

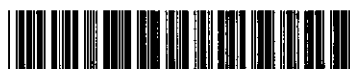
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE

DE MADRID

DEPARTAMENTO

DE

MEDICINA INTERNA



\* 5 3 0 9 8 2 4 2 1 7 \*

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE

TESIS DOCTORAL

*Análisis de las características diferenciales de los  
pacientes hipertensos esenciales con mala respuesta  
a monoterapia antihipertensiva.*

Memoria presentada por:

*Carlos Campo Sien*

para la obtención del grado de Doctor

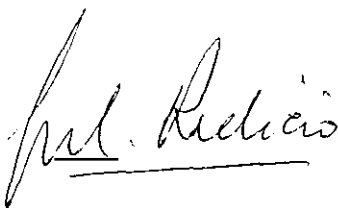
**1996**

D. Jose Luis Rodicio Diaz, Doctor en Medicina y Profesor de Patología Médica de la Facultad de Medicina y D. Luis Miguel Ruilope Urioste, Doctor en Medicina y Profesor Asociado Médico de la Facultad de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid,

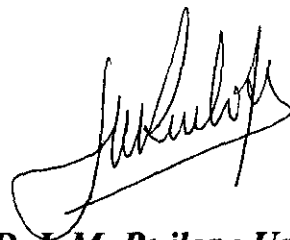
CERTIFICAN:

Que la Tesis Doctoral titulada: “Análisis de las características diferenciales de los pacientes hipertensos esenciales con mala respuesta a monoterapia antihipertensiva” presentada por D. Carlos Campo Sien, para optar al grado de Doctor, ha sido realizada bajo nuestra dirección y reúne los requisitos necesarios para su presentación y defensa.

Y para que así conste, firmamos el presente en Madrid, a seis de Mayo de mil novecientos noventa y seis.



**Fdo: Dr. D. J.L. Rodicio Diaz**



**Fdo: Dr. D. L.M. Ruilope Urioste**

*... A Victoria y Virginia*

# **AGRADECIMIENTOS**

Aún consciente de que cualquier lista de agradecimientos puede resultar incompleta, quisiera expresar mi especial agradecimiento a:

***Dr. Don Luis Miguel Ruilope Urioste***, Jefe de Sección del Servicio de Nefrología del Hospital Universitario 12 de Octubre, verdadera alma de este proyecto, sin cuyo continuo impulso, no hubiera sido culminado.

***Dr. Don Jose Luis Rodicio Diaz***, Jefe del Servicio de Nefrología del Hospital 12 de Octubre y Profesor de Patología Médica de la Universidad Complutense de Madrid por su tutelaje y coodirección de esta Tesis.

***Dr. Don Josep Redón y Más***, Jefe de Servicio de Medicina Interna del Hospital de Valencia, cuya colaboración en el tratamiento estadístico de los datos ha sido fundamental para este estudio.

***Dr Don José María Alcazar de la Ossa***, Jefe de Sección del Servicio de Nefrología del Hospital Universitario 12 de Octubre, por su apoyo incondicional y su continuo ejemplo.

***Departamento de Medicina Interna de la Facultad de Medicina*** de la Universidad Complutense de Madrid, por su atención, su cooperación y por las facilidades recibidas.

*Unidad de Hipertensión del Hospital 12 de Octubre, a las enfermeras M<sup>a</sup> Luisa Fernández y Lucía Guerrero, a la Dra. Olga G<sup>a</sup> Vallejo y a M<sup>a</sup> Teresa Dux-Santoy, por su comprensión, colaboración e inestimable ayuda.*

# **INDICE**

## **INDICE**

<b><u>1. INTRODUCCION</u></b> .....	1
1.1 HISTORIA NATURAL DE LA HIPERTENSION.....	1
1.1.1 AFECTACION ORGANICA.....	7
1.1.1.1 AFECTACION CEREBRAL.....	9
1.1.1.2 AFECTACION CARDIACA.....	13
1.1.1.3 AFECTACION RENAL.....	20
1.1.1.4 AFECTACION VASCULAR.....	28
1.1.2 ALTERACIONES METABOLICAS ASOCIADAS.....	31
1.2 BENEFICIO DEL TRATAMIENTO ANTIHIPERTENSIVO.....	36
1.2.1 SOBRE AFECTACION CEREBRAL.....	36
1.2.2 SOBRE AFECTACION CARDIACA.....	37
1.2.3 SOBRE AFECTACION RENAL.....	39
1.2.4 SOBRE AFECTACION VASCULAR.....	40
1.2.5 LIMITACIONES EN EL BENEFICIO DEL TRATAMIENTO ANTIHIPERTENSIVO.....	42
1.3 INFLUENCIA DEL GRUPO FARMACOLOGICO EN EL BENEFICIO TERAPEUTICO DE LA HTA.....	44
1.3.1 DIURETICOS.....	48
1.3.2 BETABLOQUEANTES.....	51
1.3.3 IECA.....	54
1.3.4 CALCIOANTAGONISTAS.....	59
1.4 ESTRATEGIAS DE TRATAMIENTO FARMACOLOGICO.....	66
1.4.1. TRATAMIENTO SECUENCIAL.....	74
1.4.2. TRATAMIENTO COMBINADO.....	75
1.5 REFRACTARIEDAD AL TRATAMIENTO.....	78
<b><u>2. OBJETIVOS</u></b> .....	81
2.1 PRIMARIOS.....	81
2.2 SECUNDARIO.....	82

<b><u>3. MATERIAL Y METODOS</u></b> .....	83
3.1 MATERIAL.....	85
3.1.1) DISEÑO DEL ESTUDIO.....	90
3.1.2) GRUPO DE ESTUDIO.....	90
3.1.2.1) SELECCIÓN DE PACIENTES.....	90
3.1.2.1.1) CRITERIOS DE INCLUSIÓN.....	90
3.1.2.1.2) CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.....	91
3.1.2.2) CARACTERÍSTICAS DEL GRUPO.....	92
3.2 ELEMENTOS TÉCNICOS.....	97
3.2.1) MANEJO DIAGNÓSTICO.....	100
3.2.2) MANEJO TERAPÉUTICO.....	103
3.2.3) COMPOSICIÓN DE LA BASE DE DATOS DE LA CONSULTA.....	106
3.3 MÉTODOS.....	109
3.3.1) DEFINICIÓN DE LAS VARIABLES DE ESTUDIO.....	110
3.3.2) MANEJO INFORMÁTICO DE LOS DATOS.....	120
3.3.3) MÉTODOS ESTADÍSTICOS.....	122
3.3.3.1) VARIABLES CONTINUAS INDEPENDIENTES....	123
3.3.3.2) VARIABLES CATEGÓRICAS INDEPENDIENTES.....	126
3.3.3.3) ANÁLISIS DE REGRESIÓN LOGÍSTICA MÚLTIPLE.....	127
3.3.3.4) COMPARACIÓN MÚLTIPLE DE MEDIAS.....	130
3.3.3.5) NIVEL DE SIGNIFICACIÓN ESTADÍSTICA.....	131
3.3.4) PRESENTACION DE LOS DATOS.....	132
<b><u>4. RESULTADOS</u></b> .....	135
4.1 POBLACION COMPLETA.....	137
4.2 ANALISIS POR SEXO.....	157
4.2.1 SUBPOBLACION DE MUJERES.....	158
4.2.2 SUBPOBLACION DE VARONES.....	168

4.3 ESTRATIFICACION POR EDAD.....	179
4.3.1 SUBPOBLACION DE JOVENES.....	180
4.3.2 SUBPOBLACION DE VIEJOS.....	187
4.4 ANALISIS POR GRUPOS FARMACOLOGICOS.....	194
4.4.1 SUBGRUPO DE DIURETICOS.....	199
4.4.2 SUBGRUPO DE $\beta$ -BLOQUEANTES.....	204
4.4.3 SUBGRUPO DE IECA.....	209
4.4.4 SUBGRUPO DE CALCIOANTAGONISTAS.....	214
4.4.5 SUBGRUPO DE $\alpha$ -BLOQUEANTES.....	219
<b><u>5.- DISCUSION</u></b> .....	220
5.1. RESULTADOS GLOBALES.....	223
5.2. ANALISIS POR SEXO.....	231
5.2.1 VARONES.....	231
5.2.2 MUJERES.....	232
5.2.3 RESUMEN DEL SUBANALISIS POR SEXO.....	233
5.3. ESTRATIFICACION POR EDAD.....	236
5.3.1 VIEJOS.....	236
5.3.2 JOVENES.....	237
5.3.3 RESUMEN DEL SUBANALISIS POR EDAD.....	239
5.4 ANALISIS POR GRUPOS DE FARMACOS	
ANTIHIPERTENSIVOS.....	240
5.4.1 DIURETICOS.....	241
5.4.2 BETABLOQUEANTES.....	243
5.4.3 IECA.....	244
5.4.4 CALCIOANTAGONISTAS.....	245
5.4.5 RESUMEN DEL SUBANALISIS POR FARMACOS.....	246
5.5 HIPOTESIS FISIOPATOLOGICA.....	248
5.6 RESUMEN FINAL.....	252

**6. CONCLUSIONES**.....255

**7. BIBLIOGRAFIA**.....257

# **INTRODUCCION**

## **1. INTRODUCCION.**

### **1.1 HISTORIA NATURAL DE LA HIPERTENSION**

#### **1.1.1 AFECTACION ORGANICA**

##### **1.1.1.1 AFECTACION CEREBRAL**

##### **1.1.1.2 AFECTACION CARDIACA**

##### **1.1.1.3 AFECTACION RENAL**

##### **1.1.1.4 AFECTACION VASCULAR**

#### **1.1.2 ALTERACIONES METABOLICAS ASOCIADAS**

### **1.2 BENEFICIO DEL TRATAMIENTO ANTIHIPERTENSIVO.**

#### **1.2.1 SOBRE AFECTACION CEREBRAL**

#### **1.2.2 SOBRE AFECTACION CARDIACA**

#### **1.2.3 SOBRE AFECTACION RENAL**

#### **1.2.4 SOBRE AFECTACION VASCULAR**

#### **1.2.5 LIMITACIONES EN EL BENEFICIO DEL TRATAMIENTO**

### **ANTIHIPERTENSIVO**

### **1.3 INFLUENCIA DEL GRUPO FARMACOLOGICO EN EL BENEFICIO TERAPEUTICO DE LA HTA.**

#### **1.3.1 DIURETICOS**

#### **1.3.2 BETABLOQUEANTES**

#### **1.3.3 IECA**

#### **1.3.4 CALCIOANTAGONISTAS**

## 1.4 ESTRATEGIAS DE TRATAMIENTO FARMACOLOGICO.

### 1.4.1. TRATAMIENTO SECUENCIAL

### 1.4.2. TRATAMIENTO COMBINADO.

## 1.5 REFRACTARIEDAD AL TRATAMIENTO

## **1. INTRODUCCIÓN**

### ***1.1 HISTORIA NATURAL DE LA HIPERTENSION ESENCIAL.***

La hipertensión arterial esencial es un proceso de difícil definición partiendo de dos hechos: a) es un diagnóstico de exclusión, después de descartar las causas conocidas que se asocian con elevaciones de tensión arterial y b) las cifras utilizadas para el diagnóstico, en general 140 mmHg de presión arterial sistólica y/o 90 mmHg de presión arterial diastólica, son arbitrarias, puesto que las cifras de tensión arterial siguen una distribución normal en la población y no hay un límite claro entre hipertensos y normotensos. Sin embargo, en la actualidad existe un consenso, que permite establecer el diagnóstico de hipertensión arterial esencial en un sujeto que presente los dos supuestos anteriores.

A través de la interacción entre la herencia y los factores ambientales, las cifras tensionales de un sujeto destinado a ser hipertenso se elevan progresivamente, pasando por una serie de fases que Kaplan (Kaplan 1990) ha dividido en:

- 1) prehipertensión,
- 2) hipertensión arterial temprana y

### 3) hipertensión arterial establecida.

La asociación entre la elevación de la tensión arterial y la enfermedad vascular, es conocida desde antiguo, sin embargo, la mejor descripción de la historia natural de la hipertensión arterial esencial (HTA) es la realizada por Perera (Perera y cols., 1955), en un estudio que obviamente no será nunca repetido, siguió a un grupo de 500 pacientes hipertensos, sin que estos recibieran ningún tipo de tratamiento (no existía entonces ninguno eficaz), registrando todas las complicaciones cardiovasculares que presentaron, y observando como un elevado porcentaje de pacientes sufría algún tipo de complicación cardíaca, cerebral y/o renal, que suponían una disminución considerable en su esperanza de vida. Dada la importancia de este estudio, sus resultados principales sobre las complicaciones registradas están reflejadas en la tabla 1.1

Posteriormente, surgieron algunos fármacos capaces de reducir la presión arterial, y en la actualidad se dispone de un amplio arsenal de fármacos antihipertensivos, que han modificado espectacularmente la historia natural de la enfermedad. Así, hoy se considera la HTA maligna como una entidad rara (Kincaid-Smith y cols., 1991) y la morbi-mortalidad por complicaciones cardíacas y cerebrales ha disminuido de forma considerable (Collins y cols., 1990), incluso el porcentaje de pacientes que llega a desarrollar insuficiencia renal es inferior al 1-2% del total (Shulman y cols., 1989). A

pesar de estos logros, existen evidencias de que el pronóstico de los pacientes hipertensos no se ha normalizado, y su esperanza de vida es menor que el de los sujetos normotensos (Lindholm y cols., 1986, Isles y cols., 1986). Esto se debe, a que a pesar del tratamiento persiste un aumento en la incidencia de complicaciones cardiacas y algo menor en las cerebrales (MacMahon y cols., 1991), que no se ha controlado con el tratamiento en la medida de lo esperable. Incluso, la protección de la función renal es insuficiente (Rodicio y cols., 1988).

Tabla 1.1 Historia natural de la HTA esencial. Afectación orgánica en un grupo de 500 pacientes no tratados (Perera y cols., 1955). ICC=insuficiencia cardíaca congestiva.

ACVA= accidente cerebrovascular agudo.

<b>Complicación</b>	<b>Porcentaje de afectos</b>	<b>Supervivencia media</b>
<b>CARDIACA</b>		
Hipertrofia radiológica	74	8
Hipertrofia electrocard.	59	6
ICC	50	4
Angina de pecho	16	5
<b>CEREBRAL</b>		
Encefalopatía	2	1
ACVA	12	4
<b>RENAL</b>		
Proteinuria	42	5
Insuficiencia renal	18	1
<b>HTA MALIGNA</b>		
	7	1

### ***1.1.1 AFECTACION ORGANICA***

Como hemos analizado, la hipertensión arterial, induce una serie de complicaciones, sobre determinados órganos, que se denominan órganos diana de la HTA.

Es bien conocido que la capacidad lesiva sobre órganos diana de un determinado nivel de HTA es muy variable, existiendo sujetos que muestran repercusión visceral importante con cifras leves-moderadas de presión, mientras que otros toleran HTA severa con mínimo daño (Perez Olea, 1986). Por ello se ha considerado importante clasificar la HTA por el grado de repercusión sobre corazón, fondo de ojo y riñón, que determinan la clasificación más extendida, la de la OMS (Tabla 1.2).

En la actualidad, se otorga menor valor a la inclusión del paciente en algún grado de esta clasificación, que a una descripción precisa de las diversas lesiones viscerales.

En sus fases iniciales la HTA es completamente asintomática, y este es el motivo principal por el que un 50% de los pacientes desconocen su situación, hasta que empiezan a aparecer complicaciones vasculares. A su vez, estas pueden mantener la HTA en la fase crónica y secundariamente a las mismas se desarrollan las complicaciones específicas, que no representan más que aquellos órganos más intensamente afectados por el proceso hipertensivo.

A continuación analizaremos las características de la repercusión hipertensiva en sus dianas fundamentales: cerebro, corazón y riñón.

**TABLA 1.2**

Clasificación de la HTA por el grado de repercusión visceral:

**FASE I:**

No se observan signos objetivos de alteraciones orgánicas.

**FASE II:**

Aparece, por lo menos, uno de los siguientes signos de afectación orgánica:

- 1) Hipertrofia del ventrículo izquierdo.
- 2) Estrechez focal y generalizada de las arterias retinianas.
- 3) Proteinuria y/o ligero aumento de la concentración de creatinina plasmática.

**FASE III:**

Aparecen síntomas y signos de lesión en distintos órganos a causa de la HTA:

- 1) Corazón: insuficiencia ventricular izquierda.
- 2) Encéfalo: Hemorragia cerebral o del tallo encefálico; encefalopatía hipertensiva.
- 3) Fondo de ojo: Hemorragias y exudados retinianos con o sin edema de papila.

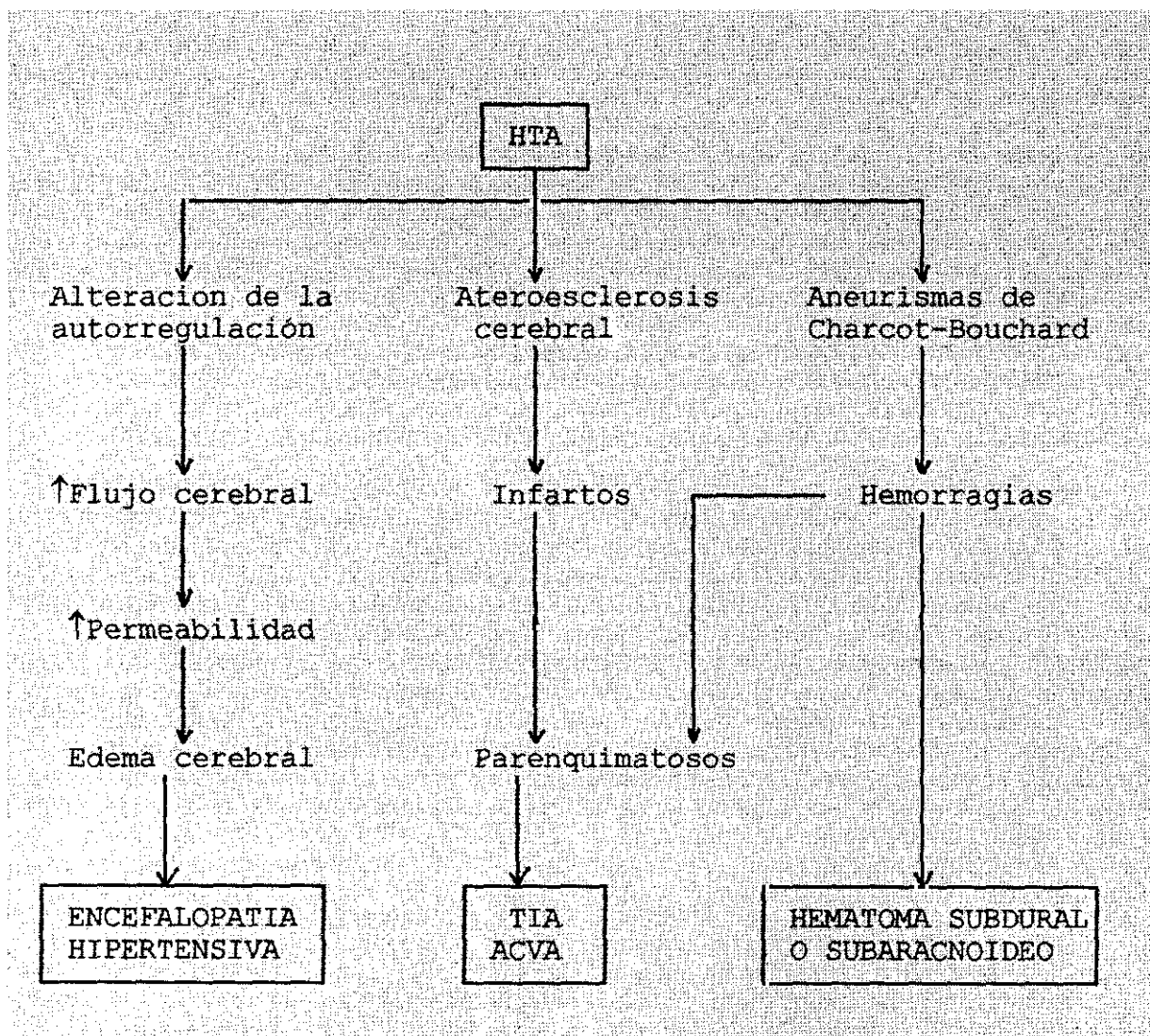
### ***1.1.1.1 AFECTACION CEREBRAL***

En la población de pacientes hipertensos existe una incidencia de accidentes cerebrovasculares (ACVA) muy superior a la de la población normal (Wolf 1983). Tanto es así, que un de los principales factores de riesgo para presentar un ACVA es la HTA, que aparece en casi el 50% de los sujetos que han tenido una ACVA (Brott 1986). La prevalencia de la enfermedad vascular cerebral es proporcional al grado de elevación de las cifras tensionales.

El hecho de que sea un órgano tan afectado por la HTA viene justificado porque el cerebro precisa un aporte continuado e importante de sangre. Para adaptarse a estas necesidades existen vías anastomóticas de suplencia y funciona el llamado mecanismo de autorregulación: a través del mismo la pared vascular responde con una vasoconstricción frente a todo aumento de la presión arterial sistémica, e inversamente, con una vasodilatación frente a un descenso de aquella. Mantiene su eficacia para tensiones medias entre 100-160 en el individuo normotenso y superiores en el hipertenso (Pardell, 1987).

Las complicaciones neurológicas de la hipertensión pueden verse resumidas en la figura 1.1.

Figura 1.1  
Complicaciones neurológicas en la HTA.



Las lesiones anatómicas que la HTA crónica provoca a nivel de los vasos cerebrales no difieren grandemente de las de otros territorios pero presentan ciertas peculiaridades (Graham y cols., 1989):

- a) Formación de aneurismas saculares de 1 cm de diámetro de promedio, especialmente en el polígono de Willis.
- b) Formación de microaneurismas de 0.5 a 1.5 cm de diámetro descritos por Charcot y Bouchard en 1868.

La patología vascular asociada a la HTA se puede clasificar como sigue:

a) TIA: se define como un episodio de disfunción cerebral de origen vascular de comienzo brusco, carácter focal y duración variable, con recuperación total de la función neurológica en el curso de las siguientes 24 horas.

Un gran porcentaje de los mismos son debidos a oclusiones arteriales temporales por émbolos de origen cervical o cardíaco. Los que ocurren en territorio carotideo comportan un riesgo mayor de complicarse con un ictus completo (el 30% al término de los 5 años).

b) Infarto cerebral: Es debido a una oclusión arterial que reduce el flujo por debajo del nivel crítico y no se compensa por los circuitos de suplencia anastomóticos. Puede ser secundario a placa de ateroma o a un émbolo. Cuando la arteria afectada es de pequeños calibre y el infarto no supera los 15 mm de diámetro se habla de

infarto lacunar, el cual a menudo es asintomático. En su patogenia intervienen las lesiones de hialinosis antes mencionadas que afectan a vasos profundos perforantes. Son las lesiones más comunes.

c) Hemorragia cerebral: Secundaria a rotura de aneurismas miliares de Charcot-Bouchard y las lesiones de lipohialinosis. En el 80% de los casos se desarrollan en los hemisferios cerebrales (tálamo y ganglios basales) y en el 20 % en el cerebelo y otras estructuras encefálicas. Si son mortales, en el 85% de los casos el fallecimiento ocurre en el primer mes.

La hemorragia subaracnoidea se debe en la mayoría de las ocasiones a la ruptura de un aneurisma sacular. La mortalidad es del 45% en las primeras semanas, pero si el aneurisma se rompe directamente en el ventrículo aquella se eleva al 90%.

d) Encefalopatía hipertensiva: Es un síndrome agudo, reversible, producido por un aumento brusco de la presión arterial, por encima de 180/120 mmHg en sujetos normales y mayor en los hipertensos. Al fracasar la autorregulación y desaparecer la vasoconstricción arterial, se produce vasodilatación arterial con exudación de plasma a través de las paredes de los vasos, formándose por tanto edema, lo que aumenta la presión intracerebral y dificulta posteriormente el flujo de sangre con zonas de hipoperfusión. Todo ello hace que se instaure el cuadro clínico de encefalopatía hipertensiva. Si no se controla la evolución puede ser fatal en 24-48 horas. Los

signos de focalidad neurológica son excepcionales y cuando se presentan, es imprescindible establecer el diagnóstico diferencial con otras lesiones paremquimatosas cerebrales (hemorragia, embolias, etc.). Su incidencia es mayor en la hipertensión maligna y con la aparición de signos clásicos de retinopatía grado III o IV aunque puede aparecer en ausencia de estos. Este es el caso de la hipertensión arterial de instauración rápida y tiene como único signo la presencia de espasmo arterial sin edema de papila en el examen de fondo de ojo.

5) Insuficiencia vascular cerebral crónica: Síndrome o estado lacunar: existe afectación de múltiples zonas con parálisis motora bilateral y signos degenerativos pseudobulbares con rigidez, acinesia, disartria y labilidad emocional.

### ***1.1.1.2 AFECTACION CARDIACA***

El corazón se ha considerado clásicamente como uno de los órganos más afectados por la HTA mantenida. Así, Mc Kee y col. en el estudio Framingham señalan que la

insuficiencia cardíaca es seis veces más frecuente en la población hipertensa que en la normal (Mc Kee y cols., 1971).

La acción de la HTA sobre el corazón se ejerce a través de dos mecanismos principales: uno directo, al representar una sobrecarga crónica de trabajo para el corazón, y otro indirecto por afectación del árbol vascular cardíaco, dando lugar a dos tipos de distintos de enfermedad cardíaca, aunque muy relacionadas:

- a) La miocardiopatía hipertensiva.
- b) La cardiopatía isquémica por arterioesclerosis coronaria.

a) Miocardiopatía hipertensiva:

Clásicamente se ha considerado la hipertrofia ventricular izquierda (HVI) del sujeto con HTA, como un mecanismo de adaptación a la sobrecarga crónica de presión. El incremento de masa cardíaca se debe a la hipertrofia de los miocitos y a la hiperplasia de los fibrocitos. Los miocitos contienen miofibrillas contráctiles cuya síntesis es estimulada por la hipoxia y la sobrecarga hemodinámica.

Sin embargo, en la actualidad existen numerosas evidencias de que la HVI puede desarrollarse en la HTA con independencia de factores hemodinámicos, habiéndose implicado factores neurohormonales ( sistema renina-angiotensina tisular y exceso de estímulo simpático-adrenérgico) en el desarrollo de HVI. Así, se ha detectado HVI

en fases muy precoces de HTA, y se ha observado que la HVI puede regresar con algunos antihipertensivos con independencia de la reducción de las cifras tensionales. Incluso, un estudio reciente ha demostrado que la presencia de HVI en sujetos normotensos esta directamente relacionado con el desarrollo subsecuente de HTA (Simone y cols., 1991).

La contractilidad del ventrículo izquierdo en la HTA que es normal o aumentada al principio, comienza a deteriorarse a partir de una masa ventricular crítica y puede normalizarse o no al regresar la hipertrofia. La función diastólica también se afecta precozmente en la HTA, como consecuencia de la hipertrofia y mayor cantidad de tejido conjuntivo intersticial, que disminuyen la distensibilidad y velocidad de llenado del ventrículo izquierdo. Cambios similares han sido encontrados en el ventrículo derecho, lo que puede estar en dependencia del septo interventricular o a la acción de factores neurohormonales, también sobre el ventrículo derecho.

El electrocardiograma (ECG) o la radiografía de tórax detectan HVI en un 10-20% de los sujetos con HTA, mientras que con la ecocardiografía (ECO-2D) aparece en más de la mitad de los hipertensos, incluso hasta el 80% para algunos autores (Devereux y cols., 1989). Este método permite detectarla incluso en adolescentes con HTA leve. Su presencia se relaciona más estrechamente con el registro continuo de presión arterial que con las lecturas ocasionales en consultas. La ECO-2D ha

permitido también comprobar que la HVI asociada a la HTA no es exclusivamente concéntrica, si no que un apreciable porcentaje son HVI asimétricas.

La presencia de HVI se asocia con una morbi-mortalidad aumentada a expensas fundamentalmente de una mayor incidencia de episodios de insuficiencia cardíaca congestiva, con un número elevado de arritmias ventriculares con riesgo de muerte súbita, y predisposición a la cardiopatía isquémica.

