiada. Los mayores estudios sobre hipertensión que se han realizado hasta la fecha incluyeron pocos pacientes con cardiopatía isquémica (5-9), lo que hace difícil extrapolar sus resultados a estos pacientes con mayor grado de complicación.

La mayor parte de los estudios de la pasada década evaluaron un bloqueador de los canales de calcio del grupo de las dihidropiridinas en los que sólo una fracción de los pacientes tenía enfermedad coronaria documentada. El presente estudio utiliza un bloqueador de los canales de calcio no dihidropiridínico (verapamil) de liberación

sostenida para disminuir la presión arterial en pacientes con hipertensión y cardiopatía isquémica estable crónica.

Las características basales de los pacientes al inicio del estudio demuestran que los pacientes con hipertensión y cardiopatía isquémica estable crónica son una población diversa, muchos de los cuales son de la tercera edad, con sobrepeso u obesidad. La prevención de la obesidad es un aspecto esencial en el manejo de la hipertensión. En la población de Framingham, el 70% de la hipertensión en hombres y 61% en mujeres se atribuyó directamente a un exceso de adiposidad (60) que en ocasiones presentan además, diabetes. Los pacientes de este estudio tenían un índice de masa corporal, al año de tratamiento antihipertensivo, que no difería de las cifras controles, a pesar de las orientaciones recibidas sobre cambios en el estilo de vida (61). En un estudio realizado en 200 hipertensos del municipio Plaza de la Revolución (62) se reportó un predominio de pacientes (53.5%) sin tratamiento no farmacológico. Todo esto demuestra que es una tarea ardua el lograr que los hipertensos acaten las indicaciones referentes al tratamiento no farmacológico. Estos datos, al igual que los de los estudios ALLHAT (15) y CONVINCE (14) documentan que un gran porcentaje de los hipertensos (de los cuales una gran proporción presentan múltiples factores de riesgo cardiovascular) continúan siendo hipertensos a pesar del tratamiento antihipertensivo. Estudios como el EUROASPIRE II (63) y el tercer Nacional Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) (3) sugieren que en Europa y Estados Unidos pacientes con tratamientos antihipertensivos alcanzaron cifras de presión arterial < 140/90 mm Hg. en 49% y 27% respectivamente. Nuestro país no es ajeno a estos hallazgos. En el estudio FAREP (64) realizado en los municipios 10 de Octubre y Guanabacoa de Ciudad de la Habana se

seleccionaron al azar 54 consultorios del médico de la familia, incluyéndose 756 pacientes dispensarizados; de ellos sólo el 27.7% tenían cifras < 140/90 mm Hg. La I Encuesta Nacional de Factores de Riesgo y Actividades Preventivas de Cuba arrojó los siguientes resultados: del total de hipertensos detectados, sólo el 60.8% eran conocidos como tal; de estos, el 75% recibían tratamiento (12.3% cumplía tratamiento no farmacológico, 20.9% tratamiento farmacológico y 42% ambos tipos de tratamiento). Del total de hipertensos conocidos sólo el 45.25% estaban controlados (1). En el “Proyecto 10 de Octubre”, (65) realizado en una muestra representativa de hipertensos de ese municipio se constató que el 90.5 % de los pacientes tomaban medicamentos para la hipertensión, aunque sólo el 68.8% lo hacía regularmente. Dentro de los pacientes con adhesión irregular al tratamiento, 22.4% tomaban sus medicinas cuando **creían** tener la presión alta; 13.7% cuando tenían la presión alta y 5,5% de los pacientes cuando pensaban transgredir la dieta. En este estudio sólo el 40.8% de los pacientes tenían controlada su presión arterial. Esto nos da una idea de la magnitud del problema que representa el “**control**” de la presión arterial. En nuestro ensayo ninguno de los pacientes enrolados tenía controlada la presión arterial ya que este era uno de los criterios de inclusión, pero la mayor parte de ellos estaba tomando medicamentos antihipertensivos.

Un dato que llama la atención es el elevado porcentaje de pacientes con hipertrofia ventricular izquierda (39.01%). Esta aparece como una consecuencia de la HTA (una característica de estos pacientes es que ninguno de ellos tenía la presión arterial controlada) y es un poderoso predictor de eventos cardiovasculares futuros (66-68). Otro hecho que pudiera explicar esta cifra es que la forma incruenta más usual para

determinar la hipertrofia es mediante un ecocardiograma y este examen no constituía una prueba indispensable para incluir pacientes, de modo que se aceptó el criterio del médico tratante sin constatar el diagnóstico. Dos guías de HTA publicadas recientemente (52,69) sugieren diagnosticar la hipertrofia ventricular izquierda por electrocardiograma antes de indicar un ecocardiograma. El diagnóstico por electrocardiograma es menos sensible, pero muy específico especialmente si, además del criterio de amplitud, se incluye el de duración del complejo QRS. Además, es más económico y aplicable a grandes grupos poblacionales (70), de manera que pueden constituir un filtro para la indicación ecocardiográfica.

Los porcentajes correspondientes a coronariografía anormal, cirugía de revascularización y angioplastia son bajos. Esto refleja la escasez relativa de recursos materiales para realizar estos procedimientos (muy necesarios para el tratamiento de la cardiopatía isquémica, ya que son las únicas formas de restablecer la circulación coronaria). La angina de pecho fue reportada por un alto número de pacientes (82.23%). Este síntoma es subjetivo y por lo tanto puede estar sujeto a gran variabilidad. La hiperlipidemia se corroboró en un 34.41%, sin embargo sólo el 8.4% de pacientes estaba siendo tratado con hipolipemiantes. En el estudio español PREVESE (71) para identificar las medidas de prevención secundaria en pacientes con CIEC que fueron dados de alta después de ser tratados por un infarto del miocardio, sólo 6.7% recibían tratamiento con hipolipemiantes. Otros registros de datos realizados en Europa (72-74) han demostrado que las recomendaciones para reducir las concentraciones de lípidos en pacientes con CIEC se siguen de manera deficiente. Además de lo ya señalado, en nuestros resultados puede influir la baja disponibilidad de fármacos para tratar este trastorno del transporte de

lípidos. Se ha señalado que la dieta y los hipolipemiantes, en particular las estatinas (75), mejoran la disfunción endotelial asociada con la dislipidemia (76), lo que podría contribuir a disminuir la presión arterial (77) y a la protección contra las complicaciones ateroscleróticas que se han observado con los fármacos hipolipemiantes (78).

Los porcentajes de los medicamentos con los que estaban siendo tratados los pacientes no difieren en ambos grupos de tratamiento y concuerdan con la presencia de estos como parte del listado básico de medicamentos para el tratamiento de la hipertensión y la cardiopatía isquémica estable crónica. No aparecen mencionados los betabloqueadores debido a que el diseño del protocolo exigía no incluir pacientes que estuvieran recibiendo este tipo de medicamento durante la aleatorización.

Los promedios de presión arterial sistólica, diastólica y la frecuencia cardiaca no variaron significativamente entre las estrategias de tratamiento tras la aleatorización (Tabla 2).

Los resultados de este estudio demuestran, al igual que el estudio INVEST (79) que enroló 22576 pacientes con un período de seguimiento mínimo de 2 años, con esquema de tratamiento similar, que ambas estrategias fueron equivalentes respecto al control de la presión arterial. A diferencia de este estudio la reducción en la crisis de angina de pecho no mostró diferencias significativas. La significación estadística obtenida por ellos que favorece a la estrategia con bloqueador de los canales de calcio se debe fundamentalmente al tamaño de la muestra, pero, como ellos reconocen, es clínicamente irrelevante. Se observaron diferencias significativas entre las estrategias para la frecuencia cardiaca. Estas diferencias son atribuibles a las características del atenolol en

la estrategia sin bloqueador de los canales de calcio, que bloquea receptores beta 1 y disminuye la frecuencia cardíaca.

Se ha mencionado que los betabloqueadores no son útiles en ancianos por la propensión de estos a padecer de disfunción sinusal y bradicardia extrema. Por este motivo en nuestro estudio se incluyeron pacientes que tenían una frecuencia cardíaca superior a 60/minuto. Aun así, en el estudio INVEST (79) que comparó las dos estrategias de tratamiento, hubo significativamente más bradicardia sintomática en el grupo que recibió betabloqueadores.

Los bloqueadores de los canales de calcio están contraindicados en la insuficiencia cardíaca. En nuestro estudio no se contraindicaron porque en un estudio realizado en pacientes post infarto con insuficiencia cardíaca (80), el verapamil administrado con trandolapril y un diurético redujo los eventos cardíacos (muerte, reinfarto, angina inestable y reingresos por insuficiencia cardíaca). No obstante, al final del estudio INVEST (79) hubo más insuficiencia cardíaca en el grupo que recibió verapamil.

Un aspecto relevante en este estudio para pacientes con HTA y CIEC es que siguió los lineamientos de la VI JNC que sugiere límites más bajos de presión arterial a alcanzar (130/85) y recomienda el uso de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina para poblaciones especiales (diabéticos/daño renal/insuficiencia cardíaca). Sin embargo, existen datos epidemiológicos (81) y planteamientos del VII Reporte de la JNC (52) que señalan que el riesgo de cardiopatía isquémica se incrementa con valores de presión sistólica por encima de 115 mm Hg., lo que induce a pensar que sería razonable alcanzar cifras mas bajas de presión arterial aunque, es probable que aumenten los efectos adversos producidos por los medicamentos.

El hecho de que al año de tratamiento más del 70% de los pacientes en ambas estrategias hayan controlado su hipertensión según lo establecido por el VI Reporte de la JNC demuestra que pueden alcanzarse valores adecuados de presión arterial cuando el manejo de los pacientes es más agresivo (al año de tratamiento la mayoría de los pacientes en ambas estrategias tomaban 2 ó 3 medicamentos). Esto confirma el planteamiento (52) que sugiere que la monoterapia no es necesariamente suficiente para el control de la presión arterial.

2. Efectos de las 2 estrategias de tratamiento sobre pacientes diabéticos.

La tabla 7 muestra las características generales de los pacientes diabéticos y no diabéticos al inicio del estudio.

Presión arterial, frecuencia cardiaca y episodios de angina de pecho.

Las figuras 15 y 17 presentan las variaciones de la presión arterial sistólica y la presión arterial diastólica acorde a la estrategia de tratamiento.

La disminución promedio \pm (DE) de la presión arterial sistólica al año de tratamiento fue de 36.13 mm de Hg. \pm 18.87 para la estrategia con bloqueador de los canales de calcio comparada con 35.89 mm de Hg. \pm 18.01 para la estrategia sin bloqueador de los canales de calcio ($p=0.91$) (Figura 16).

Para la presión arterial diastólica al año de tratamiento, la disminución promedio fue de 18.83 \pm 11.20) mm de Hg. en la estrategia con bloqueador de los canales de calcio y de 18.37 \pm 10.46 en la estrategia sin bloqueador de los canales de calcio ($p=0.66$) (Figura 18).

En la figura 19 se observan los efectos de las estrategias de tratamiento sobre la frecuencia cardiaca. La variación promedio de la frecuencia cardiaca al año de tratamiento de - 1.92 \pm 9.56 en la estrategia con bloqueador de los canales de calcio comparada con - 11.2 \pm 11.3 en la estrategia sin bloqueador de los canales de calcio ($p< 0.001$) (Figura 20).

Las modificaciones de las crisis de angina de pecho producidas por las dos estrategias a lo largo del tratamiento se presentan en la figura 21. La estrategia con bloqueador de los canales de calcio produjo una reducción promedio de 1.67 crisis de angina por semana

comparada con una reducción de 1.60 para la estrategia sin bloqueador de los canales de calcio al año de tratamiento ($p=0.98$).

En la figura 22 se observa la variación del porcentaje de pacientes diabéticos con episodios de angina de pecho.

La tabla 8 muestra los efectos de las dos estrategias de tratamiento sobre el control de la presión arterial en pacientes diabéticos y no diabéticos. A las 6 semanas en el grupo con bloqueador de los canales de calcio estaban controlados el 52.92% de los pacientes no diabéticos y el 22.72% de los diabéticos ($p<0.001$); a los 6 meses el 80.75% de los no diabéticos y el 38.63% de los diabéticos ($p<0.001$); al año el 82.42% de los no diabéticos y el 47.72% de los diabéticos estaban controlados ($p<0.001$). En los pacientes tratados sin bloqueadores de los canales de calcio, a las 6 semanas tenían controlada la presión arterial el 46.87% de los no diabéticos y el 28.05% de los diabéticos ($p<0.001$); a los 6 meses el 68.94% en el grupo de los no diabéticos y el 44.60% del grupo de diabéticos controlaron su presión arterial ($p<0.001$). Al año estaba controlado el 73.43% de los pacientes no diabéticos y el 47.48% de los diabéticos ($p<0.001$) (figuras 23 y 24).

Tratamientos.

Al año de tratamiento, 131 pacientes (99.24 %) del grupo con bloqueador de los canales de calcio estaban tomando verapamil SR y 117 pacientes (84.16 %) del grupo sin bloqueador de los canales de calcio tomaban atenolol (Figura 25). No se hallaron diferencias significativas ($p= 0.63$) al comparar el uso de trandolapril (84.84% - BBC vs. 80.57 % - No BCC) (Figura 26). La hidroclorotiazida fue más utilizada en el grupo sin bloqueador de los canales de calcio (53.22%) que en el grupo donde se utilizaron los bloqueadores de los canales de calcio (39.40%) ($p= 0.06$) (Figura 27). La distribución del

número de medicamentos por estrategia no mostró diferencias significativas. (Tabla 9) (Figura 28).

Cuando la diabetes mellitus se asocia a la hipertensión arterial, incrementa la morbilidad y la mortalidad de esta, y aunque cada enfermedad es independiente de la otra, tienen la característica de exacerbarse mutuamente (82-83).

Como puede apreciarse en la tabla 7, al comparar el porcentaje de pacientes con índice de masa corporal > 30 , los diabéticos obesos superan en más de un 10% a los no diabéticos (33.94% vs. 23.43%). Se ha señalado que la obesidad puede promover la diabetes. La mayoría de los obesos poseen resistencia a la insulina. Los adipocitos secretan sustancias como ácidos grasos libres y diversos polipéptidos que pueden producir resistencia a la insulina, lo que provoca un incremento en la secreción de insulina en un intento de mantener la euglicemia. La hiperinsulinemia puede afectar la vasodilatación mediada por insulina y la producción de óxido nítrico. También puede incrementar la actividad simpática, la retención de sodio y la hipertrofia vascular, factores que pueden desencadenar ó agravar la HTA (84).

Los diabéticos superaron además a los no diabéticos en accidente vascular encefálico previo, hipertrofia ventricular izquierda, insuficiencia cardiaca, enfermedad vascular periférica y dislipidemia. Estos resultados tienen relación con los del estudio Framingham, en el cual los diabéticos que participaron, durante un período de seguimiento de 16 años, tuvieron casi el doble de accidentes vasculares encefálicos, el triple de enfermedad vascular periférica e insuficiencia cardiaca y el doble de eventos coronarios, cuando se compararon con los no diabéticos (85). Estas cifras se

incrementaron cuando la diabetes se acompañaba de HTA (86). Los diabéticos estaban consumiendo al inicio del estudio más hipolipemiantes y más inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina que los no diabéticos, lo cual se explica por que los diabéticos presentaban más dislipidemia y los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina son un componente integral del cualquier régimen terapéutico antihipertensivo en pacientes con diabetes (86) ya que protegen de la complicación renal, tan frecuente en esta enfermedad.

Al año de tratamiento, las dos estrategias de tratamiento disminuyeron de manera similar la presión arterial sistólica y diastólica en este tipo de pacientes, lo que indica la eficacia de una estrategia basada en un betabloqueador, en concordancia con el UK. Prospective Study (34) ó en un bloqueador de los canales de calcio, de acuerdo a lo planteado por Tuomilehto (33) para proteger a estos pacientes de alto riesgo (87).

Los pacientes que fueron tratados con betabloqueadores tuvieron una frecuencia cardiaca significativamente más baja que los tratados con el bloqueador de los canales de calcio, debido al efecto cronotrope negativo del atenolol. Al completar el año de tratamiento, las dos estrategias redujeron igualmente el promedio de crisis de angina de pecho/semana, así como el porcentaje de pacientes con angina de pecho. Esto se explica porque tanto los bloqueadores de los canales de calcio (por su efecto inotropo negativo) como los betabloqueadores (por su acción inotropa y cronotropa negativa) disminuyen el consumo de oxígeno del corazón.

En este estudio, el 47.72% de los diabéticos tratados con bloqueadores de los canales de calcio y el 47.48% de los tratados con un betabloqueador tenían controlada la presión arterial de acuerdo a lo establecido por el VI Reporte de la JNC (<130/85). Estos

resultados coinciden con los de Bakris et al. (88) que lograron cifras de control ligeramente superiores al 40% con estrategias de tratamiento similares y exceden con mucho las cifras de control de la población diabética norteamericana que es del 25 % (39). Lo reportado aquí, demuestra lo difícil que resulta lograr el control de la presión arterial en pacientes con diabetes. En estrecha relación con lo planeado anteriormente se encuentra el hecho de que más del 90% de los pacientes fueron medicados con 2 ó 3 medicamentos y sólo en cerca del 50% se pudo controlar su presión arterial, lo que indica que los hipertensos diabéticos con CIEC asociada deben ser tratados con múltiples fármacos antihipertensivos para lograr el control ó cifras cercanas a él.

Efectos de las 2 estrategias de tratamiento sobre pacientes de la raza negra.

La tabla 10 muestra las características generales de los pacientes de la raza negra al inicio del estudio.

Presión arterial, frecuencia cardiaca y episodios de angina de pecho.

Las figuras 29 y 33 representan las variaciones de la presión arterial sistólica y la presión arterial diastólica en hipertensos de la raza negra que estaban siendo tratados con las estrategias de tratamiento con bloqueador de los canales de calcio y sin bloqueador de los canales de calcio respectivamente.

La disminución promedio de la presión arterial sistólica al año de tratamiento fue de 35.91 mm de Hg. \pm 18.06 para la estrategia con bloqueador de los canales de calcio comparada con 37.31 mm de Hg. \pm 17.01 para la estrategia sin bloqueador de los canales de calcio ($p=0.54$). (Figura 30). En las figuras 31 y 32 se comparan los efectos de las estrategias con y sin bloqueador de los canales de calcio respectivamente sobre la presión sistólica en hipertensos blancos y negros.

Para la presión arterial diastólica, la disminución promedio al año de tratamiento fue de 19.41 \pm 11.32 mm de Hg. en la estrategia con bloqueador de los canales de calcio y de 19.98 \pm 11.11 en la estrategia sin bloqueador de los canales de calcio ($p=0.70$). (Figura 34). En las figuras 35 y 36 se comparan los efectos de las estrategias con y sin bloqueador de los canales de calcio respectivamente sobre la presión diastólica en hipertensos blancos y negros.

En la figura 37 pueden observarse los efectos de las estrategias de tratamiento sobre la frecuencia cardiaca. La variación promedio de la frecuencia cardiaca al año de

tratamiento de $- 0.76 \pm 11.48$ en la estrategia con bloqueador de los canales de calcio comparada con $- 7.91 \pm 11.06$ en la estrategia sin bloqueador de los canales de calcio ($p < 0.001$) (Figura 38).

La figura 39 presenta las modificaciones de las crisis de angina de pecho a lo largo del tratamiento. La estrategia con bloqueador de los canales de calcio produjo una reducción promedio de 1.66 crisis de angina por semana comparada con una reducción de 1.97 para la estrategia sin bloqueador de los canales de calcio al año de tratamiento ($p=0.049$).

En la figura 40 se observa la variación del porcentaje de pacientes de la raza negra con episodios de angina de pecho.

En las figuras 41 y 42 se comparan los efectos de las estrategias con y sin bloqueador de los canales de calcio respectivamente sobre los valores promedio de las crisis de angina de pecho en hipertensos blancos y negros.

La figura 43 muestra el comportamiento del control de la presión arterial en pacientes de la raza negra sometidos a las estrategias de tratamiento con y sin bloqueador de los canales de calcio. A las 6 semanas: 42.1 % y 44.14 % respectivamente ($p=0.88$). A los 6 meses 71.05% y 63.6 % ($p=0.29$); y al año 66.66% y 75.67% ($p=0.21$)

La tabla 11 muestra los efectos de las dos estrategias de tratamiento sobre el control de la presión arterial en pacientes blancos y negros. A las 6 semanas en el grupo con bloqueador de los canales de calcio estaban controlados el 42.1% de los pacientes negros y el 47.34% de los blancos ($p=0.54$); a los 6 meses el 71.05% de los negros y el 73.67% de los blancos ($p=0.79$); al año el 66.66% de los negros y el 77.46% de los blancos estaban controlados ($p=0.12$). En los pacientes tratados sin bloqueadores de los

canales de calcio, a las 6 semanas tenían controlada la presión arterial el 44.14% de los negros y el 47.98% de los blancos ($p=0.68$); a los 6 meses el 63.06% de los negros y el 65.91% de los blancos controlaron su presión arterial ($p=0.78$). Al año estaba controlado el 75.67% de los pacientes hipertensos de la raza negra y el 70.4% de los blancos ($p=0.49$) (figuras 44 y 45).

Tratamientos.

Al año de tratamiento el 100 % de los pacientes del grupo con bloqueador de los canales de calcio estaban tomando verapamil SR y el 85.58 % de los pacientes del grupo sin bloqueador de los canales de calcio tomaban atenolol (Figura 46). Al comparar el uso de trandolapril (83.33%- BCC vs. 57.65- No BCC) se hallaron diferencias significativas ($p < 0.001$) (Figura 47). En el grupo sin bloqueador de los canales de calcio se utilizó más hidroclorotiazida (87.38%) que en el grupo donde se utilizaron los bloqueadores de los canales de calcio (53.5%) ($p < 0.001$) (Figura 48). La distribución del número de medicamentos por estrategia mostró diferencias significativas. (Figura 49, Tabla 12).

Se han descrito variaciones étnicas en la incidencia, fisiopatología y manejo de la enfermedad hipertensiva en poblaciones negras en África, Norteamérica, el Caribe y Europa. También existe la dificultad de definir una población negra (o blanca) pura (debido a la existencia de muchos subgrupos dentro de un grupo étnico en particular (89)). En la tabla 10 se observa que al inicio del estudio, la población negra presentaba menor porcentaje de infarto del miocardio, coronariografía anormal y anormalidad en 2 pruebas para detectar cardiopatía isquémica estable crónica. Estudios realizados en la población masculina negra señalan que a pesar de tener una prevalencia mayor de hipertensión, el

riesgo de cardiopatía isquémica es menor que en blancos (90). La razón que se aduce para esta diferencia sería un perfil lipídico más favorable, con niveles más elevados de HDL colesterol y niveles más bajos de triglicéridos plasmáticos (91). En nuestra muestra, a pesar de que el porcentaje de mujeres (70.27% vs. 29.72%) aventaja al de los hombres, sigue cumpliéndose el hallazgo de un mejor perfil lipídico en el negro (la población negra que participó en nuestro estudio tenía menos antecedentes de dislipidemia (27.92%) que la blanca (33.4%)). Sin embargo, se ha enfatizado que la pobreza y la obesidad son más prevalentes entre los hipertensos negros norteamericanos y estas condiciones pueden impedir el control de la hipertensión (92), no obstante, cuando tienen igual acceso a la atención sanitaria, negros y blancos responden de manera similar, presentando los negros una menor incidencia de enfermedad cardiovascular (93). Esto concuerda plenamente con la situación existente en nuestro país respecto a la posibilidad de acceso de todas las personas a los servicios de salud y es una explicación plausible a nuestros hallazgos. Además, nuestra población está muy mezclada, de manera que la población blanca debería haberse catalogado como “aparentemente blanca”.

La población negra que participó en nuestro estudio tenía menos antecedentes de dislipidemia (26.66%) que el resto de los pacientes (34.41%) y en consecuencia no seguían una dieta y consumían menos hipolipemiantes.

Las cifras de presión arterial sistólica y diastólica, al comienzo de estudio, eran ligeramente superiores en negros, lo que ha sido señalado anteriormente (94).

Ambas estrategias fueron igualmente eficaces, como en el estudio INVEST (79) para disminuir la presión arterial sistólica y diastólica. Al igual que en las series anteriores, la estrategia sin bloqueador de los canales de calcio disminuyó significativamente la

frecuencia cardiaca (a causa del bloqueo de receptores beta 1 cardíacos producido por el atenolol).

Los hipertensos de la raza negra adscritos a la estrategia sin bloqueador de los canales de calcio tenían cifras controles ligeramente superiores de crisis de angina/semana, al año de tratamiento esta situación se invirtió y tenían valores estadísticamente inferiores ($p=0.049$) respecto a los que utilizaron la estrategia con bloqueador de los canales de calcio. De manera similar, el por ciento de pacientes con angina de pecho al año de tratamiento era menor en el grupo que no tomaba bloqueador de los canales de calcio, aunque la diferencia con el otro grupo no era estadísticamente significativa ($p=0.18$). Los negros (en ambas estrategias de tratamiento) presentaron mayor número de crisis de angina/semana que los blancos al realizarse las mediciones controles. Al año de tratamiento, el número de crisis era similar entre negros y blancos en la estrategia con bloqueador de los canales de calcio e inferior en los negros respecto a los blancos en la estrategia sin bloqueador de los canales de calcio ($p=0.09$). Este último resultado aunque no es ni clínicamente ni estadísticamente significativo, apoya el planteamiento de Heidenreich y colaboradores que han señalado que la presencia de angina en pacientes hipertensos, favorece el uso de un betabloqueador (95).

Nuestros resultados indican que ambas estrategias fueron igualmente eficaces para controlar la presión arterial en pacientes de la raza negra. En una revisión sistemática reciente (96) acerca de los efectos de diferentes fármacos sobre la presión arterial de adultos negros con hipertensión, se señala que cuando se comparó la capacidad de diversos fármacos de primera línea para disminuir la presión arterial, los bloqueadores de los canales de calcio fueron los únicos que redujeron la presión arterial en todos los

subgrupos de hipertensos de la raza negra, incluyendo aquellos con hipertensión severa, y. que los beta bloqueadores, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, alfa bloqueadores y bloqueadores de receptores para la angiotensina, fueron menos efectivos para reducir la presión arterial en este grupo. Este estudio comparó fármacos de primera línea utilizados en monoterapia. Nuestro criterio es que una estrategia basada en la combinación de varios medicamentos, con diferentes mecanismos de acción es eficaz para el tratamiento de la hipertensión en pacientes con cardiopatía isquémica asociada, independientemente de las características étnicas de los sujetos. Coincidimos con la opinión (26) de que las diferencias sociales, económicas y culturales son las verdaderas responsables de las diferencias supuestamente étnicas reportadas en hipertensos afroamericanos. En nuestro país se realizó un estudio en un centro de trabajo (97) en el que no se detectaron diferencias estadísticamente significativas en la prevalencia de HTA entre grupos raciales. Cuando se comparó la HTA con el grado de escolaridad se encontró una asociación inversa entre ambas variables. Estos resultados difieren de otros estudios realizados en sistemas socioeconómicos diferentes al nuestro y se valoró que la prevalencia mayor en personas con un nivel educacional más alto podría estar asociada a niveles de estrés propios de trabajos con mayor responsabilidad.

Al comparar blancos y negros al año de tratamiento, un por ciento ligeramente mayor (no significativo) de hipertensos de la raza blanca tratados con bloqueador de los canales de calcio tenía controlada la presión arterial. En los pacientes tratados sin bloqueador de los canales de calcio ocurrió lo contrario (un porcentaje mayor, no significativo, de hipertensos de la raza negra tenía controlada la presión arterial). Estos resultados pudieran parecer contradictorios, pues se ha señalado que los betabloqueadores son

menos efectivos en hipertensos negros por la tendencia a disminuir aún más los bajos niveles de renina, y a reducir el gasto cardíaco con aumento de la resistencia periférica (98-99). Sin embargo, es necesario señalar que los pacientes del grupo sin bloqueador de los canales de calcio han sido tratados en su mayoría con 2 y 3 medicamentos y ese régimen de tratamiento incluye la hidroclorotiazida, que se considera un fármaco apropiado en la terapéutica de la hipertensión en negros y sus efectos terapéuticos se han relacionado con sensibilidad a la sal aumentada, la baja actividad de renina, la reducida actividad de la ATPasa Na/K dependiente y a la relativa expansión del volumen plasmático observada en los hipertensos de raza negra (89). Se ha mencionado además que para alcanzar un control adecuado de la presión arterial, los negros requieren más a menudo un diurético que los blancos (100).

El trandolapril se utilizó en mayor proporción en el grupo con bloqueador de los canales de calcio ($p < 0.01$) y la hidroclorotiazida en una proporción superior en el grupo sin bloqueador de los canales de calcio. Esto se debió al orden de inclusión de medicamentos en las estrategias; en el grupo con bloqueador de los canales de calcio el segundo escalón era la inclusión de trandolapril mientras que en el grupo sin bloqueador de los canales de calcio era generalmente la hidroclorotiazida.

Al comparar el número de medicamentos utilizados en el estudio se constata que la estrategia con bloqueador de los canales de calcio consumió tres medicamentos en mayor proporción que la estrategia sin bloqueador de los canales de calcio. Lo contrario ocurrió con los pacientes que consumieron 2 medicamentos. Una posible interpretación a estos resultados sería que los hipertensos mayores de 50 años con una CIEC asociada necesitan un tratamiento con múltiples fármacos. En este sentido, se necesitó la

inclusión de hidroclorotiazida como segundo fármaco en la estrategia sin bloqueador de los canales de calcio. Igualmente, a más del 50% de los pacientes asignados a la estrategia con bloqueador de los canales de calcio fue necesario agregarle hidroclorotiazida (el tercer escalón de la estrategia). En el estudio ALLHAT (15) que comparó un diurético (clortalidona) con un bloqueador de los canales de calcio (amlodipina) y un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (lisinopril), el control de la presión arterial (< 140/90) a los 5 años de seguimiento favoreció al diurético: clortalidona (68.2%) vs. amlodipina (66.3%) ($p=0.09$); clortalidona (68.2%) vs. lisinopril (61.2%) ($p< 0.01$).

Efectos de las 2 estrategias de tratamiento sobre pacientes con hipertensión sistólica.

La tabla 13 muestra las características generales de los hipertensos sistólicos al inicio del estudio.

Presión arterial, frecuencia cardiaca y episodios de angina de pecho.

En las figuras 50 y 52 se observan las variaciones de la presión arterial sistólica y la presión arterial diastólica en los hipertensos sistólicos tratados con las estrategias con y sin bloqueadores de los canales de calcio.

La disminución promedio de la presión arterial sistólica al año de tratamiento fue de 35.19 mm de Hg. \pm 19.16 para la estrategia con bloqueador de los canales de calcio comparada con 33.32 mm de Hg. \pm 18.42 para la estrategia sin bloqueador de los canales de calcio ($p=0.42$). (Figura 51).

Para la presión arterial diastólica, al año de tratamiento la disminución promedio fue de 8.76 \pm 7.97 mm de Hg. en la estrategia con bloqueador de los canales de calcio y de 9.11 \pm 8.36 en la estrategia sin bloqueador de los canales de calcio ($p=0.73$). (Figura 53).

Al año de tratamiento, la presión diferencial disminuyó un promedio de -26.19 ± 18.75 mm de Hg. en la estrategia con bloqueador de los canales de calcio y -24.17 ± 18.77 mm de Hg. en la estrategia sin bloqueador de los canales de calcio ($p=0.38$) (Figuras 54 y 55).

En la figura 56 se observan los efectos de las estrategias de tratamiento sobre la frecuencia cardiaca. La variación promedio de la frecuencia cardiaca al año de

tratamiento de $- 2.23 \pm 11.07$ en la estrategia con bloqueador de los canales de calcio comparada con $- 10.39 \pm 11.31$ en la estrategia sin bloqueador de los canales de calcio ($p < 0.001$) (Figura 57).

Las variaciones en las crisis de angina de pecho en hipertensos sistólicos tratados con y sin bloqueadores de los canales de calcio se presentan en la figura 58. La estrategia con bloqueador de los canales de calcio produjo, al año de tratamiento, una reducción promedio de 1.71 ± 1.54 crisis de angina por semana comparada con una reducción de 1.75 ± 1.63 para la estrategia sin bloqueador de los canales de calcio ($p = 0.84$).

En la figura 59 se observa la variación del porcentaje de hipertensos sistólicos con episodios de angina de pecho.

La figura 60 y la tabla 14 muestran los efectos de las dos estrategias de tratamiento sobre el control de la presión arterial en hipertensos sistólicos. A las 6 semanas en el grupo con bloqueador de los canales de calcio estaban controlados el 40.76% de los pacientes y el 52.38% en el grupo sin bloqueador de los canales de calcio ($p = 0.13$); a los 6 meses el 60.76% en el grupo con bloqueador de los canales de calcio y 54.76% en el grupo sin bloqueador de los canales de calcio ($p = 0.47$). Al año el 68.46% estaban controlados en el grupo con bloqueador de los canales de calcio y el 71.42% en el grupo sin bloqueador de los canales de calcio ($p = 0.76$).

Tratamientos.

Al año de tratamiento, el 93.84 % de los pacientes tratados con bloqueadores de los canales de calcio estaban tomando verapamil SR y el 83.32 % de los tratados sin bloqueadores de los canales de calcio tomaban atenolol (Figura 61). Se hallaron diferencias significativas ($p < 0.001$) al comparar el uso de trandolapril (79.23%- BCC

vs. 53.17- No BCC) (Figura 62). La hidroclorotiazida se utilizó en el 73.8% de los pacientes tratados sin bloqueadores de los canales de calcio, y en el 39.96% en el grupo donde se utilizaron los bloqueadores de los canales de calcio ($p < 0.001$) (Figura 63). La distribución del número de medicamentos por estrategia no mostró diferencias significativas (Figura 64, Tabla 15).

La incidencia de hipertensión sistólica (definida como una presión sistólica de 140 mm de Hg. ó más y presión diastólica de 90 mm de Hg. ó menos) aumenta progresivamente con la edad, como consecuencia de la pérdida de distensibilidad y elasticidad en las grandes arterias de capacitancia, algo que fue demostrado hace más de 50 años por Hallock y Benson (101). Esto produce un incremento en la presión de pulso ó diferencial. Se ha señalado que la presión diferencial es un indicador de riesgo cardiovascular ligeramente más potente que la presión arterial sistólica pero, como no ha sido validado en ensayos clínicos controlados, se recomienda utilizar la presión sistólica como predictor de riesgo en personas de la mediana y tercera edad (23,102).

La tabla 13 refleja que el grupo de hipertensos sistólicos tenía en promedio mayor edad; mayor porcentaje de mayores de 70 años y mayor proporción de mujeres. Este resultado es lógico debido a que nuestra población envejece y por lo tanto el número de personas mayores de 65 años aumenta rápidamente. Estudios realizados a mujeres han demostrado que toleran mejor la hipertensión que los hombres y que tienen menos mortalidad de causa coronaria a cualquier nivel de hipertensión (103). Además, antes de los 50 años las mujeres tienen una menor prevalencia de hipertensión que los hombres, pero después de los 60 años, la hipertensión es más prevalente en mujeres (104).

La presencia de cardiopatía isquémica estable crónica documentada mediante infarto previo, coronariografía anormal ó anormalidad en 2 pruebas diagnósticas de CIEC es menor en los hipertensos sistólicos. Sin embargo, los porcentajes de angina pectoris son muy similares a la población general del estudio. La fisiopatología de la hipertensión sistólica aislada señala que la pérdida de elasticidad y distensibilidad en las arterias produce un incremento en la velocidad de la onda de pulso con un rápido retorno durante la sístole. Este rápido retorno de la onda de pulso aumenta la presión aórtica a lo largo de la sístole, elevando la presión sistólica y la presión de pulso e incrementando el trabajo del ventrículo, mientras disminuye la presión diastólica que soporta el flujo coronario (105). Quizás el elevado porcentaje de angina en estos pacientes sea un reflejo de esto último.

La estrategia con bloqueador de los canales de calcio y la estrategia sin bloqueador de los canales de calcio disminuyeron en promedio más de 30 mm de Hg. la presión sistólica y una disminución cercana a los 10 mm de Hg. la presión diastólica. Consecuentemente se redujo también la presión diferencial. Por todo esto puede inferirse que ambas estrategias de tratamiento disminuyeron, además de las cifras de presión arterial, el riesgo cardiovascular (106). Con la excepción del estudio ALLHAT (el más grande realizado hasta el momento), los ensayos clínicos recientes han puesto de manifiesto la necesidad de disminuir la presión arterial en vez de hacer énfasis en la selección del agente específico para comenzar la terapéutica (107,108).

Al analizar los efectos de las estrategias de tratamiento sobre la angina de pecho, observamos que ambas disminuyeron tanto el número de crisis/semana como el porcentaje de pacientes que presentaban angina de pecho al año de tratamiento. Esto se

explica porque los betabloqueadores y los bloqueadores de los canales de calcio (excepto aquellos que de manera compensatoria elevan la frecuencia cardiaca, como las dihidropiridinas) son medicamentos de elección en el tratamiento de hipertensos con angina de pecho asociada (109). Aunque no significativamente, los betabloqueadores redujeron en mayor medida las crisis de angina/semana y el porcentaje de pacientes con angina de pecho. Esto puede deberse a que los betabloqueadores, además de disminuir la contractilidad del corazón, disminuyen más la frecuencia cardiaca y esto probablemente repercute en el consumo de oxígeno del corazón y por lo tanto en la sintomatología.

Las cifras de control alcanzadas, cercanas al 70% en ambas estrategias distan mucho de las reportadas en hipertensos ambulatorios en nuestro país y en el extranjero que oscilan entre 27-49% (1, 3, 63,64). Para lograr esto, la mayoría de los pacientes necesitó 2 ó 3 medicamentos, lo que indica que esta cohorte de pacientes hipertensos, sistólicos, en su mayoría de la tercera edad y con una cardiopatía isquémica estable crónica asociada, necesitan una terapéutica adecuada (79), con un seguimiento frecuente.

CONCLUSIONES

1. Los pacientes con hipertensión arterial y cardiopatía isquémica asociada son una población diversa, muchos de los cuales son de la tercera edad, con sobrepeso u obesidad o diabéticos.
2. Tanto una estrategia de tratamiento basada en un bloqueador de los canales de calcio (verapamil), como una basada en un beta bloqueador (atenolol) son adecuadas para el control de la presión arterial en mayores de 50 años con cardiopatía isquémica asociada, pero requieren usualmente, en este tipo de pacientes, del uso combinado de medicamentos que incluyen los inhibidores de la ECA y los diuréticos.
3. Ambas estrategias de tratamiento mostraron una eficacia similar para controlar la presión arterial y las crisis de angina de pecho en los subgrupos de pacientes: diabéticos, de la raza negra y con hipertensión sistólica aislada.

RECOMENDACIONES

- Prestar más atención al control de factores de riesgo, y por tanto al tratamiento no farmacológico. Los esfuerzos para modificar los factores de riesgo cardiovascular como la presión arterial, los niveles de lipoproteínas, el hábito de fumar, los niveles de glucosa, el peso y la actividad física, deben convertirse en una prioridad no solo de la salud pública sino toda la sociedad.
- Dejar de pensar en diferencias raciales al estudiar la enfermedad hipertensiva en poblaciones negras.
- Que el Formulario Nacional de Medicamentos posea al menos una formulación para cada grupo principal de fármacos hipotensores que permita administrar una sola dosis diaria del medicamento, lo que representaría una mejoría en la atención al paciente, en la adhesión al tratamiento y una reducción en los costos.

BIBLIOGRAFIA.

1. Programa Nacional de Prevención, Diagnóstico, Evaluación y Control de la Hipertensión Arterial. La Habana. MINSAP. 1998.
En <http://aps.sld.cu/E/prohta.html> [consulta: 16 feb 2005]
2. Lloyd-Jones DM, Evans JC, Larson MG, O'Donnell ChJ, Roccella EJ, Levy D. Differential Control of Systolic and Diastolic Blood Pressure. Factors Associated With Lack of Blood Pressure Control in the Community. *Hypertension*. 2000; 36:594-599.
3. Burt VL, Whelton PK, Roccella EJ, Brown C, Cutler JA, Higgins M, Horan MJ, Labarthe D. Prevalence of hypertension in the US adult population: results from the Third National Health and Nutritional Examination Survey, 1988–91. *Hypertension* 1995; 25:305–313.
4. Wassertheil-Smoller S, Anderson G, Psaty BM, Black HR, Manson JA, Wong N, Francis J, Grimm R, Kotchen T, Langer R, Lasser N. Hypertension and Its Treatment in Postmenopausal Women. Baseline Data from the Women's Health Initiative. *Hypertension*. 2000; 36:780-789.)
5. SHEP Cooperative Research Group. Prevention of stroke by antihypertensive drugs treatment in older persons with isolated systolic hypertension: final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). *JAMA* 1991; 265:3255-3264.
6. Dahlof B, Lindholm LH, Hansson L, Scherston B, Ekborn T, Wester P-O. Morbidity and mortality in the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension. (STOP-Hypertension). *Lancet* 2001;338:1281-285.
7. MRC Working Party Medical Research Council trial of treatment and the risks of stroke and of coronary heart disease. *Br Med J* 1992; 304:405-412.
8. Collins R. Mac Mahon S. Blood pressure, antihypertensive drug treatment and the risks of stroke and of coronary heart disease. *Br Med Bull* 1994, 50:272-298.
9. Psaty BM, Smith NL, Sitescovich DS; Koepsell TD, Weiss NS, Heckbert SR, Lemaitre ND, Wagner EH, Furberg CD. Health outcomes associated with antihypertensive therapies used as first-line agents. *JAMA* 1997; 277: 739-745.
10. Staessen JA, Fagard R, Thijs L, Celis H, Arabidze GG, Birkenhager WH, Bulpitt CJ, de Leeuw PW, Dollery CT, Fletcher AE, Forette F, Leonetti G, Nachev C, O'Brien ET, Rosenfeld J, Rodicio JL, Tuomilehto J, Zanchetti A. Randomized double-blind comparison

- of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. The Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial. *Lancet*. 1997; 350:757-764.
11. Teo K, Burton J, Buller C, Plante S, Catellier D, Tymchak W, Dzavik V, Taylor D, Yokohama S, Montagne TJ. Long term effects of cholesterol lowering and angiotensin-converting enzyme inhibition on coronary atherosclerosis: the Sinvastatin/enalapril Coronary Atherosclerosis Trial (SCAT) *Circulation* 2000; 102:1748-1754.
 12. Pitt B, Byington R, Furberg C, Hunninghake DB, Mancini GB, Miller ME, Riley W. Effect of amlodipine on the progression of atherosclerosis and the occurrence of clinical events. *Circulation* 2000; 102:1503-1510.
 13. HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation) Study Investigators. Effect on angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high risk patients. *N Engl J Med* 2000; 342:145-153.
 14. Black HR, Elliott WJ, Neaton JD, Grandits G, Grambsch P, Grimm, Jr RH, Hansson L, Lacouciere Y, Muller J, Sleight P, Weber MA, White WB, Williams G, Wittes J, Zanchetti A, Daniel Fakouhi T, Anders RJ. Baseline Characteristics and Early Blood Pressure Control in the CONVINC Trial Hypertension. 2001; 37:12-18.
 15. The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Group. 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; 288:1981-1997.
 16. Joint National Committee on Detection, Evaluation and Treatment. The sixth report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure (JNC VI). *Arch Int Med* 1997; 157:2413-2446.
 17. Arauz-Pacheco C, Parrot M, Raskin P. The treatment of hypertension in adult patients with diabetes. *Diabetes Care*. 2002; 25:134-147.
 18. Smith SC, Blair SN, Bonow RO, Brass LM, Cerqueira MD, Dracup K, Fluster V, Gotto A, Grundy SM, Miller NH, Jacobs A, Jones D, Krauss RM, Mosca L, Ockene I, Pasternak RC, Pearson T, Pfeiffer MA, Starke RD, Tauberg KA. AHA/ACC guidelines for preventing heart attack and death in patients with atherosclerotic cardiovascular disease: 2001 update. *Circulation* 2001; 104:1577-1579.

19. Nesbitt SD. Hypertension in black patients: special issues and considerations. *Curr Hypertens Rep.* 2005; 7(4):244-248.
20. Martins D, Norris K. Hypertension treatment in African Americans: physiology is less important than sociology. *Cleve Clin J Med.* 2004; 71(9):735-743.
21. Kannel WB, Dawber TR, McGee DL. Perspectives on systolic hypertension. The Framingham Study. *Circulation.* 1980; 61:1179-1182.
22. Psaty BM, Furberg CD, Kuller LH.. Isolated systolic hypertension and sub clinical cardiovascular disease in the elderly. Initial findings from the Cardiovascular Health Study. *JAMA.* 1992; 268:1287-1291.
23. Staessen J, Amery A, Fagaard R. Isolated systolic hypertension in the elderly (editorial review). *J Hypertens.* 1990; 8:393-405.
24. Broda G. Isolated Systolic Hypertension Is a Strong Predictor of Cardiovascular and All-Cause Mortality in the Middle-Aged Population: Warsaw Pol-MONICA Follow up Project. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2000; 2(5):305-311.
25. Benetos A, Waeber B, Izzo J, Mitchell G, Resnick L, Asmar R, Safar M. Influence of age, risk factors, and cardiovascular and renal disease on arterial stiffness: clinical applications. *Am J Hypertens.* 2002; 15:1101-1108.
26. Lakatta EG. Mechanism of hypertension in the elderly. *J Am Geriatr Soc.* 1989; 7:780-790.
27. Vasan RS, Larson MG, Leip EP, Evans JC, O'Donnell CJ, Kannel WB, Levy D. Impact of high-normal blood pressure on the risk of cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2001; 345:1291-1297.
28. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality. *Lancet* 2002; 360:1903-1913.
29. Hedley AA, Ogden CL, Johnson CL, Carroll MD, Curtin LR, Flegal KM. Prevalence of overweight and obesity among US children, adolescents, and adults, 1999–2002. *JAMA* 2004; 291:2847–2850.
30. Wolf-Maier K, Cooper RS, Kramer H, Banegas JR, Giampaoli S, Joffres MR, Poulter N, Primatesta P, Stegmayr B, Thamm M. Hypertension treatment and control in five European countries, Canada, and the United States. *Hypertension* 2004; 43:10–17.

31. Brownlee M, Aiello LP, Friedman E, Vinik AI, Nesto RW, Boulton AJM. Complications of Diabetes Mellitus. En: Williams Textbook of Endocrinology. 10th Ed. Larsen PR, Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS Eds. Saunders, Philadelphia, 2003. pp 1558.
32. Curb JD, Pressel SL, Cutler JA et al. Effect of a diuretic based antihypertensive treatment on cardiovascular disease risk in older diabetic patients with isolated systolic hypertension. JAMA 1996; 276:1886-1892.
33. Tuomilehto J, Rastenyte, D, Birkenhäger WH, Thijs L, Antikainen R, Bulpitt CJ, Fletcher AE, Forette F, Goldhaber A, Palatini P, Sarti C, Fagard R, Staessen JA. Effects of Calcium-Channel Blockade in Older Patients with Diabetes and Systolic Hypertension. Systolic Hypertension in Europe Trial Investigators. N Engl J Med 1999; 340: 677-684.
34. U.K. Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 39. BMJ 1998b; 317:713-720.
35. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlöf B, Elmfeldt D, Julius S, Ménard J, Rahn KH, Wedel H, Westerling S. Effects of intensive blood pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension. Lancet 1998; 351:1755–1762.
36. Gu K, Cowie CC, Harris MI. Diabetes and decline in heart disease mortality in US adults. JAMA 1999; 281:1291-1297.
37. Kannel WB, Mc Gee DL. Diabetes and cardiovascular disease. The Framingham Study. JAMA 1979; 241:2035-2038.
38. Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, Wentworth D. Diabetes, other risk factors, and 12-year cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. Diabetes Care 1993; 16:434-444.
39. Hajjar I, Kotchen TA. Trends in prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in the United States, 1988-2000. J Am Med Assoc. 2003; 290: 199-206.
40. Gillum RF. The epidemiology of cardiovascular disease in black Americans. N Engl J Med 1996; 335:1597–1599.
41. Jha AK, Varosy PD, Kanaya AM, Hunninghake DB, Hlatky MA, Waters DD, Furberg CD, Shlipak MG. Differences in medical care and disease outcomes among black and white women with heart disease. Circulation 2003; 108:1089–1094.

42. Libhaber EN, Libhaber CD, Candy GP, Sliwa K, Kachope J, Hlatshwayo NM, Puane MO, Woodiwiss AJ, Norton GR, Essop MR, Sareli P. Effect of Slow-Release Indapamide and Perindopril Compared With Amlodipine on 24-Hour Blood Pressure and Left Ventricular Mass in Hypertensive Patients of African Ancestry *Am J Hypertens* 2004; 17:428-432.
43. Brewster LM, van Montfrans GA, Kleijnen J. Systematic review: antihypertensive drug therapy in black patients. *Ann Intern Med* 2004; 141:614–627.
44. Jones DW, Hall JE. Hypertension: Pathway to Success. *Hypertension* 2008; 51; 1249-1251.
45. Ziemann SJ, Melenovsky V, Kass DA. Mechanisms, pathophysiology, and therapy of arterial stiffness. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005; 25:932-943.
46. Staessen JA, Gasowski J, Wang JG, Thijs L, Hond ED, Boissel JP, Coope J, Ekblom T, Gueyffier F, Liu L, Karla Kerlikowske K, Pocock S, Fagard RH. Risks of untreated and treated isolated hypertension in the elderly: meta-analysis of outcome trials. *Lancet* 2000; 355:865-872.
47. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III): final report. *Circulation* 2002; 106:3143-3421.
48. Law MR, Wald NJ, Morris JK, Jordan RE. Value of low dose combination treatment with blood pressure lowering drugs: analysis of 354 randomized trials. *BMJ* 2003; 326:1427-1431.
49. Lindholm LH, Carlberg B, Samuelsson O. Should β blockers remain first choice in the treatment of primary hypertension? A meta-analysis. *Lancet* 2005; 366:1545-1553.
50. Hyman DJ, Pavlik VN, Vallbona C. Physician role in lack of awareness and control of hypertension. *J Clin Hypertens* 2000;2:324-330.
51. Hill MN, Miller NH. Compliance enhancement: a call for multidisciplinary approaches. *Circulation* 1996; 93:4-6.
52. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, Jones DW, Materson BJ, Oparil S, Wright JT Jr, Roccella EJ. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. *JAMA*. 2003; 289(19):2560-2572.

53. European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. European Society of Hypertension-European Society of Cardiology Guidelines Committee. *J Hypertens*. 2003; 21(6):1011-1053.
54. Hypertension: management of hypertension in adults in primary care; partial update of NICE Clinical Guideline 18. London: National Institute for Health and Clinical Excellence, 2006.
55. Cruickshank JM, Thorp JM, Zacharias FJ. Benefits and potential harm of lowering high blood pressure. *Lancet* 1987; 1:581-584.
56. Somes GW, Pahor M, Shorr RI, Cushman WC, Applegate WB. The role of diastolic blood pressure when treating isolated systolic hypertension. *Arch Intern Med* 1999; 159:2004-2009.
57. Zanchetti A, Hansson L, Clement D, et al. Benefits and risks of more intensive blood pressure lowering in hypertensive patients of the HOT study with different risk profiles: does a J-shaped curve exist in smokers? *J Hypertens* 2003; 21:797-804.
58. Boutitie F, Gueyffier F, Pocock S, Fagard R, Boissel JP. J-shaped relationship between blood pressure and mortality in hypertensive patients: new insights from a meta-analysis of individual-patient data. *Ann Intern Med* 2002; 136:438-448.
59. Angiotensin-converting enzyme inhibitors. En: Kaplan's Clinical Hypertension. 9th Ed. Lippincott Williams & Wilkins; 2006, pp.258.
60. Kannel WB. Risk stratification in hypertension. *Am. J Hypertens* 2000; 13:3S-10S.
61. García Barreto D. Tratamiento de la hipertensión sin medicamentos: Dieta y Ejercicios. En *Hipertensión Arterial*. Fondo de Cultura Económica de México. 2000. pp. 98-121.
62. Sainz González de la Peña BA, Vázquez Vigoa A, de la Noval García R, Dueñas Herrera A, Quirós Luís JJ, Debs Pérez G. Tratamiento farmacológico y no farmacológico de la hipertensión arterial. Estudio de 200 casos. *Rev Cub Med* 2002; 41 (3):152-156.
63. EUROASPIRE II Study Group. Lifestyle and risk factor management and use of drug therapies in coronary patient from 15 countries; principal results from EUROASPIRE II Euro Heart Survey Programme. *Eur Heart J* 2001;22:554-572
64. Cires Pujol M, Peña Machado MA, Achong Ley M, Ramos Pérez L, Levy Rodriguez M. Evaluación del control de pacientes hipertensos dispensarizados en dos municipios de Ciudad de la Habana. *Rev. Cubana Med. Gen. Integr.* 1995; 11(2):150-156.