Aunque esta relación está suficientemente probada con la HVI diagnosticada por ECG, el pronóstico de la HVI detectada en ECO-2D, sólo ha sido esclarecida recientemente (Levy y cols., 1990), encontrando implicaciones pronósticas negativas comparables a la HVI electrocardiográfica.

La fisiopatología de la miocardiopatía hipertensiva puede verse en la figura 1.2

#### b) Cardiopatía isquémica.

Como ya se discutió anteriormente la HTA es un factor de riesgo arterioesclerótico probado, y uno de los lugares sobre el que ejerce un mayor efecto es el árbol coronario.

Sin embargo, tanto clínica como experimentalmente se ha observado la existencia de cardiopatía isquémica en hipertensos en ausencia de lesiones ateroscleróticas coronarias. En la HTA existe una situación de menor reserva coronaria que

predispone a episodios de isquemia, y que corresponde a un problema multifactorial (Vogt y cols., 1990). Los siguientes factores se han implicado en la disminución de la reserva coronaria en la HTA (Figura 1.3):

- Alteraciones estructurales en pequeños vasos (microangiopatía hipertensiva).
- Alteración funcional de los vasos de resistencia con disminución de la capacidad vasodilatadora coronaria.
- Desproporción flujo sanguíneo-demanda miocárdica, por el aumento de masa y sobrecarga de trabajo.
- Aumento de presión en la pared ventricular (Dellsperger y cols., 1988).
- Aumento de la viscosidad sanguínea.
- Disminución de la presión de perfusión en situaciones de tratamiento antihipertensivo.

Todos estos factores pueden explicar que el infarto agudo de miocardio (IAM) sea más frecuente en la población hipertensa (incidencia mayor del doble), aunque la proporción de IAM asintomáticos también es mayor. Por este motivo se sugiere que se deben hacer ECG periódicos a los pacientes con HTA.

Figura 1.2  
Fisiopatología de la miocardiopatía hipertensiva.

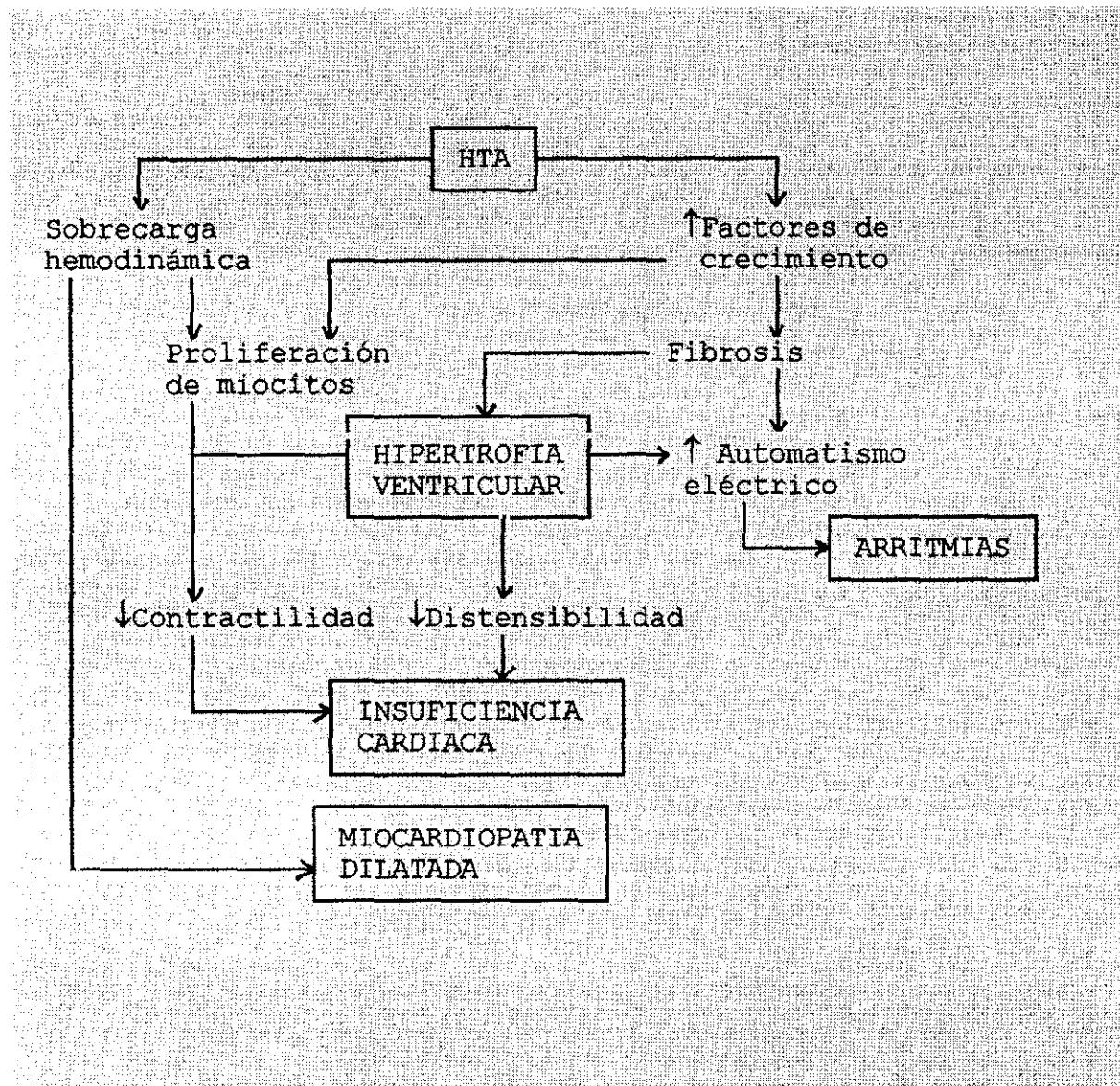
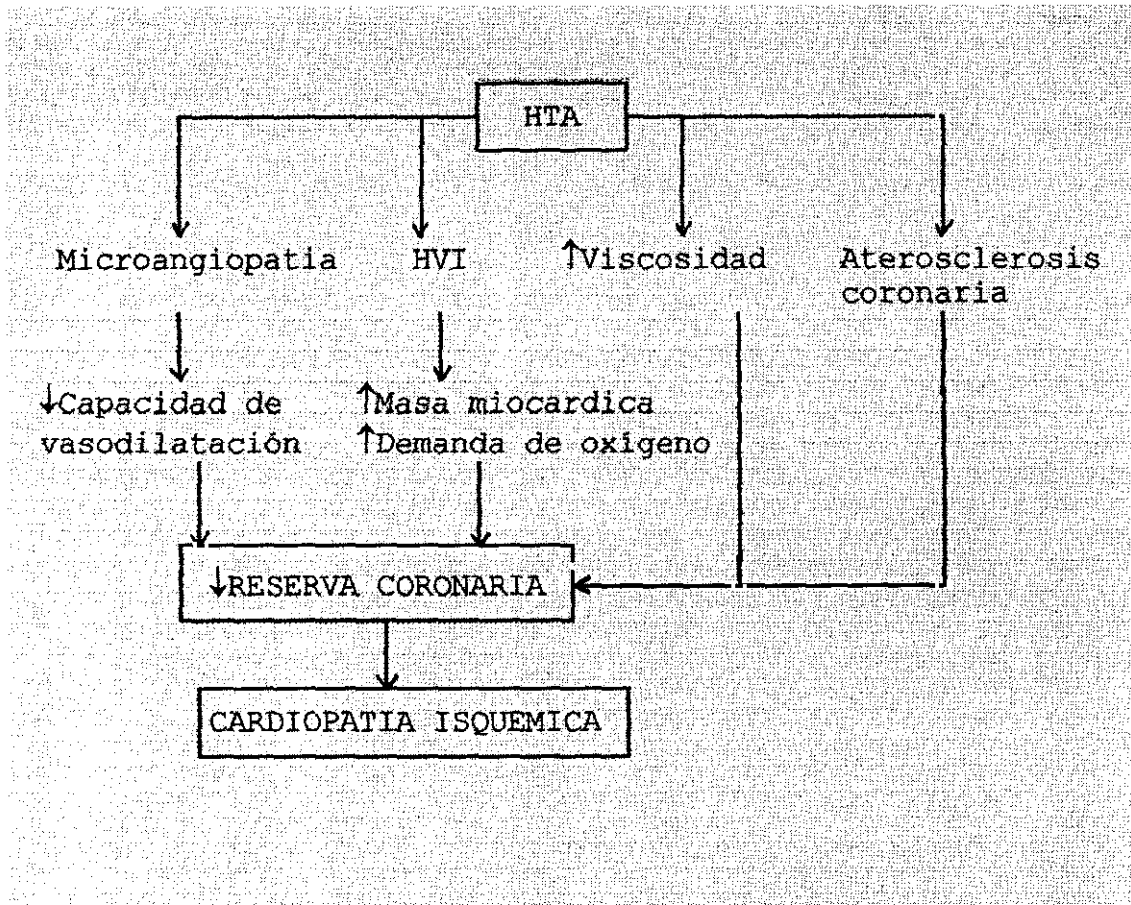


Figura 1.3  
Fisiopatología de la cardiopatía isquémica en la HTA.



### ***1.1.1.3 AFECTACION RENAL***

#### **5) REPERCUSION RENAL DE LA HTA.**

La relación dual entre riñón e hipertensión arterial es conocida desde antiguo: así, por una parte, el primero participa activamente en la etiopatogenia de la HTA esencial y secundaria y, por otra, sufre las consecuencias del proceso hipertensivo. En cuanto a esto último se sabe que de los hipertensos arteriales no tratados, un 42% desarrollan proteinuria que llega a ser terminal en un 12% de los casos (Perera y cols, 1955). Con la introducción del tratamiento hipotensor, se asistió a una disminución de la morbi-mortalidad atribuible a la HTA y se pensó que los pacientes que desarrollaban insuficiencia renal a pesar de estar tratados, lo hacían en base a un descubrimiento tardío, un tratamiento incorrecto, o una mala adherencia del paciente al mismo. Pero parecían existir casos de HTA diagnosticadas precozmente y bien tratadas que desarrollaban, a pesar de lo anterior, insuficiencia renal. Nuestra experiencia en este sentido confirmaba lo previamente dicho: si seguíamos pacientes con terapéutica convencional durante un período prolongado de tiempo (9 años)

asistíamos a la aparición de proteinuria en un 17% de los mismos, lo que coincidía con un empeoramiento leve pero significativo de la función renal (Ruilope y cols., 1990). En experimentación animal también se ha constatado este hecho, en las ratas espontáneamente hipertensas el tratamiento hipotensor convencional no era suficiente para proteger la función renal.

Según la teoría clásica, el deterioro renal es debido a daño vascular por arterio y arteriolosclerosis (Bell y cols., 1928). Pero frente a esta hipótesis, que defiende la teoría isquémica, se opone la teoría de la hiperfiltración. Esta defiende que el daño es primariamente glomerular, secundario a la transmisión de la hipertensión arterial sistémica por pérdida de la capacidad de autorregulación. Si se traduce el concepto histopatológico clásico de lesión isquémica a términos fisiológicos, se debería esperar disminución del flujo y de la presión hidrostática del capilar glomerular, lo cual contrasta con los resultados obtenidos en las distintas formas de HTA experimental en las que, por el contrario, encontramos un aumento del filtrado glomerular por nefrona y de la presión capilar glomerular (Azar y cols., 1977).

Estudios sobre sujetos en riesgo de desarrollar HTA (como descendientes de hipertensos o sujetos con HVI) han demostrado un aumento del flujo plasmático renal (FPR) y del filtrado glomerular (FG) debido a vasodilatación renal. En fases iniciales de la HTA ocurre una disminución del FPR por aumento del tono vascular y

---

mayor constricción en arteria renal, pero el FG se mantiene normal a expensas de un aumento en la fracción de filtrado favorecido por la elevación de presión dentro del ovillo capilar del glomérulo que ocurre por vasoconstricción de la arteriola aferente. Esta situación de hipertensión en el glomérulo junto con la hiperfiltración originan hipertrofia de las estructuras vasculares y finalmente esclerosis del glomérulo. La pérdida de nefronas supone una sobrecarga adicional en las restantes, lo que perpetua el proceso que finalmente conduce hacia la insuficiencia renal terminal. En las figuras 1.4 y 1.5 se representa la fisiopatología, comunmente aceptada, de la lesión renal en hipertensión arterial.

Estudios recientes han sugerido que los factores no hemodinámicos pueden jugar un papel importante en la progresión de la lesión glomerular; estos agentes influenciarían la proliferación/crecimiento de las células glomerulares aumentando la susceptibilidad del glomérulo a la lesión. Así, se han implicado el efecto del sistema renina-angiotensina tisular renal, la hiperlipidemia (asociada a enfermedades renales y a la propia HTA), los factores de coagulación, el balance calcio-fósforo y la susceptibilidad genética del glomérulo para la lesión.

En general, la lesión renal es asintomática hasta estadios muy avanzados. Existe, sin embargo, un marcador más precoz de la lesión renal que es la proteinuria, y la posibilidad actual de cuantificar la excrección urinaria de pequeñas cantidades de

albúmina (microalbuminuria) permite detectar la lesión renal en las primeras fases en las que existe una situación de hiperperfusión e hiperfiltración en la nefrona. Existe una correlación directa entre la albuminuria y la presión arterial, incluso con el grado de lesión en otros órganos diana, especialmente el corazón ( Schimieder y cols., 1990; Redon y cols, 1991), por lo que su aparición es un dato de peor pronóstico y obliga a intensificar las medidas terapéuticas. El Programa de seguimiento y detección de Hipertensión ( HDP) demostró como la función renal se deteriora más rápido en los hipertensos, y que la creatinina sérica también se comporta como un marcador de riesgo cardiovascular (Shulman y cols., 1989) lo que implica un deterioro paralelo en los demás órganos diana de la HTA.

Los cambios morfológicos en el riñón por la HTA, que aparecen resumidos en la tabla 1.3, constituyen la llamada nefroangioesclerosis hipertensiva que se caracteriza por:

A nivel vascular:, hiperplasia de la íntima y de la lámina elástica y depósito de material hialino con engrosamiento de la pared (hialinosis) e hipertrofia de la capa media.

En intersticio: fibrosis intersticial variable y zonas de atrofia tubular junto con la existencia de túbulos hipertróficos.

Los glomérulos: son normales o presentan grados variable de lesión que se caracteriza por retracción del ovillo capilar con engrosamiento de la pared capilar y aumento de la matriz mesangial y en casos más avanzados hialinosis y finalmente esclerosis del glomérulo.

La HTA maligna produce rápidamente lesiones similares excepto a nivel vascular donde causa una característica necrosis fibrinoide y una endarteritis proliferativa (Alcázar y cols., 1993)

Figura 1.4

Representación de la fisiopatología de la nefroangiosclerosis hipertensiva benigna. FPR: Flujo plasmático renal, TFG: Tasa de filtración glomerular. SRA: Sistema renina-angiotensina. A: arteriola. ...., Mecanismo de compensación (por aumento de la fracción de filtración).

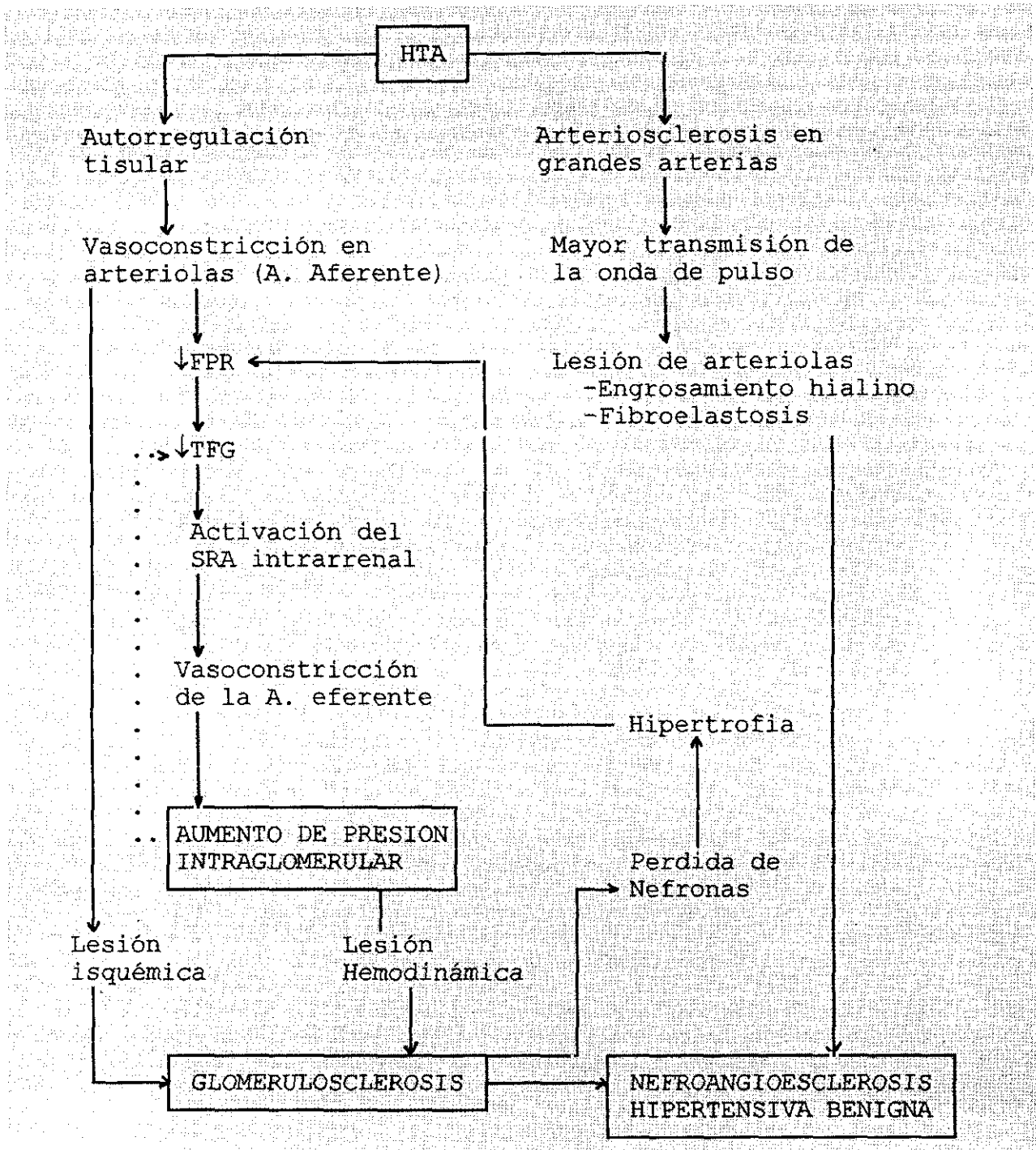


Figura 1.5.  
Mecanismos que conducen de la lesión hemodinámica a la glomerulosclerosis.

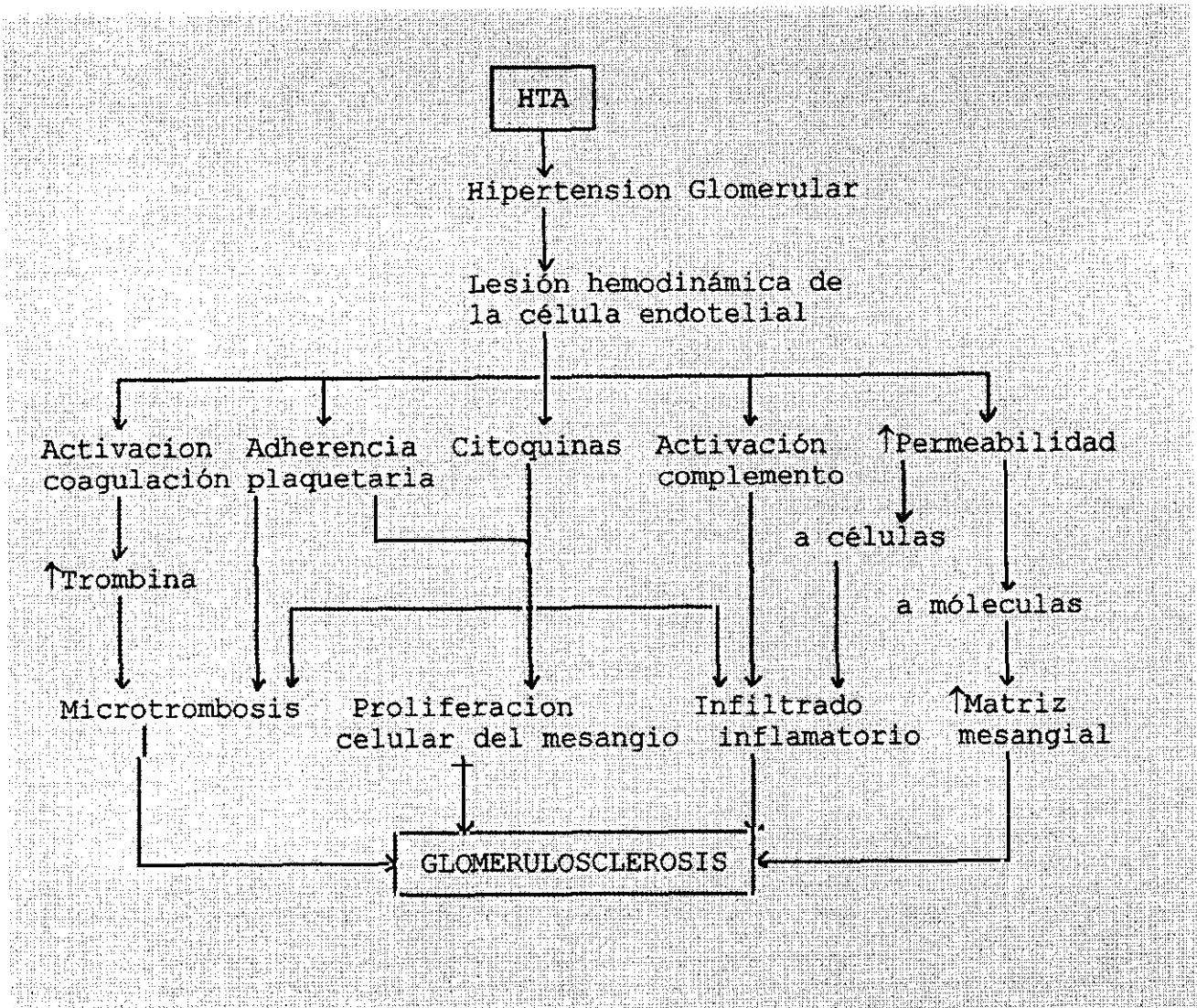


TABLA 1.3

Cambios anatomopatológicos comparados entre la nefroangiosclerosis benigna y maligna.

BENIGNA	MALIGNA
<b>VASOS</b> Engrosamiento de la media Hialinización Hiperplasia de la íntima Reduplicación de la elástica	Hiperplasia de la media Endarteritis proliferativa Necrosis fibrinoide en arteriolas
<b>GLOMERULO</b> Retracción del ovilleo Expansión de matriz mesangial Engrosamiento del capilar	Cambios isquémicos Glomerulitis necrotizante
<b>INTERSTICIO</b> Fibrosis variable Atrofia-hipertrofia tubular	Fibrosis variable Atrofia tubular

#### ***1.1.1.4 AFECTACION VASCULAR***

La elevación progresiva y mantenida de la tensión arterial origina una adaptación estructural de los tejidos de la pared vascular. Esta adaptación es particularmente importante en las arterias de resistencia, y el aumento de resistencias vasculares periféricas, inducidas por estos cambios, domina completamente la evolución hemodinámica de la HTA (Folkow 1990).

Como mencionábamos a nivel renal, los cambios vasculares que aparecen en la HTA son del todo comparables a los que aparecen con el envejecimiento, salvo que notablemente acelerados. Es decir, podemos señalar que con la HTA existe una arterioesclerosis acelerada. Aunque no es el único cambio vascular inducido por la HTA, pues también es capaz de provocar aneurismas por defecto de la capa media en grandes arterias y microaneurismas en circulación cerebral. Sin embargo, aunque las lesiones vasculares de la HTA son variadas, ninguna de ellas es específica.

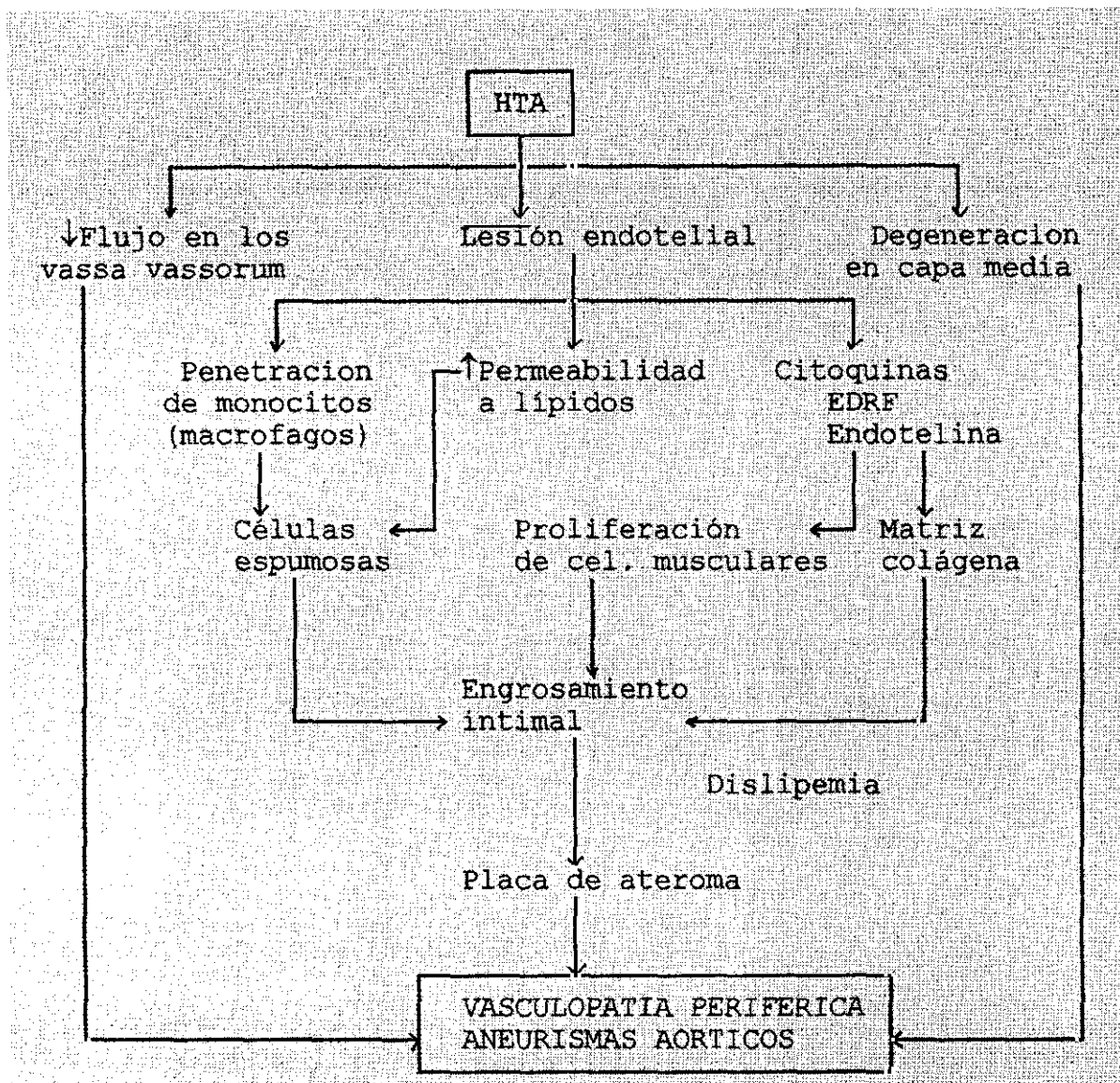
La forma en la HTA induce daño vascular depende de la interrelación entre el aumento de presión transmitido como ondas de flujo pulsátil y los cambios asociados en las capas media e íntima de las arterias. Las modificaciones que aparecen en la capa media, consistentes en proliferación celular y aumento de la matriz extracelular,

reflejan la adaptación de ésta al aumento de presión intraluminal mientras que los cambios que se producen en la íntima de las arterias hacen al vaso especialmente vulnerable a los efectos de la hipercolesterolemia y por tanto van a favorecer el desarrollo de la arterioesclerosis (Chobanian 1990).