65. de la Noval García R, Debs Pérez G, Dueñas Herrera A, González Pagés JC, Acosta González M. Control de la hipertensión arterial en el “proyecto 10 de Octubre”. *Rev Cubana Cardiol Cir Cardiovasc* 1999; 13 (2):136-141.
66. Vakili BA, Okin PM, Devereux RB. Prognostic implications of left ventricular hypertrophy. *Am Heart J* 2001; 141:334-341.
67. Brown DW, Giles WH, Croft JB. Left ventricular hypertrophy as a predictor of coronary heart disease mortality and effect of hypertension. *Am Heart J* 2000; 140:848-856.
68. Schillaci G, Verdecchia P, Porcellati C. Continuous relation between left ventricular mass and cardiovascular risk in essential hypertension. *Hypertension* 2000a; 35:580-586.
69. European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. European Society of Hypertension-European Society of Cardiology Guidelines Committee. *J Hypertens*. 2003; 21(6):1011-1053.
70. Concepción Milián A, García Fernández R, García Pérez-Velazco EJ, Groning Roque E, García Barreto D. Regresión eléctrica de hipertrofia ventricular izquierda. *Rev Cubana Med* 2003; 42(6).
71. de Velasco JA, Cosín J, López Sendon JL, de Teresa E, de Oya M, Carrasco JL, Navarro A. Secondary prevention of myocardial infarction in Spain. The PREVESE study. *Rev Esp Cardiol* 1997; 50 (6):406-415.
72. ASPIRE Steering Group. A British cardiac society survey of the potential for the secondary prevention of coronary heart disease: principal results. *Heart* 1996; 75: 334-342.
73. Graille V, Ferrieres J, Marques Vidal P, Ruidavets JB, Rodier P, Cambou JP. Evolution long-terme de la prescription médicamenteuse chez 174 patients atteints d'infarctus du myocarde suivis pendant 4.5 ans (étude DEVENIR). *Arch Mal Coeur* 1996; 89: 35-39.
74. EUROASPIRE Study Group. A European Society of Cardiology survey on secondary prevention of coronary heart disease: principal results. *Eur Heart J* 1997; 18: 1569-1582
75. Yang Z, Kozai T, van der Loo B, Viswambharan H, Lachat M, Turina MI, Malinski T, Luscher TF. HMG Coa reductase inhibition improves endothelial cell function and inhibits smooth muscle cell proliferation in human saphenous veins. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36:1691-1697.

76. Schneider MP, Delles C, Jacobi J. Triglyceride levels are the strongest determinant of endothelium-dependent vasodilation in patients with multiple cardiovascular risk factors (Abstract). *Circulation* 2000; 102 (Suppl 2):119.
77. Dormi A, Borghi C, Gaddi A, et al. Use of lipid-lowering drugs and blood pressure control in high risk patients. *J Hypertens* 2000; 18 (Suppl 4):S24.
78. Maron DJ, Fazio S, Linton MF. Current perspectives on statins. *Circulation* 2000 ; 101:207-213.
79. Pepine CJ, Handberg EM, Cooper DeHoff RM, Marks RG, Rowey P, Messerli FH, Mancia G, Cangiano JL, García-Barreto D, Keltai M, Erdine S, Bristol HA, Kolb HR, Bakris GL, Cohen JD, Parmley WW. Calcium Antagonist vs. a Non-Calcium Antagonist. Hypertension Treatment Strategy for Patients with Coronary Artery Disease. The International Verapamil-Trandolapril Study (INVEST): A Randomized Controlled Trial. *JAMA* 2003; 290:2805-2816.
80. Hansen JF, Hagerup L, Sigurd B, Pedersen F, Mellemgaard K, Pedersen-Bjergaard O, Mortensen LS. Cardiac event rates after acute myocardial infarction in patients treated with verapamil and trandolapril versus trandolapril alone. Danish Verapamil Infarction Trial (DAVIT) Study Group. *Am J Cardiol.* 1997; 79(6):738-741.
81. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality. *Lancet* 2002; 360:1903-1913.
82. The National High Blood Pressure Education Program Working Group. National high blood pressure education program working group report on hypertension in diabetes. *Hypertension.* 1994; 23:145-158.
83. Sowers Jr, Epstein M. Diabetes mellitus and associated hypertension, vascular disease, and nephropathy: an update. *Hypertension* 1995; 26 (pt 1): 869-879.
84. Kaplan N M. Primary hypertension: Pathogenesis. En: Kaplan 's Clinical Hypertension. Eighth Edition. Lippincott Williams & Wilkins. Philadelphia. 2002. pp 105-106.
85. Kannel WB, D'Agostino RB, Wilson PWF, Belanger AJ. Diabetes, fibrinogen, and risk of cardiovascular disease: the Framingham experience. *Am Heart J* 1990; 120:672-676.
86. Sowers JR, Epstein M, Frohlich ED. Diabetes, hypertension and cardiovascular disease. *Hypertension* 2001; 37:1053-1059.

87. Grossman E, Messerli FH, Goldbourt U. High blood pressure and diabetes mellitus: are all antihypertensive drugs created equal? *Arch Intern Med.* 2000; 160:2447-2452.
88. Bakris GL, Gaxiola E, Messerli FH, Mancia G, Erdine S, Cooper-DeHoff R, Pepine CJ. Clinical Outcomes in the Diabetes Cohort of the International Verapamil SR-Trandolapril Study. *Hypertension.*2004; 44:637-642.
89. Gibbs CR, Beevers DG, Lip GYH. The management of hypertensive disease in black patients. *QJ Med.* 1999; 92:187-192.
90. Miller JM. Diabetes mellitus and hypertension in black and white populations. *South Med J* 1986; 79:1229-1235.
91. Zoratti R. A review on ethnic differences in plasma triglycerides and high density lipoprotein cholesterol: is the lipid pattern the key factor for the low coronary heart disease rate in people of African origin? *Eur J Epidemiol* 1998; 14:9-21.
92. Blendon RJ, Scheck AC, Donelan K, Hill CA, Smith M, Beatrice D, Altman D. How white and African Americans view their health and social problems. *JAMA* 1995; 273:341-346.
93. Ooi WL, Budner NS, Cohen H, Madhavan S, Alderman MH. Impact of race on treatment response and cardiovascular disease among hypertensives. *Hypertension* 1989; 14:227-234.
94. Liu K, Ballew C, Jacobs DR Jr, Sidney S, Savage PJ, Dyer A, Hughes G, Blanton MM. Ethnic differences in blood pressure, pulse rate, and related characteristics in young adults. The Cardia Study. *Hypertension* 1989; 14:218-226.
95. Heidenreich PA, McDonald KM, Hastie T, Fadel B, Hagan V, Lee BK, Hlatky MA. Meta-analysis of trials comparing β -blockers, calcium antagonists, and nitrates for stable angina. *JAMA* 1999; 281: 1927-1936.
96. Brewster L, Kleijnen J, Montfrans G. Effect of antihypertensive drugs on mortality, morbidity and blood pressure in blacks. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005 Jan 25; (1):CD005183.
97. Caudales Pérez ER, Acosta Hosman JM, Palacios Gaínza A, Castillo Guzmán A, García Barreto D. Prevalencia de hipertensión: raza y nivel educacional. *Rev Cubana Cardiol Cir Cardiovasc* 1998; 12 (2): 62-65.
98. Hypertension Detection and Follow-up Program Cooperative Study. Blood pressure studies in 14 communities: a two stage screening for hypertension. *JAMA* 1977; 237:385-391.

99. Jamerson K, De Quattro V. The impact of ethnicity on response to antihypertensive therapy. *Am J Med* 1996; 101(Suppl 3A):22S-32S.
100. Materson BJ, Reda DJ, Cushman WC. Department of Veterans affairs single-drug therapy of hypertension study. *Am J Hypertens* 1995; 8:189-192.
101. Hallock P, Benson IC. Studies of the elastic properties of human isolated aorta. *J Clin Invest* 1937; 16:595-602.
102. Izzo JL Jr, Levy D, Black HR. Importance of systolic blood pressure in older Americans. *Hypertension* 2000; 35:1021-1024.
103. Barret-Connor E. Sex differences in coronary heart disease. *Circulation* 1977; 95:252-264.
104. Rosenthal T, Oparail S. Hypertension in women. *J Human Hypertens* 2000; 14:691-704.
105. Pierini A, Bertinieri G, Pagnozzi G, Randazzo M, Gazzano G, Rossi S, Grassi G, Mancina G. Effects of systemic hypertension on arterial dynamics and left ventricular compliance in patients ≥ 70 years of age. *Am J Cardiol.* 2000; 86:882-886.
106. Kannel WB. Elevated systolic blood pressure as a cardiovascular risk factor. *Am J Cardiol* 2000; 85:251-255.
107. Elliot WJ. Management of hypertension in the very elderly patient. *Hypertension* 2004; 44:800.
108. Staessen JA, Wang, J-G, Thijs L. Cardiovascular protection and blood pressure reduction: a meta-analysis. *Lancet* 2001; 358:1305-1315.
109. Kaplan N M. Treatment of hypertension: Drug Therapy. En: Kaplan 's Clinical Hypertension. Eighth Edition. Lippincott Williams & Wilkins. Philadelphia. 2002. pp 304.

DOCUMENTO 1
HISTORIA CLINICA DE INCLUSIÓN AL ESTUDIO.
SEMANA 0

Nombre del paciente _____ Fecha: _____
Fecha nacimiento: _____ Edad: _____ Sexo: _____ Raza: _____ Talla: _____
Peso: _____ Diam. Cintura: _____ Dirección: _____
Telef: _____
Dirección Trabajo: _____ No. Identif. Estudio: _____
Grupo aleatorizado: _____
P. Arterial: Diastólica: _____ Sistólica: _____ F.C.: _____ Rítmica? _____
P. Arterial 2: Diastólica: _____ Sistólica: _____ F.C.: _____ Rítmica? _____
Tratam. Antihipert. Previo: M__ H__ Cl__ P__ A__ Nif__ R__ MD__ Cap__ V__
Otros: _____
Causa de ineficacia: toma irregular__ insuf. dosificación__ No adherencia al tto. __
Fuma: __ Obesidad: __ Dislipidemia: __ Asma: __ EPOC: __ Art. Perif. __
Diabetes: __
HVI: __ ang inest < 30d. __ Infarto mioc: __ Fecha: _____ Localizac: _____
AVE: _____
Fecha: _____
Secuela(s): _____
Angina esf. Estable: _____ No. Aprox. Episodios semanales _____ ECG 3meses? _____
Prueba ergométrica positiva: _____ Nuclear positiva: _____ Eco estrés positiva: _____
Coronariografía positiva: _____
Especifique: _____

Nombre del médico: _____

Dirección del consultorio: _____

DOCUMENTO 2
TARJETA DE IDENTIFICACIÓN

Atención! El portador de esta tarjeta está incluido en un ensayo clínico para el control de la presión arterial y está recibiendo tratamiento a base de_____

Mucho le agradeceríamos si no le cambiara este tratamiento, a menos que considere que la causa del padecimiento que tiene es secundaria ó se agrava debido al mismo.

Nombre: _____

Fecha de inicio en el estudio: _____

Medicación prescrita:

Verapamilo SR _____ mg V 180/T 2mg_____ Otros medicamentos: _____

Trandolapril _____ mg V 240/T2mg_____

Atenolol _____ mg V 240/T4mg_____

Hidroclorotiazida ____ mg 1 vez al día____ ; 2 veces al día ____

Semanas de tratamiento:

0: fecha _____

6: fecha _____

12 fecha _____

24 fecha _____

52 fecha _____

DOCUMENTO 3
TARJETA DE CONTROL DEL ESTUDIO
SEMANA _____ FECHA _____

Nombre: _____
Peso: _____ Diámetro cintura: _____ Número de tabletas devueltas: _____
P. Arterial: Diastólica: _____ Sistólica: _____ F.C.: _____ Rítmica? _____
P. Arterial 2: Diastólica: _____ Sistólica: _____ F.C.: _____ Rítmica? _____
Dolor Precordial _____ al esfuerzo? _____ Frec. Semanal _____ Disnea: _____
Al esfuerzo? _____ Bradicardia: _____ Edema: _____ Manos? _____ MI? _____
Hipot. Postural: _____ Cefalea: _____ intensa? _____ frecuencia semanal: _____
Vértigo: _____ Mareos: _____ Cansancio: _____ Depresión: _____ Calambres: _____
Náusea: _____ Diarrea: _____ Constipación: _____ Fatiga: _____ Tos: _____ Otros: _____

Observaciones: _____
Efectos adversos primarios: _____ Secundarios: _____ Especifique: _____

Nombre del médico: _____ Consultorio: _____
Firma: _____

DOCUMENTO 4 AUTORIZACIÓN PARA PARTICIPAR EN INVESTIGACION.

A usted se le ha pedido que participe en este estudio porque tiene la presión arterial alta y además tiene antecedentes de enfermedad cardíaca y vascular.

La investigación incluirá aproximadamente 1300 pacientes.

El objetivo de esta investigación es comparar dos estrategias de tratamiento para tratar su hipertensión arterial y así prevenir las complicaciones que puedan ocurrir.

Una de las estrategias utiliza un medicamento llamado verapamilo. La otra comienza con una dosis de atenolol. En ambos casos su médico puede agregar al tratamiento otros medicamentos como la hidroclorotiazida ó el trandolapril para de ese modo lograr un mejor efecto.

Es posible que usted ya esté recibiendo tratamiento, pero que este no sea lo suficientemente eficaz para reducir sus cifras altas de presión arterial hasta aquellas consideradas como normales. En este caso puede ser que su médico le haya propuesto participar en este estudio.

El estudio durará por lo menos 1 año y durante todo ese tiempo usted recibirá los medicamentos indicados para su tratamiento de manera totalmente gratuita en cada visita que realice a la consulta planificada. Además, en esas visitas, el médico valorará su estado clínico y hará un informe a un centro de recogida de datos en el Instituto de Cardiología y Cirugía Cardiovascular que está situado en la calle 17 esquina a A en el Vedado. Los informes así como todos los datos que usted suministre a su médico son estrictamente confidenciales.

En el momento de su inclusión en el estudio usted recibirá una tarjeta de identificación con la que recogerá sus medicamentos.

Aunque los medicamentos empleados en este estudio son ampliamente conocidos y aceptados por la Comisión del Formulario Nacional, pueden ser causa de efectos adversos. En las consultas o antes si así lo requiere, usted debe informar a su médico de cualquier manifestación que pueda presentar en el transcurso del estudio.

Los principales beneficios que obtendrá de participar en el estudio son fundamentalmente los que se derivan de una atención estrecha y especializada, con medicamentos probados y en cantidad y variedad suficiente para esperar un control

adecuado de su hipertensión y la prevención de muchas de las complicaciones graves secundarias a ella.

Usted está en la más absoluta libertad de solicitar información en todo momento, así como de retirarse del estudio en el momento que lo desee sin dar explicaciones. Si esto ocurriese, su tratamiento con otros medicamentos continuará como antes de su ingreso en la investigación. Solamente le pedimos que avise su decisión a su médico.

El aceptar y firmar este documento no lo compromete legalmente.

He sido informado de los riesgos y beneficios de participar en esta investigación.

He hecho todas las preguntas que he deseado y me han sido contestadas claramente.

Estoy voluntariamente dispuesto/a a participar en el estudio por lo que firmo esta carta en la Ciudad de la Habana, a los ____ días del mes de _____ de 200__

Nombre y firma del paciente.

Nombre y firma del médico.

Nombre y firma del investigador principal.

LOS FARMACOS.

VERAPAMIL.

Acciones farmacológicas y mecanismo de acción.

Es un bloqueador de los canales lentos de calcio. Sus efectos farmacológicos se producen mediante una modulación del flujo de calcio:

- 1- A través de la membrana celular del músculo liso arterial.
- 2- En células miocárdicas de conducción.
- 3- En células miocárdicas contráctiles.

1- En concordancia con lo expuesto anteriormente, el verapamil posee efectos antihipertensivos por reducción de la resistencia vascular sistémica (postcarga); usualmente no produce hipotensión ortostática ó taquicardia refleja. Produce dilatación de arterias y arteriolas coronarias en sujetos normales y en pacientes con espasmo coronario, de ahí su efectividad en la angina variante o de Prinzmetal, así como en la angina inestable en reposo.

2- La actividad eléctrica del nodo AV depende en gran medida de la entrada de Ca^{++} a través de los canales lentos. Al modular el flujo de calcio, el verapamil prolonga el período refractario y enlentece la conducción AV. Habitualmente este fármaco no afecta el ritmo sinusal normal, sin embargo, en personas con síndrome del nodo sinusal enfermo puede interferir con la generación de impulsos y producir un paro sinusal ó un bloqueo sinoauricular. No afecta el potencial de acción auricular ó el tiempo de conducción

intraventricular, pero puede afectar el período refractario efectivo anterógrado en haces auriculares anómalos, pudiendo producir aumento de la frecuencia ventricular y/o fibrilación ventricular en pacientes con aleteo auricular y/o fibrilación auricular y una vía aurículoventricular accesoria.

- 3- El verapamil tiene un efecto inotrópico negativo que en la mayoría de los pacientes se compensa por la reducción de la postcarga y no afecta el trabajo del corazón.

Farmacocinética.

Gran parte de una dosis de verapamil se absorbe tras la administración oral. Se une aproximadamente en un 90% a las proteínas plasmáticas. Debido a la rápida biotransformación durante su paso por el hígado (efecto del primer paso), la biodisponibilidad oscila entre el 20 y el 35%.

Existe una correlación no lineal entre la dosis y los niveles plasmáticos de verapamil. No se ha establecido una relación entre la concentración plasmática y la disminución de la presión arterial.

En estudios con administración de dosis únicas el tiempo de vida media osciló entre 2.8 – 7.4 horas. Después de dosis repetitivas el tiempo de vida media se incrementó a 4.5 - 12 horas.

La edad avanzada puede afectar la farmacocinética del verapamil (en ancianos el tiempo de vida media puede prolongarse). Se han descrito 12 metabolitos del verapamil. Excepto el norverapamil (que posee una actividad aproximada del 20% de la del verapamil), el resto están presentes en trazas.

El 70% de la dosis se elimina por la orina y el 16 % en las heces en forma de metabolitos. Aproximadamente el 3-4% se excreta por la orina sin modificaciones. En pacientes con

insuficiencia hepática el volumen de distribución y el tiempo de vida media aumentan y la depuración plasmática se reduce al 30% de lo normal. Esto sugiere que los pacientes con disfunción hepática pueden lograr concentraciones plasmáticas terapéuticas con un tercio de la dosis oral diaria requerida para pacientes con función hepática normal.

Reacciones adversas.

No es frecuente que se presenten reacciones adversas serias con el uso del verapamil. En estudios clínicos se han presentado las siguientes reacciones adversas con el tratamiento oral de verapamil en frecuencias mayores al 1% ó en frecuencias más bajas pero claramente relacionadas con el medicamento:

Constipación	7.3 %
Vértigo	3.3 %
Náuseas	2.7 %
Hipotensión	2.5%
Cefalea	2.2 %
Edema	1.9%
ICC/Edema pulmón	1.8 %
Fatiga	1.7 %
Disnea	1.4%
Bradicardia (FC < 50/min)	1.4%
Bloqueo AV completo	1.2
Bloqueo AV II-III grado	0.8%
Erupción	1.2 %

Esporádicamente se ha reportado íleo paralítico no obstructivo reversible después de la suspensión del fármaco. Se han reportado aumentos transitorios de las transaminasas con y sin elevaciones concomitantes de la fosfatasa alcalina y la bilirrubina. En ocasiones las elevaciones son transitorias y desaparecen con el tratamiento crónico con el fármaco. Se han comprobado diversos casos en los que se ha producido daño hepatocelular ocasionado por reexposiciones al verapamil.

Precauciones.

Durante el uso en pacientes con:

- Daño en la función hepática. Administrar aproximadamente el 30% de la dosis determinada para pacientes con función hepática normal. Monitoreo cuidadoso de la prolongación anormal del intervalo PR.
- Transmisión neuro-muscular atenuada: Se ha reportado que el verapamil disminuye la transmisión neuro-muscular en pacientes con distrofia muscular de Duchenne y que prolonga la recuperación del bloqueo neuro-muscular producido con vecuronio. Puede ser necesario disminuir las dosis de verapamil en pacientes con función neuro-muscular atenuada.
- Insuficiencia renal. Administrar con precaución en pacientes con insuficiencia renal. Los pacientes deben ser monitorizados cuidadosamente para determinar que no haya una prolongación anormal del intervalo PR.

Principales interacciones medicamentosas.

- Beta bloqueadores. El tratamiento concomitante puede causar efectos negativos aditivos sobre: la frecuencia cardiaca, la conducción aurículo-ventricular y/o contractilidad cardíaca. Cuando se han utilizado en combinación para el tratamiento de la hipertensión arterial se ha reportado bradicardia excesiva y bloqueo AV.

- Digitálicos. La combinación de verapamil + digitálicos ha demostrado ser bien tolerada si las dosis de digoxina se ajustan adecuadamente. El verapamil puede aumentar los niveles séricos de digoxina en 50 – 75% durante la primera semana pudiendo ocasionar una intoxicación digitálica. En pacientes con cirrosis, el verapamil puede reducir la depuración sistémica y extra renal de la digoxina en valores cercanos al 30%.

Las dosis de digitálicos deberán reducirse cuando sea necesario administrar verapamil y el paciente monitorizado para evitar sobre/sub digitalización.

- Hipotensores. La administración concomitante con hipotensores por vía oral tiene habitualmente un efecto aditivo sobre la reducción de la presión arterial. El uso combinado de verapamil y un alfa bloqueador pudiera ocasionar una reducción excesiva de la presión arterial en algunos pacientes.

- Nitratos orgánicos. La administración conjunta de estos fármacos no ha producido ninguna interacción medicamentosa indeseable.

- Antiarrítmicos. Disopiramida: No existe información. Se recomienda no administrar 48 horas antes ó 24 horas después de la administración de verapamil.

Flecainida: Efectos aditivos sobre la contractilidad y la conducción AV.

Quinidina. El uso de esta combinación en un grupo de pacientes con cardiomiopatía hipertrófica produjo una hipotensión significativa. Debe evitarse el tratamiento combinado en este tipo de pacientes.

TRANDOLAPRIL.

Acciones farmacológicas y mecanismo de acción.

Tanto el trandolapril como su metabolito diácido trandolaprilato* son inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA). Esta enzima es una peptidil dipeptidasa que cataliza la conversión de angiotensina I en angiotensina II (vasoconstrictor potente que también estimula la secreción de aldosterona por la corteza adrenal).

Se ha señalado que la inhibición de la actividad de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) circulante y tisular es la principal responsable del efecto hipotensor del trandolapril, reduciendo la formación de angiotensina II, la vasoconstricción, la secreción de aldosterona, produciendo además incrementos en la renina plasmática. La ECA es idéntica a la quininasa II, la enzima responsable de la degradación de la bradiquinina. Por lo tanto la inhibición de la ECA produce elevación de los niveles de bradiquinina (un péptido vasodilatador muy potente) y probablemente esto contribuya al efecto terapéutico del trandolapril y de todos los IECA. Un hecho que refuerza este planteamiento es que, debido a su mecanismo de acción, el efecto hipotensor de los IECA está determinado por el bloqueo del sistema renina-angiotensina-aldosterona; sin embargo, se ha demostrado que estos fármacos ejercen efectos hipotensores en pacientes con actividad baja de renina.

*** La actividad inhibidora de la ECA del trandolapril se debe fundamentalmente a su metabolito trandolaprilato.**

Farmacocinética.

Tras la administración oral, la biodisponibilidad es del 10% para el trandolapril y 70 % para el trandolaprilato. Los niveles máximos se alcanza en 1hora / 4-10 horas para el trandolapril / trandolaprilato respectivamente.

La unión a proteínas plasmáticas es de aproximadamente 80% para el trandolapril y es independiente de la concentración. La unión a proteínas plasmáticas del trandolaprilato oscila entre 65% y 94% para concentraciones de 1000 y 0.1 ng/ml-

El volumen de distribución es de 18 litros.

Se metaboliza en el hígado mediante conjugación con el ácido glucurónico.

Se elimina 33 % por el riñón y 66% por las heces fecales (del medicamento sin modificar y metabolitos, la mayoría como trandolaprilato).

Reacciones adversas.

Las reacciones adversas que se consideraron posiblemente relacionadas con el tratamiento y que con mayor frecuencia se presentan fueron:

Tos 1.9 %

Vértigo 1.3%

Diarrea 1 %

El angioedema se ha reportado en 0.13 % de los pacientes. Otras reacciones adversas que se han reportado han sido:

- Leucopenia, neutropenia.
- Aumento de la creatinina, del potasio y de la TGP (ALT)
- Calambres musculares, gota.
- Distensión abdominal, dolor/calambres abdominales, constipación, dispepsia, vómitos, pancreatitis.
- Prurito, erupción, pénfigo.
- Somnolencia, insomnio, parestesia.

Precauciones.

- En pacientes hipertensos con estenosis unilateral ó bilateral de la arteria renal y que reciben tratamiento con un IECA se han producido aumentos del nitrógeno ureico y la creatinina sérica.
- Ante la existencia de insuficiencia cardíaca severa, la función renal puede depender del funcionamiento del sistema renina-angiotensina-aldosterona y el tratamiento con IECA puede estar asociado a oliguria y/o azoemia progresiva, insuficiencia renal y muerte.
- La insuficiencia renal, la diabetes mellitus y el uso de diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio y/o sustitutos de la sal que contengan potasio son factores de riesgo para el desarrollo de la hiperkalemia (potasio sérico > 6 mEq/l).
- Los IECA pueden ocasionar morbilidad y muerte neonatal cuando se administran a mujeres embarazadas, por lo tanto deberán suspenderse cuando se detecta el embarazo.

Principales interacciones medicamentosas.

- Tratamiento diurético concomitante: Los pacientes que están bajo tratamiento con diuréticos pueden experimentar una reducción excesiva de la presión arterial después de iniciar el tratamiento con trandolapril.
- Agentes que aumentan el potasio sérico: El uso combinado con diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio ó sustitutos de la sal que contengan potasio pueden incrementar el riesgo de hiperpotasemia.
- Litio: Síntomas de toxicidad e incremento de niveles séricos de litio se han reportado en pacientes que reciben tratamiento con ambos medicamentos.

HIDROCLOROTIAZIDA.

Acciones farmacológicas y mecanismo de acción.

Las no afectan la presión arterial normal. La hidroclorotiazida posee efectos antihipertensivos cuando se administra sola y aumenta la eficacia de casi todos los otros hipotensores. Afecta el mecanismo tubular renal de la reabsorción de electrolitos. Incrementa la excreción de sodio y cloruros. La natriuresis causa una pérdida secundaria de potasio.

Existen dudas respecto al mecanismo de acción antihipertensivo. Al comienzo provocan disminución del volumen del líquido extracelular y el gasto cardíaco. Durante el tratamiento a largo plazo el gasto cardíaco retorna a las cifras previas al tratamiento, el volumen del líquido extracelular permanece levemente disminuido y el efecto hipotensor se conserva por disminución de la resistencia vascular. Se ha planteado que la hidroclorotiazida y demás diuréticos afines tienen un efecto directo sobre el músculo liso vascular que es independiente del efecto natriurético, pero existen evidencias de que este no es el caso (pacientes y animales nefrectomizados no muestran disminución de la presión arterial cuando reciben este tipo de diuréticos; una ingestión alta de sal o la administración de solución salina revierten el efecto hipotensor; durante el tratamiento eficaz el volumen plasmático se mantiene 5% por debajo de las cifras previas al tratamiento y la actividad de renina plasmática aumenta [lo que confirma una disminución persistente del sodio corporal]; estos compuestos no relajan el músculo liso vascular *in vitro*). Por lo tanto, los mecanismos potenciales de reducción de la resistencia vascular a través de la disminución persistente del sodio corporal incluyen: disminución de las concentraciones de sodio en el músculo liso, que disminuye de manera secundaria la

concentración de calcio intracelular. De este modo, las células son más resistentes a los estímulos contráctiles y se produce un cambio en la afinidad y respuesta de los receptores a hormonas vasoconstrictoras.

Farmacocinética.

Su biodisponibilidad oral es de aproximadamente 70%. El comienzo del efecto se produce a las 2 h., el efecto máximo aproximadamente a las 4 h. Su acción persiste aproximadamente de 6 a 12 horas. El tiempo de vida media es de 2.5 h. Se elimina por el riñón en forma no modificada.

Reacciones adversas.

- Disminución del volumen extracelular, hipotensión, hipopotasemia, hiponatremia, hipocloremia, alcalosis metabólica, hipomagnesemia, hipercalcemia e hiperuricemia.
- Disminución de la tolerancia a la glucosa (parece comprender disminución de la secreción de insulina alteraciones en el metabolismo de la glucosa).
- Aumento de las concentraciones plasmáticas de LDL colesterol, colesterol total y triglicéridos totales.
- Contraindicado en sujetos hipersensibles a las sulfonamidas.

Precauciones.

- Observar los signos clínicos de desequilibrio de los líquidos ó electrolitos en todos los pacientes que reciben tratamiento con tiazidas (boca seca, sed, debilidad, letargo,

somnolencia, inquietud, calambres, dolores musculares, fatiga muscular, hipotensión, oliguria, taquicardia, náuseas ó vómitos).

- Una diuresis elevada ó la ingestión inadecuada de electrolitos pueden contribuir a la hipopotasemia.
- En determinados pacientes el tratamiento con tiazidas puede producir hiperuricemia ó precipitar un ataque de gota.
- Durante el tratamiento con estos fármacos puede manifestarse una diabetes latente.

Principales interacciones medicamentosas.

- Incremento de los efectos tóxicos de los digitálicos (aumento de la irritabilidad ventricular) por hipopotasemia.
- Uso concomitante de esteroides ó ACTH pueden producir hipopotasemia.
- Aumento del riesgo de toxicidad por litio por reducción de su depuración renal.
- La administración simultánea con antiinflamatorios no esteroideos puede reducir el efecto diurético, natriurético e hipotensor de la hidroclorotiazida.

ATENOLOL.

Acciones farmacológicas y mecanismo de acción.

Es un beta bloqueador cardioselectivo β_1 sin actividad simpaticomimética intrínseca. La cardioselectividad no es absoluta ya que a dosis altas bloquea receptores β_2 localizados principalmente en el músculo liso bronquial y vascular.

El atenolol disminuye la frecuencia cardíaca y la contractilidad miocárdica, lo que provoca una disminución del gasto cardíaco. Este efecto es más prominente cuando se activa el sistema nervioso simpático (como sucede durante el ejercicio y el estrés). A consecuencia de la disminución del gasto cardíaco (al comienzo de la acción del fármaco) se produce un incremento de la resistencia periférica que mantiene los niveles de presión arterial (resultado del bloqueo de receptores β_2 vasculares y de reflejos compensatorios [aumento de la actividad del sistema nervioso simpático y estimulación de receptores α vasculares]). No obstante, con el uso crónico, la resistencia vascular retorna a sus valores iniciales y disminuye posteriormente. El mecanismo de este efecto tan importante no ha sido identificado, pero la reducción de la resistencia vascular asociada con la disminución persistente del gasto cardíaco parece explicar gran parte de los efectos antihipertensivos.

Los beta bloqueadores disminuyen la liberación de renina por el aparato yuxtaglomerular, estimulado por la activación del sistema nervioso simpático. Sin embargo, no se ha dilucidado completamente la relación entre este fenómeno y la reducción de la presión arterial.

El flujo sanguíneo coronario es autorregulable (aumenta durante el ejercicio ó el estrés para satisfacer los requerimientos metabólicos del corazón). Las catecolaminas, al incrementar la

presión sistólica, la frecuencia cardíaca y la contractilidad, aumentan las demandas miocárdicas de oxígeno. En pacientes con arteriopatía coronaria, el estrechamiento de estos vasos impide el incremento esperado del flujo, lo que origina isquemia miocárdica. Las propiedades hemodinámicas de los beta bloqueadores (disminución de la frecuencia, la contractilidad y la presión arterial) disminuyen los requerimientos de oxígeno del corazón y mejoran el balance entre el aporte y las demandas de oxígeno.

Los beta bloqueadores disminuyen la despolarización espontánea de los marcapasos ectópicos, enlentecen la conducción en las aurículas y el nodo AV e incrementan el período refractario funcional del nodo AV.

Todos los beta bloqueadores enmascaran la taquicardia que se observa en la hipoglicemia. Aunque la secreción de insulina es potenciada por los agonistas β adrenérgicos, raras veces el bloqueo de receptores β afecta la descarga de insulina.

Farmacocinética.

La absorción de una dosis oral es rápida pero incompleta (aproximadamente el 50%), el resto se excreta por las heces sin modificar. Se une poco a las proteínas plasmáticas (6-16 %).

A diferencia del propranolol, el efecto del primer paso es insignificante y la fracción del fármaco absorbida se elimina fundamentalmente por excreción renal.

Las concentraciones máximas en sangre se alcanzan entre 2-4 h después de su administración.

El tiempo de vida media de eliminación es de 6-7 h.

Dosis de 50-100 mg producen efectos antihipertensivos que se mantienen por lo menos 24 horas. La eliminación del atenolol está estrechamente relacionada con la tasa de filtración

glomerular. Cuando existe daño de la función renal el fármaco se acumula significativamente (cuando el aclaramiento de creatinina es $< 35 \text{ ml/min/1.73 m}^2$).

Reacciones adversas.

- Inducen insuficiencia cardíaca congestiva en pacientes sensibles (aunque existen pruebas convincentes de que son eficaces para prolongar la vida en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca en pacientes seleccionados).
- Pueden producir bradiarritmias graves en pacientes con bloqueos parciales ó totales de la conducción AV.
- Extremidades frías (pueden empeorar síntomas de enfermedad vascular periférica, aunque es improbable que esto suceda).
- Broncoespasmo en pacientes asmáticos (los fármacos con selectividad por los receptores β_1 tienden menos a inducir el broncoespasmo).
- Fatiga, trastornos del sueño, depresión.
- Disfunción sexual (no se ha definido su incidencia).

Precauciones.

- En pacientes con insuficiencia renal.
- En diabéticos proclives a reacciones hipoglicémicas.

Principales interacciones medicamentosas.

- Las sales de aluminio, la colestiramina y el colestipol pueden disminuir la absorción.
- Los bloqueadores de los canales de calcio y los beta bloqueadores tienen efectos aditivos sobre el sistema de conducción cardíaca.
- La indometacina y otros antiinflamatorios no esteroideos pueden oponerse a los efectos antihipertensivos del fármaco.

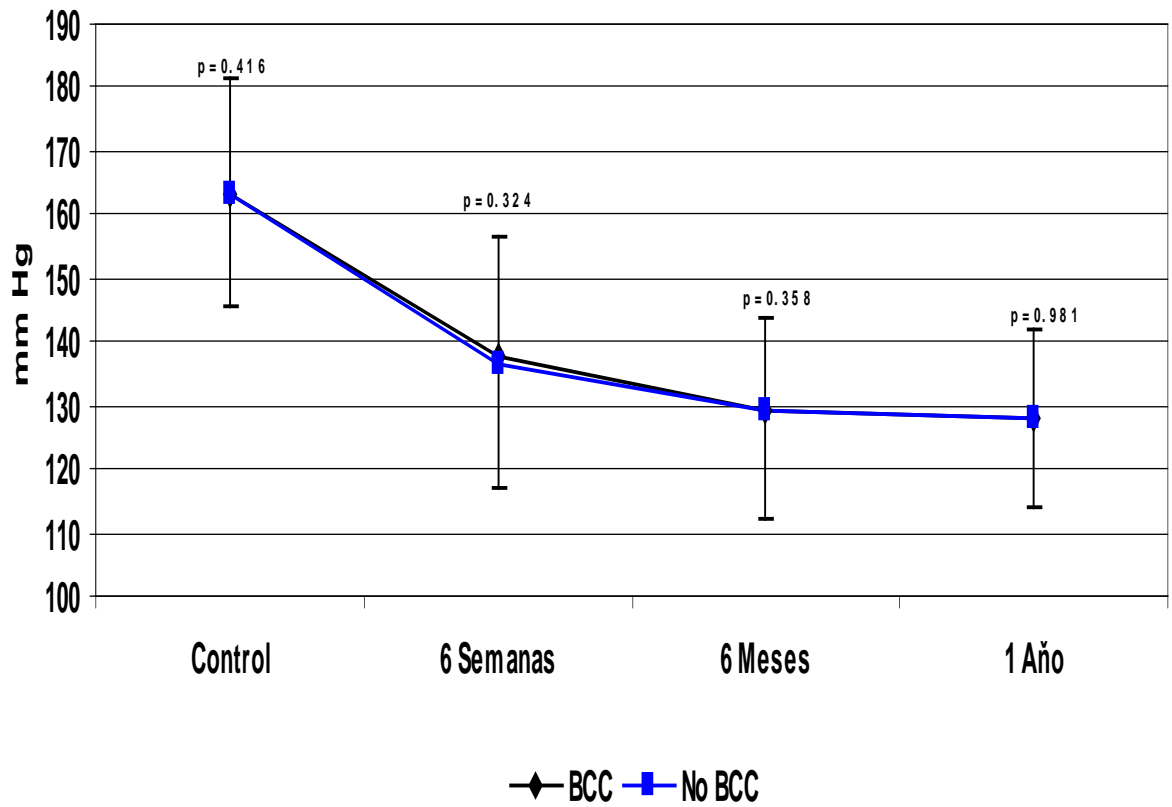


Figura 1. Promedios de la presión sistólica durante el ensayo (las barras de error hacia arriba representan 1 DE para BCC y las barras de error hacia abajo 1 DE para No BCC).

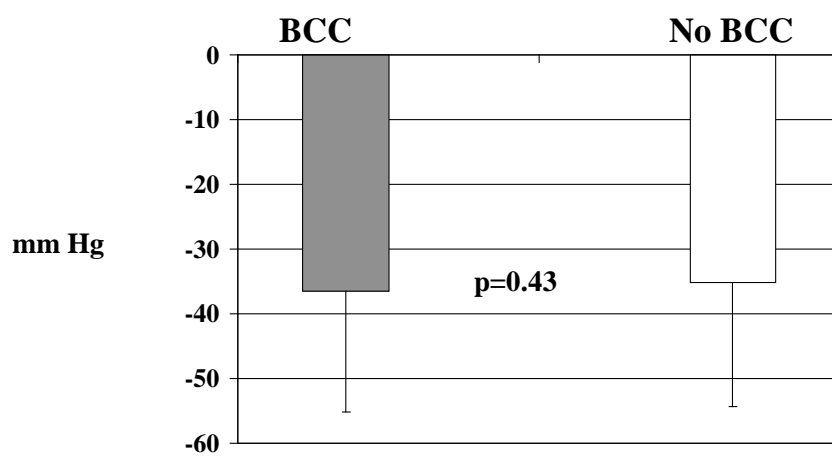


Figura 2. Disminución promedio de la presión sistólica al año de tratamiento.

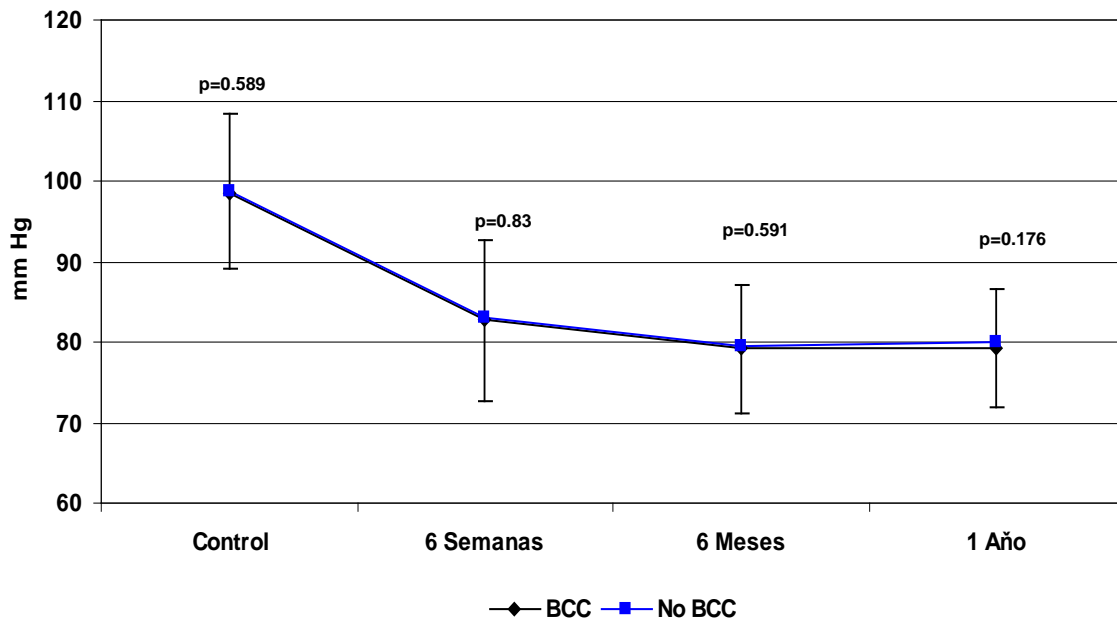


Figura 3. Promedios de la presión diastólica durante el ensayo (las barras de error hacia arriba representan 1 DE para BCC y las barras de error hacia abajo 1 DE para No BCC).

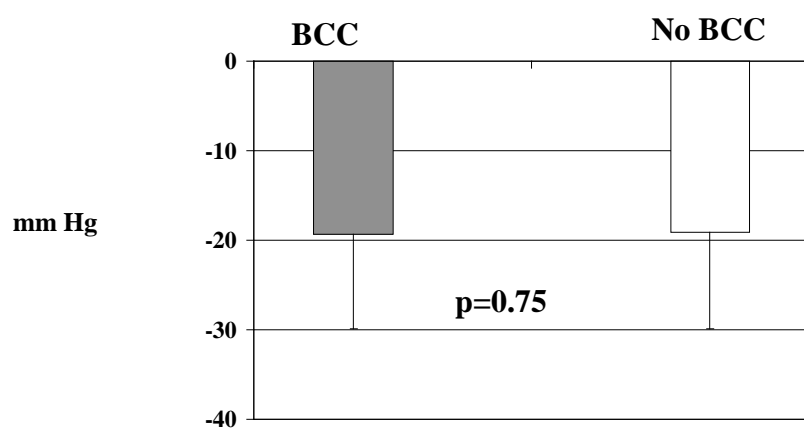


Figura 4. Disminución promedio de la presión diastólica al año de tratamiento.

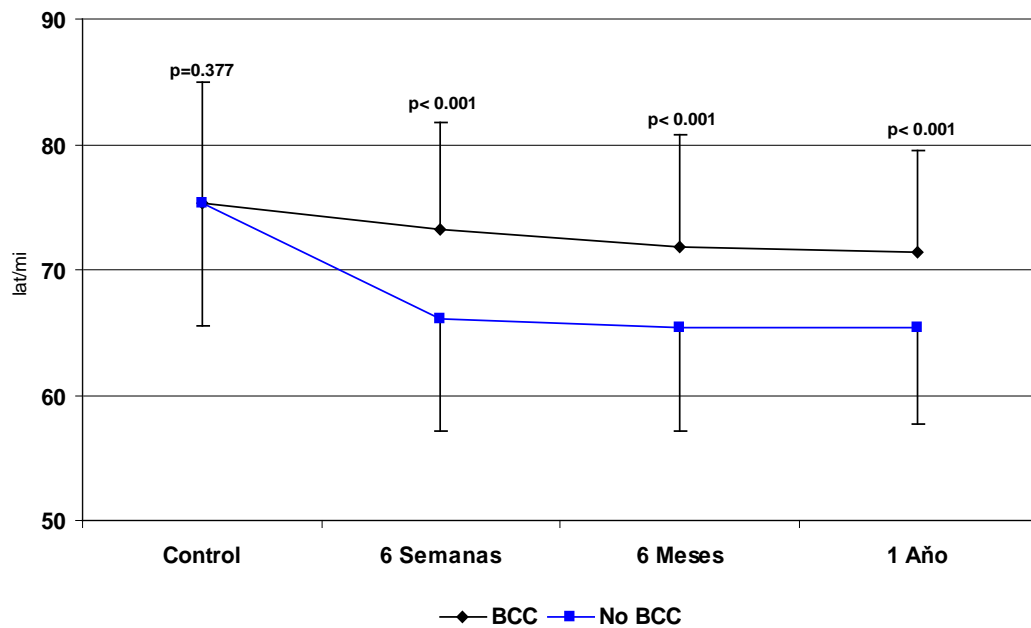


Figura 5. Valores promedio de la frecuencia cardiaca durante el tratamiento (las barras de error hacia arriba representan 1 DE para BCC y las barras de error hacia abajo 1 DE para No BCC).

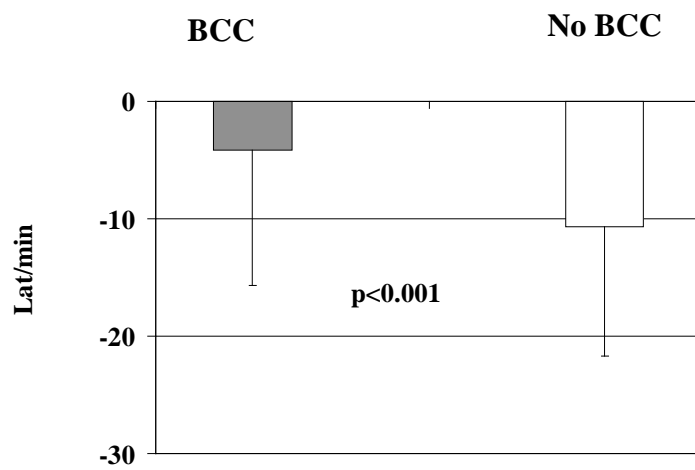


Figura 6. Disminución promedio de la frecuencia cardiaca al año de tratamiento.

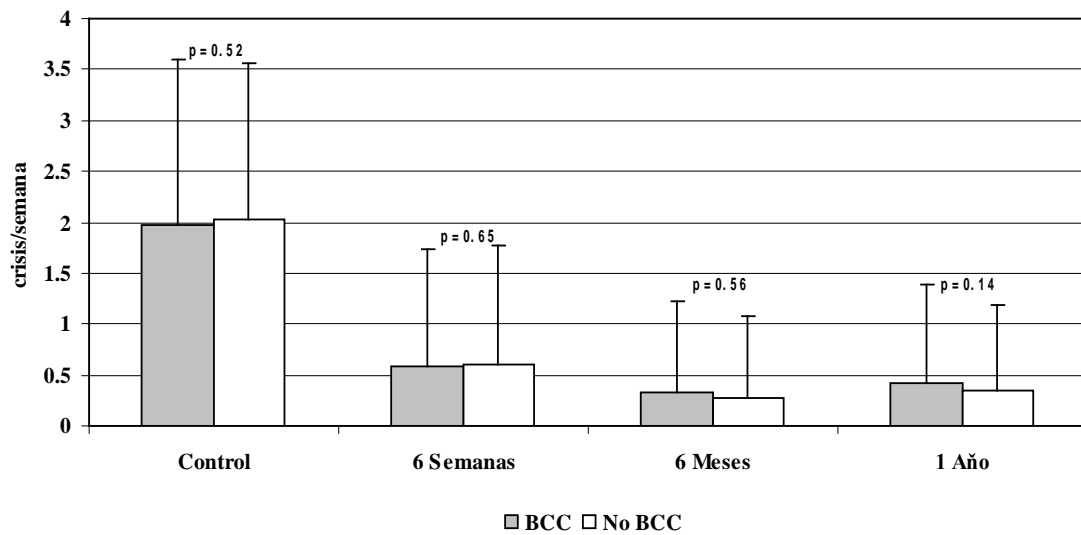


Figura 7. Valores promedio de las crisis de angina de pecho/semana (las barras de error representan 1 DE).

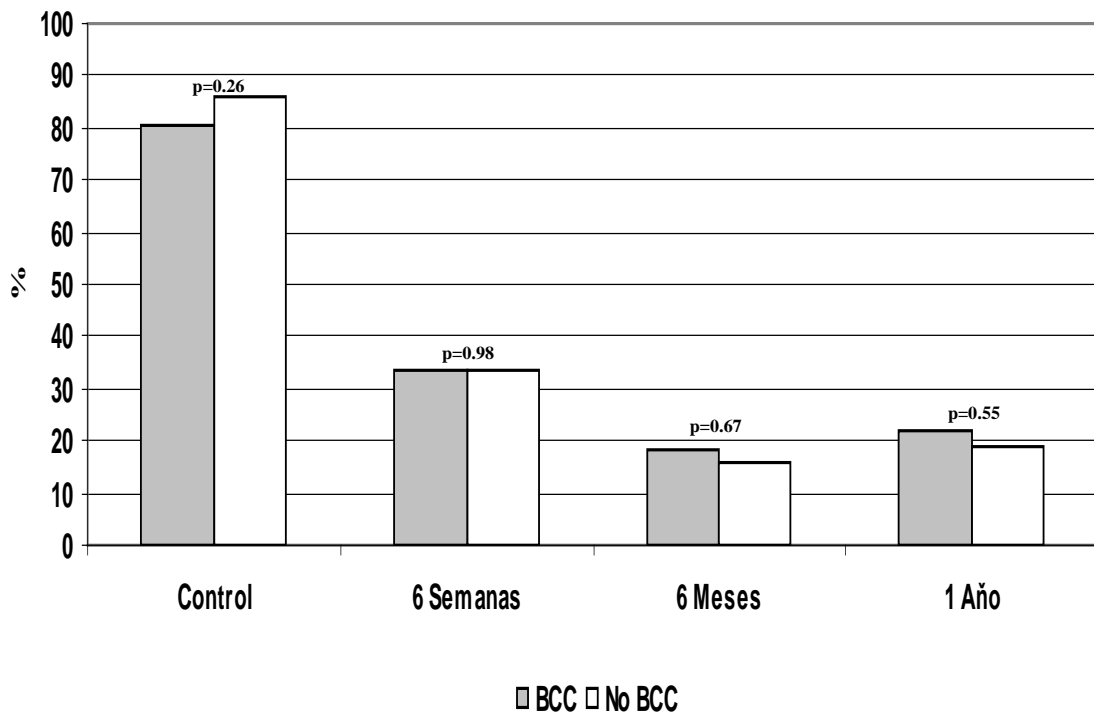


Figura 8. Distribución de frecuencias de pacientes con angina de pecho.

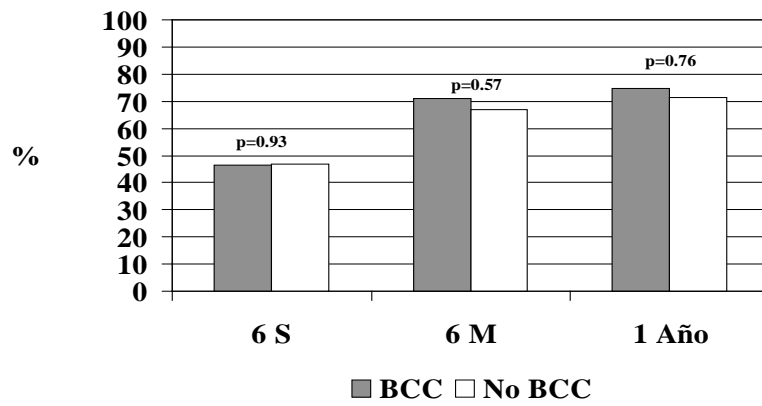


Figura 9. Control de la presión arterial a lo largo del tratamiento.

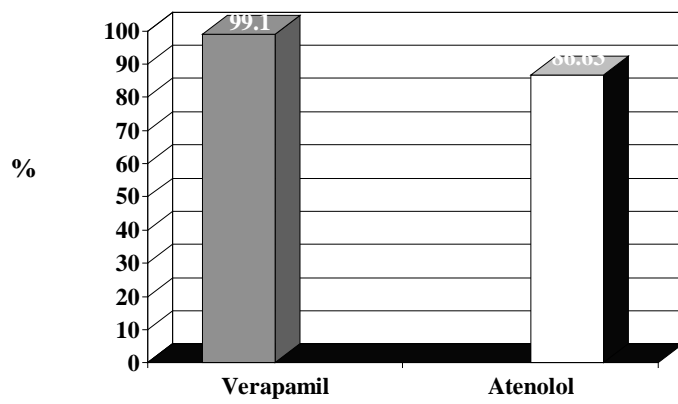


Figura 10. Frecuencia de consumo de Verapamil SR y Atenolol.