Hipertensión y arteriosclerosis son procesos que conducen a la obstrucción vascular a distintos niveles. La arteriosclerosis produce la obstrucción como resultado de la formación de un trombo en un vaso de gran calibre. La HTA dificulta el flujo por el aumento de la resistencia de las pequeñas arterias y arteriolas de forma secundaria al aumento de masa en la pared vascular y al aumento de sensibilidad frente a los agentes vasoconstrictores (Ross 1986). Ambos procesos podrían originarse como consecuencia de la placa de ateroma y los cambios en la capa media de las arterias (Schartz y cols., 1990).

En la figura 1.6, podemos ver resumida la fisiopatología de la vasculopatía hipertensiva.

Figura 1.6  
Esquema fisiopatológico de la vasculopatía hipertensiva.



### ***1.1.2 ALTERACIONES METABOLICAS ASOCIADAS A LA HTA***

El aumento del riesgo cardiovascular asociado a la coexistencia de varios factores de riesgo, es conocida desde hace tiempo (Kannel y cols., 1981). Hoy en día, debe considerarse a la HTA, no solo como un síndrome con elevación mantenida de la tensión arterial, si no como un desorden metabólico, puesto que se acompaña con una serie de trastornos en el metabolismo lípidico e hidrocarbonado, que interaccionan incrementando la lesión en órganos diana inducida por la HTA (Tuck y cols., 1990; Ferrannini y cols., 1991).

Hace unos años Reaven (Reaven y cols., 1988) lanzó la hipótesis de la existencia de un síndrome en el que la intolerancia a hidratos de carbono, la hipertensión arterial, la hiperlipidemia y la resistencia a la insulina eran las características fundamentales. Este síndrome se asoció inicialmente a la obesidad troncular (Kaplan 1989), que ya se conocía como el tipo de obesidad que se acompaña de un mayor riesgo cardiovascular (Vague y cols., 1947). Posteriormente el estudio Gubbio (Laurenzi y cols., 1990) demostraría que los factores inicialmente citados por Reaven, pueden aparecer también en pacientes hipertensos no obesos. Este síndrome aparece en la

---

literatura bajo muy diversas denominaciones, que inducen a confusión terminológica, por ello en la tabla 1.4 están recogidas algunas de las más frecuentes.

Tabla 1.4

Denominaciones de las alteraciones metabólicas asociadas con la HTA esencial.

GOH= glucose intolerance, obesity, hypertension. WHR=waist-hip ratio (relación cintura-cadera).

FDH=familial dyslipemic hypertension.

Denominación	Referencia bibliográfica
Síndrome metabólico	Lind L. 1988
Síndrome metabólico cardiovascular	Pollare T. 1989
Síndrome metabólico angiopático	Gustavsson CG. 1991
Síndrome X	Reaven GM. 1988
Síndrome de Reaven	Anónimo 1989
Síndrome GOH	Modan M. 1985
Síndrome WHR	Björntorp P. 1990
Síndrome FDH	Williams RR. 1988
El cuarteto de la muerte	Kaplan NM. 1989
Síndrome aterogénico	Ferannini E. 1991
Síndrome de resistencia a insulina	De Fronzo R. 1991

En la actualidad se acepta (Nilsson y cols., 1991) los componentes del síndrome metabólico que puede acompañar a la HTA esencial que están reflejados en la Tabla 1.5

Tabla 1.5

Alteraciones metabólicas puestas en relación con la hipertensión arterial esencial.

- Resistencia insulínica
- Hiperinsulinismo
- Intolerancia a los hidratos de carbono.
- Dislipemia.
- Hiperuricemia.
- Hipofibrinólisis.
- Trastornos electrolíticos (aumento de calcio intracelular).
- Aumento de actividad del sistema nervioso simpático.
- Hiperplasia de las células de la pared vascular.
- Alteración de la función endotelial.

Existen diversos hechos que sugieren un origen genético de los trastornos metabólicos que influirían tanto en el desarrollo de HTA esencial como de diabetes:

-La existencia de hiperinsulinemia, trastornos de los lípidos y resistencia a la insulina en modelos de hipertensión animal, como la rata Dahl sensible a la sal (Reaven y cols., 1991) y la rata espontáneamente hipertensa (Hulman y cols., 1991).

-Los niveles de glucemia e insulina en niños predicen el desarrollo ulterior de hipertensión arterial (Burke y cols., 1986).

-Alteraciones subclínicas del manejo de los hidratos de carbono, de los lípidos y de las concentraciones de insulina, que se acompañan de pequeñas elevaciones en las cifras de tensión arterial preceden, en varios años, al desarrollo de hipertensión en personas adultas (Haffner y cols., 1989).

-La historia familiar de diabetes se acompaña en sujetos normotensos de niveles de colesterol más elevado (Haffner y cols., 1989).

Además de los condicionamientos genéticos, los factores ambientales como la dieta, la actividad física, el estrés y los fármacos actuarían posteriormente como favorecedores del desarrollo conjunto del trastorno metabólico y de la elevación de la tensión arterial (Ferrannini y cols., 1991).

Un defecto en la acción de la insulina, consistente en una resistencia a sus efectos (Ferrannini y cols., 1987), localizada, fundamentalmente, en la musculatura esquelética (Capaldo y cols., 1991), pondría en marcha una serie de mecanismos que darían lugar al desarrollo de HTA y favoreciendo la aparición y la progresión de la enfermedad vascular hipertensiva. Estos mecanismos son:

1) La insulina puede contribuir al desarrollo de HTA al:

-Aumentar la reabsorción renal de sodio (DeFronzo y cols., 1981)

-Estimular el transporte activo de sodio, a través de la bomba Na-K, y del intercambiador sodio-protones (Anders y cols., 1966)

-Inducir contracción vascular (Alexander y cols., 1987) y proliferación en pared vascular (Stout y cols., 1991).

-Estimular el sistema nervioso simpático (Anderson y cols., 1990).

2) La resistencia a la insulina contribuye al desarrollo de la enfermedad cardiovascular hipertensiva al:

-Aumentar los niveles de glucemia, insulinemia, ácidos grasos libres, triglicéridos y colesterol total (Smith y cols., 1991).

-Disminuir los niveles de HDL-colesterol (Smith y cols., 1991).

-Disminuir la fibrinólisis por un aumento del factor inhibidor de la activación del plasminógeno (Vague y cols., 1986).

## ***1.2. BENEFICIO DEL TRATAMIENTO ANTIHIPERTENSIVO.***

Puesto que en la evolución natural del proceso hipertensivo aparece un gran número de complicaciones cardiovasculares, existen pocas dudas de la necesidad de controlar las cifras de presión arterial. Desde la introducción de los diuréticos como fármacos antihipertensivos, se dispone de un tratamiento realmente eficaz, seguro y tolerable, existiendo múltiples estudios que demuestran la reducción de mortalidad en HTA con diuréticos y betabloqueantes.

Sin embargo, a pesar de disponer de tratamiento eficaz en la normalización de las cifras de tensión arterial, la reducción de la mortalidad no ha sido todo lo extensa que cabría esperar, según el modelo teórico.

A continuación analizaremos los efectos del tratamiento antihipertensivo, sobre la morbi-mortalidad asociada a cada uno de los principales órganos diana de la HTA

### ***1.2.1 SOBRE AFECTACION CEREBRAL***

Probablemente, la mejor revisión hasta la fecha del efecto del tratamiento antihipertensivo en la morbi-mortalidad asociada es el meta-análisis de Collins y cols. (Collins y cols., 1990), en la que se incluyeron 14 estudios aleatorizados que

comprendían 37.000 pacientes. Respecto a la repercusión cerebral, el tratamiento antihipertensivo redujo la incidencia de ACVA en un 42% en pacientes con HTA leve, moderada y severa. Esta disminución se consiguió con una reducción en la tensión arterial diastólica de 5-6 mmHg como valor promedio. Esta reducción fue similar para los ACVA fatales y no fatales. La reducción de presión era igualmente beneficiosa en los valores de tensión arterial diastólica por encima o por debajo de 100 mmHg.

La excelente respuesta a la terapéutica hipertensiva en la reducción de la incidencia de ACVA, se ha explicado, en base a que la relación entre la HTA y la Afectación cerebrovascular es mas directa que en el caso de la cardiopatía isquémica, por ejemplo ((Dyken y cols., 1984). La ausencia de relación entre los niveles de colesterol y hemorragia cerebral, así como la pobre relación entre los episodios tromboembólicos y los niveles de colesterol contribuyen a explicar la cuantía de la respuesta (MacMahon y cols., 1991).

### ***1.2.2 SOBRE AFECTACION CARDIACA***

Sin embargo, en el meta-análisis de Collins y cols (Collins y cols., 1990) la reducción de la cardiopatía isquémica por el tratamiento antihipertensivo es mucho menor de lo que se esperaba, alcanzando solo el 14%. Esto puede ser debido a la

---

multiplicidad de factores que influyen en el desarrollo de la cardiopatía isquémica en el hipertenso. De hecho se ha descrito (Wilson y cols., 1991) como en presencia de tratamiento antihipertensivo eficaz la aparición de cardiopatía isquémica en los descendientes del estudio Framingham se correlacionaba de forma directa con la edad, los niveles menores de HDL-colesterol y el número de cigarrillos fumados al día. La correlación entre los niveles de glucemia y de LDL-colesterol, era altamente significativo en los varones y mucho menor en las mujeres, existiendo en estas, y no en los varones una correlación con los niveles de tensión arterial sistólica.

Todos los fármacos antihipertensivos reducen la hipertrofia ventricular izquierda (Giles y cols., 1992). Esta regresión en la masa ventricular es apreciable a los pocos meses de iniciarse el tratamiento y se estabiliza alrededor de 18 a 24 meses después (Folkow y cols., 1978) pudiendo no seguir un camino paralelo a los cambios vasculares (Asmas y cols., 1988). Sus efectos suelen ser beneficiosos desde el punto de vista funcional, con una mejora de la función sistólica y probablemente de la diastólica (Schmieder y cols., 1989). Sin embargo, no se conoce todavía, con seguridad si la disminución de la masa ventricular izquierda supone una mejora en la reserva coronaria o si, por el contrario, la ausencia de una mejora de esta ha podido contribuir al peor pronóstico de la cardiopatía isquémica de la hipertensión arterial tratada (Frohlich y cols., 1991). De hecho, el aumento en la concentración de

colágeno, que puede seguir a la disminución de la masa ventricular izquierda, podría ser causada por un aumento de arritmias o de un peor funcionamiento ventricular izquierdo (Frohlich y cols., 1987).

La hipertensión arterial continúa siendo la causa más frecuente de insuficiencia cardíaca. El tratamiento antihipertensivo no llega a controlar del todo la insuficiencia cardíaca congestiva atribuible a la hipertensión, si bien, retrasa en varias décadas su aparición (Yusuf y cols., 1989).

La mayor incidencia de arritmias en la población hipertensa parece guardar relación con la presencia de crecimiento ventricular izquierdo (Messerli y cols., 1984). El tratamiento con diuréticos induce deplección de potasio e hipopotasemia que puede incrementar la producción de arritmias en el paciente hipertenso (James y cols., 1989).

### ***1.2.3 SOBRE AFECTACION RENAL***

La introducción del tratamiento antihipertensivo ha permitido una clara mejoría en el pronóstico de la afectación renal de los hipertensos. Este hecho se demostró inicialmente en la hipertensión arterial maligna (Kincaid-Smith y cols., 1991) y

---

posteriormente en la severa y moderada (Shulman y cols., 1989 ; Hartford y cols., 1988). Sin embargo, diversos autores (Rostand y cols., 1989 ; Ruilope y cols., 1990 y De Leuw y cols., 1991) han señalado como la función renal de los hipertensos tratados sufre un deterioro progresivo superior al que presenta la población normotensa con el aumento de la edad.

Estos hallazgos, junto al aumento, durante la última década, de la incidencia de nefroangiosclerosis hipertensiva como causa de insuficiencia renal terminal en Estados Unidos (Excerpts US renal data system 1991) y en Europa (EDTA registry 1991) han cuestionado la efectividad real del tratamiento antihipertensivo sobre la protección de la función renal.

#### ***1.2.4 SOBRE AFECTACION VASCULAR***

En animales de experimentación la regresión de los cambios vasculares en los vasos de resistencia ha sido demostrada con diversos fármacos antihipertensivos: IECA (Christensen y cols., 1989), calcioantagonistas y alfabloqueantes (Schachter y cols., 1991), siendo muy escaso el efecto de los diuréticos.

En hipertensos esenciales, después de tratamiento antihipertensivo prolongado se ha demostrado la corrección, al menos parcial, de la alteración hemodinámica que

mantiene la elevación de las cifras tensionales (Heagerty y cols., 1988). La regresión de los cambios vasculares en los vasos de resistencia podría ser la razón que explique por qué en un porcentaje variable de la población hipertensa es posible retirar el tratamiento farmacológico sin que las cifras tensionales rebasen posteriormente los límites que marcan el inicio de la HTA (Schmieder y cols., 1990). Adicionalmente se ha descrito una capacidad de inhibir la aterogénesis para algunos fármacos antihipertensivos: betabloqueantes (Chobanian y cols., 1985), calcioantagonistas (Henry y cols., 1981) e IECA (Chobanian y cols., 1990). Por otra parte también se ha descrito que tanto el tratamiento no-farmacológico como el farmacológico podrían inducir una mejoría en la función endotelial en HTA (Harrison y cols., 1987 y Luscher y cols., 1987) lo cual tendría gran importancia en la evolución de la propia elevación de tensión y en la morbi-mortalidad cardiovascular.

### **1.2.5 LIMITACIONES EN EL BENEFICIO DEL TRATAMIENTO ANTIHIPERTENSIVO.**

Este exceso de morbi-mortalidad que no se controla con la reducción de las cifras de presión arterial, es una evidencia adicional de la complejidad del síndrome hipertensivo. Así, la existencia de daño vascular establecido que no regresa con el tratamiento antihipertensivo y la coexistencia de factores favorecedores del desarrollo de arteriosclerosis, como hipercolesterolemia, podría explicar por qué a pesar de reducir las cifras de presión arterial no se ha logrado el beneficio esperado sobre la cardiopatía isquémica o por qué en la HTA tratada la función renal disminuye progresivamente más que en los sujetos normotensos.

Existen dos cuestiones básicas que modifican los beneficios terapéutico en el tratamiento de la HTA:

- El nivel óptimo de reducción de las cifras de tensión arterial.
- El tipo de fármaco utilizado, puede influir en los resultados.

El nivel óptimo de control de la tensión arterial no ha sido definido de forma clara. Algunos autores atribuyen a la falta de un objetivo claro en la reducción de la tensión

arterial la ausencia de beneficios en algunos casos (Klahr y cols., 1989), que hubieran mejorado con reducciones mayores.

Existe un acuerdo generalizado, en que reducciones de la tensión arterial por debajo de 140/90 mmHg son un objetivo razonable.

La principal objeción para establecer un límite inferior a la reducción de las tensión arterial en pacientes hipertensos es la aceptación de el beneficio en la reducción de presión no es continuo, si no que existe un punto de inflexión, a partir del cual ulteriores reducciones de presión originan incrementos en la morbi-mortalidad, a expensas de hipoperfusión en órganos, fundamentalmente corazón. Es la denominada curva en J, que afectaría especialmente a los sujetos con cardiopatía isquémica (Cruickshank y cols., 1988).

En la revisión de Fletcher y Bulpitt (Fletcher y cols., 1992) se establecen unos niveles de reducción de tensión arterial por debajo de 125/85 mmHg, al considerar que el fenómeno de curva en J es una consecuencia y no la causa de la cardiopatía isquémica del hipertenso. Los resultados publicados del estudio Framingham sobre influencia de la tensión arterial diastólica en la mortalidad de pacientes con o sin infarto de miocardio atribuible a la HTA (D'Agostino y cols., 1991) corroboran esta tesis. La existencia de curva en J sólo era demostrable en los pacientes con infarto de miocardio.

El otro aspecto que influye en el beneficio terapéutico del tratamiento antihipertensivo: las posibles diferencias entre grupos farmacológicos será desarrollado en el apartado siguiente.

### ***1.3 INFLUENCIA DEL GRUPO FARMACOLOGICO EN EL BENEFICIO TERAPEUTICO DE LA HTA.***

En la actualidad se considera que el tratamiento del paciente hipertenso debe incluir, no solo una reducción de las cifras de presión arterial a los niveles adecuados, si no el control de los factores de riesgo cardiovascular conocidos, básicamente:

- Consumo de tabaco.
- Ingesta importante de alcohol.
- Sedentarismo
- Hipercolesterolemia.
- Hipertrigliceridemia.
- Hiperinsulinismo.
- Intolerancia a hidratos de carbono y diabetes.

-Obesidad.

-Factores dietéticos inadecuados (contenido pobre de potasio, calcio, magnesio y fibra, exceso de sal, tipo de ácidos grasos)

Muchas de las medidas no-farmacológicas tienen efectos sobre diversos factores de riesgo, como el ejercicio o la reducción de peso, que pueden mejorar la dislipemia o la intolerancia hidrogenocarbonada, así como la resistencia insulínica (Nilsson y cols., 1991). Por lo tanto, es necesario recordar, que aunque las medidas no farmacológicas, frecuentemente son insuficientes para normalizar las cifras de presión arterial, si tienen un impacto importante en la reducción del riesgo cardiovascular, y no deben ser substituidas por el tratamiento farmacológico.

En los últimos años se ha estudiado intensamente el efecto de los diferentes grupos farmacológicos sobre los parámetros conocidos de riesgo cardiovascular, especialmente sobre el metabolismo lipídico e hidrogenocarbonado y los niveles de insulina. De estos efectos podría depender la mayor o menor efectividad de un fármaco para corregir la progresión del daño vascular, de forma independiente la control de las cifras de presión arterial. En ese sentido, la utilización de diuréticos y betabloqueantes en los grandes estudios de supervivencia efectuados (en incluidos en el meta-análisis de Collins) hubiera facilitado la progresión de la arteriosclerosis

por sus adversos efectos metabólicos lo que habría impedido obtener todo el beneficio esperado de la reducción de las cifras de presión arterial.

En la tabla 1.6 aparecen, de forma resumida los efectos metabólicos de los principales agentes antihipertensivos (Kaplan , 1990).

Tabla 1.6 Efectos sobre el metabolismo lipídico e hidrocarbonado de los principales grupos de fármacos antihipertensivos. COL=colesterol total, TG= trigliceridemia, GLUC= glucemia, INSUL= insulina plasmática, SENS.INS= sensibilidad a la insulina.

FARMACO	METAB. LIPIDICO				MET. HIDROCARBONADO		
	COL	LDL	HDL	TG	GLUC	INSUL	SENS.INS
Diuréticos	0/↑	0	0	↑	↑	↑	↑
β-bloqueantes							
No selectivos	0	0	↓	↑	↑	?	?
Selectivos	0	0	0/↓	↑	↑	0	↓
Con ISA	0	0	0	0	0	?	?
Calcioantagonistas	0	0	0	0	0	0	0
IECA	0	0	0	0	↓/0	↓	↓
α-bloqueantes	↓	↓	↑	↑	↓/0	↓/0	↓

### 1.3.1 DIURETICOS

Los diuréticos han sido usados para el tratamiento de la hipertensión esencial durante mas de 30 años, y continúan siendo ampliamente utilizados, y aunque existe una clara tendencia a la disminución en su utilización (Manolio y cols., 1995), continúan siendo el grupo farmacológico de fármacos antihipertensivos más utilizados, en un gran número de países. Esto es debido a un variado número de razones:

-Han sido el primer grupo de fármacos antihipertensivos realmente eficaces, y su eficacia resulta comparable a lo de los grupos de nuevos antihipertensivos, introducidos hasta el momento (Materson y cols., 1993).

-Son fármacos baratos.

-Son relativamente bien tolerados, en general.

-Han demostrado reducir la morbi-mortalidad cardiovascular asociada a la hipertensión arterial (MRC, 1985).

Sin embargo, presentan una serie de inconvenientes, que pueden justificar el continuo descenso en su utilización:

-Presentan importantes efectos metabólicos adversos, sobre lípidos, tolerancia hidrogenocarbonada, hiperuricemia, hipokaliemia e hipomagnesemia, que solo son parcialmente paliados en su utilización en dosis bajas (Pool y cols., 1991).

-Son menos eficaces de lo esperado en la reducción de la mortalidad coronaria (Ames y cols., 1980; Cutler y cols., 1989).

-En los últimos años, se han incluido nuevos antihipertensivos en las directrices y recomendaciones de Organismos encargados de la Salud, lo que probablemente a influido en el progresivo abandono de los diuréticos (Psaty y cols., 1995)

Sin embargo, a pesar de la tendencia a disminuir, la utilización de diuréticos continua siendo muy amplia, y el quinto informe del Joint National Committee continua recomendado a estos fármacos, junto a los  $\beta$ -bloqueantes como los antihipertensivos de primera elección (JNC V, 1993).

Sin duda, los diuréticos son los fármacos antihipertensivos más extensamente estudiados en ensayos clínicos en gran escala y han demostrado consistentemente que reducen la morbilidad y mortalidad cardiovascular (Cutler y cols., 1989).

Incluso, un muy reciente análisis de los datos del estudio Framingham sobre la base de HTA sostenida en el tiempo, y no sobre cifras casuales de presión arterial (Sytkowski y cols., 1996) consigue demostrar el beneficio del tratamiento antihipertensivo en cohortes de población general seguidas durante mas de 20 años, siendo los diuréticos el tratamiento más frecuente en esa época.

Mientras la mayoría de los ensayos antihipertensivos han encontrado una reducción significativa de un 40 a 60 % de muerte por ictus, los ensayos individuales han

fallado en encontrar una reducción, clínicamente significativa, en la mortalidad por cardiopatía isquémica (Cutler y cols., 1989). Esto puede ser debido a la corta duración de la mayoría de los ensayos clínicos en hipertensión, pero también puede estar en relación con los cambios adversos en los metabolismos lipídico e hidrocarbonado, o en la deplección de potasio y magnesio inducidos por la administración de diuréticos tiazídicos (Pool y cols., 1991). Una reciente y completa reevaluación de los datos de los grandes ensayos clínicos (MacMahon y cols., 1990 ; Collins y cols., 1990) concluyó que la eficacia del tratamiento antihipertensivo en la reducción de la mortalidad por infarto de miocardio había sido infraestimada. Los autores establecían una reducción en la incidencia de infarto de miocardio del 14% (sobre un exceso de mortalidad del 50% atribuible a hipertensión arterial), mientras que la reducción en la incidencia de ictus fue del 42%.

El Estudio Europeo sobre Hipertensión Arterial en el Anciano (EWPHE: European Working Party in High Blood Pressure in the Elderly) sobre hipertensión sistólica, concluyó que una dosis fija de una combinación de diuréticos (tiazida mas una ahorrador de potasio) reducía la mortalidad (aunque no la incidencia) de infarto de miocardio en un 60% (Amery y cols., 1985)..

Otros estudios, basados en tratamiento con diuréticos (que también incluían un agente ahorrador de potasio), también han demostrado reducciones de la morbilidad

---

y mortalidad por infarto de miocardio (SHEP, 1991; Dahlof y cols., 1991, MRC, 1992)

Adicionalmente, no se ha podido demostrar una superioridad de los  $\beta$ -bloqueantes sobre los diuréticos respecto a la reducción de la mortalidad (Wilhelmsen, 1987).

El actual dilema con los diuréticos es que no reducen la mortalidad por cardiopatía isquémica de un forma consistente en hipertensión arterial ligera a moderada, sin embargo, se desconoce, todavía, si otros tipos de fármacos antihipertensivos, especialmente inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina o bloqueadores de los canales del calcio, pueden reducir la mortalidad cardiovascular de los hipertensos más eficazmente que los diuréticos.

### ***1.3.2 BETABLOQUEANTES***

Diversos estudios indican que los  $\beta$ -bloqueantes, y más concretamente, el subgrupo más utilizado de los  $\beta_1$  selectivos, presentan una eficacia antihipertensiva similar a la de otros grupos farmacológicos (Neaton y cols., 1993), con la capacidad añadida de un mejor control de la presión arterial durante el ejercicio. Su perfil de efectos adversos también es comparable a la de otros grupos (Cruickshank y cols., 1994).

De forma similar a los diuréticos, el tratamiento antihipertensivo con  $\beta$ -bloqueantes proporciona una eficaz disminución de la incidencia de accidentes cerebrovasculares, mientras que sus efectos sobre la prevención de la mortalidad por cardiopatía isquémica son mucho más discutidos. Por otra parte, en la prevención secundaria tras el postinfarto de miocardio, el papel de los  $\beta$ -bloqueantes y su superioridad frente a los calcioantagonistas está ampliamente aceptado (Held y cols., 1989).

Estudios retrospectivos de pacientes hipertensos (Trafford y cols., 1981; Beevers y cols., 1983; Cruickshank y cols., 1987; Fletcher y cols., 1988) sugieren que la incidencia de episodios de cardiopatía isquémica, fatales y no fatales, era *significativamente menor en los pacientes tratados con  $\beta$ -bloqueantes*. Sin embargo, el Estudio Australiano sobre Hipertensión arterial ligera, no encontró diferencias significativas en los pacientes tratados con  $\beta$ -bloqueantes, mientras que sí disminuía la incidencia de ictus (Australian Therapeutic Trial, 1980).

El ensayo del Medical Research Council, (MRC, 1985) reflejaba que el tratamiento con  $\beta$ -bloqueantes reducía la incidencia de ictus en pacientes de ambos sexos que no fumaban y la incidencia de infarto de miocardio en los varones no fumadores. Estos datos, están corroborados por el estudio IPPPSH (IPPPSH, 1985), que encontró una menor incidencia de infarto de miocardio entre los varones no fumadores tratados con betabloqueantes.

---

Los datos de ambos estudios MRC e IPPPSH han sido analizados conjuntamente (Wikstrand y cols., 1987) lo que supone mas de 7.000 varones tratados aleatoriamente con  $\beta$ -bloqueantes u otro fármaco, mayoritariamente diuréticos. Con similares niveles de presión en ambos grupos, la mortalidad es un 18% menor en el grupo tratado con  $\beta$ -bloqueantes, además, el infarto de miocardio fatal un 27% menos, y la mortalidad cardiovascular un 28% menos, que en el otro grupo.

En el estudio HAPPHY (Wihelmsen y cols., 1987) comparativo entre  $\beta$ -bloqueantes y diuréticos, la incidencia de cardiopatía isquémica y de mortalidad no difería entre los dos grupos de tratamiento, pero los ictus fatales fueron significativamente menores en el grupo tratado con  $\beta$ -bloqueantes. Tampoco encontraron diferencias en el efecto de los fármacos entre fumadores y no fumadores.

En conjunto, los  $\beta$ -bloqueantes, como los diuréticos han demostrado sobradamente su capacidad de reducir la morbi-mortalidad asociada a la hipertensión arterial. Sin embargo, sigue existiendo un exceso de mortalidad no controlada con el tratamiento con estos grupos farmacológicos, y todavía no se ha establecido la superioridad de unos grupos sobre otros.

### ***1.3.3 IECA***

A pesar de su reciente introducción como fármacos antihipertensivos y aunque todavía no existen evidencias apoyadas en ensayos clínicos prospectivos y aleatorizados que demuestren fehacientemente una reducción de morbi-mortalidad en pacientes hipertensos, el tratamiento con inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina II (IECA) se ha incrementado de forma considerable en los últimos años (Manolio y cols., 1995).

Probablemente la explicación al auge de este grupo terapéutico radique en las propiedades demostradas hasta el momento, en pacientes hipertensos con patologías concomitantes, especialmente en afectación cardíaca, renal y metabólica. Por ello, aun en ausencia de datos sobre morbi-mortalidad global, han demostrado una cierta superioridad al resto de fármacos antihipertensivos en los diversos aspectos estudiados. Sin embargo, como ya mencionamos anteriormente, los IECA, no se diferencian apenas del resto de fármacos antihipertensivos en cuanto eficacia hipotensora o tolerancia clínica (Neaton y cols., 1993; Materson y cols., 1994).

Los IECA son fármacos muy eficaces en la regresión de la hipertrofia ventricular izquierda (Nakashima y cols., 1984) sin que estos cambios perjudiquen la función cardíaca (Devereux y cols., 1987). El papel clave de la angiotensina II como factor

---

tráfico en el miocardio (Kent y cols., 1991), justifica, plenamente el beneficio obtenido con IECA en estos pacientes.

Los IECA también son útiles en el tratamiento de pacientes hipertensos con cardiopatía isquémica por varias razones (Gavras y cols., 1991):

-Disminuyen las resistencias vasculares, sin inducir una activación simpática refleja (Daly y cols., 1985).

-Inducen dilatación coronaria (Magrini y cols., 1987)

-Disminuyen el consumo miocárdico de oxígeno.

Estas perspectivas han sido contrastadas en algunos estudios clínicos (Mettauer y cols., 1986; Daly y cols., 1984) que encontraron un claro beneficio en el tratamiento con IECA en pacientes angina e hipertensión.

A pesar de estos datos, no se dispone de pruebas suficientes que demuestren que los IECA tienen un efecto favorable en la prevención primaria del infarto de miocardio.

Lo que si han demostrado suficientemente los IECA , convirtiéndose en la actualidad en el tratamiento de elección, es que pueden mejorar la clínica y el pronóstico de los pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva no solo hipertensos, si no también en los normotensos (Deedwania y cols., 1990).

Por sus propiedad vasodilatadoras, los IECA han demostrado también, mejorar la sintomatología de los pacientes con vasculopatía periférica, que se refleja como una

---

disminución de la gravedad de la claudicación intermitente, tanto subjetivamente, como en la distancia recorrida (Libretti y cols., 1986).

Pero quizá, el aspecto en los que los IECA han demostrado propiedades más interesantes es en la patología renal, no solo hipertensiva, si no de cualquier etiología.

Los IECA son los fármacos antihipertensivos, que presentan mayor capacidad en disminuir la excrección urinaria de albúmina, tanto en rango proteinúrico como microalbuminúrico. En un reciente meta-análisis (Maki y cols., 1995) en el que se realiza un estudio comparativo de la capacidad antiproteinúrica de los distintos fármacos antihipertensivos, se demuestra que los IECA, tienen indudablemente mayor capacidad, tanto en la nefropatía diabética como en el resto de nefropatías, y todo ello alcanzando similares niveles de control en la presión arterial.

La presencia de microalbuminuria se ha asociado con un mal pronóstico asociado a la hipertensión arterial según los datos del estudio Framingham (Kannel y cols., 1984), lo cual no se debe a la lesión renal, si no a la asociación existente entre la aparición de microalbuminuria y la lesión vascular a otros niveles, como lo ejemplifica la correlación encontrada entre microalbuminuria e hipertrofia ventricular izquierda (Redon y cols., 1991). Por ello se considera, importante la reducción de la excrección urinaria de albúmina, aunque todavía no ha podido establecerse, que su

disminución mejore el pronóstico, o que la mejoría en la evolución de la función renal, este asociada a los cambios en la excrección urinaria de albúmina.

Paralelamente los IECA han demostrado que son los fármacos que preservan mas eficazmente la tendencia a la progresión de la insuficiencia renal crónica (Keane, 1989). Nuevamente el meta-análisis de Maki y cols. (Maki y cols., 1995), proporciona una evidencia suficiente de esta característica diferencial de este grupo de fármacos.

Los IECA inducen una modificación de la hemodinámica glomerular que permite la reducción de la presión intraglomerular, ya que inducen una vasodilatación más marcada en la arteriola eferente, cuya contracción esta mediada por angiotensina II (Romero y cols., 1988), lo que permite mantener las estructuras glomerulares preservadas de la presión sistémica. El efecto beneficioso de los IECA sobre la excrección urinaria de albúmina y la prevención del daño renal es apreciable sin que concurren modificaciones de la presión arterial, e incluso en pacientes normotensos con nefropatía. Este caso es especialmente evidente en la nefropatía diabética donde los IECA han demostrado una gran eficacia (Lewis y cols., 1993). No solamente disminuyen la microalbuminuria si no que retrasan la progresión al deterioro de la función renal, e incluso administrados precozmente previenen el desarrollo de lesión renal.

Respecto a las alteraciones metabólicas relacionadas frecuentemente con la hipertensión arterial esencial (Reaven y cols., 1990) los IECA han mostrado tendencia a mejorar la alteraciones del metabolismo hidrocarbonado, mejorando la resistencia insulínica asociada a la hipertensión (Pollare y cols., 1989), y presentando neutralidad respecto al metabolismo lipídico ( Malini y cols., 1984).

Todas estas características, hacen de los IECA un grupo farmacológico muy prometedor, lo que justifica su amplia utilización, ha pesar de no disponer de grandes ensayos clínicos que hayan demostrado inequívocamente su superioridad a los grupos farmacológicos a los que desplaza.

Adicionalmente, los IECA son capaces de revertir los cambios vasculares asociados a hipertensión arterial, que conducen a un incremento sostenido en las resistencias periféricas que contribuyen, a su vez, a perpetuar la elevación de presión arterial, estos cambios han sido denominados remodelado vascular (Gibbson y cols., 1994).

Este efecto se ha observado, no solo en modelos de experimentación animal, si no también en humanos, en biopsias del músculo glúteo (Thybo y cols., 1995). Por último, los IECA, a diferencia de otros fármacos antihipertensivos también, pueden revertir el deterioro de función endotelial a nivel renal detectado en hipertensión arterial esencial, normalizando la respuesta vasodilatadora a la L-arginina observada en normotensos (Minram y cols., 1995).

### ***1.3.4 CALCIOANTAGONISTAS***

Los calcioantagonistas constituyen un grupo de fármacos ampliamente utilizados en el tratamiento de la hipertensión arterial (Kaplan, 1989). Fueron desarrollados por Albercht Fleckestein, que fue el que introdujo el nombre de calcioantagonistas frente a bloqueadores de los canales de calcio (Fleckenstein, 1990). Estos agentes fueron usados inicialmente como agentes antianginosos en la década de los 70, y como antihipertensivos en la de los 80, sin embargo es a partir de 1990 cuando experimentan un importante auge en su utilización como antihipertensivas, llegando a ser uno de los grupos farmacológicos mas usados. Probablemente este incremento está en relación a su inclusión como fármaco antihipertensivo de primera línea en las directrices del Join National Committee de 1988 y 1993 (Manolio y cols., 1995; Psaty y cols., 1995).

Los calcioantagonistas han demostrada un eficacia similar al resto de los grupos de fármacos antihipertensivos, actualmente disponibles (Opie y cols., 1988 ; Neaton y cols., 1993 ; Materson y cols., 1994), siendo de utilización muy frecuente en la crisis hipertensivas, especialmente la nifedipina sublingual.

Estos fármacos se caracterizan por la existencia de una serie de efectos renales específicos que facilitan su acción antihipertensiva a la vez que han desarrollado el concepto de que los calcioantagonistas son beneficiosos para el riñón (Louthenhiser y cols., 1985 ; Romero y cols., 1987; Rodicio y cols., 1990). Todos los fármacos de este grupo han demostrado una capacidad de incrementar la excreción urinaria de sodio. Este efecto natriurético es más marcado en su administración inicial, pero se mantiene también en el tratamiento a largo plazo con estos agentes, lo que puede demostrarse como un aumento en la capacidad de excretar una sobrecarga salina. Estas propiedades de los calcioantagonistas no se deben probablemente a su efecto vasodilatador sobre arteriola aferente, con aumento del flujo plasmático renal y aumento de la filtración glomerular, si no a un efecto tubular directo, que facilita la eliminación de sodio. (Epstein y cols., 1991).

El estudio de la influencia de los calcioantagonistas en la progresión de la insuficiencia renal crónica en humanos ha reflejado resultados positivos (Eliahou y cols., 1988; Zuchelli y cols., 1991) El primer autor investigó los efectos de nisoldipina en la progresión de la enfermedad renal en pacientes con insuficiencia renal crónica de diversas etiologías. Los pacientes fueron aleatorizados a recibir nisoldipina en monoterapia o tratamiento convencional. Ambos grupos fueron seguidos durante un mínimo de 17 meses y la tasa de progresión de la insuficiencia

renal fue significativamente menor en los que tomaban nisoldipina. En el trabajo de Zuchelli, se describe un ensayo comparativo entre IECA y calcioantagonistas en pacientes con insuficiencia renal crónica no diabética. Ambos fármacos resultaron igual de eficaces en frenar el declive de función renal de estos pacientes. También se ha descrito un efecto positivo de los calcioantagonistas en la microalbuminuria del paciente diabético (Doyle y cols., 1989), especialmente para el diltiazem (Bakris y cols., 1990), puesto que este efecto no aparece con otros calcioantagonistas de tipo dihidropiridina en pacientes diabéticos ( Demarie y cols., 1990) ni en pacientes con insuficiencia renal crónica de origen no diabético tratados con nifedipina (Ruilope y cols., 1991) .

La confusión de resultados respecto a los diferentes tipos de calcioantagonistas en los diferentes estudios queda perfectamente reflejado en el reciente meta-análisis de Maki y cols. (Maki y cols., 1995), que demuestra que en el conjunto de estudios publicados hasta la fecha los calcioantagonistas de tipo dihidropiridina muestran escasa tendencia a reducir la excrección urinaria de albúmina o a mejorar la evolución de la insuficiencia renal crónica, mientras que los calcioantagonistas no-dihidropiridínicos (diltiazem y verapamil) muestran resultados mucho más prometedores, siendo capaces de reducir la microalbuminuria y enlentecer la progresión del daño renal, aunque aparece gran variabilidad entre los datos de

diferentes estudios, por lo que el papel renoprotector de los calcioantagonistas, esta aún sujeta a intensa investigación.

Detrás de los efectos hemodinámicos de los calcioantagonistas, existen otras propiedades adicionales, que se han descrito para estos fármacos y que pueden contribuir a reducir la lesiones renales. Estas propiedades están resumidas en la tabla 1.7, e incluyen: atenuación del crecimiento renal (Dworkin y cols., 1990), atenuación del atrapamiento mesangial de macromoléculas (Raij y cols., 1985), reducción del efecto mitogénico de los factores de crecimiento derivados de plaquetas , actuando como basureros de los radicales libres (Sleijfer y cols., 1987)

Tabla 1.7.

Mecanismos adicionales de protección de los calcioantagonistas (Epstein y cols., 1992).

**MECANISMOS DE PROTECCIÓN DE LOS CALCIOANTAGONISTAS**

- 1) Reducción de la presión arterial sistémica.
- 2) Reducción de la hipertrofia renal.
- 3) Modulación del tráfico mesangial de macromoléculas.
- 4) Reducción en la actividad metabólica del riñón remanente.
- 5) Mejoría de la nefrocalcinosis urémica.
- 6) Atenuación de los efectos mitogénicos de los factores de crecimiento
- 7) Pueden bloquear la presión inducida por la entrada de calcio.
- 8) Disminuyen la formación de radicales libres

La utilización de los calcioantagonistas como fármacos cardioprotectores, fue su primera indicación, gracias a sus propiedades de vasodilatación coronaria, Por ello su indicación en los pacientes con cardiopatía isquémica e hipertensión parece clara.

Detrás de sus inequívocos efectos de mejoría del flujo sanguíneo miocárdico y de disminución de la demanda miocárdica de oxígeno (por sus efectos inotrópicos negativos) los calcioantagonistas presentan algunas características que pueden contribuir a la protección del miocardio y aparecen resumidas en la tabla 1.8. Puede comprobarse una gran similitud de estos efectos con los descritos para la protección renal de estos fármacos.

Es particularmente interesante el efecto antiarteriosclerótico descrito para estos fármacos (Lichtlen y cols., 1990; Waters y cols., 1990). Aunque son necesarios estudios más extensos para establecer definitivamente estas propiedades.

A pesar de estas características favorables, los calcioantagonistas de tipo dihidropiridina, no han demostrado ser cardioprotectoras, incluso pueden ser perjudiciales, en el postinfarto de miocardio (Yusuf y cols., 1991).

No existen datos sobre el efecto de los calcioantagonistas en la prevención primaria de la cardiopatía isquémica en pacientes hipertensos. El beneficio potencial de los calcioantagonistas en esta materia no puede ser excluido, aunque no proporcionen prevención secundaria después de un infarto agudo de miocardio. La situación con

---

estos fármacos sería la inversa que con los  $\beta$ -bloqueantes, que proporcionan prevención secundaria en el infarto, pero es posible que no proporcionen prevención primaria de cardiopatía isquémica en pacientes hipertensos.

Tabla 1.8.

Mecanismos adicionales de protección cardíaca de los calcioantagonistas (Oparil, 1991).

#### MECANISMOS DE PROTECCIÓN CARDIACA DE LOS CALCIOANTAGONISTAS

- 1) Reducción de la presión arterial sistémica.
- 2) Vasodilatación coronaria.
- 3) Disminución de la demanda miocárdica de oxígeno.
- 4) Inhibición de la hiperplasia endotelial.
- 5) Inhibición de la migración de células musculares lisas.
- 6) Prevención de la sobrecarga intracelular de calcio.
- 7) Inhibición de la agregación plaquetaria.
- 8) Previenen el desarrollo de lesiones arterioscleróticas.

#### ***1.4 ESTRATEGIAS DE TRATAMIENTO FARMACOLOGICO.***

Existe un consenso entre todos los autores sobre la idoneidad de comenzar el tratamiento antihipertensivo con medidas no farmacológicas (JNC V, 1993): reducción en la ingesta de sal, pérdida de peso, ejercicio físico moderado, disminución o supresión de los hábitos tabáquico o enólico. Sin embargo, en la practica estas medidas son solo parcialmente eficaces, o lo son por un espacio de tiempo no prolongado, probablemente por la dificultad de modificar el estilo de vida. Por ello el tratamiento fundamental de la hipertensión arterial es farmacológico, apreciándose además en los últimos años un aumento en el número de pacientes hipertensos que reciben medicación antihipertensiva, especialmente entre las formas más leves de hipertensión.

Sin embargo, aunque existe un acuerdo más o menos extendido, de cuales son las cifras y circunstancias en las que se debe comenzar el tratamiento farmacológico, el tipo de fármaco antihipertensivo que es más adecuado en cada situación, esta sujeto a controversias importantes. Como hemos desarrollado en apartados previos, cada grupo de fármacos antihipertensivos presenta características favorables y desfavorables que imposibilitan una elección definida. Resumidamente, el problema de la opción de un fármaco antihipertensivo se plantea en los siguientes términos:

-Existen cinco grupos de fármacos antihipertensivos, actualmente reconocidos como fármacos de primera opción terapéutica en la hipertensión arterial esencial, que son: diuréticos,  $\beta$ -bloqueantes,  $\alpha$ -bloqueantes, inhibidores de la enzima de conversión y calcioantagonistas.

-Los dos grupos que demostrado mejorar la morbi-mortalidad asociada a la hipertensión arterial (diuréticos y  $\beta$ -bloqueantes) presentan un perfil de efectos metabólicos no deseables y no alcanzan todo el beneficio esperable de reducción de mortalidad , especialmente por cardiopatía isquémica.

-El resto de grupos de fármacos antihipertensivos (IECA, calcioantagonistas y  $\alpha$ -bloqueantes) no han demostrado todavía los efectos en ensayos sobre morbi-mortalidad, sin embargo presentan un perfil de propiedades metabólicas, protectoras sobre indicadores intermedios (cardíacos, renales y vasculares) claramente superior al exhibido por diuréticos y  $\beta$ -bloqueantes, por lo que su utilización está aumentando incesantemente, a pesar de carecer de la evidencia científica de su beneficio final.

En este marco de decisión, no es extraño que existan diferentes opiniones sobre las indicaciones de uno u otro fármaco, sin embargo, en este caso, es posible que influyan decisivamente factores ajenos a las evidencias, como las razones económicas, asociadas al elevado coste de estos tratamientos.

Aunque no existe un acuerdo generalizado, a continuación analizaremos algunas de las características que se han utilizado para tratar de establecer el tipo de tratamiento antihipertensivo que podría ser más eficaz en un determinado paciente. De forma resumida, trataremos tres de los rasgos a considerar en la decisión de iniciar tratamiento farmacológico en un paciente hipertenso: características demográficas, condiciones concomitantes y niveles de actividad plasmática de renina.

### *1) Características demográficas*

Las características de un paciente individual pueden afectar la probabilidad de una buena respuesta terapéutica a varios tipos de fármacos antihipertensivos (Materson y cols., 1993). La raza, el sexo o la edad pueden condicionar la respuesta a los diferentes grupos farmacológicos.

Según los datos del estudio de Materson y cols., por ejemplo una mujer de raza negra, obesa y anciana responderá probablemente mejor a un diurético que a un  $\beta$ -bloqueante o un IECA. Un hombre joven de raza blanca, físicamente activo responderá particularmente bien a un  $\alpha$ -bloqueante o a un IECA.

En general, los pacientes de raza negra tienden a responder mejor a diuréticos que a IECA o  $\beta$ -bloqueantes, mientras que la respuesta a calcioantagonistas o a  $\alpha$ -bloqueantes es similar que en blancos.

Sin embargo, para un paciente individual, un determinado fármaco puede funcionar bien o mal, y además no existe forma de predecir los posibles efectos adversos que pueda desarrollar con el tratamiento.

Desafortunadamente, existen muy pocos estudios transversales que comparen dos o más fármacos en el mismo paciente para tratar de explicar que factores son responsables de la variabilidad individual. Los estudios disponibles (Brunner y cols., 1990 ;Edmonds y cols., 1990; Morgan y cols., 1992) señalan claramente a que algunos pacientes responder mejor que otros a determinados fármacos, pero no se han podido definir factores sencillos que expliquen estas diferencias. Apoyados en los datos del estudio de la administración de veteranos (Materson y cols., 1993) y siguiendo a Kaplan (Kaplan, 1994) en la Tabla 1.9 aparecen reflejados las opciones individualizadas de tratamiento según las condiciones coexistentes, con las reservas expresadas anteriormente.

## ***2) Condiciones concomitantes.***

Los población de pacientes hipertensos es de mediana o avanzada edad, y se acompañan con extraordinaria frecuencia de otros problemas médicos, especialmente de alteraciones metabólicas que suelen ir ligadas a la propia hipertensión arterial esencial, o a patologías de alta prevalencia en la población

---

(Stewart y cols., 1989). Las opciones para las diferentes situaciones están reflejadas en la Tabla 1.9. Por ejemplo, un paciente con angina debería recibir calcioantagonistas o  $\beta$ -bloqueantes, mientras que un hipertenso con insuficiencia cardíaca congestiva debería ser tratado con IECA. Un  $\alpha$ -bloqueante sería la primera elección en un varón con hiperplasia prostática.

Tabla 1.9

Opciones individualizadas de tratamiento.

++ Preferible, + Aceptable, +/- no preferible, - contraindicado

<i>Condición</i>	<i>Diuréticos</i>	<i><math>\beta</math>-bloq</i>	<i><math>\alpha</math>-bloq</i>	<i>calcio-antagonistas</i>	<i>IECA</i>
<i>Edad avanzada</i>	++	+/-	+	+	+
<i>Raza negra</i>	++	+/-	+	+	+/-
<i>Enfermedad coronaria</i>	+/-	++	+	++	+
<i>Postinfarto de miocardio</i>	+	++	+	+/-	++
<i>Insuficiencia cardíaca</i>	++	-	+	-	++
<i>Enfermedad cerebrovasc.</i>	+	+	+/-	++	+
<i>Insuficiencia renal</i>	++	+/-	+	++	++
<i>Diabetes</i>	-	-	++	+	++
<i>Dislipemia</i>	-	-	++	+	+
<i>Asma o EPOC</i>	+	-	+	+	+

### ***3) Niveles de actividad de renina plasmática.***

El grupo de trabajo de Laragh es el gran defensor de la utilidad de la medición de la actividad de renina plasmática (ARP) para guiar la indicación de tratamiento antihipertensivo (Bühler y cols., 1972; Devereux y cols., 1992). Las directrices para la elección de cada fármaco de acuerdo con los niveles de ARP, están recogidos en la Tabla 1.10 (Mann y cols., 1995). Lógicamente, en situaciones con mayor ARP los fármacos de elección serán los que actúan preferentemente inhibiendo el sistema renina-angiotensina, como son los IECA y también los  $\beta$ -bloqueantes. Sin embargo, los pacientes con menores niveles de ARP, responden mejor a fármacos que actúan a través de mecanismos independiente del sistema renina-angiotensina como son diuréticos, calcioantagonistas y  $\alpha$ -bloqueantes (Niutta y cols., 1990) . La limitación de estas indicaciones radica en que la mayoría de los pacientes hipertensos, hasta el 50%, presenta cifras medias de ARP, situación prácticamente indiferente para la selección de fármacos antihipertensivos. Aunque restan un 20% de pacientes con ARP elevada y un 30 % de ARP disminuida (Mann y cols., 1995), en la practica el concepto tampoco parece funcionar. Solo en casos de desviaciones más extremas de la ARP, serían aplicables estas directrices. Así, la ARP pretratamiento supone menos del 10% de la variabilidad de respuesta al tratamiento antihipertensivo (Donnelley y cols., 1992).

Los pacientes ancianos y los de raza negra podrían responder particularmente bien a los diuréticos, quizá debido a sus niveles de ARP tienden a ser bajos, mientras que los pacientes blancos y jóvenes responderían mejor a IECA o  $\beta$ -bloqueantes porque sus niveles de ARP tienden a ser mayores.

Tabla 1.10.

Eficacia antihipertensiva de los diferentes grupos farmacológicos según los niveles de actividad de renina plasmática (ARP).

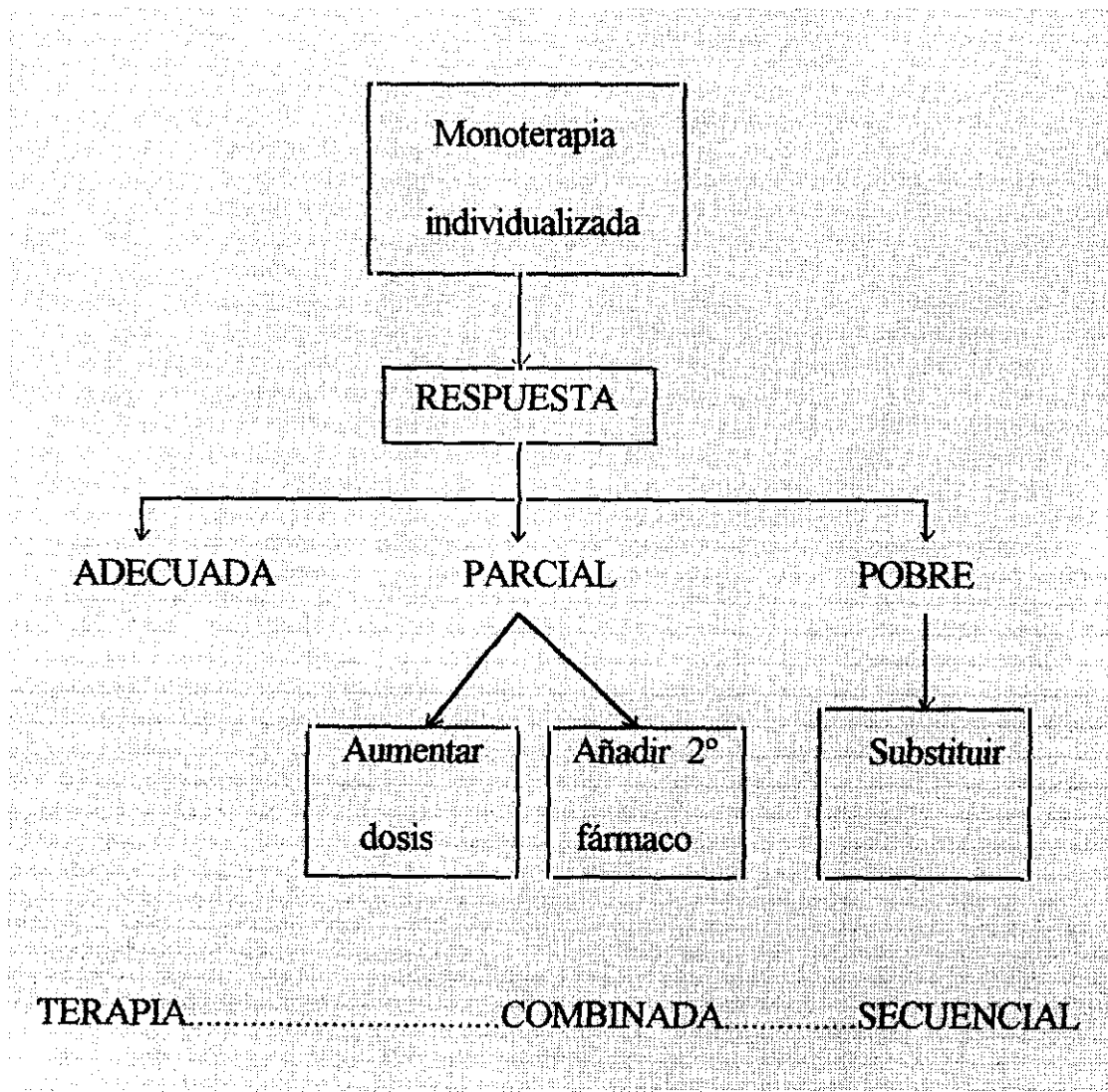
IECA	+	+++	++++
$\beta$ -BLOQUEANTES	++	+	++
$\alpha$ -BLOQUEANTES	+++	++	+
DIURÉTICOS	++	+	++
CALCIOANTAGON.	++++	++	+

Sin embargo, a pesar de todos los fármacos disponibles en la actualidad y a las directrices revisadas para tratar de individualizar el tratamiento, la mayoría de los autores reconoce que, aproximadamente, la mitad de los pacientes hipertensos

responderá adecuadamente al fármaco administrado. Se plantea entonces un problema terapéutico, que aparece reflejado en la Figura 1.7

Figura 1.7

Aproximación individualizada al tratamiento de la hipertensión. Opciones terapéuticas. Modificado de Kaplan (Kaplan, 1994).



### ***1.4.1. TRATAMIENTO SECUENCIAL***

La aproximación tradicional al tratamiento antihipertensivo se basa en la preferencia por el tratamiento en monoterapia, por ello, si un determinado fármaco, a las dosis adecuadas, no es efectivo en un paciente concreto, se substituye por un segundo, y si este tampoco es efectivo, por un tercero y así sucesivamente, hasta encontrar el fármaco que permita el control del paciente en monoterapia.

El principio que subyace a esta estrategia terapéutica es la existencia de diferentes fisiopatologías dentro del proceso hipertensivo, las cuales presentan diferentes respuestas a los diversos grupos de antihipertensivos. Se plantea entonces, que el tratamiento mas correcto y que probablemente corrige mejor sus desequilibrios fisiopatológicos, es el que permite un mayor control en monoterapia, de ahí el interés en establecer una búsqueda sucesiva, hasta encontrar el fármaco ideal de cada paciente.

Sin embargo, aunque esta estrategia permite elevar el porcentaje de pacientes que se controla con monoterapia (Brunner y cols., 1990) de un 40-60% hasta un 70 %, continua existiendo al menos un 25% de pacientes que no se controlan con este enfoque terapéutico y van a precisar finalmente una asociación de fármacos antihipertensivos.

Tampoco existen evidencias que demuestren que el control con un único fármaco presente ventajas en la prevención de las complicaciones cardiovasculares asociadas a la hipertensión arterial.

Sin embargo, la estrategia secuencial exige un gran consumo de tiempo y de visitas, hasta establecer finalmente si el paciente puede ser controlado con un único fármaco.

#### ***1.4.2. TRATAMIENTO COMBINADO.***

Si una dosis moderada de un fármaco de primera elección es bien tolerado y efectivo pero no permite un adecuado control de la presión arterial, se puede añadir un segundo fármaco, este enfoque, lo denominamos tratamiento combinado, y presenta algunas ventajas, que están resumidas en la Tabla 1.11. Básicamente, la elección adecuada de fármacos para combinar, permite reforzar sus efectos, lo que permite mayor efectividad, mas prolongada, con menores dosis, lo que puede mejorar notablemente la tolerancia a los fármacos.

La eficacia de añadir un segundo fármaco frente a la opción de aumentar las dosis del primero, está universalmente aceptada, aunque insuficientemente demostrada. Sin embargo, existen pocas dudas sobre la eficacia de utilizar dos fármacos con diferentes mecanismos de acción (Morgan y cols., 1992).

Tabla 1.11

Ventajas del tratamiento combinado.