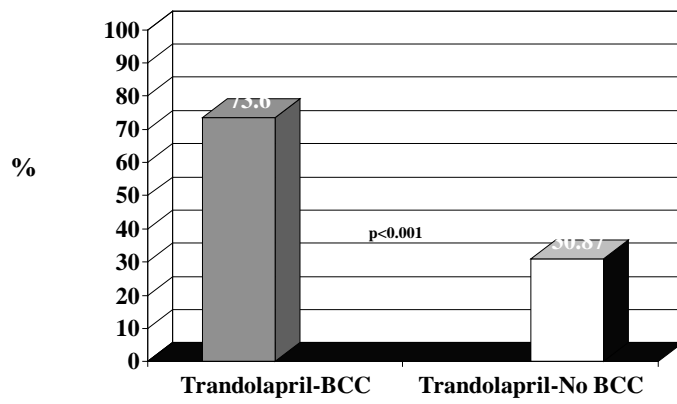


Figura 11. Frecuencia de consumo de trandolapril.

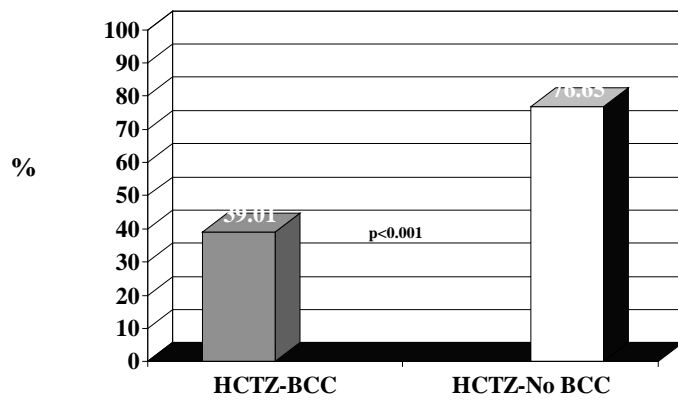


Figura 12. Frecuencia de consumo de hidroclorotiazida.

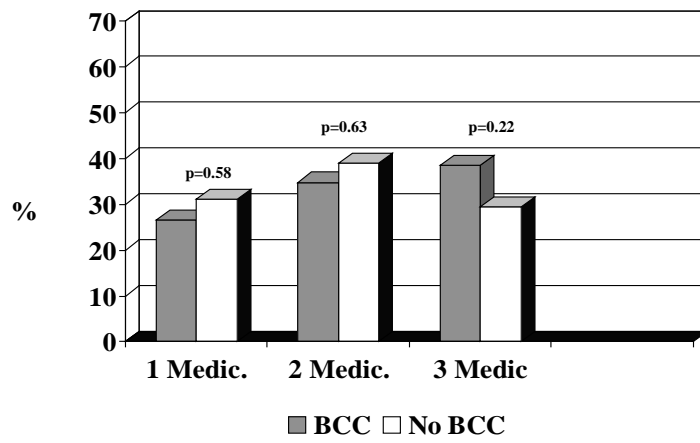


Figura 13. Cantidad de medicamentos consumidos por estrategia.

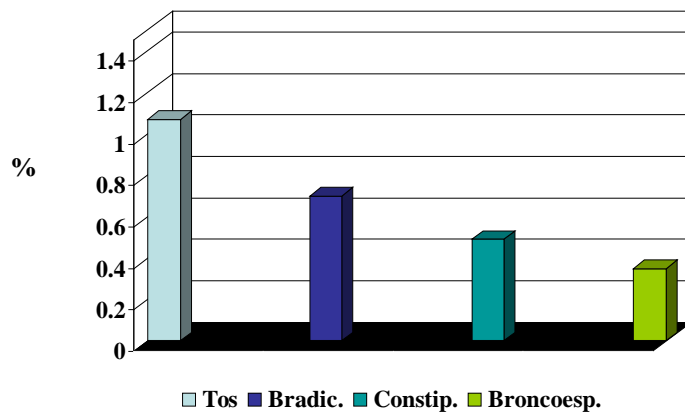


Figura 14. Frecuencia de reacciones adversas.

p=0.39

p=0.28

p=0.32

p=0.42

Figura 15. Promedios de la presión sistólica en diabéticos a lo largo del estudio (las barras de error hacia arriba representan 1 DE para BCC y las barras de error hacia abajo 1 DE para No BCC).

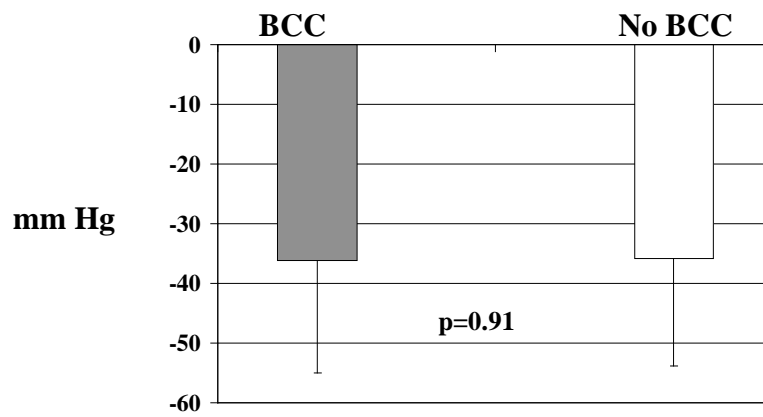


Figura 16. Disminución promedio de la presión sistólica en diabéticos al año de tratamiento.

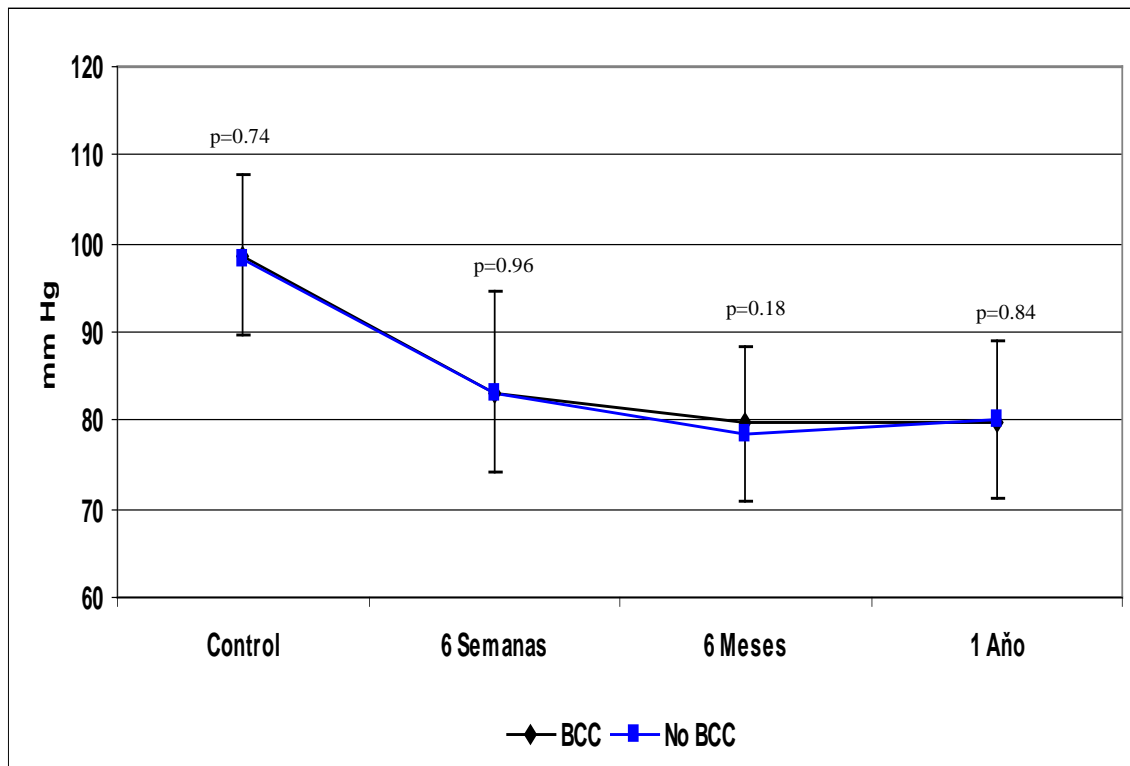


Figura 17. Promedios de la presión diastólica en diabéticos a lo largo del estudio (las barras de error hacia arriba representan 1 DE para BCC y las barras de error hacia abajo 1 DE para No BCC).

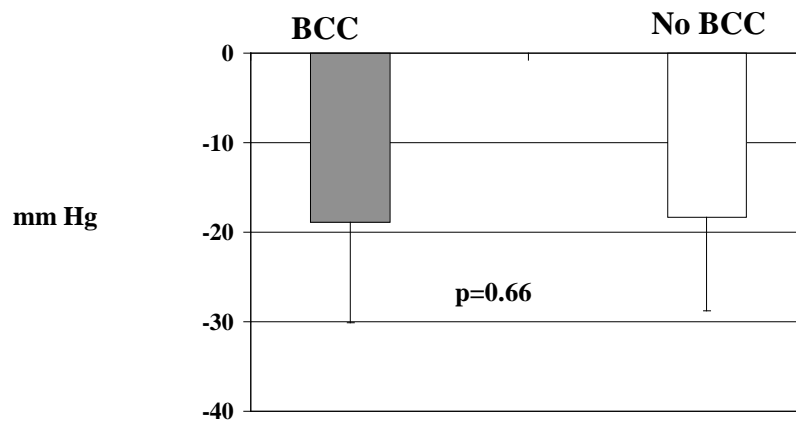


Figura 18. Disminución promedio de la presión diastólica en diabéticos al año de tratamiento.

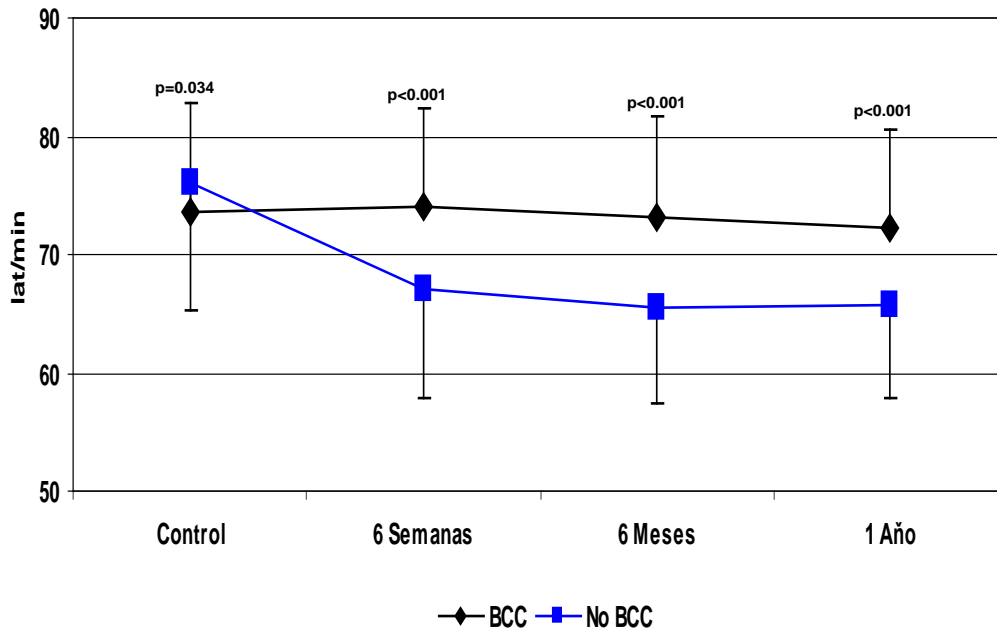


Figura 19. Valores promedio de la frecuencia cardiaca en diabéticos durante el tratamiento (las barras de error hacia arriba representan 1 DE para BCC y las barras de error hacia abajo 1 DE para No BCC).

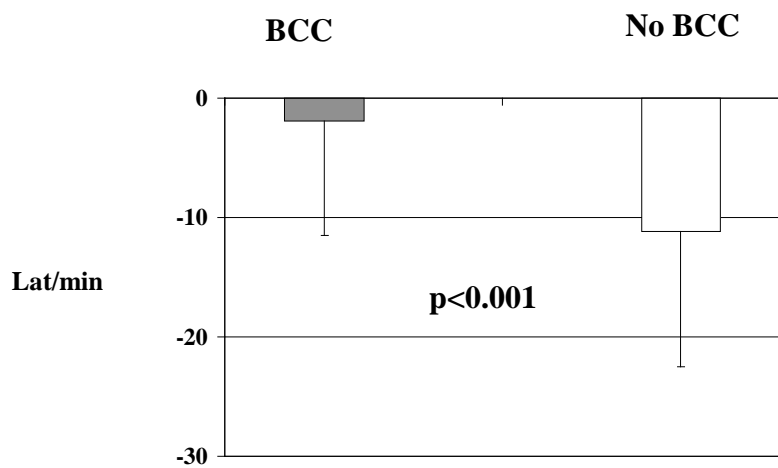


Figura 20. Disminución promedio de la frecuencia cardiaca en diabéticos al año de tratamiento.

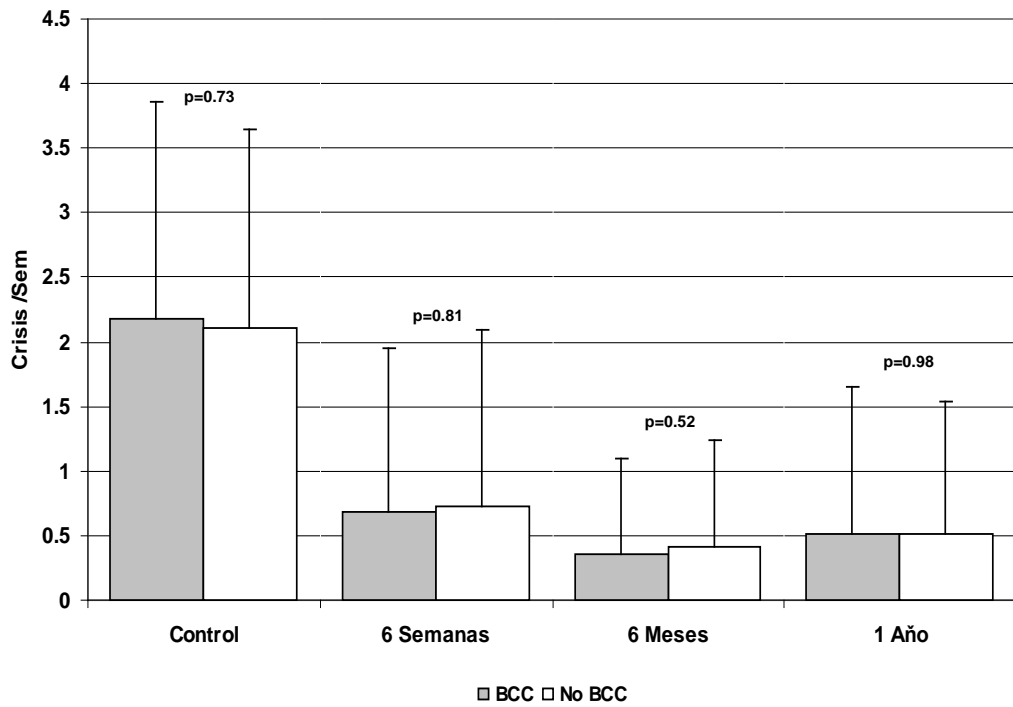


Figura 21. Valores promedio de las crisis de angina de pecho/semana en diabéticos (las barras de error representan 1 DE).

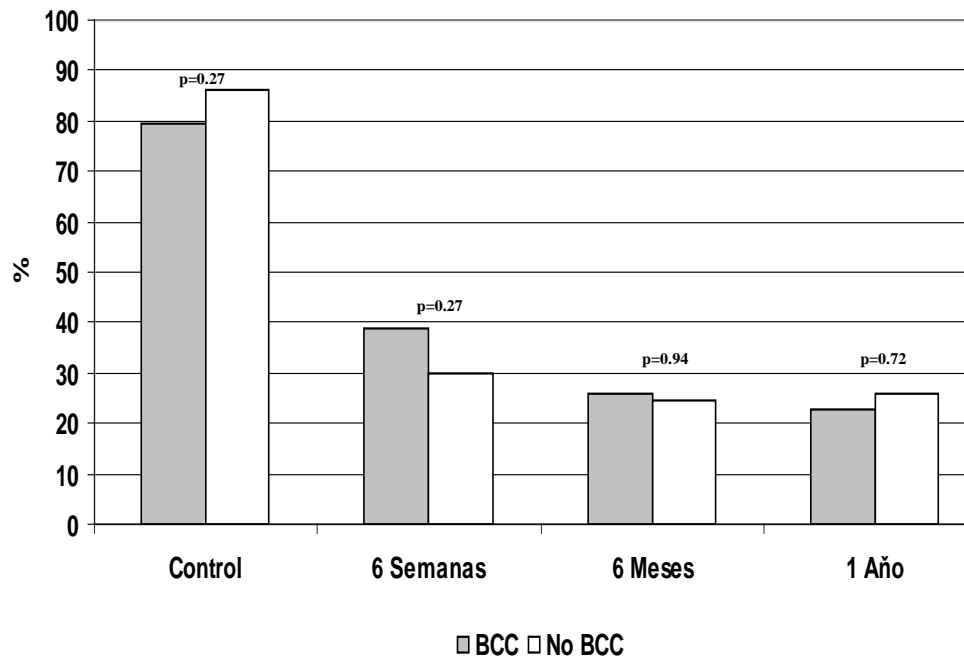


Figura 22. Distribución de frecuencias de pacientes diabéticos con angina de pecho.

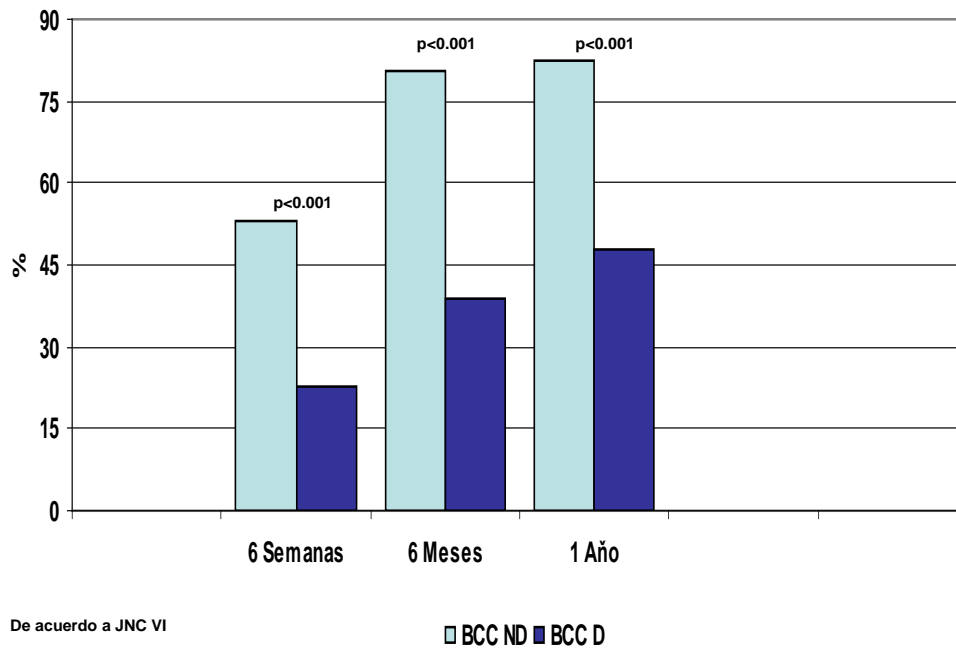


Figura 23. Control de la presión arterial en diabéticos y no diabéticos tratados con bloqueadores de los canales de calcio.

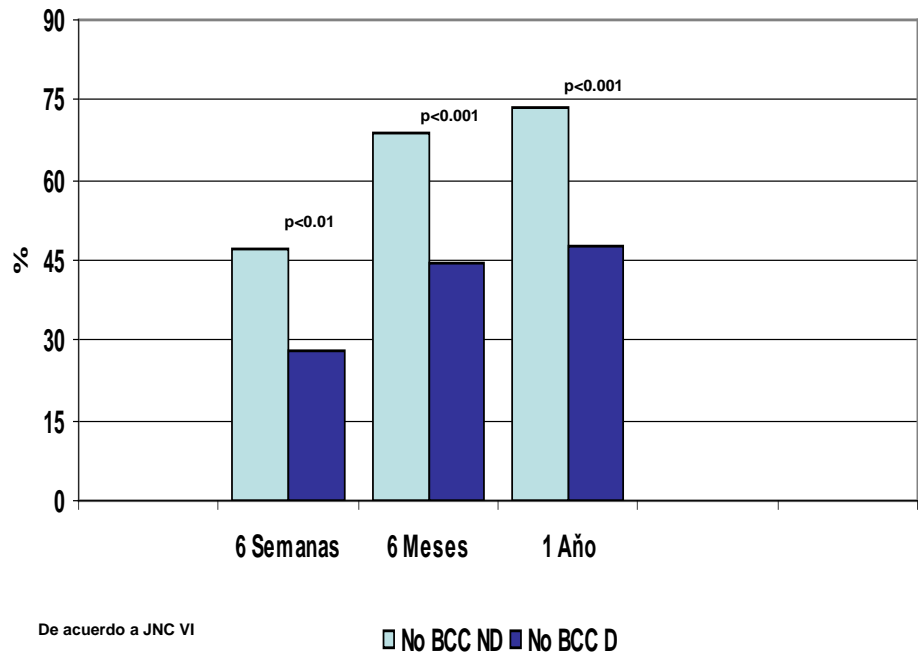


Figura 24. Control de la presión arterial en diabéticos y no diabéticos tratados sin bloqueadores de los canales de calcio.

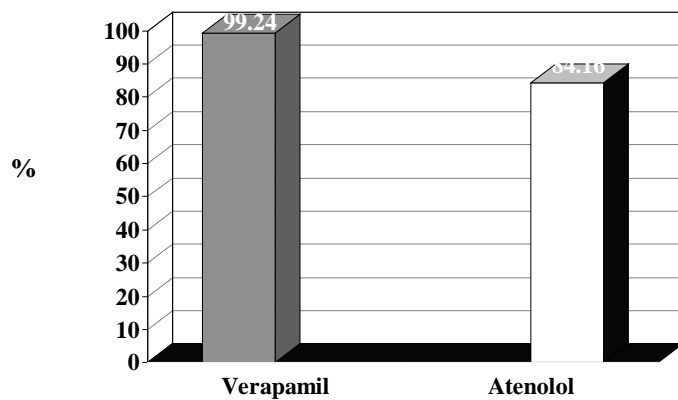


Figura 25. Frecuencia de consumo de Verapamil SR y Atenolol en pacientes diabéticos.

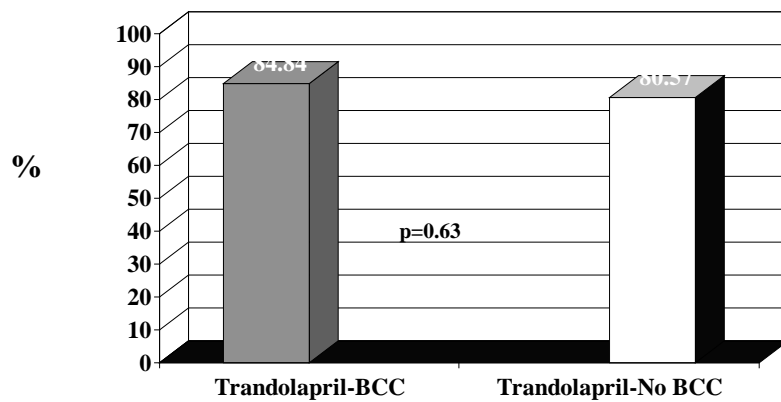


Figura 26. Frecuencia de consumo de trandolapril en pacientes diabéticos.

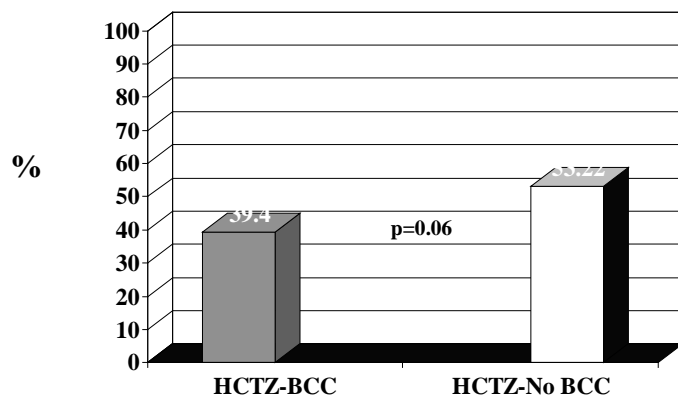


Figura 27. Frecuencia de consumo de hidroclorotiazida en pacientes diabéticos.

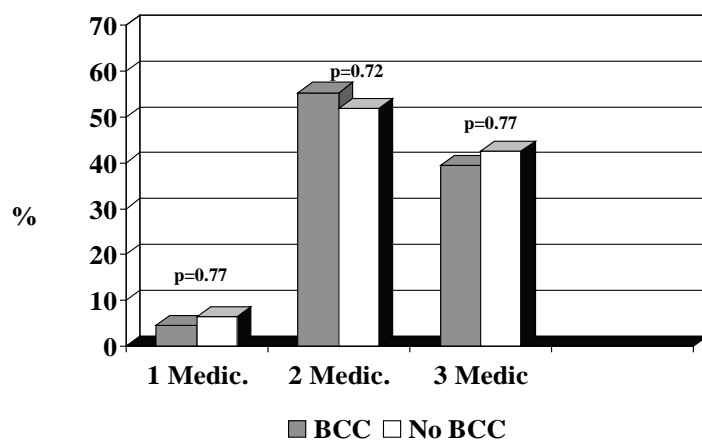


Figura 28. Cantidad de medicamentos utilizados por estrategia en pacientes diabéticos.