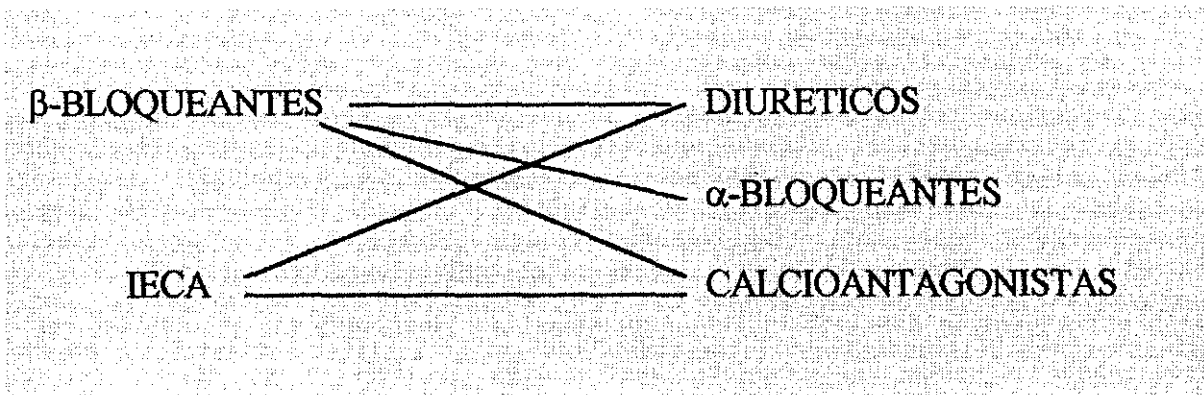
- Permite controlar a casi todos los pacientes hipertensos.
- Aprovecha el sinergismo entre distintos fármacos.
- Puede alargar la duración del efecto antihipertensivo.
- Permite la utilización de dosis más reducidas que en monoterapia.
- Los efectos adversos de los fármacos pueden contrabalancearse.
- Es bien tolerado.
- La existencia de combinaciones fijas permite mejorar el cumplimiento

La elección de los fármacos a combinar, depende en gran medida de que se complementen sus mecanismos de acción. En la Figura 1.8 están representadas las asociaciones más frecuentemente utilizadas. Puede apreciarse, que los grupos que comparten algún mecanismo de acción :  $\beta$ -bloqueantes e IECA, o diuréticos y calcioantagonistas, son menos recomendables en teoría. Debe recordarse el potencial

riesgo de asociar  $\beta$ -bloqueantes con calcioantagonistas de tipo no-dihidropiridínico (verapamil y diltiazem) puesto que sus efectos de enlentecimiento de la conducción cardiaca puede potenciarse.

Figura 1.8

Combinaciones más utilizadas de fármacos antihipertensivos.



En general se acepta, que los diuréticos son el fármaco de elección como combinación. De hecho algunos autores han propuesto que podría comenzarse el tratamiento antihipertensivo con una combinación de fármacos que incluyera dosis bajas de un diurético. Sin embargo existen algunas razones para desaconsejar esta practica (Kaplan, 1994):

- Incluso con cifras elevadas de presión arterial, muchos pacientes responderán a un sólo fármaco, y no existe forma de saber cuales serán estos.

- Si aparecen efectos adversos, es preferible saber cual de los fármacos es responsable.
- Las curvas de dosis-respuesta son diferentes para los distintos fármacos, por lo que las combinaciones con dosis fijas pueden ser inapropiadas de inicio.
- Excepto en los pacientes con elevaciones severas de la presión arterial, es preferible una reducción suave empezando con un único fármaco, que es mejor tolerado que los rápidos descensos de presión que pueden ocasionar dos fármacos combinados.

### ***1.5 REFRACTARIEDAD AL TRATAMIENTO***

Se han descrito numerosas situaciones que pueden explicar una mala respuesta terapéutica al tratamiento antihipertensivo. En el quinto informe del Joint National Committee se recoge una lista de ellas, que aparecen reflejadas en la Tabla 1.12 (JNC V, 1993).

Probablemente la causa más frecuente de hipertensión resistente al tratamiento sea una sobrecarga de volumen debido a una ingesta excesiva de sodio o a un inadecuado tratamiento diurético (Graves, 1989).

En general los estudios de refractariedad al tratamiento se han realizado sobre la definición de imposibilidad de control de la presión arterial tras la utilización de tres fármacos en combinación adecuada y en dosis suficientes. En ese sentido el estudio

de Yakovlevith y Black (Yakovlevith y cols., 1991) encontró las siguientes causas de resistencia al tratamiento: 43% presentaba un régimen terapéutico inadecuado, por dosis inadecuadas y principalmente la ausencia de tratamiento diurético, el 22% no toleraba la medicación antihipertensiva, el 10% eran no cumplidores con el tratamiento y existía hipertensión secundaria en el 11% de los pacientes.

En poblaciones marginales, las causas de mal control terapéutico pueden tener causas bien diferentes (Shea y cols., 1992), como dificultad de acceder al control médico, incumplimiento terapéutico y problemas de alcoholismo.

Un importante factor a considerar, antes de realizar un estudio exhaustivo con el paciente refractario al tratamiento, es la posibilidad de que el paciente presente un síndrome de bata blanca. Conviene comprobar las tomas de presión arterial fuera de la consulta, antes de establecer que el paciente está mal controlado. En caso de duda se hace precisa la monitorización ambulatoria de presión arterial, que puede explicar hasta la mitad de los casos de refractariedad al tratamiento según algunos estudios (Mejia y cols., 1991).

Tabla 1.12.

Causas de ausencia de respuesta al tratamiento antihipertensivo.

<b><i>Causas de HTA refractaria</i></b>	
<b><i>Falta de cumplimiento terapéutico</i></b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Coste de la medicación</li> <li>Instrucciones imprecisas</li> <li>Educación del paciente inadecuada</li> <li>Falta de implicación en el plan terapéutico</li> <li>Efectos adversos del tratamiento</li> <li>Dosificación inconveniente</li> </ul>
<b><i>Causas relacionadas con los fármacos</i></b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Dosis demasiado bajas</li> <li>Combinaciones inapropiadas</li> <li>Inactivación rápida</li> <li>Interacciones medicamentosas: AINE, contraceptivos, antidepresivos, esteroides...</li> </ul>
<b><i>Condiciones asociadas</i></b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Obesidad progresiva</li> <li>Ingesta etílica</li> </ul>
<b><i>Hipertensión secundaria</i></b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Insuficiencia renal</li> <li>Hipertensión renovascular</li> <li>Feocromocitoma</li> <li>Aldosteronismo primario</li> </ul>
<b><i>Sobrecarga de volumen</i></b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Tratamiento diurético inadecuado</li> <li>Excesiva ingesta de sodio</li> <li>Retención de fluidos por la reducción de presión arterial</li> <li>Lesión renal progresiva</li> </ul>
<b><i>Pseudohipertensión</i></b>	

# **OBJETIVOS**

## **OBJETIVOS**

### **A) PRIMARIOS.**

.-1) Descripción de las características de los pacientes con hipertensión esencial que presentan unas mayores necesidades terapéuticas (2 o más fármacos) para su control tensional.

.-2) Si existe un perfil diferenciado del hipertenso mal controlado en monoterapia, tratar de establecer criterios que permitirían recomendar el comienzo del tratamiento antihipertensivo con dos fármacos en los pacientes con mayor riesgo de resistencia a monoterapia.

***B) SECUNDARIO.***

Análisis de la influencia del grupo farmacológico de los antihipertensivos utilizados como monoterapia sobre las características de los subgrupos de hipertensos resistentes a ese grupo farmacológico.

**MATERIAL**  
**Y**  
**METODOS**

### 3. **MATERIAL Y METODOS**

#### 3.1 MATERIAL

##### 3.1.1) DISEÑO DEL ESTUDIO

##### 3.1.2) GRUPO DE ESTUDIO

##### 3.1.2.1) SELECCIÓN DE PACIENTES

##### 3.1.2.1.1) CRITERIOS DE INCLUSIÓN.

##### 3.1.2.1.2) CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.

##### 3.1.2.2) CARACTERÍSTICAS DEL GRUPO

#### 3.2 ELEMENTOS TÉCNICOS

##### 3.2.1) MANEJO DIAGNÓSTICO.

##### 3.2.2) MANEJO TERAPÉUTICO.

##### 3.2.3) COMPOSICIÓN DE LA BASE DE DATOS DE LA CONSULTA.

### 3.3 MÉTODOS

3.3.1) DEFINICIÓN DE LAS VARIABLES DE ESTUDIO.

3.3.2) MANEJO INFORMÁTICO DE LOS DATOS

3.3.3) MÉTODOS ESTADÍSTICOS.

3.3.3.1) VARIABLES CONTINUAS INDEPENDIENTES

3.3.3.2) VARIABLES CATEGÓRICAS INDEPENDIENTES

3.3.3.3) ANÁLISIS DE REGRESIÓN LOGÍSTICA MÚLTIPLE.

3.3.3.4) COMPARACIÓN MÚLTIPLE DE MEDIAS.

3.3.3.5) NIVEL DE SIGNIFICACIÓN ESTADÍSTICA.

3.3.4) PRESENTACION DE LOS DATOS.

### **3.1 MATERIAL**

#### **3.1.1) DISEÑO DEL ESTUDIO.**

Se trata de un estudio clínico observacional no aleatorizado, de una cohorte prospectiva sobre la que se realiza un análisis comparativo transversal. El diseño es por tanto, no-experimental.

La cohorte de pacientes fue seguida durante un mínimo de tres meses, para establecer su respuesta al tratamiento. El periodo de reclutamiento fue de cuatro años (1991 a 1994, ambos incluidos). Una vez clasificados los pacientes, se realizó un análisis comparativo de los datos obtenidos durante el estudio que se realiza al inicio de la consulta en todos los pacientes. Por ello, a pesar del breve seguimiento de la cohorte, el diseño del estudio es , básicamente, un comparativo transversal.

El objetivo del estudio es clasificar a los pacientes hipertensos según su respuesta a la monoterapia farmacológica en respondedores y no respondedores, y

posteriormente analizar sus características diferenciales. Por ello el punto crucial del estudio es la definición de esta característica:

Consideramos paciente RESPONDEDOR, al que presenta unas cifras de tensión arterial diastólica inferior a 90 mmHg , encontrándose en tratamiento con un único fármaco antihipertensivo, con independencia del tipo de fármaco y de la dosis requerida para su control.

El paciente NO RESPONDEDOR es el que no se controla con un sólo fármaco, a pesar de alcanzar la dosis terapéutica techo, por lo tanto precisa de más de un fármaco para su control. Todo ello con independencia del grado de control tensional.

Partiendo de estas definiciones previas, el diseño del estudio se ha dirigido, básicamente, a garantizar que el tipo de categoría en el que es clasificado un paciente hipertenso en un momento dado, establece adecuadamente su forma de responder al tratamiento.

Todos los pacientes nuevos remitidos desde distintas fuentes para su estudio y tratamiento en la Unidad de Hipertensión, eran considerados para su inclusión en el presente estudio, según los criterios de inclusión y exclusión, que se detallan más adelante, y que supone una muestra representativa de la población de adultos con hipertensión arterial esencial.

En la primera visita los sujetos son historiados, recogándose una completa anamnesis personal y familiar (que es desarrollada más extensamente en otro apartado) dirigida a hipertensión arterial pero también incluyendo aspectos globales, también se realiza una exploración física completa y se efectúan las modificaciones terapéuticas que se consideran necesarias. Los protocolos de actuación diagnóstica y terapéutica se discuten luego en profundidad.

En líneas generales, en la primera visita retira o disminuye la medicación hipotensora, en los pacientes y se insiste en la medidas higiénico-dietéticas. Si el sujeto tiene cifras muy elevadas se inicia o aumenta el tratamiento. En las siguientes visitas se establecía la respuesta a la medicación, incrementando la dosis del fármaco

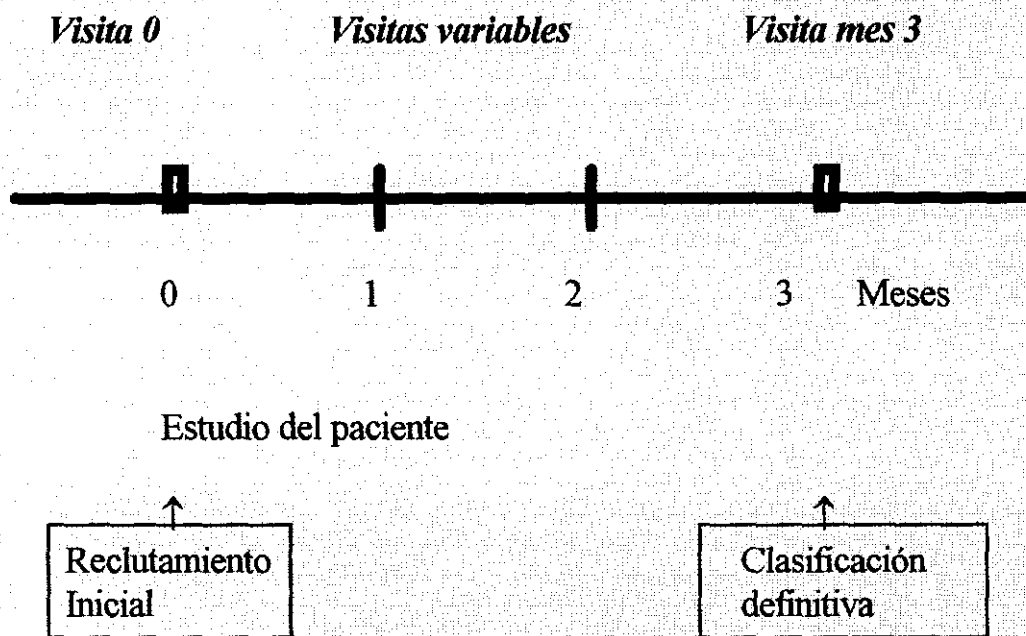
en monoterapia, y asociando otro, hasta obtener un control de la TAD < 90 mmHg en los pacientes del estudio. Según el grado de control, el paciente es susceptible de un variable número de visitas en los siguientes 3 meses para su ajuste terapéutico. Durante este tiempo se practican las exploraciones complementarias necesarias para completar el estudio del paciente con el fin de valorar su repercusión hipertensiva, sus factores de riesgo cardiovascular, realizándose pruebas adicionales si fuera necesario para descartar hipertensión arterial secundaria.

En la visita del tercer mes el sujeto es definitivamente incluido en el estudio y clasificado como respondedor o no respondedor, según los criterios expuestos anteriormente. Para la comparación de los sujetos se utilizan los datos obtenidos del completo estudio realizado del paciente hipertenso durante su valoración en los 3 meses previos.

El número de pacientes previstos para su inclusión en el estudio fue de 1300, y teniendo en cuenta que el ritmo de pacientes nuevos atendidos en nuestra consulta es de unos 500 pacientes/año, se planificó un período de 3 años, para el reclutamiento de los sujetos del estudio: Enero de 1991 a Diciembre de 1994.

En la figura 3.1 aparece de forma esquemática el diseño del estudio.

Figura 3.1 Representación esquemática del diseño del estudio.



### **3.1.2) GRUPO DE ESTUDIO**

#### **3.1.2.1) SELECCION DE PACIENTES**

Los pacientes incluidos en el estudio fueron obtenidos de la consulta ambulatoria de la Unidad de Hipertensión del Hospital Universitario 12 de Octubre, que es una consulta absolutamente monográfica en hipertensión arterial, funcionando como centro de referencia para el área sanitaria.

La selección de los pacientes se realizó de acuerdo a unos criterios de inclusión y exclusión que exponemos a continuación.

##### **3.1.2.1.1) CRITERIOS DE INCLUSIÓN.**

- Pacientes con hipertensión arterial esencial.
- Pacientes atendidos en la consulta de Hipertensión del Hospital Universitario 12 de Octubre y estudiados según el protocolo habitual de la consulta.

- Pacientes que a pesar de las medidas no farmacológicas presentas cifras elevadas de TA (TAD >95 mmHg).
- Pacientes con cualquier tratamiento farmacológico antihipertensivo, prescrito antes o después de ser atendido en nuestra consulta.
- Pacientes de cualquier sexo.
- Pacientes con edad superior a 15 años y sin límite superior de edad.
- Pacientes de raza Caucásiana.

### ***3.1.2.1.2) CRITERIOS DE EXCLUSIÓN***

- Pacientes con hipertensión arterial secundaria.
- Pacientes en los que no se puede descartar hipertensión arterial secundaria o siguen en estudio.
- Pacientes que inicialmente, en el momento de acudir a la consulta, toman más de tres fármacos antihipertensivo.

-Pacientes con patología concomitante por la que se les administran fármacos que pueden interferir con la presión arterial, bien reduciéndola o incrementándola (AINE, esteroides, simpaticomiméticos, vasodilatadores, etc.).

-Pacientes con antecedentes de consumo de drogas o ingesta etílica importante.

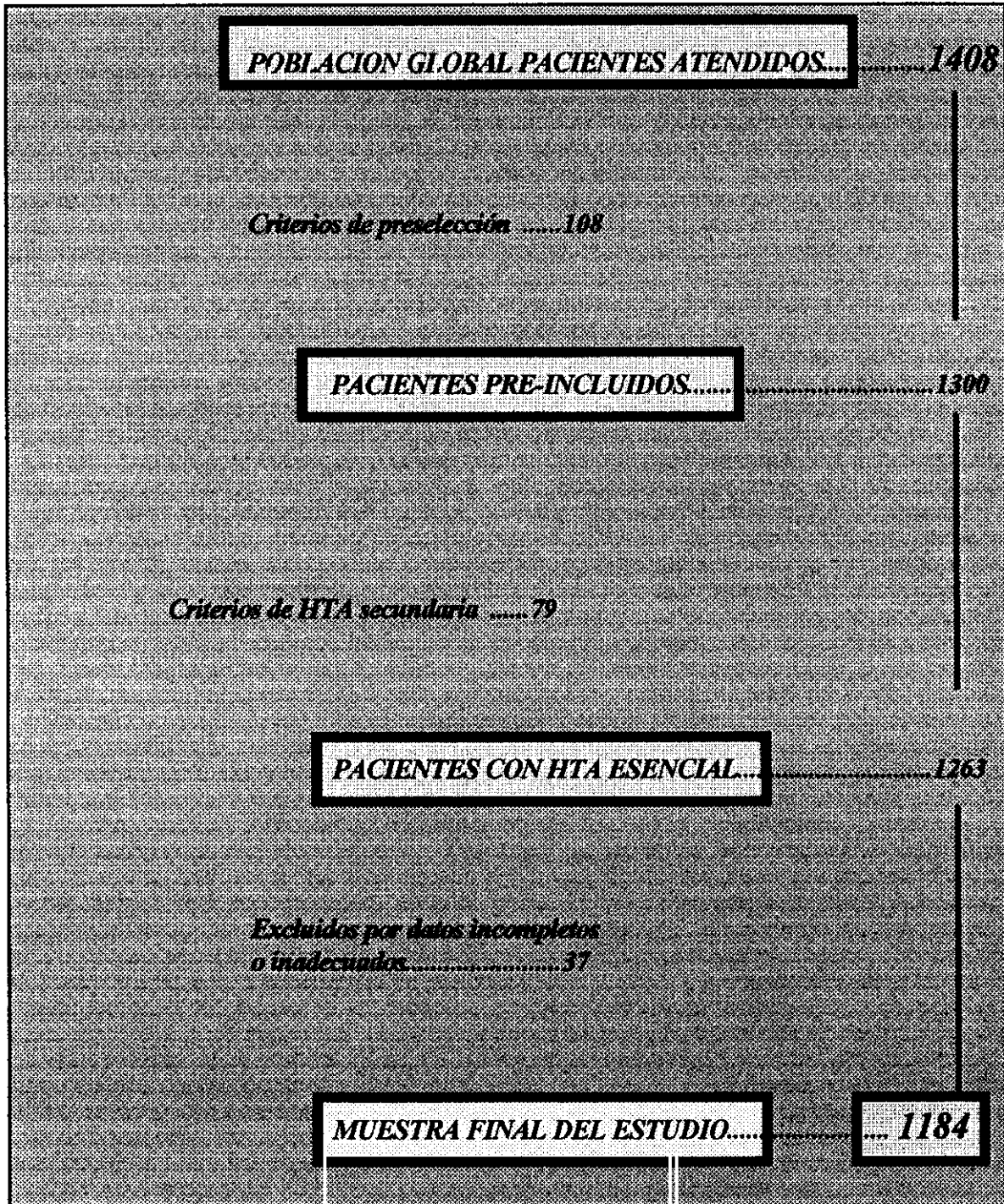
-Pacientes no cooperadores.

### ***3.1.2.2) CARACTERÍSTICAS DEL GRUPO DE PACIENTES***

En el período de reclutamiento entre los años 91-94 (ambos incluidos) se atendieron 1408 pacientes, entre los que se seleccionaron 1300 que cumplían con los criterios de inclusión exclusión previamente expuestos

En la Figura 3.2 aparece de forma resumida la evolución de la población del estudio hasta su composición final.

Figura 3.2  
Evolución de la muestra.



Después del estudio clínico, 79 pacientes fueron eliminados del estudio por detectarse una etiología secundaria de su Hipertensión arterial, por no poder descartarse esta de forma concluyente (como en enfermos con patología renal en el que esta juega un papel indeterminado) o por que en el momento de la clasificación definitiva estaban pendiente de realizar pruebas para completar el estudio.

Los 1263 pacientes restantes fueron revisados, descartándose 37 por defectos en los datos cumplimentados, no ajustarse debidamente a los criterios de selección del estudio, o por perderse su seguimiento.

Después de las diversas selecciones el grupo final de estudio fue de 1184 pacientes.

Las características de la muestra están resumidas en las tablas 3.1 y 3.2. Inicialmente, el grupo de estudio, por los datos reflejados en las tablas, puede considerarse como una muestra representativa de la población de pacientes adultos con hipertensión arterial esencial.

TABLA 3.1. DATOS EPIDEMIOLOGICOS GLOBALES. Variables continuas. TAS= Tensión arterial sistólica. TAD= Tensión arterial diastólica. IMC= índice de masa corporal. EVOL= Tiempo de evolución de la HTA. TABACO= nº de cigarrillos/día. ALCOHOL= gramos de alcohol/día. CAFE= nº de cafés día. Na U= Natriuresis. K U= Kaliuresis.

Variable	Media	Desviación	N
EDAD	55,41	12,69	1184
TAS	149,16	18,75	1183
TAD	91,09	11,17	1183
PESO	75,21	13,69	1184
BMI	28,90	5,20	1159
EVOL	6,67	7,41	1091
TABACO	13,45	18,19	1099
ALCOHOL	5,17	28,75	1103
CAFES	1,02	0,87	1124
Na U	175,55	68,49	1184
K U	58,10	21,37	1179
PROTEINU	0,06	0,44	1184
CREATS	1,04	0,32	1184
URICO	5,90	1,73	1162
CLCREA	81,47	30,53	937
GLUCEMIA	108,93	51,78	1170
COLESTER	224,01	44,73	1161
TG	136,43	89,58	1168
HDL	51,13	13,12	587
LDL	152,43	48,43	588

TABLA 3.2  
Datos epidemiológicos globales. Variables categóricas.

Característica	Porcentaje %
SEXO FEMENINO	58
SEXO MASCULINO	42
CARDIOPATIA	4.1
AFECTION NEUROLOGICA	1.4
AFECTION RENAL	3
ALTERACION DEL ECG	25.1
DIABETES MELLITUS	11.7
AFECTION CARDIOVASCULAR	7.5
RESPONDEDORES	50.3
NO RESPONDEDORES	49.7

Es importante señalar que los principales subgrupos de estudio, según la respuesta a monoterapia antihipertensiva, resultan muy equilibrados en número 596 y 588, para respondedores y no respondedores, respectivamente lo que facilitará el análisis posterior.

### ***3.2 ELEMENTOS TÉCNICOS.***

La consulta de Hipertensión del Hospital 12 de Octubre, se caracteriza por estar altamente protocolizada, desde su creación, y en los últimos años informatizada.

A continuación desarrollamos el protocolo de manejo del paciente hipertenso en nuestra Unidad, respecto a los criterios diagnósticos habitualmente utilizados, el despistaje de la hipertensión arterial secundaria que se lleva a cabo, las pruebas complementarias realizadas, el manejo terapéutico y finalmente el soporte de historia clínica informatizada que se maneja.

### **3.2.1) MANEJO DIAGNÓSTICO.**

#### **3.2.1.1) MEDICION DE LA TENSION ARTERIAL..**

Las mediciones de tensión arterial en la consulta se realizan de acuerdo a la siguiente metodología, siguiendo las recomendaciones de la OMS

Condiciones del paciente: la postura del paciente es en sedestación, con el brazo extendido y apoyado sobre una mesa de tal forma, que el brazo descansa a la altura del corazón. El sujeto ha estado previamente en reposo, y se aguardan unos minutos de permanencia en la consulta antes de iniciar la medidas de tensión arterial.

Adicionalmente, se realiza a todos los sujetos una toma de tensión en bipedestación.

Antes de la consulta se advierte a los sujetos que se abstengan de fumar o tomar café. En los pacientes que toman medicación, se que la dosis diaria se tome después de la consulta, para que la lectura de tensión arterial no se interfiera con una toma reciente de fármacos antihipertensivos.

Equipo: Todas las mediciones se efectúan con esfigmomanómetros de columna de mercurio. En la consulta se dispone hasta 3 anchos de manguito para que la adaptación al tamaño del brazo sea la adecuada.

Técnica: En cada medición de tensión arterial se efectúan un mínimo de dos lecturas, repitiéndose si hay disparidad mayor de 5 mmHg. El manguito se infla por encima de la presión sistólica y se desinfla a un ritmo entre 2 y 3 mmHg/segundo. Los puntos para establecer las tensiones sistólica y diastólica son los sonidos primero y quinto de Korotkoff respectivamente. Todas las medidas se realizan con una aproximación de 2 mmHg.

Observadores: Todas las mediciones de tensión se realizan por personal de enfermería, con dedicación exclusiva a la Unidad de Hipertensión, y con entrenamiento en la técnica previamente descrita o por personal facultativo, también cualificado.

### **3.2.1.2) DIAGNÓSTICO DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL.**

Los límites de normalidad de la tensión arterial generalmente aceptados son de 140/90 mmHg de sistólica y diastólica respectivamente. En la práctica clínica consideramos a un sujeto hipertenso a partir de 95 mmHg de tensión diastólica y cuando esta cifra puede ser medida reiteradamente en diferentes visitas. En nuestro estudio considerábamos hipertenso al sujetos que después de seguir las medidas terapéuticas no farmacológicas habituales (dieta, reducción de peso, ejercicio, abandono de tabaco y alcohol) mantiene cifras de tensión diastólica superior a 95 mmHg.

Las cifras de tensión arterial diastólica entre 90 y 95 mmHg, plantean, frecuentemente un problema diagnóstico, que las tomas repetidas de tensión no pueden solventar. En este caso la evaluación de la repercusión visceral hipertensiva del sujeto (retinopatía, hipertrofia ventricular...) nos permite en muchas ocasiones clarificar el diagnóstico de la HTA límite. En la actualidad este problema, junto con el de la disparidad entre las cifras de tensión arterial medidas en diferentes entornos,

tiene una indicación precisa: la monitorización ambulatoria de presión arterial de 24 horas, y que aunque se realiza asiduamente en nuestra consulta cuando está indicada por esta u otras razones, no se ha utilizado en la definición de los sujetos hipertensos, o en su respuestas a la medicación, que están basadas estrictamente en las lecturas de tensión arterial realizadas de forma convencional y con la técnica previamente descrita en la consulta.

### ***3.2.1.3) DIAGNÓSTICO DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL SECUNDARIA.***

Aunque el protocolo clínico de la Unidad de Hipertensión es sencillo: anamnesis, exploración, bioquímica básica, ECG, radiología de Tórax y tomografías renales; consideramos que su aplicación adecuada es lo bastante sensible como para permitir sospechar e investigar la mayor parte de causas secundarias de hipertensión arterial.

Así, un sedimento urinario, una cuantificación de proteínas y una estimación defunción renal, junto con la tomografía renal, permiten detectar casi cualquier anomalía renal que pueda estar implicada en la génesis de la hipertensión. La presencia de soplos vasculares o paraumbilicales, junto con una fácil disponibilidad del renograma isotópico con test de captopril, para cualquier caso clínicamente sospechoso, completan un diagnóstico razonable de la hipertensión vasculorrenal.

Gran parte de las alteraciones endocrinas pueden ser sospechadas con un interrogatorio adecuado, que esta protocolizado en la consulta, desde las alteraciones tiroideas, al feocromocitoma o el síndrome carcinoide, y posteriormente confirmadas por la petición hormonal específica. La presencia de cualquier tipo de hipermineralcorticismo puede ser fácilmente detectado por la hipopotasemia, y el exceso de glucocorticoides produce un patrón de alteraciones bioquímicas y cambios fácilmente reconocibles en una exploración física.

Una coartación aórtica se acompaña de signos patognomónicos en la radiografía torácica y la mayor parte de alteraciones cardiológicas o neurológicas se acompañan de signos y síntomas mas severos que la elevación de tensión arterial.

Adicionalmente a nuestras pautas de exclusión de etiologías secundarias en la hipertensión arterial, dentro de los planteamientos del presente estudio, cuando existía alguna sospecha de hipertensión secundaria y esta no estaba razonablemente descartada, se excluía al paciente del estudio, con lo que de una forma clínicamente razonable puede considerarse al grupo de estudio como constituido por hipertensos esenciales.

### **3.2.2) MANEJO TERAPÉUTICO.**

Existen 5 grupos de fármacos antihipertensivos que están recomendados como primer escalón terapéutico en la hipertensión arterial esencial: diuréticos, betabloqueantes, inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina, calcioantagonistas y alfabloqueantes. Todos ellos son ampliamente utilizados en la consulta, con excepción del grupo de los bloqueantes  $\alpha$ 1 adrenérgicos, que se han

introducido más tardíamente en el primer escalón del tratamiento y su uso está menos extendido. Los tratamientos antihipertensivos han sido prescritos por diferentes médicos, no sólo de la Unidad de Hipertensión, si no por médicos de Atención Primaria, lo que contribuye a que los grupos de pacientes sean homogéneos, y no estén sesgados por las inclinaciones de un solo prescriptor.

En la Tabla 3.3 aparecen las características de los pacientes que reciben un solo fármaco, donde puede apreciarse que todos los grupos son clínicamente comparables, aunque existen pequeñas diferencias en algunos de los parámetros que pueden alcanzar significación estadística dado el alto número de la muestra.

farmacológico, en monoterapia o en asociación.

Los IECA son los fármacos más utilizados, seguidos de los calcioantagonistas y betabloqueantes, los diuréticos en menor medida y por último los alfabloqueantes, que tienen una menor representación. El número exacto de pacientes en cada subgrupo está representado en la tabla 3.3.

Tabla 3.3

Características de los pacientes en subgrupos de tratamiento en monoterapia antihipertensiva.

	SEXO Mujer	EVOL. DE HTA años	EDAD años	IMC Kg/m <sup>2</sup>
DIURETICOS (n=175)	54.3%	6.4±7.5	58.5±10.7	28.5±4.7
BETABLOQUEANTES (n=257)	54.9%	6.1±7.3	52.3±13.0	28.2±4.6
IECA (n=454)	61.0%	6.7±7.6	54.3±12.7	29.4±5.8
CALCIOANTAGONISTAS (n=243)	53.5%	7.3±7.3	57.4±12.7	29.2±4.8
ALFABLOQUEANTES (n=55)	58.2%	6.5±7.3	26.8±11.3	28.3±11.3

Las combinaciones de fármacos utilizadas, son las recomendadas por la literatura, tendiendo a evitar ,las que teóricamente aportan una asociación menos ventajosa,

como es la de IECA y betabloqueantes o la de diuréticos y calcioantagonistas. También se evitan las asociaciones de calcioantagonistas de tipo no dihidropiridina con betabloqueantes. Las combinaciones más frecuentemente utilizadas son las de diurético e IECA y las de IECA junto a calcioantagonista.

### ***3.2.3) BASE DE DATOS DE LA CONSULTA.***

La consulta de Hipertensión arterial no solamente está altamente protocolizada, lo que permite realizar estudios como el que nos ocupa, si no que desde hace varios años esta totalmente informatizada. La información esta dividida en dos ficheros distintos: la parte fija y las revisiones.

a) Parte fija: es la que se completa con las primeras visitas del paciente y con su estudio basal, sin que sea modificada posteriormente. Aquí se reflejan los siguientes datos:

-Datos de filiación del paciente: nombre, apellidos, n° de historia, dirección completa.

-Antecedentes personales del paciente: comenzando por la historia de su hipertensión, fecha de diagnóstico, tratamiento previo, siguiendo por sus hábitos tóxicos (alcohol, tabaco, café ...) y una completa anamnesis por órganos y aparatos dirigida a la enfermedad hipertensiva

-Antecedentes familiares: donde se recogen la existencia familiar de hipertensión, diabetes, nefropatía y cardiopatía, y el grado de parentesco.

-Sintomatología relacionada con hipertensión y afectación cardíaca, renal o neurológica que puede deberse a repercusión hipertensiva o sugiera etiología secundaria.

-Exploración física completa, dirigida a hipertensión, incluyendo un fondo de ojo practicado por una persona entrenada.

-Diagnósticos: con los datos aportados por el paciente de estudios previos y los realizados durante la revisión basal se completan todos los diagnósticos

relacionados: etiología de hipertensión, factores de riesgo cardiovascular, repercusión hipertensiva, alteraciones metabólicas concomitantes.

-Otros: Aunque la historia tiene una estructura fija de variables, es imposible que contemple todas las posibilidades, por ello existen campos libres, donde se desarrollan comentarios extensos, aclaraciones, etc. para el adecuado uso clínico.

#### b) Revisiones.

---

Después del estudio inicial se dispone de otro fichero donde se van recogiendo las modificaciones evolutivas del paciente hipertenso, para ello se crean 4 fichas nuevas el primer años y después 2 fichas mas por cada año de seguimiento donde se recoge la siguiente información:

-Datos de las mediciones del paciente: peso, talla, tensión arterial en sedestación y ortostatismo, registro ambulatorio de presión (cuando se realiza), tensiones ambulatorias.

-Datos de las determinaciones analíticas del paciente.

-Datos de las exploraciones complementarias, ECG, radiología, ECO 2D, arteriografía, renogramas isotópicos, etc...

-Tratamiento del paciente: donde existen variables para el tratamiento antihipertensivo y el resto se refleja en comentarios.

-Resumen de la situación global del paciente: donde se reflejan los diagnósticos más importantes, para facilitar el manejo clínico.

### ***3.3 MÉTODOS***

La Base de datos que contiene la información que habitualmente se maneja en la consulta, tiene un gran volumen, y es de muy difícil manejo. Por otra parte, gran parte de esta información es redundante y su objetivo es facilitar un adecuado y ágil manejo clínico, así como la generación automática de informes. Como además, el objetivo del estudio es hallar características diferenciales, se considero conveniente

realizar una profunda selección de aquellas variables que podían aportar información relevante, eligiendo por tanto las de tipo antropométrico, los diagnósticos importantes y los datos analíticos de mayor trascendencia. En el siguiente apartado se detallan las variables seleccionadas y su definición completa.

### ***3.3.1) DEFINICIÓN DE LAS VARIABLES DE ESTUDIO.***

En la tabla 3.4 aparecen de forma resumida las variables que finalmente fueron consideradas para el análisis estadístico, por su relevancia en la posible caracterización del grupo de estudio.

Entre las variables continuas se incluyeron:

-Edad: medida en años cumplidos en la fecha de la primera visita.

-Evolución: Años transcurridos desde que la hipertensión fue diagnosticada o conocida, hasta la visita inicial.

-Peso: en kg, en la primera visita.

-Talla: en metros. Se realiza la medición rutinariamente en la primera visita.

-Índice de masa corporal (IMC): calculado como el cociente entre el peso y el cuadro de la talla, por tanto sus unidades son  $\text{kg/m}^2$ . La población se dividió de acuerdo con el IMC en cuatro clases siguiendo los criterios de Bray (Bray 1978), cuya clasificación es diferente según el sexo.

En varones: Clase I:  $\leq 19.4$

Clase II: 19.5-25.4

Clase III: 25.5-30.4

Clase IV:  $\geq 30.5$

En mujeres: Clase I:  $\leq 18.4$

Clase II: 18.5-24.4

Clase III: 24.5-30.4

Clase IV:  $\geq 30.5$

Se considera obesos a los sujetos de clase IV y sujetos con sobrepeso a los de clase III.

-Tensión arterial sistólica (TAS).

-Tensión arterial diastólica (TAD): Como la anterior corresponde a la media de las mediciones de tensión arterial efectuadas en la visita basal, y por su puesto sus unidades son en milímetros de mercurio.

-Consumo de alcohol: estimado a partir del interrogatorio al paciente. Se calcula a partir del volumen de bebidas con contenido alcohólico consumidas por el sujeto. Considerando las siguientes graduaciones alcohólicas: Cerveza 5%, Vino 10%, Licores 35%. Se corrigió la densidad del alcohol con el factor 0.8. Las unidades finales son gramos/día.

-Hábito tabáquico: Se estima a partir de la información suministrada por el propio paciente, respecto al numero de cigarrillos por día que consume.

-Consumo de cafeína: Se anotaba el numero promediado de cafés que reconocía tomar el paciente cada día.

TABLA 3.4  
Listado de las variables incluidas para el análisis estadístico

VARIABLES CONTINUAS	VARIABLES CATEGÓRICAS
EDAD	SEXO
TALLA	CLASIFICACION
PESO	PRIMER FARMACO
IMC	NEFROPATIA
TAD	CARDIOPATIA
TAS	ALTERACION EN ECG
ACIDO URICO	NEUROPATIA
GLUCEMIA	AFECTACIÓN
TRIGLICERIDOS	CARDIOVASCULAR
COLESTEROL	DIABETES MELLITUS
HDL-COLESTEROL	
LDL-COLESTEROL	
CREATININA	
ACLARAMIENTO DE CR.	
PROTEINURIA 24 H	
NATRIURESIS	
KALIURESIS	
CONSUMO DE ALCOHOL	
CONSUMO DE TABACO	
CONSUMO DE CAFE	

Las siguientes son variables que expresan resultados del estudio bioquímico realizado a cada paciente, entre la primera visita y el tercer mes. Su determinación se realizó de forma estandarizada en el Laboratorio del Hospital 12 de Octubre, y los valores de referencia para estas variables están contenidas en la tabla 3.5.

TABLA 3.5

Valores de normalidad de referencia para las variables bioquímicas. (Laboratorio del Hospital 12 de Octubre).

Ácido úrico	2 - 7	mg/dl
Creatinina	0.5 - 1.2	mg/dl
Glucosa	60 - 110	mg/dl
Colesterol	70 - 200	mg/dl
Triglicéridos	70 - 150	mg/dl
HDL-Colesterol	40 - 65	mg/dl
LDL-Colesterol	50 - 135	mg/dl
CCr	90 - 120	ml/mín
Proteinuria 24h	0	gr/d

Las extracciones de sangre se realizan siempre por la mañana y tras un ayuno de 12 horas. Las muestras de suero venoso, se analizan en un autoanalizador multicanal (Technicon).

-Glucosa sérica: medida por el método de hexoquinasa, y expresada en mg/dl.

-Ácido úrico sérico: cuantificada por el método de uricasa/catalasa. Unidades mg/dl.

-Creatinina sérica: analizada mediante el método picrato alcalino cinético, también se expresa en mg/dl.

-Colesterol plasmático total: estimado por la técnica de colesterol esterasa/oxidasa, y sus unidades son mg/dl.

-Triglicéridos plasmáticos: medidos por el método glicerol fosfato oxidasa y expresados en mg/dl.

-Colesterol en lipoproteínas plasmáticas de alta densidad (HDL-colesterol): se mide en mg/dl.

-Colesterol en lipoproteínas plasmáticas de baja densidad (LDL-colesterol): también mg/dl.

-Aclaramiento de creatinina: estimado a partir de la creatinina cuantificada en orina recogida durante 24 horas, y por tanto expresada en mililitros/minuto.

-Proteinuria de 24 horas: En la orina recogida durante 24 horas, se cuantifica también la excrección urinaria de albúmina, mediante la técnica de sulfosalicílico, cuyas unidades son, por tanto, gramos/día.

-Natriuresis: Determinación del contenido total de sodio en la orina de 14 oras. Sus unidades son mEq/día.

-Kaliuresis: Determinación del contenido total de potasio en la orina de 24 horas. Se expresa en mEq/día.

Las variables no continuas o categóricas, incluidas en el estudio fueron las siguientes:

-Sexo: hombre o mujer.

-Clasificación según respuesta a monoterapia: respondedor o no respondedor.

-Primer fármaco: En todos los casos se incluía el primer fármaco que, del tratamiento vigente, comenzó a tomar el paciente y en el caso de los respondedores este era, obviamente, el único.

-Diabetes mellitus. Se consideró diabético a todos los sujetos con antecedentes de diabetes tipo I o II, independientemente de la necesidad de terapia insulínica, hipoglucemiante o de restricción dietética hidrocarbonada.

-Nefropatía: Puesto que por los criterios de selección de los pacientes, se excluyeron las ideologías secundarias de hipertensión, y los casos que pudieran ser dudosos, en esta variable se han incluido los pacientes con cierto grado de insuficiencia renal crónica, en los que la sospecha clínica es de nefroangiosclerosis hipertensiva. La variable tiene dos categorías, para la presencia o ausencia de este rasgo.

-Cardiopatía: Como en el caso anterior se trata de una variable categórica binaria, que recoge la existencia o no de algún tipo enfermedad cardíaca, básicamente relacionada con la miocardiopatía hipertensiva: cardiopatía isquémica

(infarto, angina) o disfunción ventricular (insuficiencia cardíaca, disnea paroxística nocturna).

-Alteraciones electrocardiográficas: Los ECG fueron realizados por el Servicio de Cardiología del Hospital 12 de Octubre, e informados siempre por un cardiólogo. Se realizó mediante una técnica estándar: electrocardiograma de 12 canales, con un velocidad de 25 mm/seg y una amplitud de 1 mV/cm. La presencia de hipertrofia ventricular izquierda por ECG, se estableció de acuerdo a los criterios de Sokolow-Lyon: cuando la suma de la amplitud de la onda S en la derivación V1 y la amplitud de la onda R en V5 o V6 es superior a 35 mm(Sokolow 1949).

Además del crecimiento ventricular izquierdo, frecuentemente el paciente hipertenso presenta ciertas alteraciones del electrocardiograma, que guardan cierto paralelismo con la repercusión visceral: signos de isquemia o lesión establecida, bloqueos en la conducción auriculoventricular, bloqueos de rama, arritmias. Todas estas alteraciones, se consideraron también dentro de la definición de alteraciones del ECG.

-Afectación neurológica: En esta variable se recoge la existencia o no en los antecedentes del paciente de algunas alteraciones neurológicas, que aunque no pueden atribuirse directamente a la acción del proceso hipertensivo, si suelen estar estrechamente ligadas a este: el accidente cerebrovascular tanto isquémico como hemorrágico, y en cualquiera de sus localizaciones, el ataque isquémico transitorio y los trastornos neurológicos asociados a la hipertensión severa o encefalopatía hipertensiva.

-Repercusión cardiovascular: Puesto que la existencia de alguna de las tres últimas alteraciones tiene una prevalencia relativamente baja en nuestro de grupo de estudio, y el significado clínico de las mismas es, en cierta medida, comparable, se creó esta nueva variable que engloba a los pacientes con algún grado de afectación cardíaca, electrocardiográfica (excluyendo la hipertrofia ventricular y las alteraciones ECG menores) o neurológica, es decir cardiovascular, cuando alguna o mas de las variables anteriores era positiva, para disponer así de un más potente marcador de lesión cardiovascular.

### **3.3.2) MANEJO INFOMÁTICO DE LOS DATOS.**

Como se mencionó anteriormente los datos del estudio, procedentes de la consulta de hipertensión arterial, están recogidos en una base de datos adecuadamente estructurada en variables. Aunque esta base de datos pertenece al paquete estadístico RSIGMA-BABEL, que integra la base de datos, con un procesador de textos, un programa estadístico y uno de tratamiento gráficos, la potencia estadística del paquete es inadecuada para el tipo de análisis a realizar, por ello decidimos exportar los datos a un programa estadístico más adecuado, el SPSS versión 5.1. Para ello, RSIGMA puede hacer un volcado de los datos en formato ASCII.

Sin embargo, ni SPSS, ni la mayoría de las bases de datos actuales (DBASE, EXCEL, ACCES...) es capaz de recuperar directamente el fichero ASCII generado por RSIGMA, puesto que no comparte los convencionalismos en la separación y manejo de los datos adoptados por la mayoría de bases de datos compatibles.

Para solucionar este problema fue preciso crear dos pequeños programas, uno para adaptar el fichero ASCII de RSIGMA al formato compatible, y otro que fuera capaz de integrarlo en una base de datos como EXCEL versión 5.0. Una vez recuperada toda la información en EXCEL, esta puede ser salvada en un fichero con estructura de este programa, que puede ser asimilada sin ningún tipo de dificultad por SPSS, entre cuyas opciones esta la captura directa de este tipo de programas.

Una vez que se disponía de toda la información en SPSS, se verificó, que los datos no habían sufrido variaciones ni perdidas a lo largo de estos procesos de adaptación.

Se realizó la última depuración de los datos y se asignó a las variables su formato definitivo, que permitiría un mas completo análisis estadístico.

### **3.3.3) MÉTODOS ESTADÍSTICOS.**

El diseño del presente estudio es observacional, descriptivo de las características diferenciales de dos subgrupos obtenidos en una recogida de datos transversal. Después de la división de los pacientes en respondedores y no respondedores a monoterapia el objetivo del análisis estadístico es establecer las características que diferencian ambos grupos, así como intentar el efecto de variables modificadores y confundidoras sobre las características de más peso.

Para ellos se realiza un análisis inicial de las variables continuas (mediante la prueba T de Student-Fisher) y categóricas (mediante la prueba  $X^2$  de Pearson) con las correcciones, criterios y pruebas complementarias que se exponen a continuación.

Posteriormente, para descartar la influencia de las variables que caracterizan los no respondedores entre si, se realiza un ajuste mediante técnicas de análisis multivariante.

### 3.3.3.1 **CONTRASTE DE VARIABLES CONTINUAS INDEPENDIENTES.**

La utilización de test estadísticos basados en método paramétrico para el contraste de dos medias, precisa de una serie de requisitos, para que el resultado pueda ser interpretable.

La comparación de dos medias mediante la prueba t de Student-Fisher precisa la normalidad de las distribuciones de las variables, esto es, que las variables sigan un distribución normal (Spiegel 69).

Cuando son varias las medias a comparar se debe efectuar un análisis de la variancia, y este precisa que las variancias de ambas variables tengan una mínima homogeneidad, puesto que la prueba se basa en la asunción de que la presencia de un grupo significativamente distinto aparece como una alteración en la variancia y esto solo puede interpretarse si las variancias eran previamente homogéneas.

Aunque el gran tamaño de la muestra que hemos manejado a lo largo del análisis, minimiza la necesidad de utilizar test no paramétricos (Colton, 1979), se estimó la normalidad de las variables a través de las siguientes pruebas:

-Test de Kolmogorov-Smirnov: para muestras grandes. Con la corrección de Lilliefors para variancia poblacional desconocida.

-Prueba de Shapiro-Wilks (cuando  $n < 50$ ). Esta prueba, como la anterior, permite rechazar la hipótesis de normalidad de una distribución, cuando el valor p de la prueba es  $< 0.05$

-Indices de asimetría (Skewness) y apuntamiento (kurtosis), rechazándose la hipótesis de normalidad de la distribución si los valores de estos índices se alejan de 0 más de dos veces el valor de sus correspondientes errores estándar.

La homogeneidad de variancias se estimó mediante el Test de Levene, aceptando la homogeneidad cuando el resultado de la p (contraste bilateral) era menor de 0.05.

Cuando la prueba de Levene es significativa, la prueba T de Student-Fisher calculada mediante el programa SPSS genera un valor corregido para variancias desiguales, que es el valor que directamente se muestra en las tablas de resultados (SPSS, 83).

Adicionalmente, en estos casos se realizó un análisis complementario mediante la comparación de medias con pruebas no paramétricas: La U de Mann-Whitney y el test W de Wilcoxon, para tratar de confirmar los resultados de significación obtenidos mediante la T de Student (Carrasco 1989).

En los resultados se ofrece un índice de cuantificación de la diferencia que existe entre las dos poblaciones, para un determinada variable: que es la diferencia de medias y su intervalo de confianza del 95%. Su interpretación de esta cantidad es: la cifra que como promedio separa a dos sujetos tomados al azar uno de cada población, estando comprendida esta diferencia dentro del intervalo de confianza en el 95% de los casos. En los valores no significativos, el cero está comprendido dentro del intervalo de confianza, por esta razón no puede descartarse que en esa variable ambas poblaciones sean iguales (Domenech. 1995)

### 3.3.3.2 *CONTRASTE DE VARIABLES CATEGÓRICAS INDEPENDIENTES.*

Cuando se trata de comparar variables cualitativas empleamos el test de chi cuadrado, que se basa en el estudio de las diferencias entre las diferentes frecuencias observadas, y las que se pueden esperar según una distribución teórica.

En tablas 2x2, se aplica la corrección de continuidad de Yates, y cuando en alguna de las celdas el número es muy reducido, se calcula la prueba exacta de Fisher.

También se efectúa la prueba de asociación lineal de las variables de Mantel-Haenszel.

Se aportan dos Índices como cuantificación en las variables categóricas del grado de diferencia que existe entre las dos poblaciones, que son la diferencia de prevalencias (DP) y la razón de prevalencias (RP)

La DP señala la diferencia promedio entre las dos poblaciones; en el caso del sexo, por ejemplo, la DP de 0.055 indica que el población de no respondedores existe un 5.5% mas de prevalencia de sexo femenino. Mientras que la RP es un índice de riesgo, en el caso de sexo, cuya RP es de 1.193, implica que una mujer tiene 1.193 veces mas riesgo de no responder a monoterapia (es decir un 19.3% más de riesgo). Por tanto, la presencia de cardiopatía con 2.4 veces mas riesgo y la afectación cardiovascular (que es un valoración de cardiopatia, neuropatia y alteración de ECG) con 1.6 veces más riesgo de ser no respondedor, son los factores de más peso.

### 3.3.3.3 *ANÁLISIS DE REGRESIÓN LOGÍSTICA MÚLTIPLE.*

Una vez definidas las variables que marcaban las características diferenciales del grupo de estudio, persisten dos problemas:

1º.- Cuantificar el efecto de una determinada variable sobre la aparición o no del rasgo estudiado (en nuestro caso ser no respondedor)

2°.- Estimar la influencia que entre sí tienen las diversas variables, y que puedan explicar la asociación con el rasgo estudiado. Es decir, el grado de independencia o dependencia en la asociación.

El análisis de regresión múltiple permite resolver estos dos problemas, al detectar las variables cuya asociación con la variable dependiente puede ser explicada por el efecto de otras variables, y por tanto eliminada del análisis de regresión múltiple hasta encontrar las variables con asociación independiente.

El análisis de regresión múltiple puede realizarse por diferentes métodos, en nuestro estudio realizamos en análisis por los métodos de Stepwise y Backward. El método Stepwise analiza todas las variables introducidas juntas y establece las que se asocian significativamente con la dependiente. En nuestro caso las variables no significativas eran retiradas y se repetía el análisis hasta obtener solo variables significativas. El método Backward retira automáticamente la variable con asociación más débil en cada análisis, hasta ofrecer los resultados de las variables significativamente independientes del resto en su asociación con la dependiente.

En nuestro caso ambos métodos dieron los mismos resultados, en cuanto a las variables finalmente significativas, sin embargo, en las tablas de resultados presentamos los datos obtenidos por el método Stepwise.

Este análisis nos ofrece el resultado  $\beta$  y su error estándar (E.S.), que permite el cálculo del riesgo relativo de presentar el rasgo estudiado para una determinada variable en forma cuantificada. El riesgo relativo se calcula con el exponencial  $e^{\beta}$  y su intervalo de confianza con el exponencial  $e^{\beta \pm 1.96EE}$ . Pero en algunos casos este cálculo debe completarse con una cuantificación para intervalos más significativos que la unidad (por ejemplo, 1 año no modifica apenas el riesgo, pero sí 10 años), en este caso aplicamos ( $e^{n\beta}$  y  $e^{n(\beta \pm 1.96EE)}$ ).

Puesto que en nuestro estudio algunas de las variables eran categóricas, la regresión múltiple fue necesariamente logística.

#### 3.3.3.4 *TEST DE COMPARACIÓN MÚLTIPLE DE MEDIAS.*

El diseño del estudio no comporta una asignación aleatoria del tratamiento antihipertensivo y aunque es esperable una homogeneidad entre los grupos, dado el amplio tamaño de la muestra, es preciso un análisis para descartar la presencia de sesgos excesivos en la prescripción de los diversos subgrupos de fármacos que pudieran desvirtuar el análisis posterior.

Las variables continuas fueron estudiadas mediante el análisis de la variancia para mas de dos variables. Sin embargo, este test sólo nos informa de que existen diferencias significativas en el grupo, pero no cual de ellas es. Para establecer cual es el parámetro diferente, no se deben hacer contrastes bilaterales, si no aplicar pruebas de contraste a posteriori como el Test de Neuman-Kleuse o el test de Sheffe. En nuestro caso hemos utilizado la prueba de Scheffé para la detección de los grupos con diferencia significativa respecto al resto (Etxebarria 1990). Las variables cualitativas pueden analizarse en un análisis múltiple mediante la  $X^2$  de Pearson.

### 3.3.3.5 *NIVEL DE SIGNIFICACIÓN ESTADÍSTICA.*

Se acepta generalmente un valor de  $p < 0.05$  como el nivel de significación estadística más adecuado, y es el que también hemos asumido en el presente estudio. La implicación de este nivel es el grado de error que podemos cometer, fijado de forma arbitraria. Dos medias serán significativamente diferentes cuando las diferencias entre ellas son mayores de las esperadas por el azar de la extracción, y la probabilidad de que sean en realidad de la misma población es menor de 0.05, es decir 95 de 100 veces que se repitiera la extracción serían de poblaciones diferentes.

### **3.3.4 PRESENTACION DE LOS DATOS.**

El principal objetivo del presente estudio es establecer las características de los sujetos que presentan una ausencia de respuesta a la monoterapia antihipertensiva y encontrar, por tanto, los predictores que permitan calcular la probabilidad de que un determinado sujeto controle sus cifras de tensión arterial con un solo fármaco.

Los datos de estos sucesivos análisis están expresados en una serie de tablas.

La primera recoge los valores de las variables continuas (con la media como medida central y la desviación estándar y los valores máximo y mínimo como medidas de dispersión) y categóricas ( que aparecen como frecuencias).

La segunda representa el resultado de la prueba T de Student en las variables continuas, mostrando los valores de la media, desviación estándar (DS) y error estándar (SE) de la variable para cada grupo, presentando además la diferencia media entre las dos variables y su intervalo de confianza del 95%. La diferencia de medias que se expresa en la tabla, es el valor promedio de las diferencias entre los

valores de los dos grupos. Por ejemplo los no respondedores son 3.8 años más viejos que los respondedores como promedio, y su intervalo de confianza esta entre 1.4 y 6.2 años. (De 100 sujetos escogidos de los dos grupos, en el 95% de los casos su diferencia de edades estaría en este intervalo). Esto indica, que si en el intervalo de confianza del 95%, esta incluido el 0, es decir hay algún valor negativo, el resultado es no significativo, al estar incluido en el 95% de probabilidades el que no exista ninguna diferencia entre los grupos.

La tercera tabla refleja los resultados de la prueba de  $X^2$  de Pearson para las variables cualitativas. Los primeros valores son el porcentaje de respondedores y de no respondedores entre los sujetos que presentan esa determinada característica, siendo por tanto la suma de estas 2 columnas el 100%. Las variables significativas aparecen resaltadas en negrita. Se aportan la diferencia de prevalencias (DP) y la razón de prevalencias (RP). La DP señala la diferencia promedio entre las dos poblaciones; en el caso del sexo, por ejemplo, la DP de 0.055 indica que el población de no respondedores existe un 5.5% mas de prevalencia de sexo

femenino. Mientras que la RP es un índice de riesgo, en el caso de sexo, cuya RP es de 1.193, implica que una mujer tiene 1.193 veces más riesgo de no responder a monoterapia (es decir un 19.3% más de riesgo).