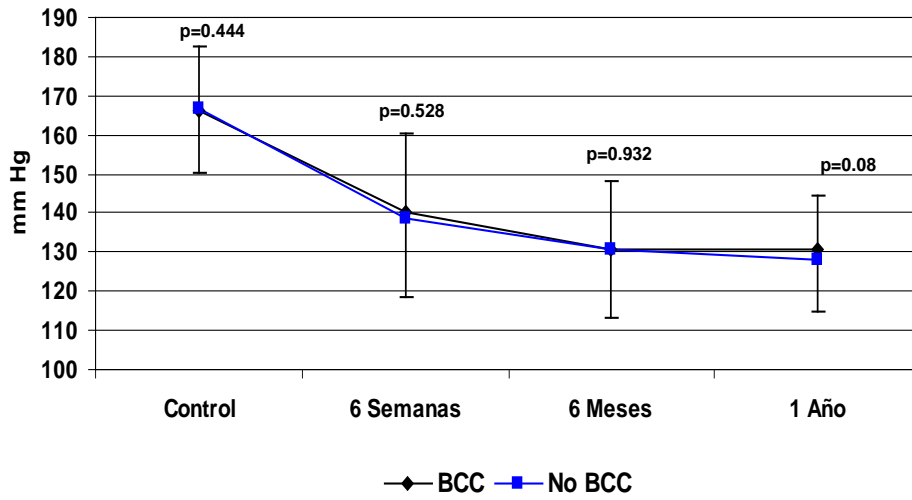


Figura 29. Variaciones de la presión sistólica en hipertensos de la raza negra (las barras de error hacia arriba representan 1 DE para BCC y las barras de error hacia abajo 1 DE para No BCC).

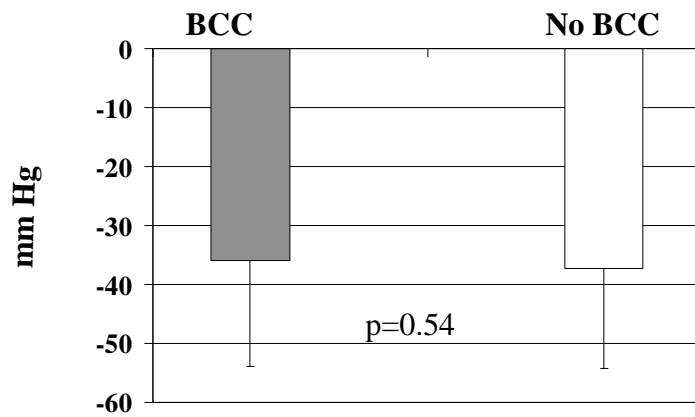


Figura 30. Disminución promedio de la presión sistólica en hipertensos de la raza negra al año de tratamiento.

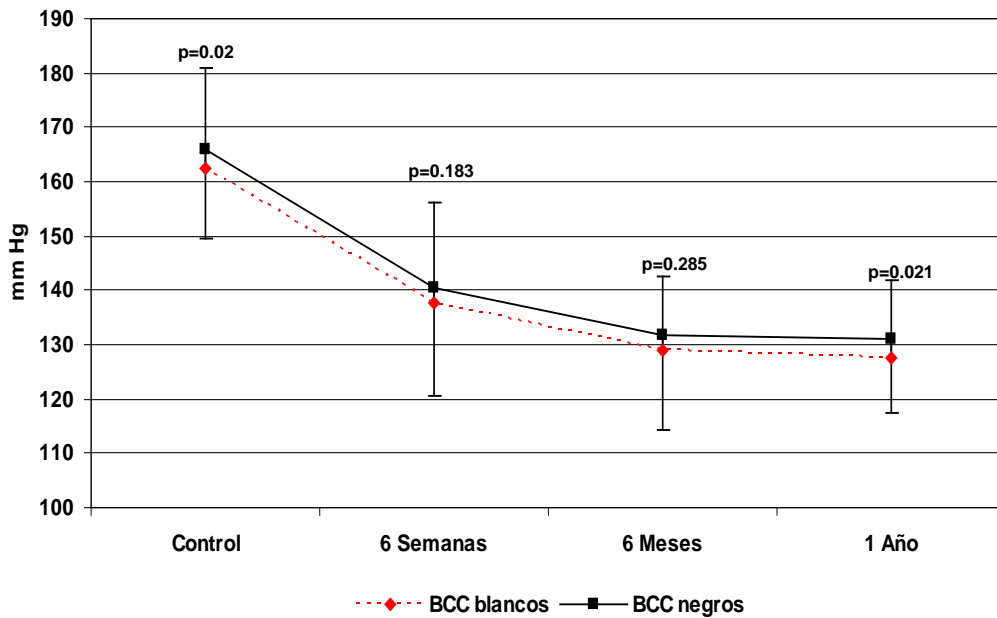


Figura 31. Variación promedio de la presión sistólica en hipertensos blancos y negros tratados con bloqueador de los canales de calcio (las barras de error hacia arriba representan 1 DE para BCC en negros y las barras de error hacia abajo 1 DE para BCC en blancos).

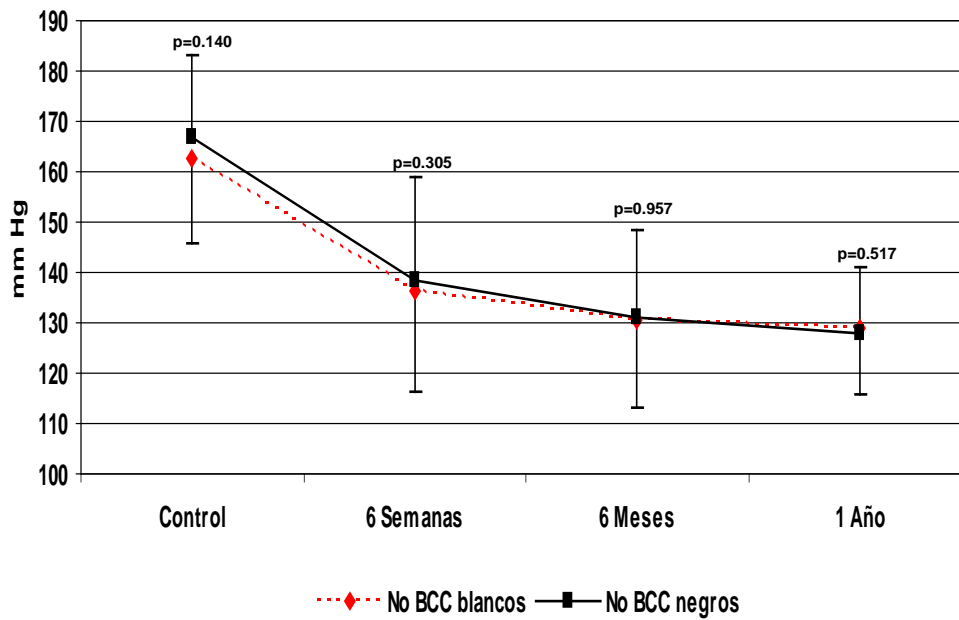


Figura 32. Variación promedio de la presión sistólica en hipertensos blancos y negros tratados sin bloqueador de los canales de calcio (las barras de error hacia arriba representan 1 DE para No BCC en negros y las barras de error hacia abajo 1 DE para No BCC en blancos).

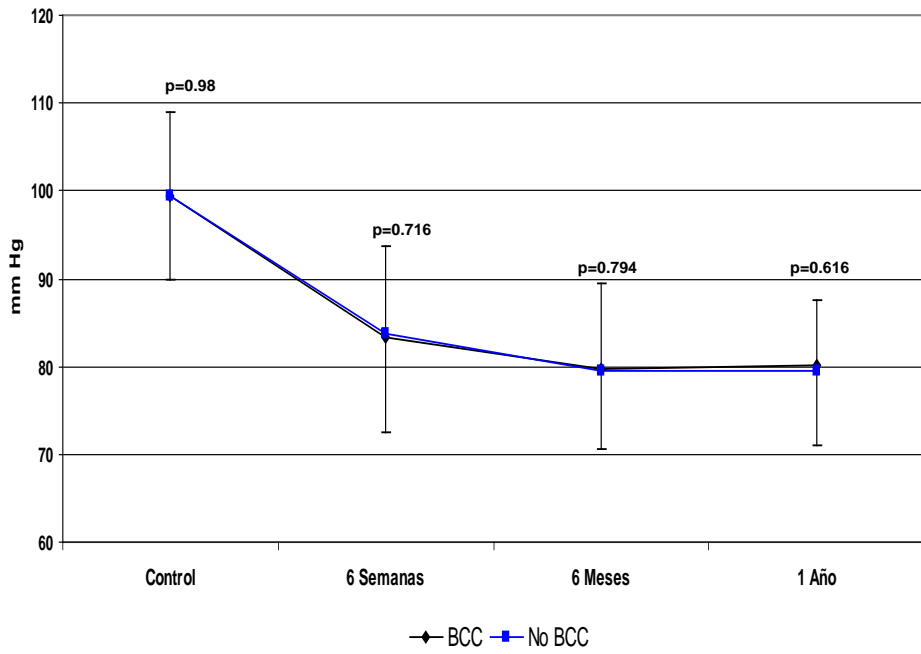


Figura 33. Valores promedio de la presión diastólica en hipertensos de la raza negra (las barras de error hacia arriba representan 1 DE para BCC y las barras de error hacia abajo 1 DE para No BCC).

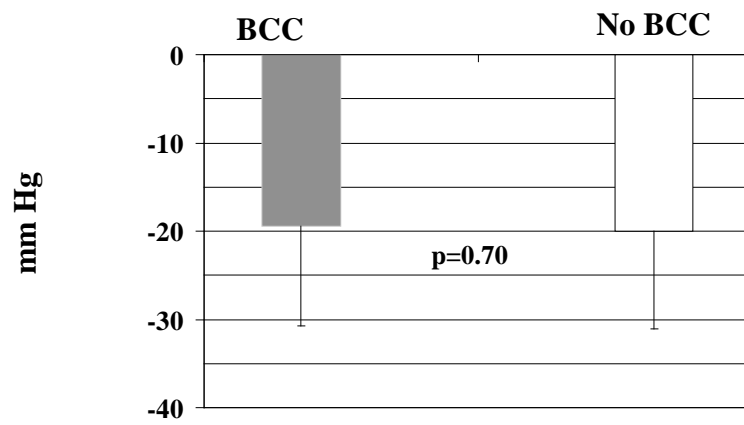


Figura 34. Disminución promedio de la presión diastólica en hipertensos de la raza negra al año de tratamiento.

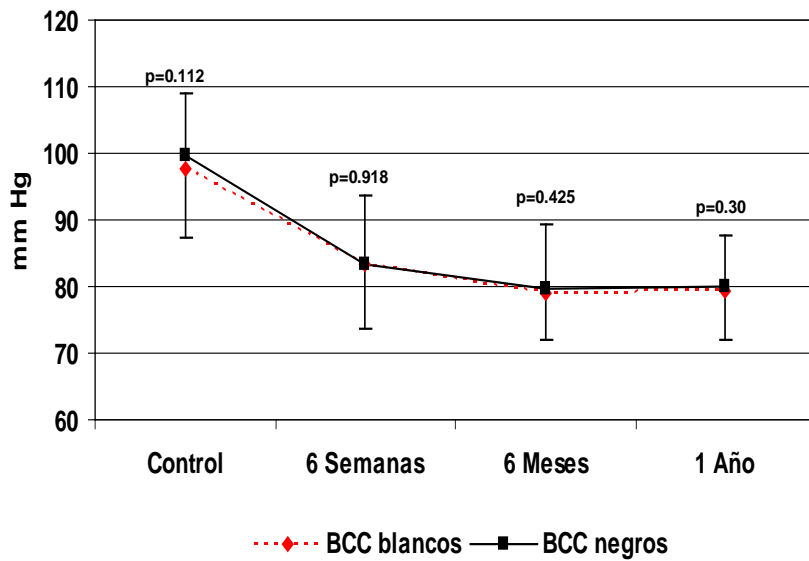


Figura 35. Valores promedio de la presión diastólica en hipertensos blancos y negros tratados con bloqueador de los canales de calcio (las barras de error hacia arriba representan 1 DE para BCC negros y las barras de error hacia abajo 1 DE para BCC blancos).

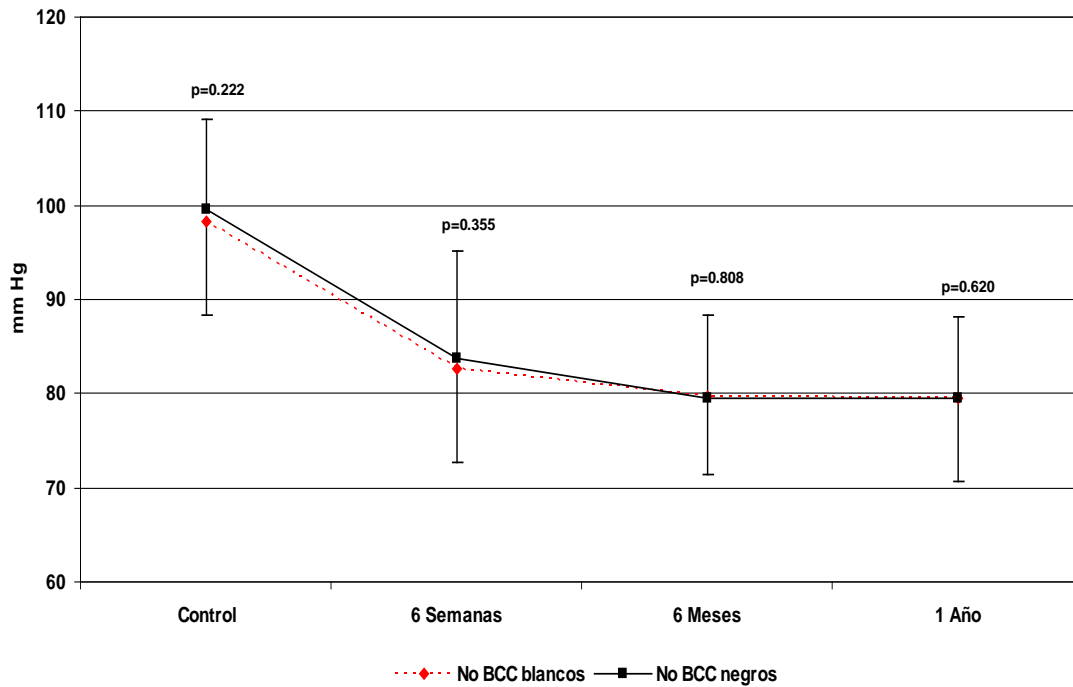


Figura 36. Valores promedio de la presión diastólica en hipertensos blancos y negros tratados sin bloqueador de los canales de calcio (las barras de error hacia arriba representan 1 DE para No BCC negros y las barras de error hacia abajo 1 DE para No BCC blancos).

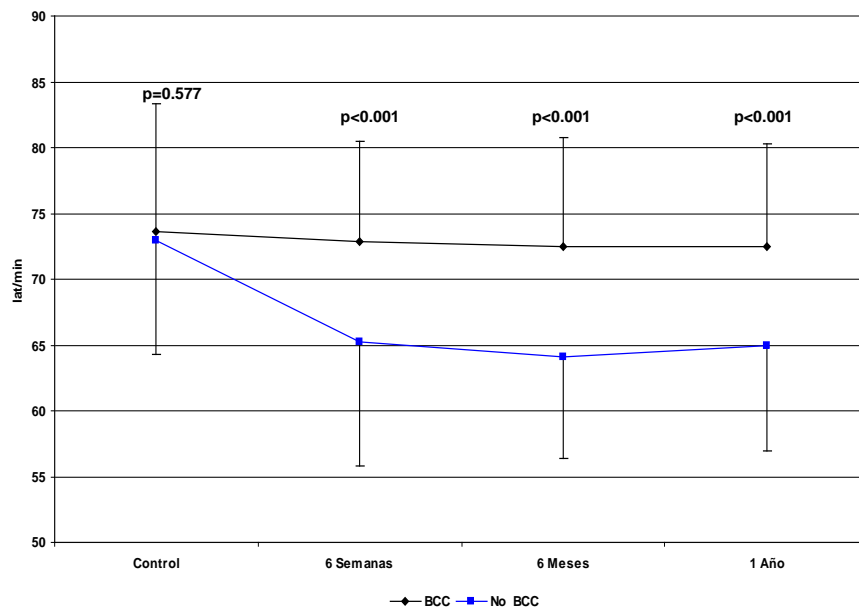


Figura 37. Valores promedio de la frecuencia cardiaca en hipertensos de la raza negra durante el tratamiento (las barras de error hacia arriba representan 1 DE para BCC y las barras de error hacia abajo 1 DE para No BCC).

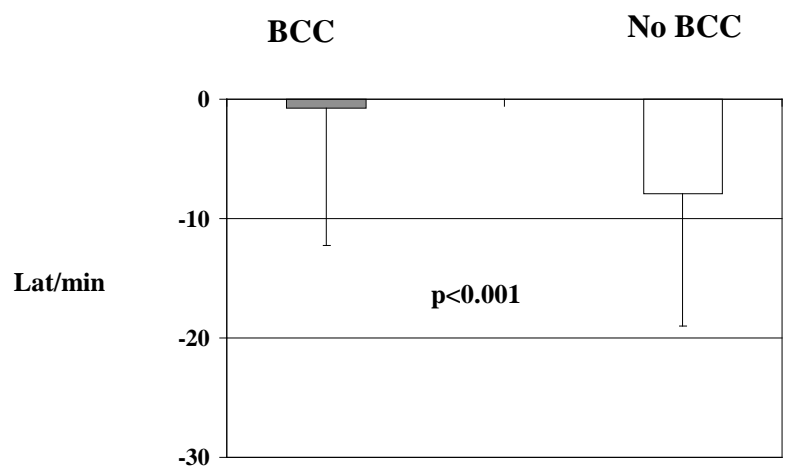


Figura 38. Disminución promedio de la frecuencia cardiaca en hipertensos de la raza negra al año de tratamiento.

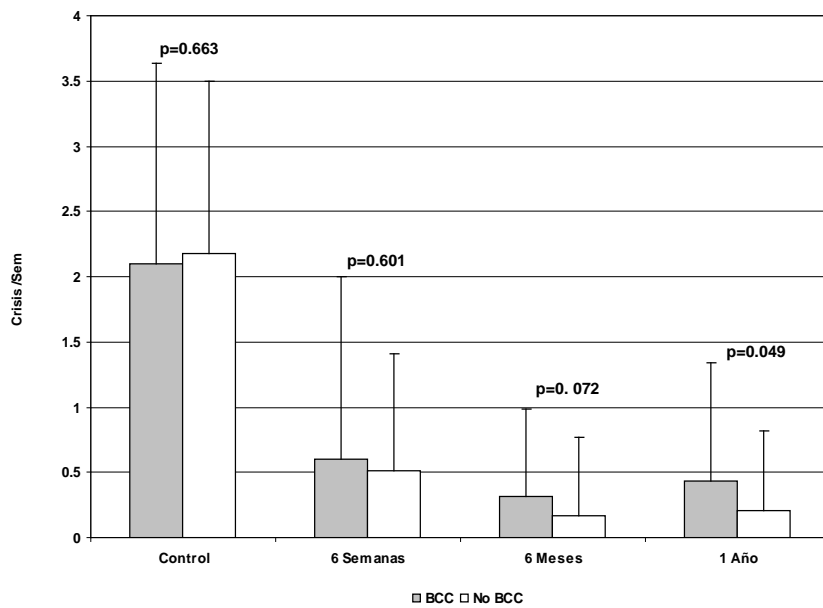


Figura 39. Valores promedio de las crisis de angina de pecho/semana en hipertensos de la raza negra (las barras de error representan 1 DE).

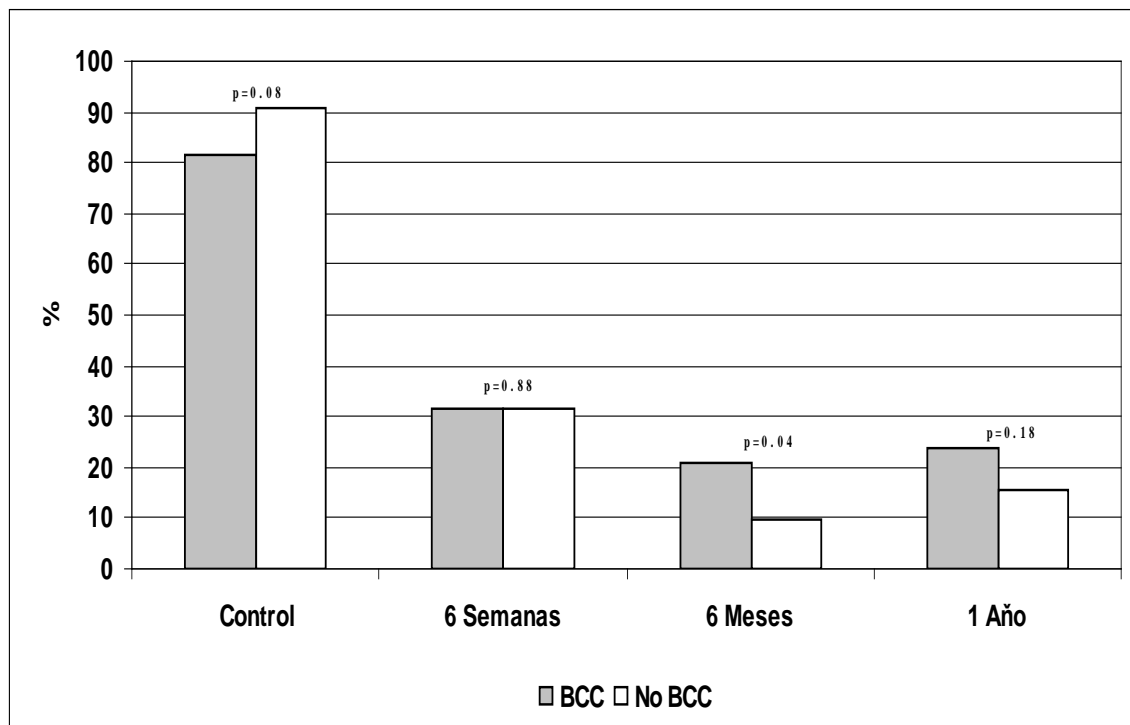


Figura 40. Distribución de frecuencias de pacientes de la raza negra con angina de pecho.

p=0.168

p=0.741

p=0.689

p=0.923

Figura 41. Valores promedio de las crisis de angina de pecho/semana en hipertensos blancos y negros tratados con bloqueador de los canales de calcio (las barras de error representan 1 DE).

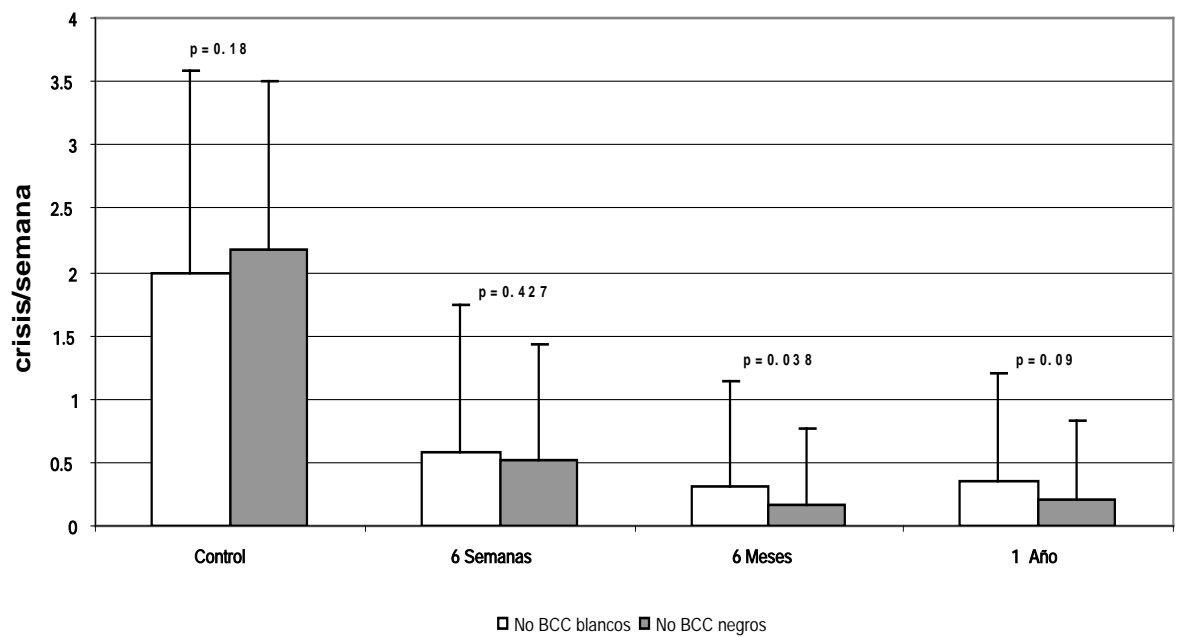


Figura 42. Valores promedio de las crisis de angina de pecho/semana en hipertensos blancos y negros tratados sin bloqueador de los canales de calcio (las barras de error representan 1 DE).

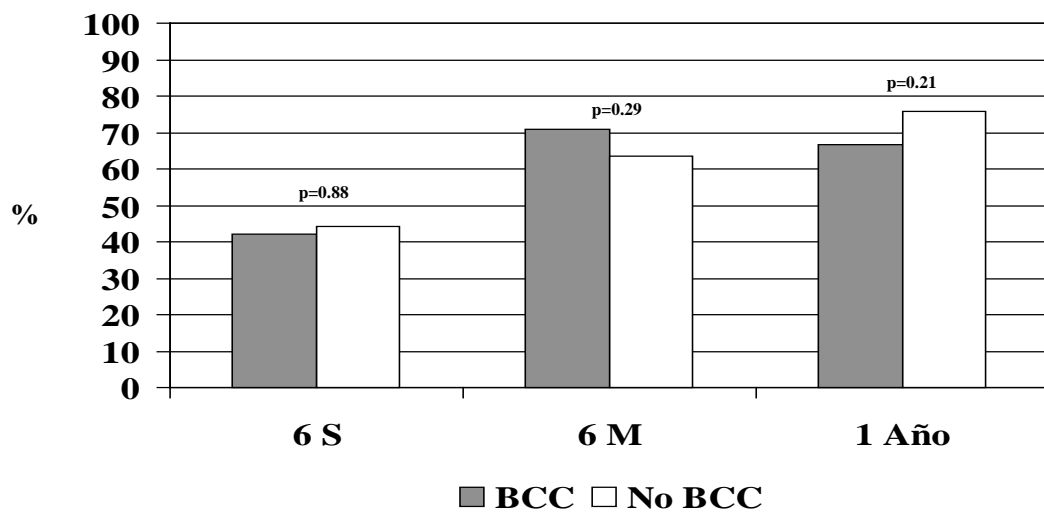


Figura 43. Control de la presión arterial en hipertensos de la raza negra.