En la cuarta tabla aparecen los valores de la regresión logística múltiple para las variables significativas, es decir que se relacionan de forma independiente con el rasgo de respuesta o no a monoterapia. En la tabla se reflejan los valores del estadístico  $\beta$ , que junto a error estándar (EE), son los utilizados para estimar el riesgo relativo y su intervalo de confianza (según se especificó en el apartado de regresión logística), también se muestra el valor obtenido de P.

Y la quinta tabla representa, los cálculos de los riesgos relativos y su intervalo de confianza, según los valores de la regresión de la tabla previa. También se representa el factor utilizado para cuantificar el riesgo relativo: presencia o no para las variables categóricas, y un intervalo por encima de la media en las variables cuantitativas.

# RESULTADOS

## **4. RESULTADOS**

---

### 4.1 POBLACION COMPLETA

### 4.2 ANALISIS POR SEXO

#### 4.2.1 SUBPOBLACION DE MUJERES

#### 4.2.2 SUBPOBLACION DE VARONES

### 4.3 ESTRATIFICACION POR EDAD

#### 4.3.1 SUBPOBLACION DE JOVENES

#### 4.3.2 SUBPOBLACION DE VIEJOS

### 4.4 ANALISIS POR GRUPOS FARMACOLOGICOS

#### 4.4.1 SUBGRUPO DE DIURETICOS

#### 4.4.2 SUBGRUPO DE $\beta$ -BLOQUEANTES

#### 4.4.3 SUBGRUPO DE IECA

#### 4.4.4 SUBGRUPO DE CALCIOANTAGONISTAS

#### 4.4.5 SUBGRUPO DE $\alpha$ -BLOQUEANTES

#### 4. **RESULTADOS.**

El principal objetivo del presente estudio es establecer las características de los sujetos que presentan una ausencia de respuesta a la monoterapia antihipertensiva y encontrar, por tanto, los predictores que permitan calcular la probabilidad de que un determinado sujeto controle sus cifras de tensión arterial con un solo fármaco. Por ello, el análisis fundamental consiste en la división de los pacientes según la respuesta a monoterapia en respondedores y no respondedores y realizar una comparación de las variables de estudio entre ambos grupos, corregidas mediante un análisis de regresión logística múltiple, descartando las que no se relacionan de forma independiente hasta conseguir las características más representativas que pueden definir a los no respondedores.

Este análisis se ha realizado para la población global, pero, dado que existen notables diferencias entre diversos subgrupos que no pueden ser adecuadamente analizados en el análisis de la población completa, se ha repetido este mismo modelo de análisis en los subgrupos que resultaban más importantes, después del primer análisis, esto es: el sexo y la edad. Así hay cuatro series más de tablas para varones, mujeres, jóvenes (<60) y viejos (>=60).

Por otra parte, todos los estudios anteriores, están realizados bajo la presunción de que el tipo de fármaco utilizado en la monoterapia era indiferente. Sin embargo, los diversos grupos de fármacos antihipertensivos difieren entre sí, y pueden definir sus propias características en la población de no respondedores. Tras establecer en un análisis previo que los grupos eran comparables entre si, se realizo nuevamente el mismo modelo de análisis estadístico descrito, esta vez para cada subgrupo de fármaco antihipertensivo utilizado como monoterapia: diuréticos. betabloqueantes, IECA, calcioantagonistas y alfabloqueantes.

#### 4. 1.) **POBLACION COMPLETA.**

La población completa de estudio consta de 1184 individuos. Los valores más representativos de las variables están reflejadas en la tabla 4.1.1.

Es de reseñar que el porcentaje global de pacientes respondedores a monoterapia es de 50,34% (n=596), con un 49,66% (n=588) de no respondedores y que predomina el sexo femenino (58,2%) entre nuestros pacientes, siendo la edad media del grupo de  $55 \pm 13$  años. Así mismo la repercusión cardiovascular, cardiaca, neurológica y renal es muy baja en general (7.5%, 4.1%, 1.4% y 3% respectivamente). En la figura

4.0 se representan el porcentaje de respondedores y no respondedores que presentan la presencia de los factores de riesgo. Puede apreciarse, que entre los no respondedores, la prevalencia de repercusión es notoriamente mayor en todos los aspectos, aunque muchos de ellos, veremos que no alcanzan significación estadística por el bajo número de casos.

Respecto a las variables continuas, la mayoría están en rango de normalidad, salvo el colesterol que esta elevado (224 mg/dl) y la glucemia que está en límite (109 mg/dl)

En la tabla 4.1.2 se reflejan los resultados de la comparación de las variables según el sujeto sea respondedor o no respondedor a monoterapia. En negrita aparecen los resultados que son significativos: edad, IMC, tiempo de evolución de la HTA, TAS, TAD, glucemia y Ácido úrico. Es decir los sujetos no respondedores, son más viejos, más obesos, con cifras más elevadas de presión arterial y niveles plasmáticos mas altos de glucosa y ácido úrico. La diferencia de medias que se expresa en la tabla, es el valor promedio de las diferencias entre los valores de los dos grupos. Por ejemplo los no respondedores son 3.8 años más viejos que los respondedores como promedio, y su intervalo de confianza esta entre 1.4 y 6.2 años. El tiempo de evolución de la HTA de los no respondedores es 3.6 años mas prolongado de media. El IMC es 1.1 mayor, Las TAD y TAS respectivamente son 2.6 y 6.2 mmHg mas

elevadas, La glucemia 6.9 mg/dl mas alta y la uricemia 0.55 mayor, todo ello en los no respondedores.

En la tabla 4.1.3 aparecen los resultados del análisis  $X^2$  de Pearson de las variables cualitativas, según la respuesta positiva o no a monoterapia. Las variables significativas aparecen en negrita: sexo, afectación cardiovascular, cardiopatía y alteraciones en el ECG.

La presencia de cardiopatía con 2.4 veces mas riesgo y la afectación cardiovascular (que es un valoración de cardiopatía, neuropatía y alteración de ECG) con 1.6 veces más riesgo de ser no respondedor, son los factores de más peso, mientras que el sexo femenino (19 %) y las alteraciones electrocardiográficas con un 24% de riesgo, son factores menos importantes.

En el análisis de regresión múltiple entraron las siguientes variables: edad, evolución, IMC, TAS, TAD, glucemia, ácido úrico, sexo femenino, afectación cardiovascular, cardiopatía y alteraciones en el ECG. Las variables que no se asociaban de forma independiente con la variable dependiente se retiraban, representándose en la tabla 4.1.4 los resultados básicos de la regresión logística múltiple para las variables significativas: Edad, tiempo de evolución de la HTA, TAD, ácido úrico, afectación cardiovascular y sexo femenino. Con estos datos se calculan el riesgo relativo y su

intervalo de confianza, que están reflejados en la tabla 4.1.5., donde se aprecian las variables que predicen de forma mas importante la no respuesta a monoterapia antihipertensiva: La afectación cardiovascular previa, el sexo femenino, el ácido úrico, la edad, los años de evolución de la HTA y las cifras elevadas de TAD.

Así por ejemplo un pacientes con repercusión cardiovascular tiene 2.19 veces mas riesgo de ser no respondedor que un sujeto sin afectación (estando el riesgo entre 1.29 veces y 3.73 en el 95% de los casos) y las mujeres tienen 1.64 veces mas riesgo (entre 1.27 y 2.26 veces).

Tabla 4.1.1

Datos de variables continuas y categóricas de la población global (N=1184).

## CONTINUAS

	<i>Edad</i>	<i>TAD</i>	<i>TAS</i>	<i>IMC</i>	<i>Glu</i>	<i>Urico</i>	<i>Cr</i>	<i>Cr</i>	<i>Col</i>	<i>TG</i>	<i>HDL</i>	<i>LDL</i>
<i>Media</i>	55	91	149	28,90	109	5,90	1,0	81,47	224	136	51	152
<i>Dev</i>	13	11	19	5,20	52	1,73	0,3	30,53	45	90	13	48
<i>Min</i>	17	60	105	19,30	60	0,50	0,4	15,30	65	35	20	52
<i>N</i>	1170	1137	1136	1059	1170	1128	1184	937	1161	1108	587	588

## CATEGORICAS

(% respecto al total)

RESPONDEDORES	50.34%
SEXO FEMENINO	50.34%
AFECTACION CV.	58.20%
CARDIOPATIA	7.5 %
NEUROPATIA	4.10%
NEFROPATIA	3.0 %
DIABETES	11.7%
ALT. ECG	23.1 %

Tabla 4.1.2 Resultados del análisis t-tests en el grupo global (n=1184) según la respuesta a monoterapia (Si-No). Respondedores 50.34% (n=596) y no respondedores 49.66% (n= 588 ).

Dif=Diferencia de medias. IC de Dif= intervalo de confianza del 95% de la diferencia de medias. P= nivel de significación de la T de student.

<b>EDAD</b>	Si	54,3700	12,677	0,896			
	No	58,1866	11,714	0,810	3,8166	,002	(1,445;6,188)
<b>IMC</b>	Si	28,6926	4,997	0,353			
	No	29,8295	5,635	0,390	1,136	,032	(0,100;2,174)
<b>TAD</b>	Si	87,5700	9,481	0,670			
	No	90,1770	11,693	0,809	2,6070	,013	(0,541;4,673)
<b>Glucemia</b>	Si	102,5550	20,804	1,471			
	No	109,4641	27,664	1,914	6,9091	,004	(2,162;11,656)

Tabla 4.1.2 (continuación)

Ccr= Aclaramiento de creatinina. Cr= Creatinina. PROT= proteinuria de 24 horas. Na U = natriuresis de 24 h.

COL	Si	221,8350	41,078	2,90			
	No	229,0383	40,474	2,80	7,2033	,075	(-0,726;15,13)
HDL	Si	52,5450	13,261	,938			
	No	50,0144	3,032	,901	1,4694	,259	(-4,026;1,087)
Ccr	Si	81,1175	29,445	2,08			
	No	76,1239	33,485	2,31	4,993	,111	(-1,14;11,135)
PROT	Si	0,0431	0,393	0,028			
	No	0,0097	0,069	0,005	0,0335	,236	(-,022;0,089)

Tabla 4.1.2 (continuación)

K U= kaliuresis de 24 horas. TABAC= numero de cigarrillos día. ALCOH= gramos de alcohol ingeridos por día. CAFE= numero de cafés al día.

K U	Si	74,3709	12,843	1,326			
	No	77,5872	19,649	1,089	3,2956	,340	(-0,76,6,414)
ALCOH	Si	5,1715	8,983	0,278			
	No	6,2898	13,172	0,753	1,1183	,099	(-0,863,2,147)

Tabla 4.1.3

## Resultados de las variables cualitativas. Grupo global.

P(valor de significación de  $X^2$  contraste bilateral), DP (Diferencia de prevalencias), RP (Razón de prevalencias)  
 %Respon y %No res. (porcentaje de respondedores y no respondedores a monoterapia).

<i>Variable</i>		<i>%Respon.</i>	<i>%No res.</i>	<i>P</i>	<i>DP</i>	<i>RP</i>
<b>Sexo</b>	<i>Hombre</i>	52,0	48,0	,0050	0,055	1,193
	<i>Mujer</i>	46,5	53,5			
<b>Afec. CV.</b>	<i>Si</i>	31,5	68,5	,0003	0,2041	1,648
	<i>No</i>	51,9	48,1			
<b>Cardiopatía</b>	<i>Si</i>	20,8	79,2	,00003	0,2916	2,400
	<i>No</i>	51,6	48,4			
<b>Nefropatía</b>	<i>Si</i>	40,0	60,0	,2143	0,1065	1,264
	<i>No</i>	50,7	49,3			
<b>Afec. neuro.</b>	<i>Si</i>	29,4	70,0	,942	0,2125	1,728
	<i>No</i>	50,6	49,4			
<b>Alt. ECG</b>	<i>Si</i>	42,3	57,6	,21	,1041	1,243
	<i>No</i>	52,7	47,2			
<b>Diabetes</b>	<i>Si</i>	3,2	56,8	,452	0,099	1,229
	<i>No</i>	53,1	46,9			

Tabla 4.1.4  
 Regresión logística múltiple en el grupo global.

<i>Variable</i>	$\beta$	<i>E.E.</i>	<i>Sig</i>
<i>Afect. CV.</i>	-,7850	,2713	,0038
<i>Edad</i>	-,0208	,0058	,0003
<i>Evolución</i>	-,0336	,0099	,0007
<i>TAD</i>	-,0306	,0065	,0000
<i>Sexo fem.</i>	,4944	,1518	,0011
<i>Urico</i>	-,2481	,0465	,0000

Tabla 4.1.5

Estimación del riesgo relativo (RR) y del intervalo de confianza del 95%, en las variables que se asociaban de forma no dependiente con la respuesta a monoterapia. Grupo global.

Afec. CV.	Presencia	2.19	1.29-3.73
Sexo	Femenino	1.64	1.27-2.26
Urico	/1mg/dl >6	1.28	1.17-1.40
Edad	/10 años >55	1.23	1.10-1.37
Evolución	/ 5 años	1.18	1.12-1.29
TAD	/5 mmHg >90	1.16	1.09-1.24

En las figuras 4.1 a 4.5 se representan gráficamente los aspectos que resultaron significativos después del análisis de regresión logística múltiple: la afectación cardiovascular, el sexo femenino, la edad, el tiempo de evolución de la hipertensión y los niveles de ácido úrico sérico, además de las cifras de presión arterial que no se han representado.

En todas las figuras se representa el porcentaje de pacientes que respondían a monoterapia antihipertensiva en cada una de las situaciones, de forma que puede apreciarse directamente la importancia del efecto de cada un de estas características.

La figura 4.1 representa, sin duda, el efecto mas marcado, que es la presencia de afectación cardiovascular que supone una importante disminución en el número de pacientes controlados en monoterapia: 31.5% frente a un 51.9%.

La figura 4.2 refleja la diferencia entre hombres y mujeres, clínicamente mucho menos importante, aunque alcance significación estadística: 52% de hombres frente a 46.5% de mujeres controladas en monoterapia.

Las variables cuantitativas se han representado en intervalos: ácido úrico (figura 4.3), edad (figura 4.4) y duración de la hipertensión arterial (figura 4.5), donde puede apreciarse como al aumentar el factor predictor disminuye el porcentaje de respondedores a monoterapia.

Hay que señalar que estas variables pueden resultar factores beneficiosos si se consideran los valores mas reducidos, por debajo de la media, que implican una mejor respuesta terapéutica, lo que es apreciable en la duración de la HTA y en los niveles de ácido úrico, pero mucho más llamativo con la edad, donde los menores de 30 años presentan hasta un 80% de pacientes controlados en monoterapia.

Puesto que la afectación cardiovascular es una variable de gran peso dentro de las características de los no respondedores a monoterapia, realizamos una análisis entre las variables cuantitativas (puesto que las cualitativas sirvieron para definirla) mediante un T-test, para establecer las características que se asocian con la afectación cardiovascular. y estas fueron: mayor edad, ácido úrico más elevado, cifras superiores de TAD, creatinina más alta con aclaramiento de creatinina disminuido y un nivel de HDL reducido.

Estos valores aparecen representados en la tabla 4.1.6, que representa los valores de la media y la desviación estándar únicamente de las variables significativas.

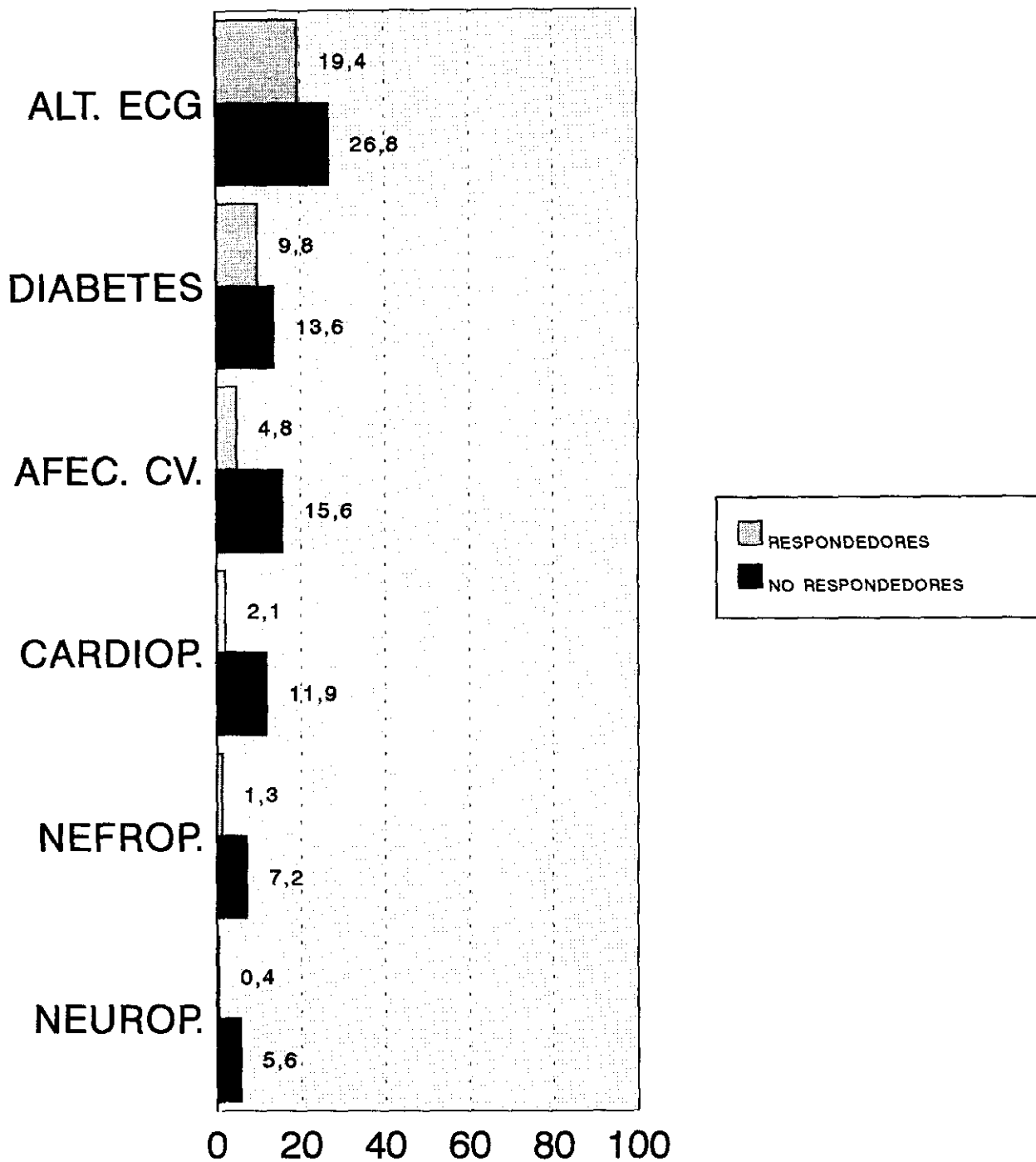
Tabla 4.1.6

Parámetros cuantitativos relacionados significativamente con la afectación cardiovascular en la población estudiada.

Variable	Con Afectación		Sin Afectación	
	media	d.s	media	d.s.
TAD	91,53	11,51	85,49	9,50
Urico	6,68	1,46	5,83	1,73
Edad	61,42	12,49	54,91	12,58
Creatinina	1,25	0,35	1,02	0,31
Aclar. Cr	54,29	31,78	83,93	29,20
HDL	50,65	12,86	55,14	14,56

Figura 4.0.

Porcentaje de respuesta monoterapia según las distintas variables cualitativas.



•  
•  
•

Figura 4.1

Efecto de la afectación cardiovascular sobre la respuesta a monoterapia.

% de RESPONDEDORES

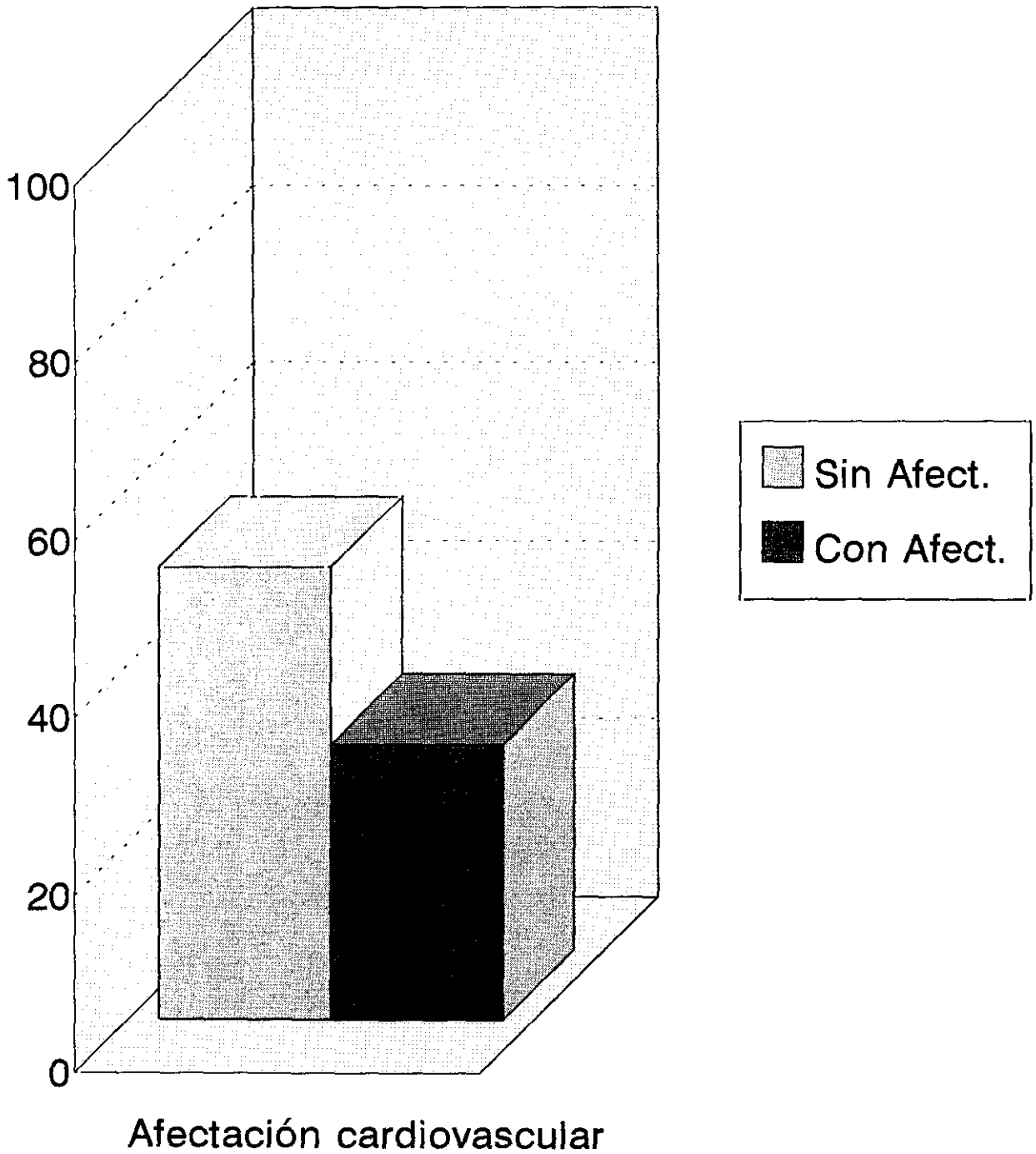


Figura 4.2.

Efecto del sexo sobre la respuesta a monoterapia

% de RESPONDEDORES

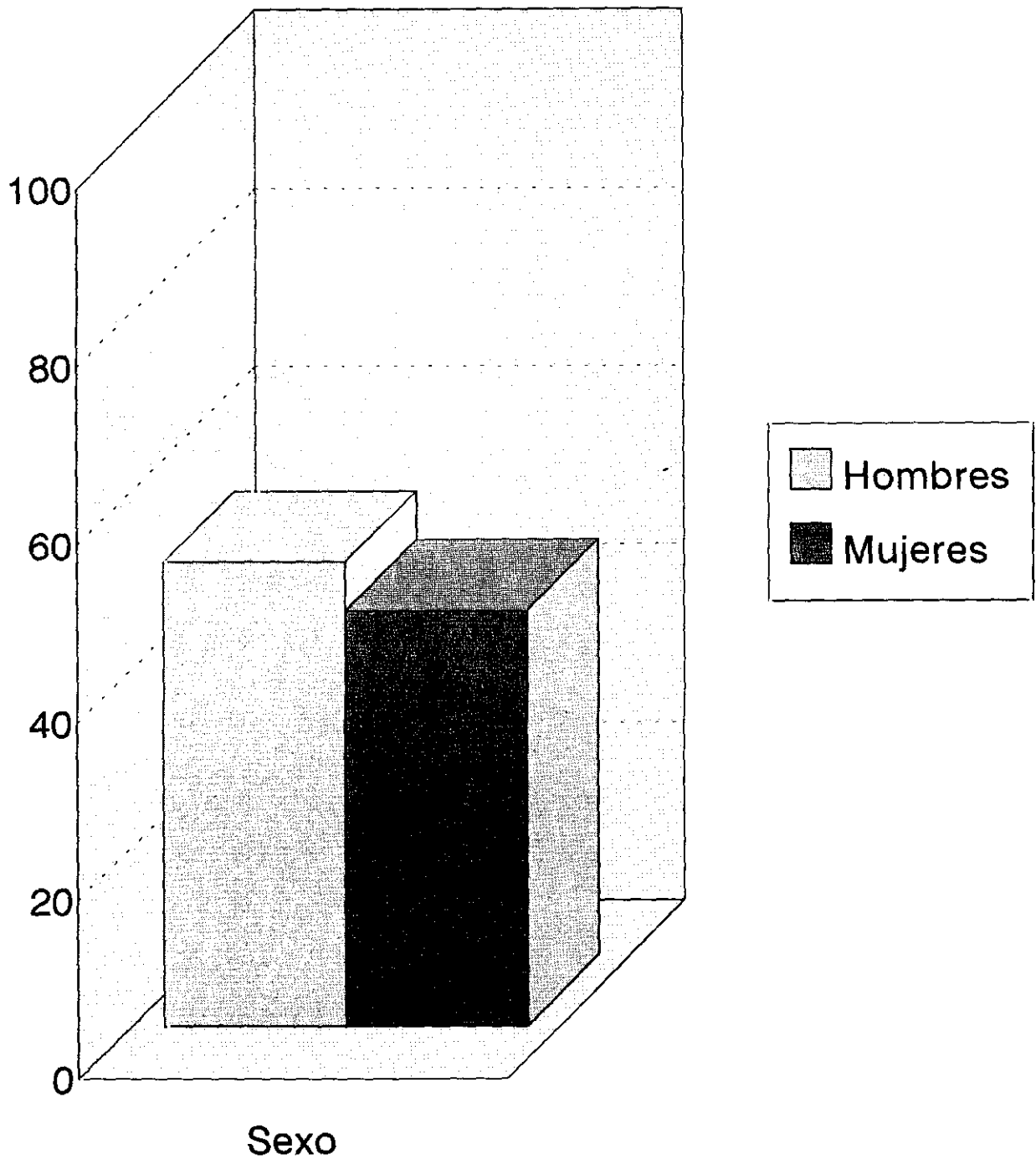


Figura 4.3

Efecto de los niveles de ácido úrico sobre respuesta a monoterapia

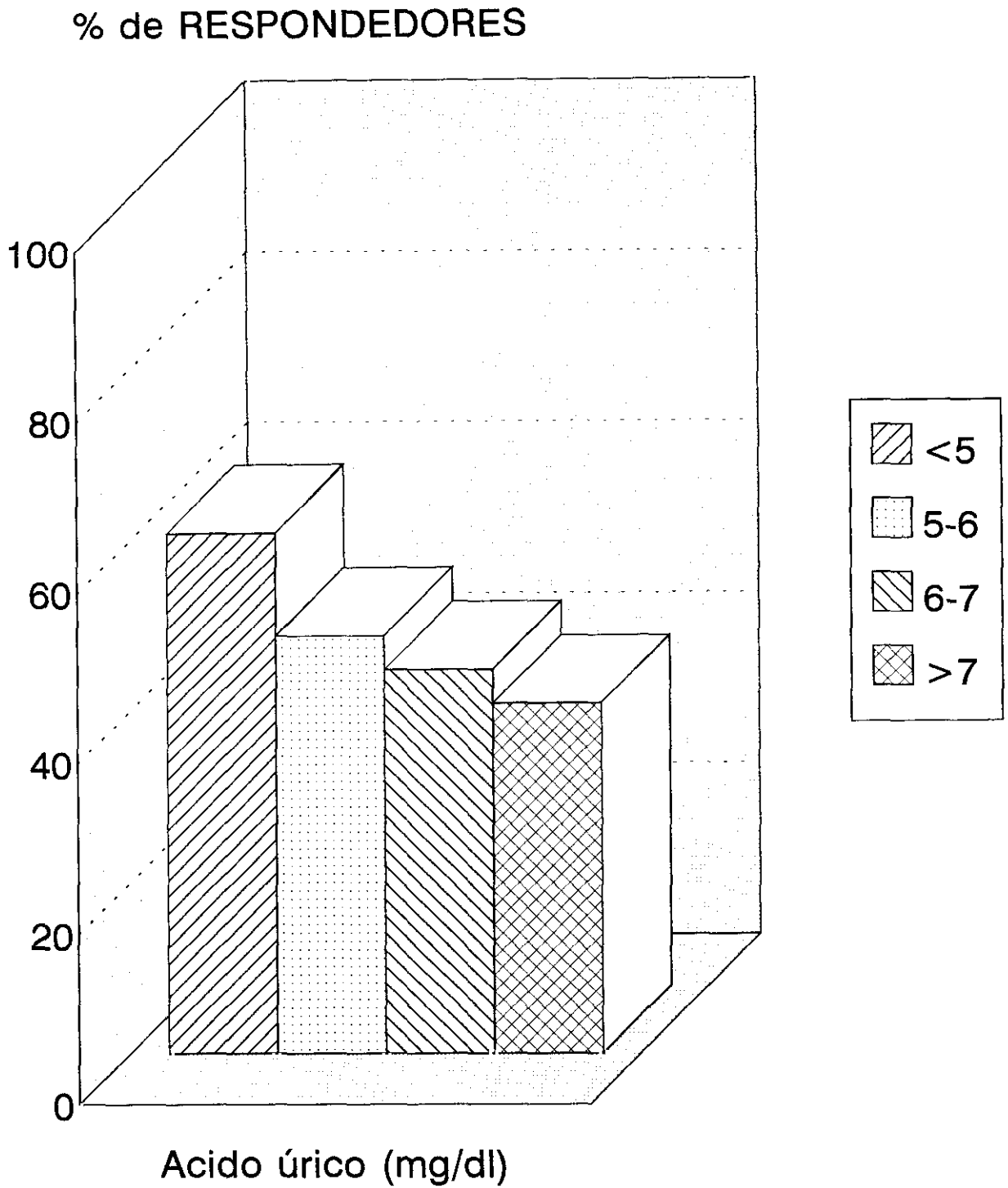


Figura 4.4

Efecto de la edad sobre la respuesta a monoterapia antihipertensiva.