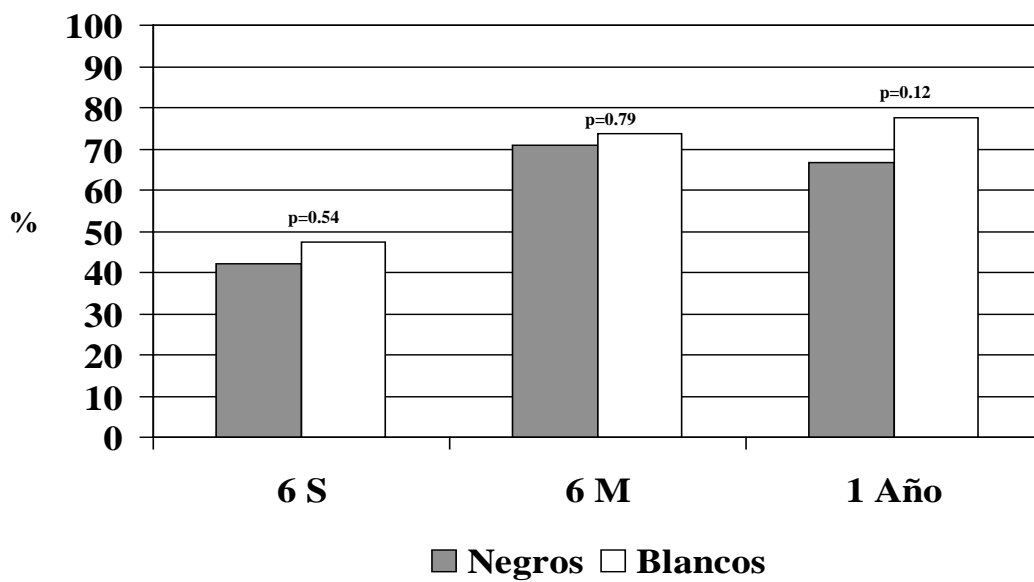


Figura 44. Control de la presión arterial en pacientes blancos y negros tratados con bloqueador de los canales de calcio.

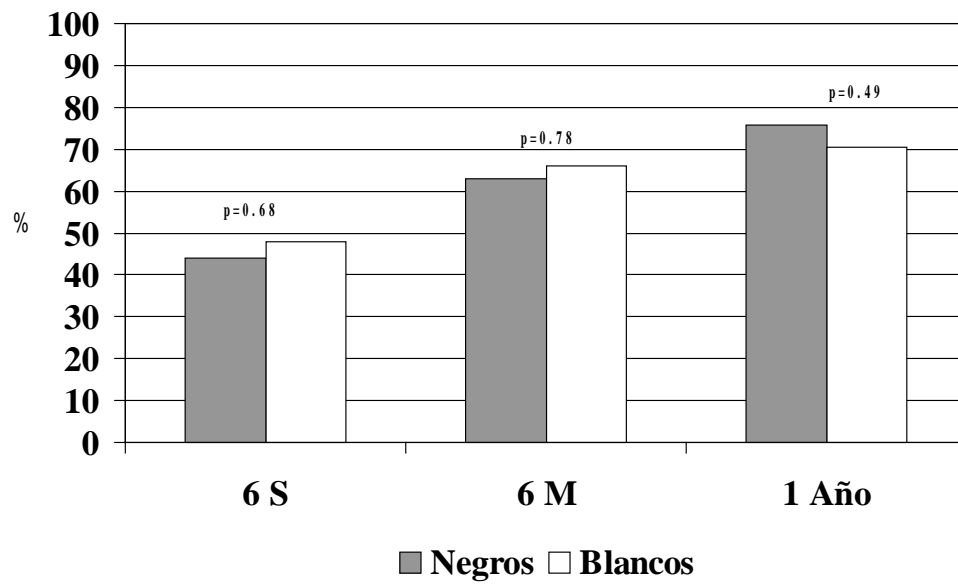


Figura 45. Control de la presión arterial en pacientes blancos y negros tratados sin bloqueador de los canales de calcio.

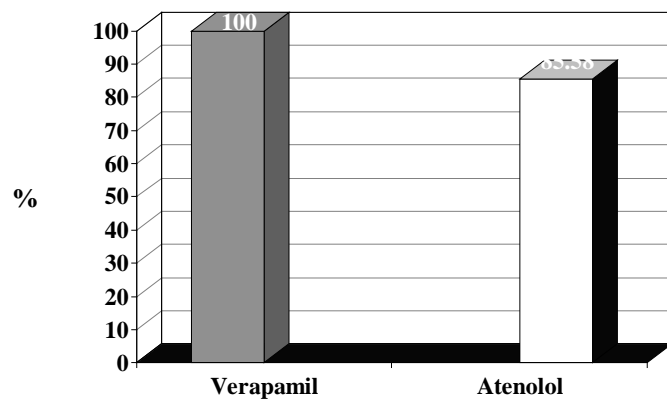


Figura 46. Frecuencia de consumo de Verapamil SR y Atenolol en hipertensos de la raza negra.

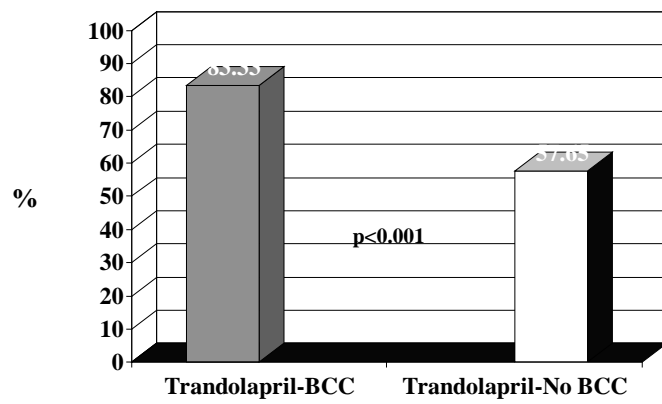


Figura 47. Frecuencia de consumo de trandolapril en hipertensos de la raza negra.

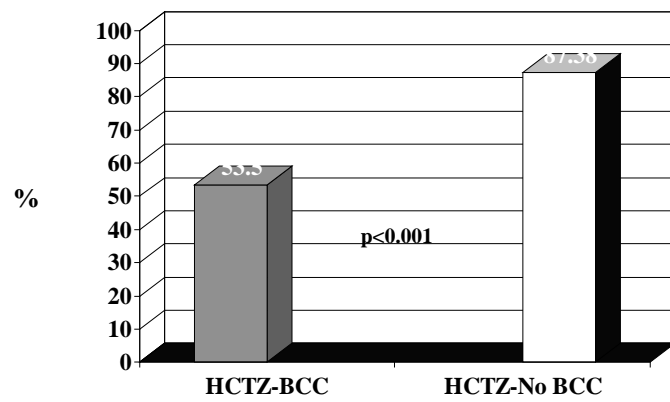


Figura 48. Frecuencia de consumo de hidroclorotiazida en hipertensos de la raza negra.

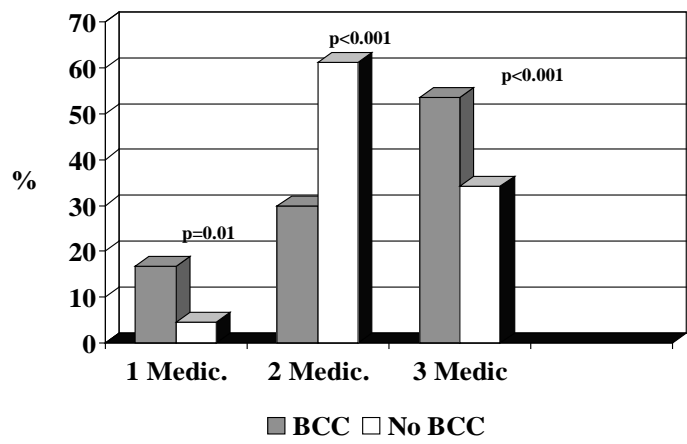


Figura 49. Cantidad de medicamentos utilizados por estrategia en hipertensos de la raza negra.

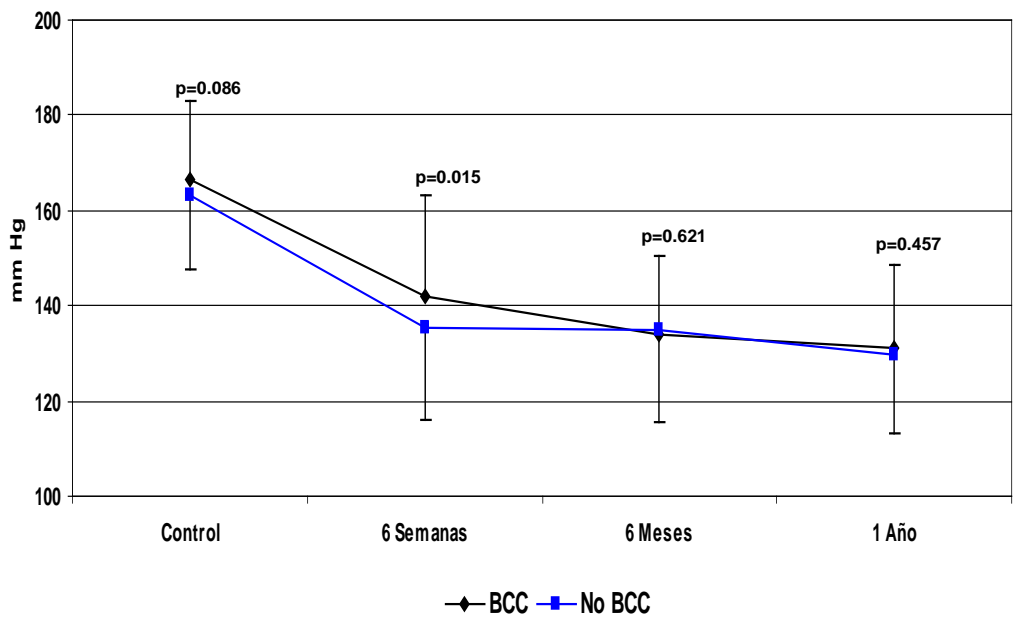


Figura 50. Promedios de la presión sistólica a lo largo del tratamiento en hipertensos sistólicos (las barras de error hacia arriba representan 1 DE para BCC; las barras de error hacia abajo 1 DE para No BCC).

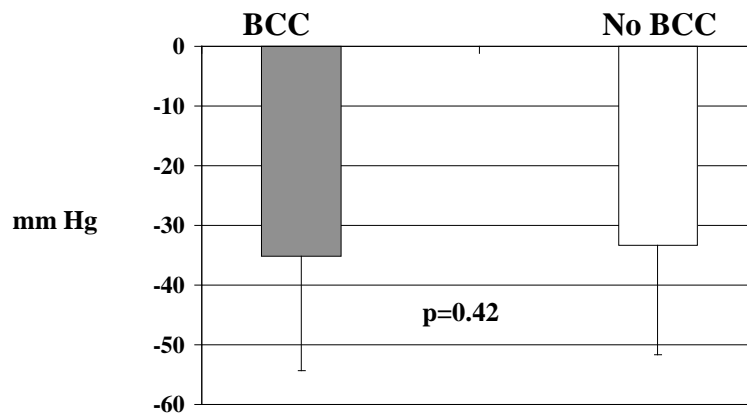


Figura 51. Disminución promedio de la presión sistólica en hipertensos sistólicos al año de tratamiento.

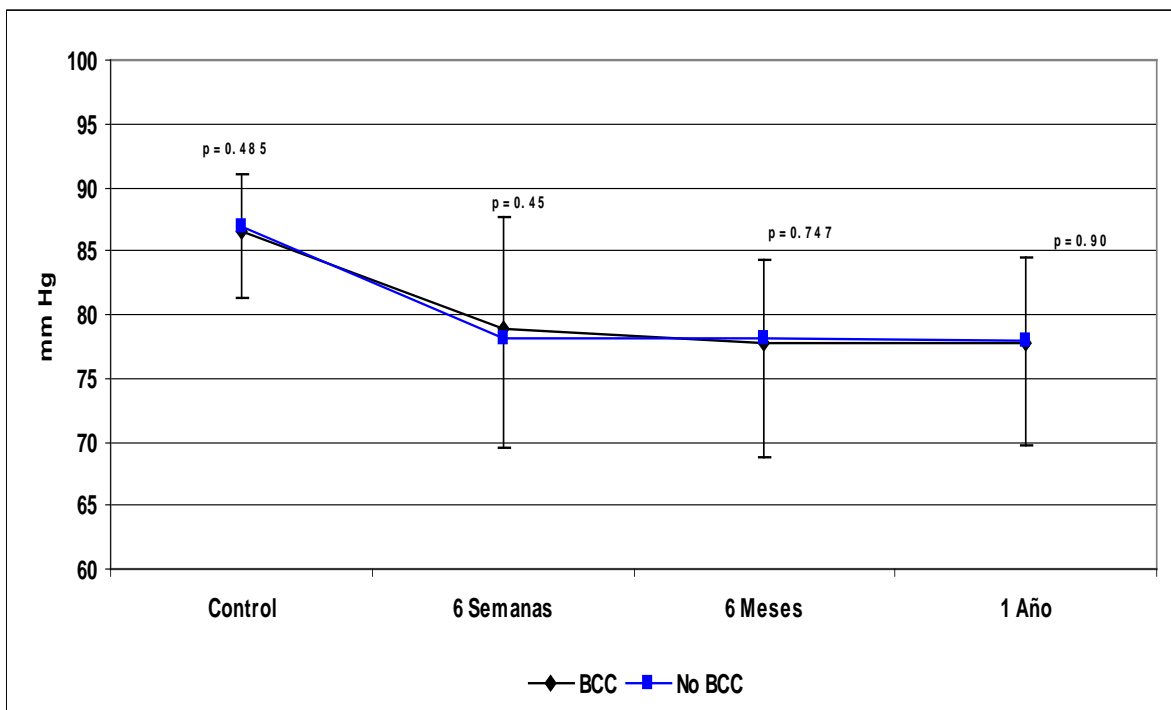


Figura 52. Promedios de la presión diastólica a lo largo del estudio en hipertensos sistólicos (las barras de error hacia arriba representan 1 DE para BCC; las barras de error hacia abajo representan 1 DE para No BCC).

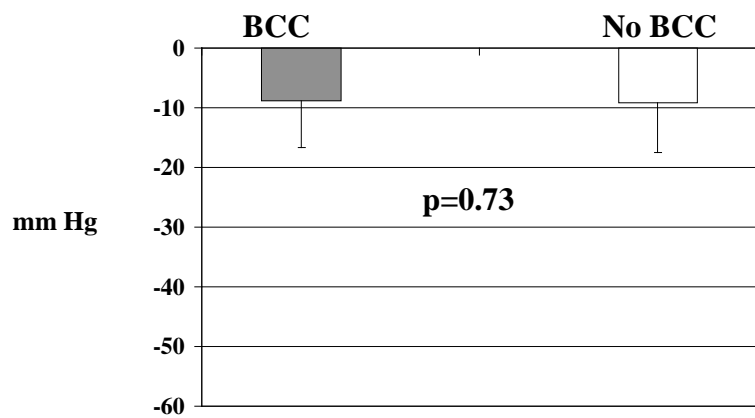


Figura 53. Disminución promedio de la presión diastólica en hipertensos sistólicos al año de tratamiento.

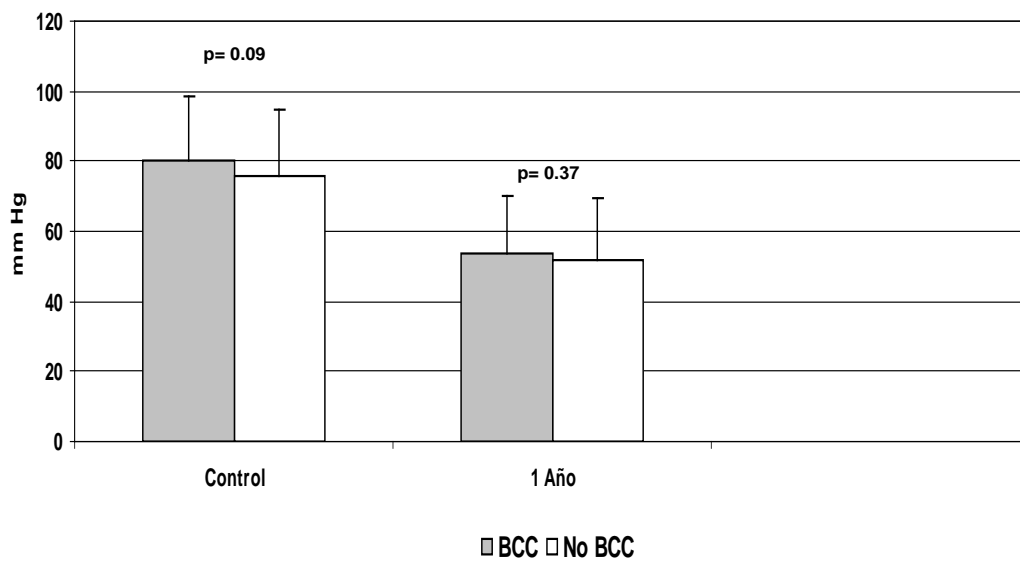


Figura 54. Efectos de las estrategias de tratamiento sobre la presión diferencial en hipertensos sistólicos.

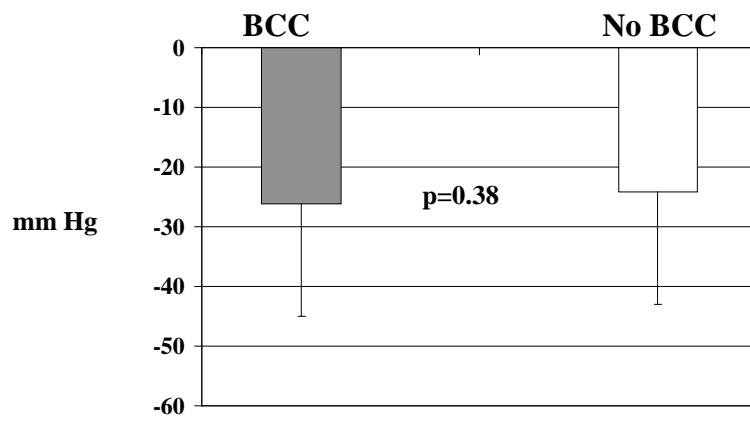


Figura 55. Disminución promedio de la presión diferencial en hipertensos sistólicos al año de tratamiento.

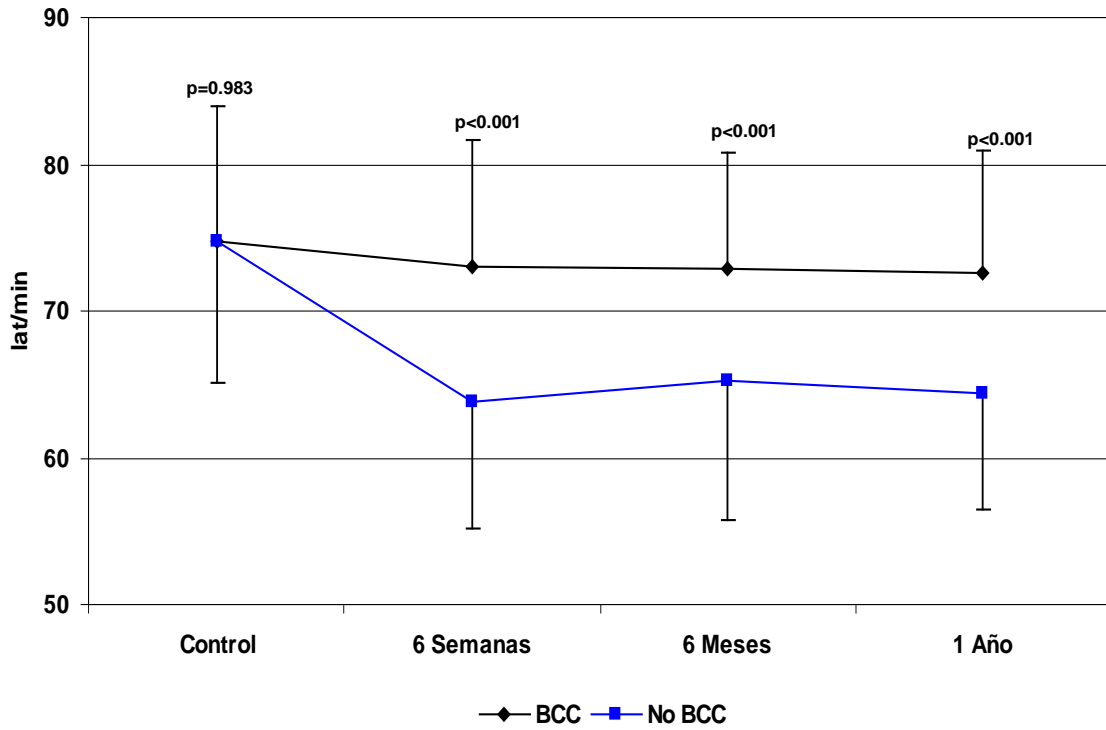


Figura 56. Valores promedio de la frecuencia cardiaca en hipertensos sistólicos durante el tratamiento (las barras de error hacia arriba representan 1 DE para BCC; las barras de error hacia abajo 1 DE para No BCC).

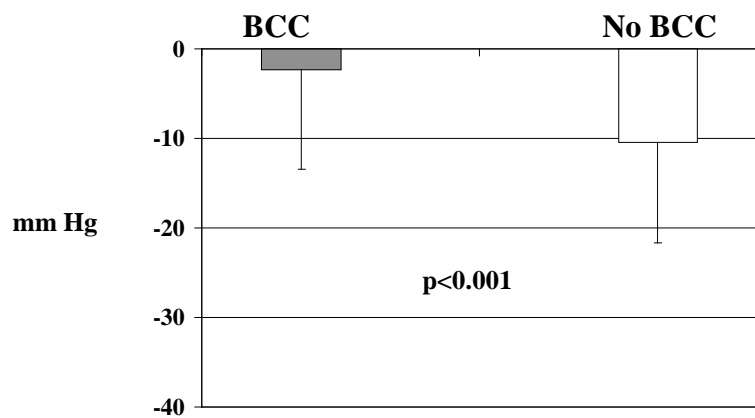


Figura 57. Disminución promedio de la frecuencia cardiaca en hipertensos sistólicos al año de tratamiento.

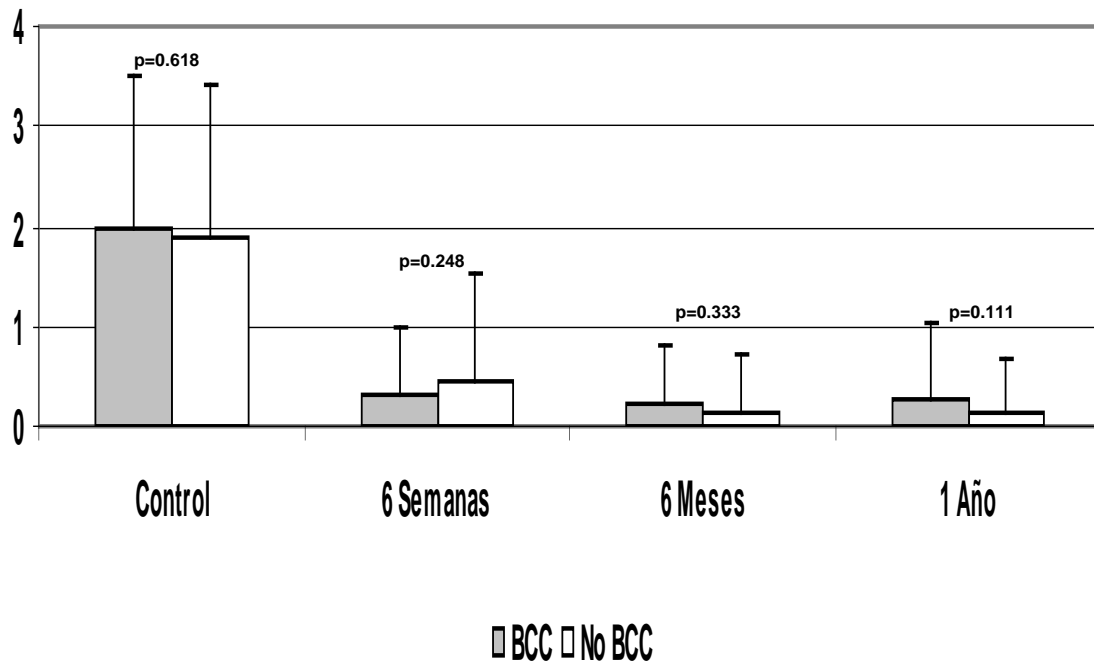


Figura 58. Valores promedio de las crisis de angina de pecho/semana en hipertensos sistólicos (las barras de error representan 1 DE).

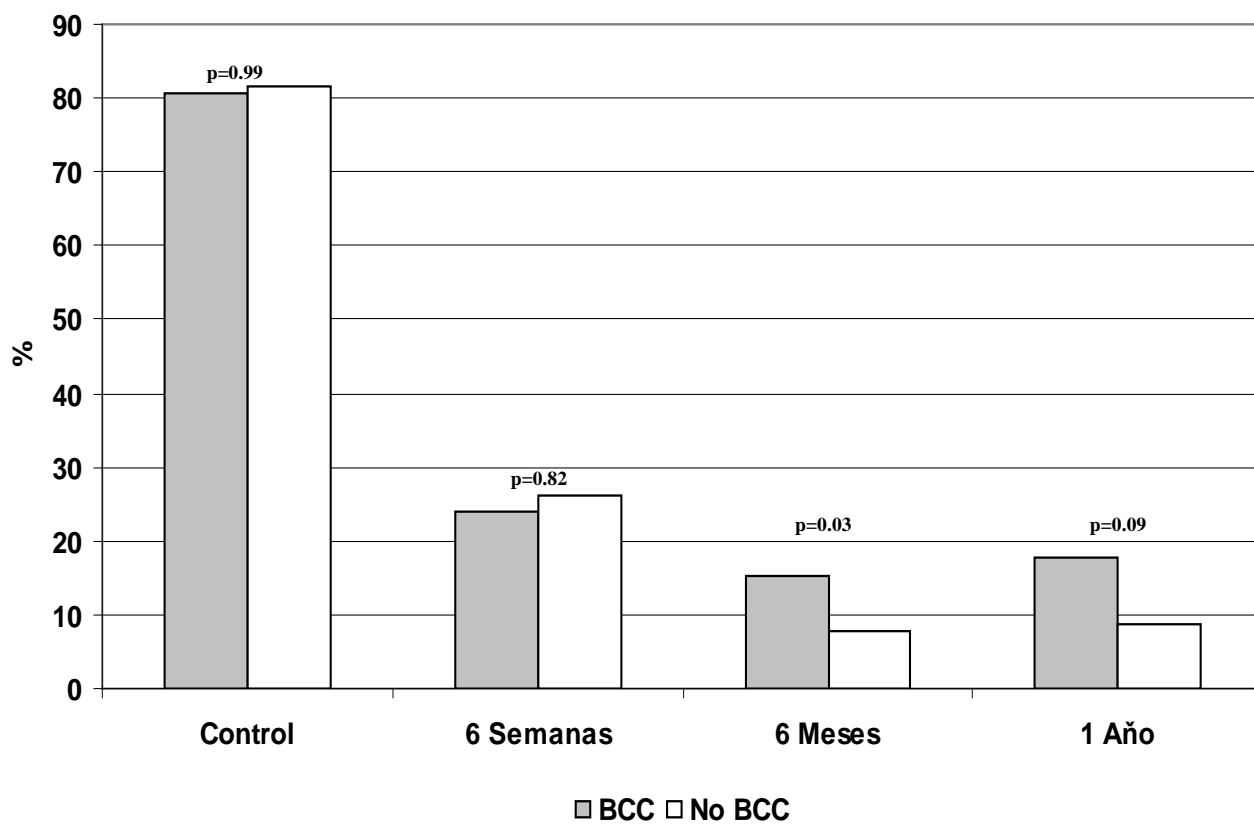


Figura 59. Distribución de porcentajes de hipertensos sistólicos con angina de pecho.

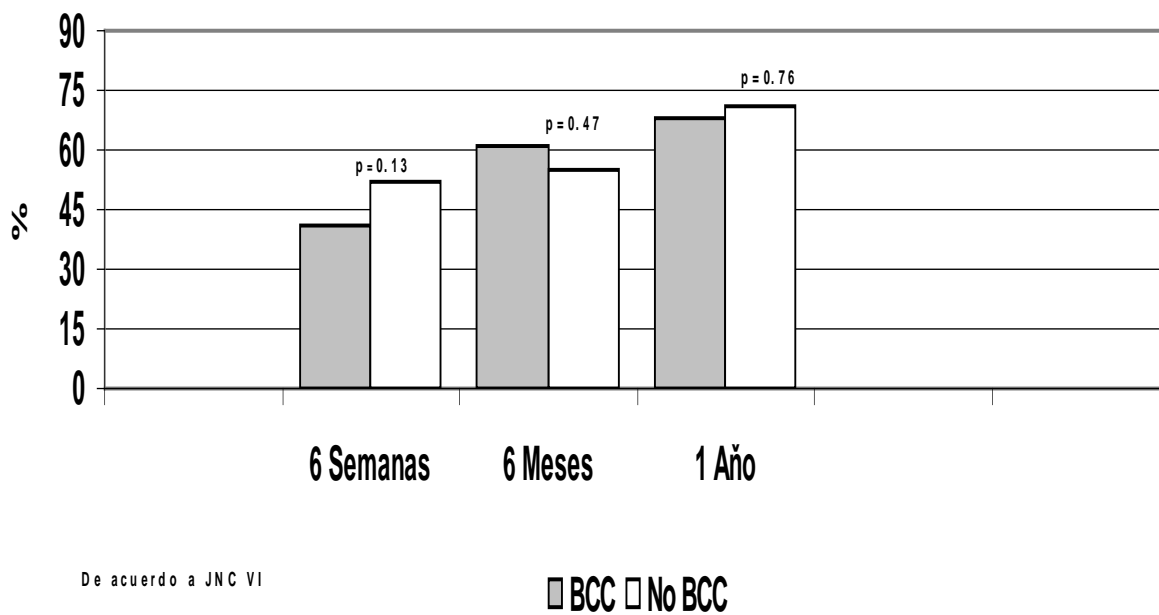


Figura 60. Control de la presión arterial en hipertensos sistólicos tratados con y sin bloqueadores de los canales de calcio.

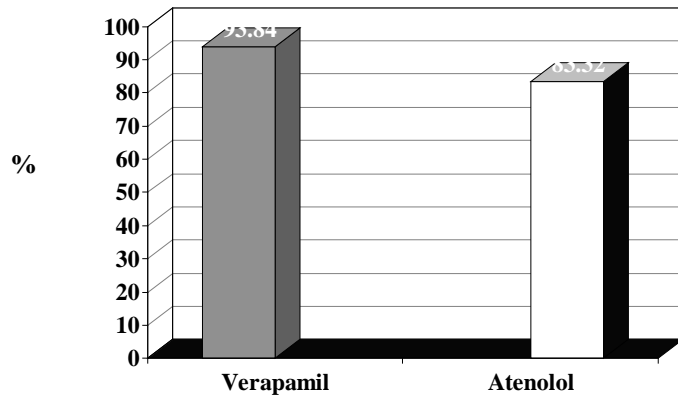


Figura 61. Frecuencia de consumo de Verapamil SR y Atenolol en hipertensos sistólicos.

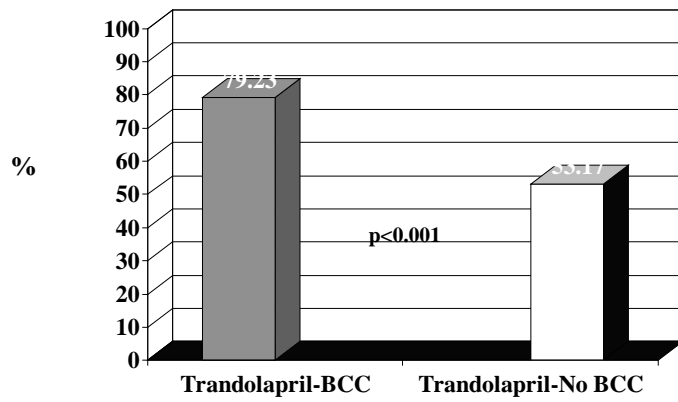


Figura 62. Frecuencia de consumo de trandolapril en hipertensos sistólicos.

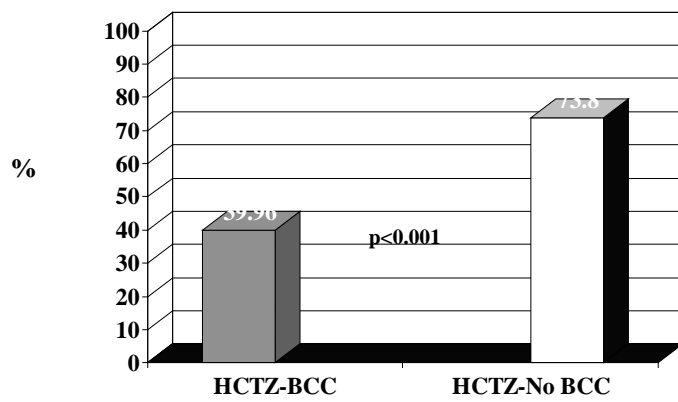


Figura 63. Frecuencia de consumo de hidroclorotiazida en hipertensos sistólicos.

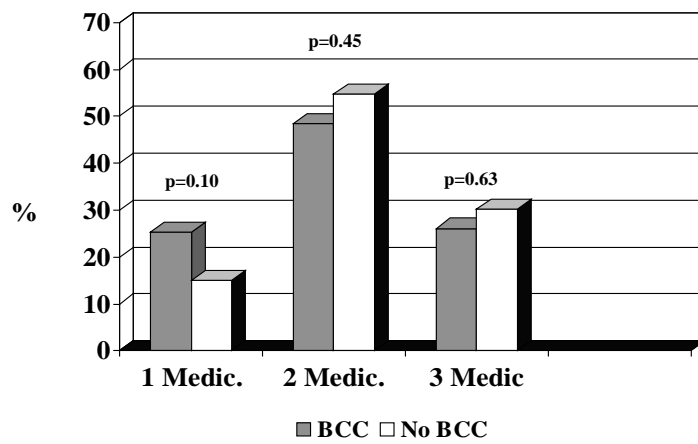


Figura 64. Cantidad de medicamentos utilizados por estrategia en hipertensos sistólicos.

	Todos los pacientes (n= 1261)	Estrategia		Valor de p*
		BCC (n= 610)	No BCC (n= 651)	
Edad Promedio (DE)	61.58 (8.74)	61.52 (8.61)	61.44 (8.87)	0.81
Mayores de 70 (%)	16.81	15.73	17.81	0.36
Mujeres (%)	54.16	50.98	57.14	0.32
Raza				
Blanca	66.69	64.75	68.5	
Negra	17.84	18.68	17.05	
Mestiza	15.46	16.55	14.43	
IMC Promedio kg/m ² (DE)	27.48 (4.62)	27.42 (4.64)	27.53 (4.60)	0.65
IMC 23-25 kg/m ² (%)	23.94	24.75	23.19	
IMC 26-30 kg/m ² (%)	35.36	35.73	35.02	
IMC > 30 kg/m ² (%)	25.69	24.09	27.18	
Presencia CIEC				
Infarto Previo (%)	32.91	34.26	31.64	0.35
Coronariografía Anormal (%)	9.11	10	8.29	0.34
Anormalidad en 2 pruebas diagnósticas de CIEC (%)	28.78	30.32	27.34	0.26
Angina Pectoris (%)	82.23	80.32	84.13	0.1
Cirugía Revascularización (%)	1.42	1.63	1.22	0.70
Angioplastia (%)	2.14	2.62	1.68	0.34
AVE previo (%)	2.93	2.95	2.91	0.89
HVI (%)	39.01	40.81	37.32	0.22
I. Cardíaca (Grado I-II) (%)	9.27	9.50	9.06	0.86
Enf. Vasc. Perif. (%)	4.75	4.91	4.60	0.89
Historia de fumador (pasado) (%)	50.35	52.29	48.54	0.11
Historia de fumador (presente) (%)	20.3	22.29	18.43	0.10
Diabetes (%)	21.49	21.63	21.35	0.95
Dislipidemia (%)	34.41	34.91	33.94	0.76
Cáncer (%)	0.47	0.65	0.30	0.62
Insuficiencia Renal	0.63	0.81	0.46	0.62

*Los valores de la p resultaron de la aplicación del test de Chi Cuadrado para variables cualitativas y del test t de Student para dos muestras independientes. BCC = Bloqueador de los canales de calcio. No BCC = No bloqueador de los canales de calcio. DE= Desviación Estándar; IMC= Índice de Masa Corporal; CIEC= Cardiopatía Isquémica Estable Crónica; AVE= Accidente Vascular Encefálico; HVI= Hipertrofia Ventricular Izquierda.

Tabla 1. Características demográficas y cardiovasculares de los pacientes al inicio del estudio.

Mediciones al inicio del estudio	Todos los pacientes	Estrategia		Valor de p*
		BCC	No BCC	
Promedio PAS (mm Hg) (DE)	163.34 (17.5)	163.75 (17.91)	162.95 (17.11)	0.41
Promedio PAD (mm Hg) (DE)	98.6 (9.84)	98.45 (10.03)	98.75 (9.66)	0.58
Promedio FC (lat/min)(DE)	75.5 (9.71)	75.25 (9.65)	75.73 (9.77)	0.37
PAS < 130 mmHg (%)	0	0	0	
PAS 130-139 mmHg (%)	0.63	0.81	0.46	
PAS 140-149 mmHg (%)	13.63	13.77	13.51	
PAS 150-159 mmHg (%)	23.79	21.63	25.34	
PAS 160-169 mmHg (%)	27.67	27.7	27.64	
PAS > 169 mmHg (%)	34.09	35.9	32.41	
PAD < 80 mmHg (%)	0.87	0.65	1.07	
PAD 80-89 mmHg (%)	6.58	8.52	4.76	
PAD 90-99 mmHg (%)	38.85	38.19	35.94	
PAD > 99 mmHg (%)	53.68	52.62	55.68	
Control PA**	0	0	0	

*Valores de significación estadística resultantes de la comparación entre las estrategias de tratamiento de las diferentes características. Los valores de la p resultaron de la aplicación del test t de Student para dos muestras independientes.

** Control de acuerdo a lo establecido en el VI reporte de la JNC (<130/<85 para pacientes con diabetes e insuficiencia renal y <140/<90 para el resto). PA = presión arterial. PAS = presión arterial sistólica.

PAD = presión arterial diastólica. DE= Desviación Estándar. mm Hg.= milímetros de mercurio. Lat. /min.= latidos por minuto.

Tabla 2. Mediciones de presión arterial y frecuencia cardiaca al inicio del estudio.

Medicamentos	Todos los pacientes (n= 1261)	Estrategia		
		BCC (n= 610)	No BCC (n= 651)	Valor de p
Hipolipemiantes (%)	8.4	9.34	7.52	0.28
Nitratos (%)	60.26	61.13	58.52	0.21
Aspirina/antiagregantes (%)	67.48	70.0	65.13	0.74
Hipoglicemiantes orales (%)	11.1	11.14	11.05	0.96
Diuréticos (%)	55.98	52.95	58.83	0.19
Bloqueadores Canales de Calcio (%)	25.13	28.19	22.27	0.18
IECA (%)	34.57	34.59	34.56	0.96
Antihipertensivos Acción Central	4.83	3.60	5.99	0.64
α Bloqueadores/Otros vasodilatadores	0.79	0.49	1.07	0.73
Otros antihipertensivos	1.74	0.81	2.91	0.56

Tabla 3. Medicamentos que consumían los pacientes en el momento de la aleatorización.

Control de la PA†	Estrategia		Valor p*
	BCC	No BCC	
6 Semanas (%)	46.39	46.85	0.93
6 Meses (%)	71.63	66.97	0.57
1 Año (%)	74.75	71.58	0.76

Bloqueadores de los canales de calcio (BCC). No bloqueadores de los canales de calcio (No BCC).

* Los valores de la p resultaron de la aplicación del test de Chi Cuadrado para variables cualitativas.

† Control de acuerdo a lo establecido en el VI reporte de la JNC (<130/<85 para pacientes con diabetes e insuficiencia renal y <140/<90 para el resto).

Tabla 4. Control de la presión arterial en pacientes aleatorizados a las dos estrategias de tratamiento.

Fármacos del estudio	Estrategia		
	BCC (n= 610)	No BCC (n= 651)	Valor de p*
Verapamil SR	605 (99.1%)	NA	
Atenolol	NA	564 (86.63%)	
Trandolapril	449 (73.6%)	201 (30.87%)	< 0.001
Hidroclorotiazida	238 (39.01%)	499 (76.65%)	< 0.001
Número de medicamentos /estrategia			
1	162 (26.55%)	202 (31.02%)	0.58
2	212 (34.75%)	254 (39.01%)	0.63
3	235 (38.52%)	191 (29.33%)	0.22

NA= No aplicable

* Resultados del test χ^2 para comparar ambas estrategias.

Tabla 5. Uso de medicamentos en las estrategias de tratamiento.

Reacción Adversa	Medicamento	No. Reportes	%
Tos	Trandolapril	7	1.07
Broncoespasmo	Atenolol	2	0.35
Disnea	Atenolol	1	0.17
Bradicardia Sintomática y Bloqueo AV	Atenolol	4	0.7
Constipación	Verapamil	3	0.49

Tabla 6. Reacciones adversas reportadas.

	No Diabéticos (n= 990)	Diabéticos (n= 271)
Edad Promedio (DE)	61.41 (8.79)	62.20 (8.55)
Mayores de 70 (%)	17.17	15.49
Mujeres (%)	51.11	65.31
Raza		
Blanca	67.57	63.46
Negra	18.18	16.60
Mestiza	13.72	19.92
IMC Promedio kg/m ² (DE)	27.25 (4.56)	28.31 (4.73)
IMC 23-25 kg/m ² (%)	24.54	21.77
IMC 26-30 kg/m ² (%)	36.16	32.47
IMC > 30 kg/m ² (%)	23.43	33.94
Presencia CIEC:		
- Infarto Previo (%)	32.92	32.84
- Coronariografía Anormal (%)	8.78	10.33
- Anormalidad en 2 pruebas diagnósticas de CIEC (%)	28.28	30.62
- Angina Pectoris	83.43	83.02
Cirugía Revascularización (%)	1.21	2.21
Angioplastia (%)	2.02	2.58
AVE previo (%)	2.52	4.42
HVI (%)	36.16	49.44
I. Cardíaca (Grado I-II) (%)	8.68	11.42
Enf. Vasc. Perif. (%)	3.83	8.11
Historia de fumador (pasado) (%)	51.51	46.12
Historia de fumador (presente) (%)	22.42	12.54
Dislipidemia (%)	31.11	46.49
Cáncer (%)	0.40	0.73
Insuficiencia Renal	0.40	1.84
Medicamentos		
Hipolipemiantes (%)	6.46	15.49
Nitratos (%)	58.78	65.68
Aspirina/antiagregantes (%)	67.97	65.68.
Hipoglicemiantes orales (%)	-	50.55

DE= Desviación Estándar; IMC= Índice de Masa Corporal; CIEC= Cardiopatía Isquémica Estable Crónica; AVE= Accidente Vascular Encefálico; HVI= Hipertrofia Ventricular Izquierda.

Tabla 7. Características demográficas y cardiovasculares de los hipertensos diabéticos y no diabéticos al inicio del estudio.

Control de la PA†	Estrategia BCC		Valor p*
	No diabéticos	Diabéticos	
6 Semanas (%)	52.92	22.72	P < 0.001
6 Meses (%)	80.75	38.63	P < 0.001
1 Año (%)	82.42	47.72	P < 0.001
	Estrategia No BCC		
	No diabéticos	Diabéticos	
6 Semanas (%)	46.87	28.05	P < 0.001
6 Meses (%)	68.94	44.6	P < 0.001
1 Año (%)	73.43	47.48	P < 0.001

* Los valores de la p resultaron de la aplicación del test de Chi Cuadrado para variables cualitativas.

† Control de acuerdo a lo establecido en el VI reporte de la JNC (<130/<85 para pacientes con diabetes y <140/<90 para el resto).

Tabla 8. Control de la presión arterial en diabéticos y no diabéticos.

Fármacos del estudio	Estrategia		
	BCC (n= 132)	No BCC (n= 139)	Valor de p*
Verapamil SR	131 (99.24%)	NA	
Atenolol	NA	117 (84.16%)	
Trandolapril	112 (84.84%)	112 (80.57%)	0.63
Hidroclorotiazida	52 (39.40%)	74 (53.22%)	0.06
Número de medicamentos /estrategia			
1	6 (4.54%)	9 (6.47%)	0.77
2	73 (55.30%)	72 (51.79%)	0.72
3	52 (39.39%)	59 (42.41%)	0.77

NA= No aplicable

* Resultados del test χ^2 para comparar ambas estrategias.

Tabla 9. Uso de medicamentos en pacientes diabéticos con las dos estrategias de tratamiento.

	Todos los pacientes (n= 1261)	Negros (n= 225)
Edad Promedio (DE)	61.58 (8.74)	61.1 (8.30)
Mayores de 70 (%)	16.81	16.44
Mujeres (%)	54.16	67.11
Raza		
Blanca	66.69	0
Negra	17.84	100
Mestiza	15.46	0
IMC Promedio kg/m ² (DE)	27.48 (4.62)	27.88 (4.92)
IMC 23-25 kg/m ² (%)	23.94	19.11
IMC 26-30 kg/m ² (%)	35.36	39.55
IMC > 30 kg/m ² (%)	25.69	27.11
Presencia CIEC:		
- Infarto Previo (%)	32.91	21.77
- Coronariografía Anormal (%)	9.11	6.22
- Anormalidad en 2 pruebas diagnósticas de CIEC (%)	28.78	24.44
- Angina Pectoris	82.23	86.22
Cirugía Revascularización (%)	1.42	0.88
Angioplastia (%)	2.14	1.33
AVE previo (%)	2.93	1.77
HVI (%)	39.01	44.66
I. Cardíaca (Grado I-II) (%)	9.27	5.33
Enf. Vasc. Perif. (%)	4.75	4.44
Historia de fumador (pasado) (%)	50.35	52.0
Historia de fumador (presente) (%)	20.3	28.0
Diabetes (%)	21.49	20.0
Dislipidemia (%)	34.41	26.66
Cáncer (%)	0.47	0.40
Insuficiencia Renal	0.63	1.33
Medicamentos		
Hipolipemiantes (%)	8.4	2.22
Nitratos (%)	60.26	58.22
Aspirina/antiagregantes (%)	67.48	60.44
Hipoglicemiantes orales (%)	11.1	11.55

DE= Desviación Estándar; IMC= Índice de Masa Corporal; CIEC= Cardiopatía Isquémica Estable Crónica; AVE= Accidente Vascular Encefálico; HVI= Hipertrofia Ventricular Izquierda.

Tabla 10. Características demográficas y cardiovasculares de los hipertensos de la raza negra al inicio del estudio.

Control de la PA†			Valor p
	Negros	Blancos	
BCC 6 Semanas (%)	42.1	47.34	0.54
BCC 6 Meses (%)	71.05	73.67	0.79
BCC 1 Año (%)	66.66	77.46	0.12
No BCC 6 Semanas (%)	44.14	47.98	0.68
No BCC 6 Meses (%)	63.06	65.91	0.78
No BCC 1 Año (%)	75.67	70.4	0.49

PA = presión arterial. BCC = bloqueadores de los canales de calcio. No BCC = No bloqueadores de los canales de calcio.

† Control de acuerdo a lo establecido en el VI reporte de la JNC (<130/<85 para pacientes con diabetes y <140/<90 para el resto).

Tabla 11. Control de la presión arterial en negros y blancos.

Fármacos del estudio	Estrategia		
	BCC (n= 114)	No BCC (n= 111)	Valor de p*
Verapamil SR	114 (100%)	NA	
Atenolol	NA	95 (85.58%)	
Trandolapril	95 (83.31%)	64 (57.65%)	< 0.001
Hidroclorotiazida	61 (53.5%)	97 (87.38%)	< 0.001
Número de medicamentos /estrategia			
1	19 (16.66%)	5 (4.5%)	0.01
2	34 (29.82%)	68 (61.26%)	< 0.001
3	61 (53.5%)	38 (34.23%)	< 0.001

NA= No aplicable

* Resultados del test χ^2 para comparar ambas estrategias.

Tabla 12. Uso de medicamentos en pacientes de la raza negra con dos las estrategias de tratamiento.

	Todos los pacientes (n= 1261)	Sistólicos (n = 256)
Edad Promedio (DE)	61.58 (8.74)	65.53 (9.15)
Mayores de 70 (%)	16.81	28.51
Mujeres (%)	54.16	63.28
Raza		
Blanca	66.69	69.14
Negra	17.84	18.35
Mestiza	15.46	12.50
IMC Promedio kg/m ² (DE)	27.48 (4.62)	27.09 (4.86)
IMC 23-25 kg/m ² (%)	23.94	16.79
IMC 26-30 kg/m ² (%)	35.36	33.90
IMC > 30 kg/m ² (%)	25.69	23.04
Presencia CIEC:		
- Infarto Previo (%)	32.91	24.34
- Coronariografía Anormal (%)	9.11	5.85
- Anormalidad en 2 pruebas diagnósticas de CIEC (%)	28.78	18.75
- Angina Pectoris	82.23	81.25
Cirugía Revascularización (%)	1.42	0
Angioplastia (%)	2.14	1.56
AVE previo (%)	2.93	4.29
HVI (%)	39.01	38.67
I. Cardíaca (Grado I-II) (%)	9.27	11.32
Enf. Vasc. Perif. (%)	4.75	5.46
Historia de fumador (pasado) (%)	50.35	46.87
Historia de fumador (presente) (%)	20.3	18.35
Diabetes (%)	21.49	21.35
Dislipidemia (%)	34.41	28.90
Cáncer (%)	0.47	1.56.
Insuficiencia Renal (%)	0.63	0.39
Medicamentos		
Hipolipemiantes (%)	8.4	3.51
Nitratos (%)	60.26	59.76
Aspirina/antiagregantes (%)	67.48	53.90
Hipoglicemiantes orales (%)	11.1	14.06

DE= Desviación Estándar; IMC= Índice de Masa Corporal; CIEC= Cardiopatía Isquémica Estable Crónica; AVE= Accidente Vascular Encefálico; HVI= Hipertrofia Ventricular Izquierda.

Tabla 13. Características demográficas y cardiovasculares de los hipertensos sistólicos al inicio del estudio.

Control de la PA†	Estrategia		Valor p*
	BCC	No BCC	
6 Semanas (%)	40.76	52.38	0.13
6 Meses (%)	60.76	54.76	0.47
1 Año (%)	68.46	71.42	0.76

BCC = Bloqueadores de los canales de calcio. No BCC = No bloqueadores de los canales de calcio.

* Los valores de la p resultaron de la aplicación del test de Chi Cuadrado para variables cualitativas.

† Control de acuerdo a lo establecido en el VI reporte de la JNC (<130/<85 para pacientes con diabetes e insuficiencia renal y <140/<90 para el resto).

Tabla 14. Control de la presión arterial en pacientes con hipertensión sistólica.

Tabla 15. Uso de medicamentos en pacientes con hipertensión sistólica con las dos estrategias de tratamiento.

Fármacos del estudio	Estrategia		
	BCC (n= 130)	No BCC (n= 126)	Valor de p*
Verapamil SR	122 (93.84%)	NA	
Atenolol	NA	105 (83.3%)	
Trandolapril	103 (79.23%)	67 (53.17%)	< 0.001
Hidroclorotiazida	52 (40.0%)	93 (73.8%)	< 0.001
Número de medicamentos /estrategia			
1	33 (25.38%)	19 (15.07%)	0.10
2	63 (48.46%)	69 (54.76%)	0.45
3	34 (26.15%)	38 (30.15%)	0.63

NA= No aplicable

* Resultados del test χ^2 para comparar ambas estrategias.