**% de RESPONDEDORES**

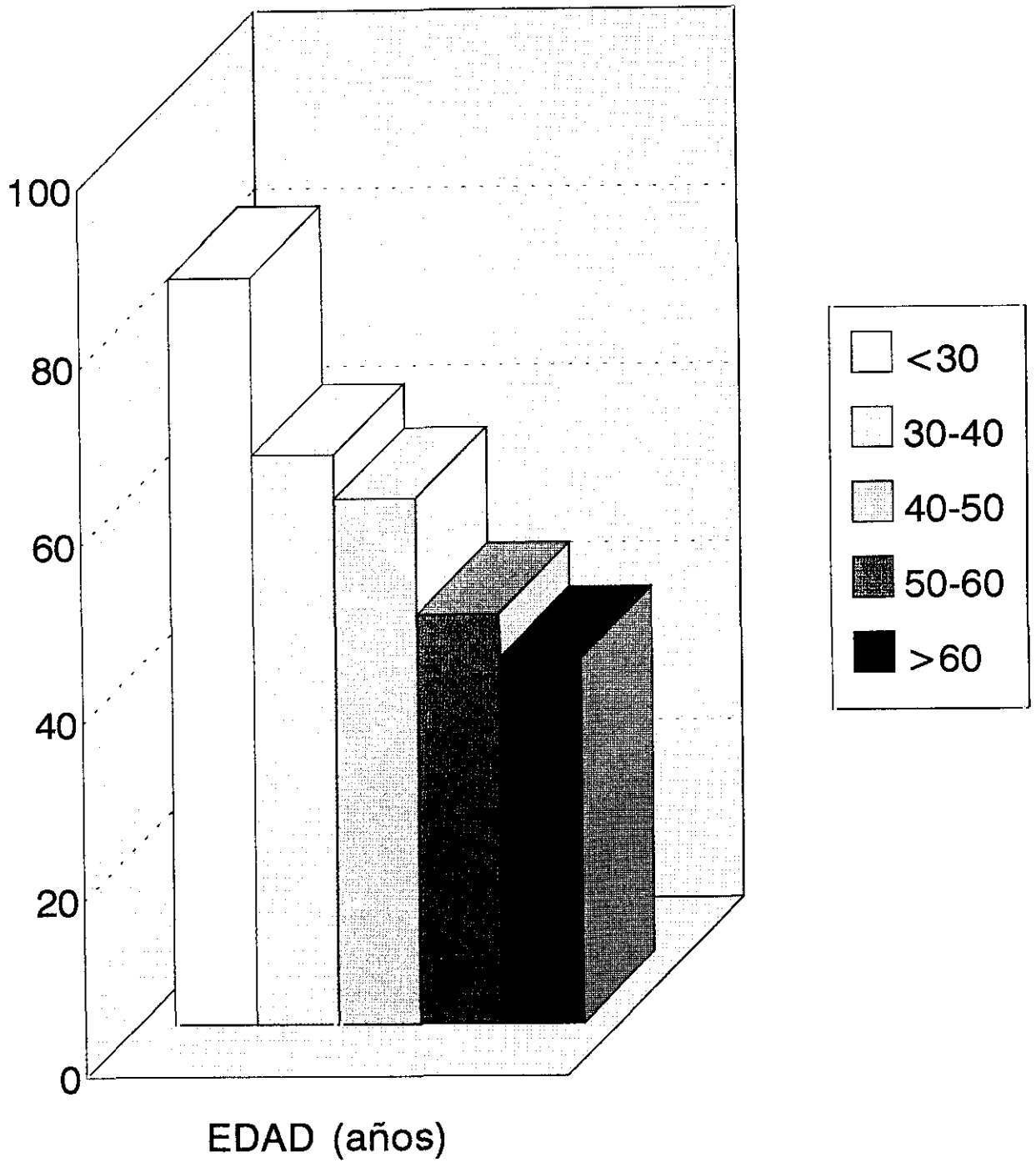
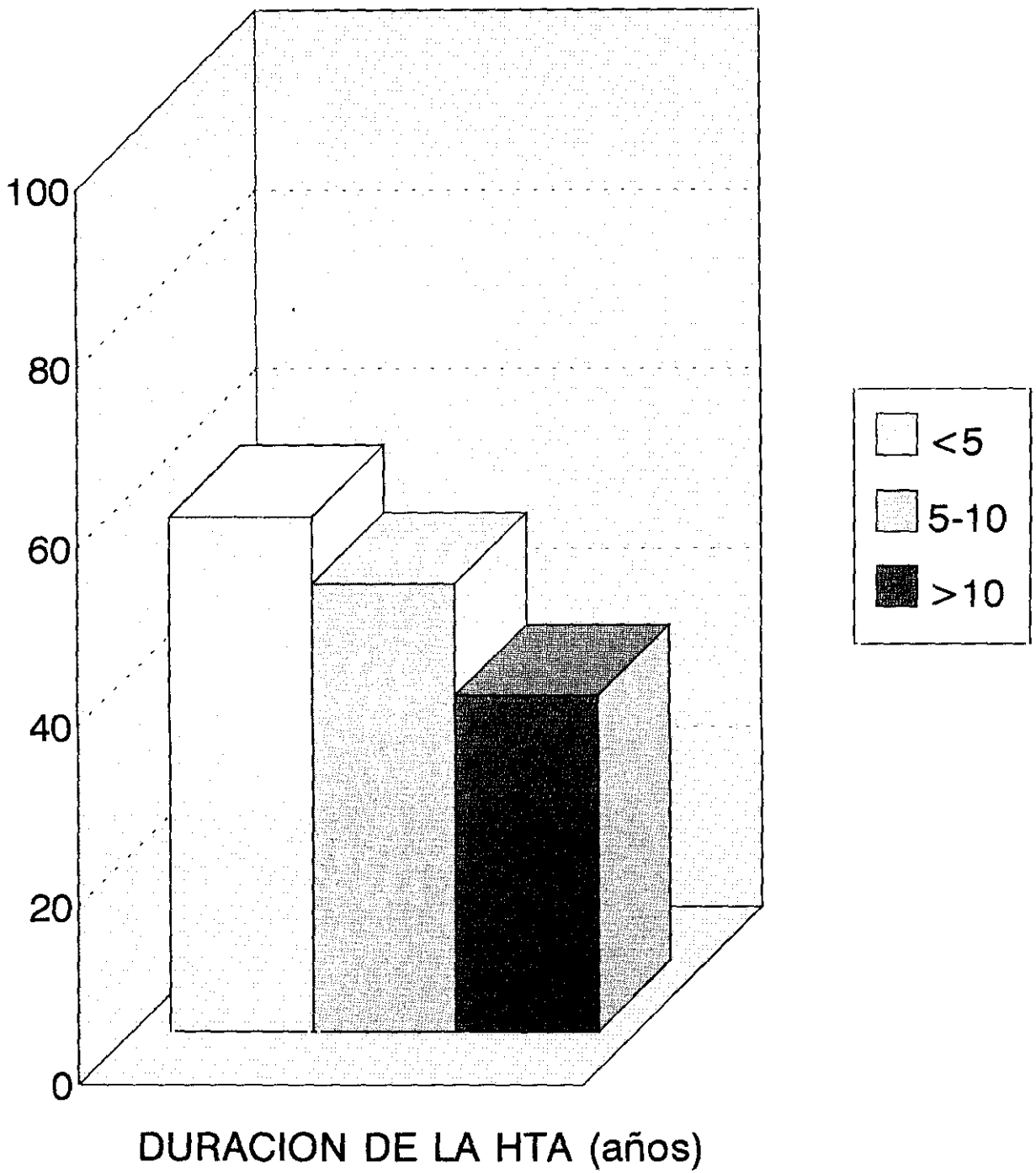


Figura 4.5

Efecto de la duración de la HTA sobre la respuesta a monoterapia.

% de RESPONDEDORES



#### 4.2. ANALISIS POR SEXO.

---

Antes de proceder al subanálisis en cada sexo, para establecer diferencias en las características de respondedores y no respondedores, se hizo una comparación global entre las dos poblaciones para detectar posibles sesgos que pudieran influir en los resultados.

En las variables categóricas (afectación cardiovascular, cardiopatía, nefropatía, neuropatía, etc.) no encontramos diferencias significativas tras una comparación con  $\chi^2$ .

Al comparar variables cuantitativas mediante T-test encontramos que las mujeres presentaban valores más reducidos que los hombres en: creatinina, aclaramiento de creatinina, HDL, triglicéridos y ácido úrico, siendo estos valores concordantes con lo esperable. Sin embargo, existen dos datos más importantes, que son:

- 1) la población de mujeres es más obesa ( IMC  $29.7 \pm 5.9$  frente a  $27.7 \pm 3.5$ )
- 2) las mujeres presentan una mayor edad media ( $56.88 \pm 12.1$  frente a  $53.4 \pm 13.2$ )

que la de los varones. Estos datos serán analizados posteriormente.

#### 4.2.1.-) ***SUBPOBLACION DE MUJERES.***

La población completa de mujeres consta de 689 pacientes con una edad media de  $57 \pm 12$  años. Los valores más representativos de las variables continuas y categóricas están reflejadas en la tabla 4.2.1.

Como era esperable el porcentaje global de mujeres respondedores a monoterapia es de 48,04 % (n=331) con un porcentaje de mala respuesta de 51.96% (n=358) , como ya señalaba el análisis de la población global, el sexo femenino tiene una peor respuesta terapéutica.

Respecto a las variables continuas, el colesterol se mantiene incluso mas elevado (226 mg/dl) y la glucemia sigue límite (108 mg/dl). Aparecen ciertas características propias de las mujeres, como un aclaramiento de creatinina más bajo (77 ml/min) y un mayor índice de masa corporal ( $29,78 \pm 5,9$  kg/m<sup>2</sup>) reflejo de la alta prevalencia de obesidad en nuestra población de mujeres. Si dividimos a las mujeres por el IMC según la clasificación de Bray, solo el 0.8 pertenece a la clase I, el 16,7% serían clase II, el 41,3% tendrían sobrepeso (clase III) y el 41.1% serían obesas (clase IV).

En la tabla 4. 2.2 se reflejan los resultados de la comparación de las variables según la mujer sea respondedora o no respondedora a monoterapia. En negrita aparecen los resultados que son significativos: edad, IMC, peso, tiempo de evolución de la HTA,

TAS, TAD, glucemia, triglicéridos y ácido úrico. Es decir aparecen como nuevos indicadores el peso y los triglicéridos.

En la tabla 2.3 aparecen los resultados del análisis  $X^2$  de Pearson para las mujeres, según la respuesta positiva o no a monoterapia. Las variables significativas aparecen en negrita: afectación cardiovascular y cardiopatía. Probablemente la reducción del número de casos hace perder la significación a otros parámetros como las alteraciones del ECG.

Todas estas variables, cuantitativas y categóricas, que diferencian la población respondedora de la no respondedora se incluyeron en un análisis de regresión logística múltiple. Por tanto en el análisis inicial entraron las siguientes variables: edad, evolución, IMC, peso, TAS, TAD, glucemia, triglicéridos, ácido úrico, afectación cardiovascular y cardiopatía.

En la tabla 4. 2.4 aparecen los resultados básicos de la regresión logística múltiple para las variables significativas: Edad, tiempo de evolución de la HTA, TAD, y peso. Mientras que el resto de variables (IMC, TAS, glucemia, triglicéridos, ácido úrico, afectación cardiovascular y cardiopatía) dependen de alguna de las anteriores en su relación con la no respuesta monoterapia. En las mujeres las variables que predicen de forma mas importante la no respuesta a monoterapia antihipertensiva son, en este

orden: la edad, los años de evolución de la HTA, las cifras elevadas de TAD y el peso. En la tabla 4.2.5 aparecen cuantificados los riesgos relativos según la presencia o cuantía de las variables citadas.

Puesto que el IMC se asociaba a la no respuesta a monoterapia, realizamos un análisis de la correlación de esta variable, en la subpoblación de mujeres con las contenidas en el estudio. mediante el coeficiente de correlación de Pearson y de Kendall.

Encontramos correlación significativa entre el IMC y las siguientes variables: Glucemia, ácido úrico, triglicéridos, HDL, aclaramiento de creatinina, y TAS y TAD.

En la figura 4.6 aparece reflejado el efecto del índice de masa corporal sobre el porcentaje de mujeres controladas en monoterapia, donde puede apreciarse como en las pacientes con sobrepeso (clase III) u obesidad (clase IV) el porcentaje de respondedoras es marcadamente inferior.

Finalmente en la tabla 4.3.6, se muestran las principales variables relacionadas con el IMC en hombres y mujeres. Así mientras IMC, peso, glucemia y triglicéridos se asocian en las mujeres, significativamente con la respuesta a monoterapia, no lo son en los hombres. Este aspecto será revisado en la discusión.

Tabla 4.2.1

Datos de variables continuas y categóricas de la población de mujeres.  
CONTINUAS

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Media	57	91	150	29,78	108	5,37	0,9	77,32	226	129	55	154	7
Dev	12	11	19	5,97	45	1,59	0,3	30,3	44	84	13	54	7
Mín.	19	60	110	19,23	60	1,90	0,4	15,30	65	35	20	52	0
Max.	91	130	220	55,49	989	12,40	2,9	257,0	411	805	89	718	38
N	677	669	669	610	683	651	689	545	677	643	365	372	630

## CATEGORICAS

(% respecto al total)

N	RESPOND	SEXO FEM	AFEC CV	CARDIOP	NEUROP	NEFROP
689	48,04	100,0	7,1	4,1	1,0	2,5

Tabla 4.2.2. Resultados del análisis t-tests en el grupo de mujeres, según la respuesta a monoterapia.

	Respuesta	Media	DS	SE	t(1)	P	CI de 95%
<b>EDAD</b>	Si	55,94	11,65	1,07			
	No	59,38	10,79	0,96	3,44	,017	(0,609;6,270)
<b>EVOL</b>	Si	5,30	6,72	0,62			
	No	9,73	8,71	0,77	4,43	,000	(2,467;6,415)
<b>BMI</b>	Si	29,30	5,76	0,53			
	No	30,97	6,41	0,57	1,67	,003	(0,131;3,214)
<b>Peso</b>	Si	69,63	12,89	1,18			
	No	74,78	18,07	1,61	5,15	,011	(1,173;9,148)
<b>TAD</b>	Si	86,75	8,88	0,81			
	No	91,08	11,80	1,05	4,33	,001	(1,695;6,984)
<b>TAS</b>	Si	144,41	18,17	0,67			
	No	153,13	19,73	1,75	8,81	,000	(3,927;13,51)
<b>Ccr</b>	Si	75,38	28,41	2,61			
	No	73,65	32,39	2,88	1,73	,659	(-5,973;9,438)

Tabla 4.2.2. Continuación

	Respon	Media	DS	Si	No	P	CI de 95
<b>Cr</b>	Si	0,92	0,25	0,024			
	No	1,89	0,24	0,022	0,033	,291	(-0,029;0,971)
<b>Gluc</b>	Si	101,68	22,90	2,111			
	No	108,83	25,30	,25	7,14	,022	(1,045;13,248)
<b>COL</b>	Si	226,64	42,54	3,91			
	No	234,00	40,33	3,59	7,35	,167	(-3,098;17,85)
<b>HDL</b>	Si	55,03	13,34	1,22			
	No	54,76	11,84	1,05	0,26	,870	(-2,916;3,444)
<b>LDL</b>	Si	152,81	7,57	4,38			
	No	153,19	40,03	3,56	0,38	,946	(-9,985;11,44)
<b>TG</b>	Si	109,74	42,76	3,93			
	No	133,62	77,60	6,91	22,88	,004	(6,938;38,845)
<b>URICO</b>	Si	4,88	1,53	0,14			
	No	5,65	1,30	0,11	0,768	,000	(0,419;1,1384)

Tabla 4.2.3

Resultados de las variables cualitativas. Mujeres.

P(valor de significación de  $X^2$  contraste bilateral),

DP (Diferencia de prevalencias), RP (Razón de prevalencias)

%Respon y %No res. (porcentaje de respondedores y no respondedores a monoterapia).

Variable		%Respon	%No res.	P	DP	RP
<b>Afec. CV.</b>	<b>Si</b>	28,6	71,4	<b>,0073</b>	<b>0,2092</b>	<b>1,734</b>
	<b>No</b>	49,5	50,5			
<b>Cardiopatía</b>	<b>Si</b>	21,4	78,6	<b>,0073</b>	<b>0,2786</b>	<b>2,290</b>
	<b>No</b>	49,2	50,8			

Tabla 4.2.4  
Regresión logística múltiple en mujeres.

<i>Variable</i>	<i><math>\beta</math></i>	<i>S.E.</i>	<i>Sig.</i>
<i>EDAD</i>	<i>-,0281</i>	<i>,0076</i>	<i>,0002</i>
<i>EVOL</i>	<i>-,0379</i>	<i>,0124</i>	<i>,0023</i>
<i>TAD</i>	<i>-,0322</i>	<i>,0084</i>	<i>,0001</i>
<i>PESO</i>	<i>-,0152</i>	<i>,0062</i>	<i>,0145</i>

Tabla 4.2.5

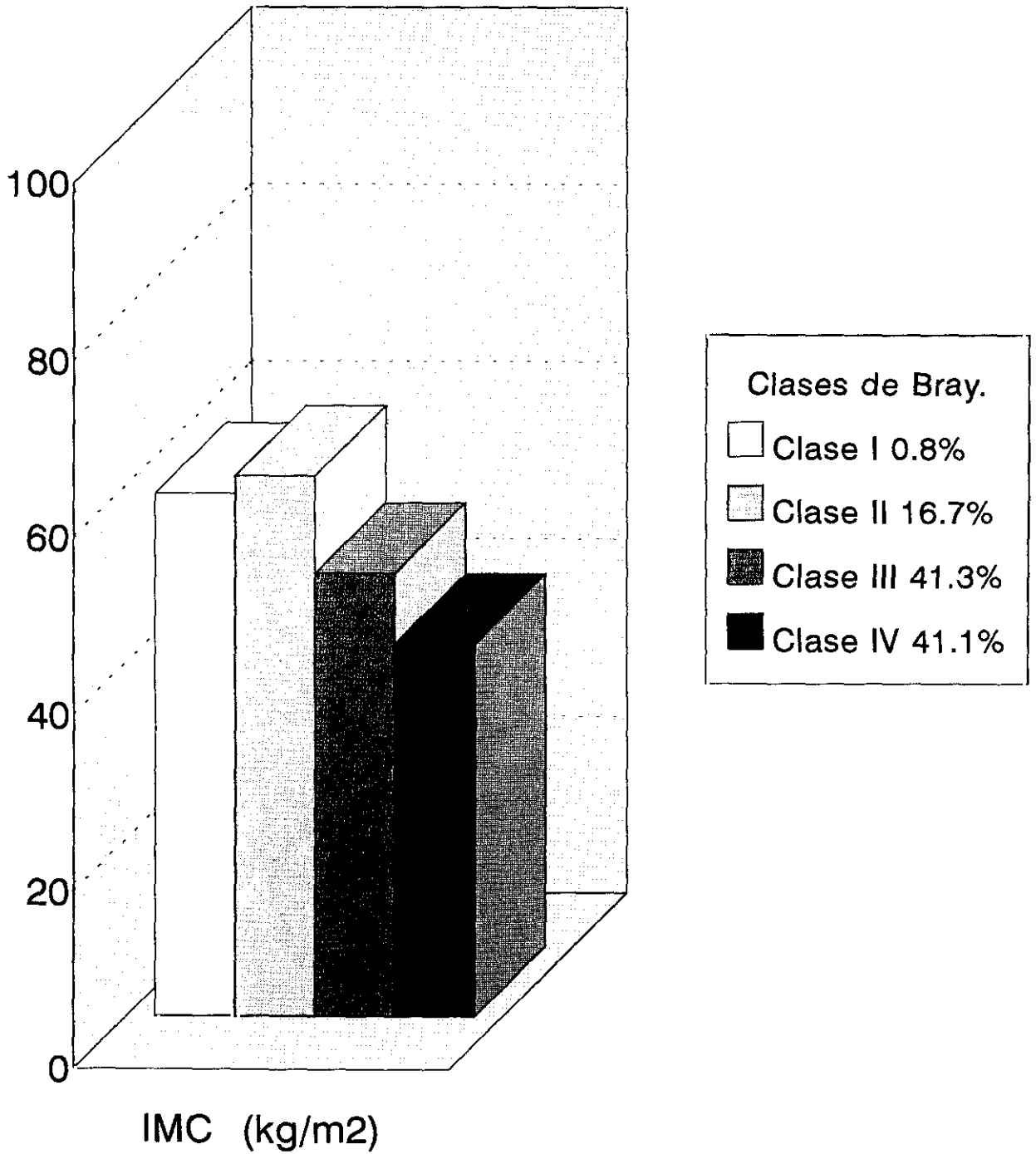
Estimación del riesgo relativo (RR) y su intervalo de confianza del 95% de las variables que se asociaban de forma no dependiente con la respuesta a monoterapia. Grupo de mujeres.

<i>Variable</i>	<i>Factor</i>	<i>RR</i>	<i>IC 95%</i>
<i>Edad</i>	<i>cada 10 años &gt;55</i>	<i>1.32</i>	<i>1.14-1.53</i>
<i>Evolución</i>	<i>cada 5 años</i>	<i>1.21</i>	<i>1.07-1.36</i>
<i>TAD</i>	<i>cada 5 mmHg &gt;90</i>	<i>1.17</i>	<i>1.08-1.27</i>
<i>Peso</i>	<i>cada 10 kg &gt;72</i>	<i>1.16</i>	<i>1.03-1.31</i>

Figura 4.6

Efecto del IMC sobre la respuesta a monoterapia en mujeres.

% de RESPONDEDORES



#### 4.2.2.-) *SUBPOBLACION DE VARONES*

La población completa de varones consta de 495 individuos, con una edad media de  $53.4 \pm 13.2$  . Los valores más representativos de las variables continuas y categóricas están reflejadas en la tabla 4.3.1.

Como era esperable el porcentaje de varones respondedores a monoterapia es mayor, siendo de 53,53 % (n=265) con un 46.47% de no respondedores (n=230).

Respecto a las variables continuas, el colesterol se mantiene elevado, aunque menos que en las mujeres (221 mg/dl) y la media de la glucemia aparece elevada (111 mg/dl). Aparecen ciertas características propias de los varones, como un aclaramiento de creatinina más elevado (87 ml/min), cifras más elevadas de ácido úrico (6.6 mg/dl) y un menor promedio de índice de masa corporal ( $27.7 \text{ kg/m}^2$ ) lo que indica menor prevalencia de obesidad, que en las mujeres.

En la tabla 4.3.2 se reflejan los resultados de la comparación de las variables según el varón sea respondedor o no respondedor a monoterapia. En negrita aparecen los resultados que son significativos: edad, tiempo de evolución de la HTA, y niveles de HDL. Es decir, se pierden la mayoría de los indicadores, y aparece la HDL. El ácido úrico resulto casi significativo.

En la tabla 4.3.3 aparecen los resultados del análisis  $X^2$  de Pearson para los hombres, según la respuesta positiva o no a monoterapia. Las variables significativas aparecen en **negrita**: **afectación cardiovascular** y **cardiopatía**. Igual que en el grupo de mujeres, lo que perfila a estas dos variables (junto al sexo) como predictores importantes.

Todas estas variables, cuantitativas y categóricas, que diferencian la población respondedora de la no respondedora se incluyeron en un análisis de regresión logística múltiple,

Por tanto en el análisis inicial entraron las siguientes variables: edad, evolución, HDL, **afectación cardiovascular** y **cardiopatía**. Se incluyó también el ácido úrico por ser casi significativo.

En la tabla 4.3.4 aparecen los resultados básicos de la regresión logística múltiple para las variables significativas: **Edad**, **afectación cardiovascular** y **ácido úrico**. Mientras que el resto de variables (HDL, tiempo de evolución y **cardiopatía**) dependen de alguna de las anteriores en su relación con la no respuesta monoterapia.

En las hombres las variables que predicen de forma mas importante la no respuesta a monoterapia antihipertensiva son, en este orden: **la afectación cardiovascular**, la

edad y el ácido úrico. En la tabla 4.3.5 aparecen cuantificados los riesgos relativos según la presencia o cuantía de las variables citadas.

Tabla 4.3.1  
Datos de variables continuas y categóricas de la población de varones.

	Edad	TAO	TA8	TA6	TA4	TA2	TA1	Ca	Ca	Ca	TC	LDL	FDL
Media	53	91	148	27,71	111	6,63	1,2	87,24	221	147	45	150	6
Desv	13	12	18	3,58	60	1,65	0,3	29,92	45	96	12	38	7
Min.	17	60	105	20,30	67	0,50	0,5	20,80	113	35	21	69	0
Max.	82	170	230	44,62	989	13,10	4,1	184,0	600	843	88	283	22
N	493	468	467	449	487	477	495	392	484	465	222	216	461

## CATEGORICAS

(% respecto al total)

N	RESPOND	SEXO FEM	AFEC CV	CARDIOP	NEUROP	NEFROP
495	53,53	0,0	8,1	4,0	2,0	3,6

Tabla 4.3.2 Resultados del análisis t-tests en el grupo de varones según la respuesta a monoterapia.

	Respon	Medio	DS	SE	Dif	P	CI de Dif
<b>EDAD</b>	Si	52,10	13,78	,52			
	No	56,37	12,89	1,49	4,26	,041	(0,169;8,359)
<b>EVOL</b>	Si	5,22	6,28	0,69			
	No	7,69	8,03	0,88	2,47	,029	(0,257;4,690)
<b>BMI</b>	Si	27,81	3,46	0,38			
	No	28,08	3,58	0,39	0,27	,617	(-0,80;1,359)
<b>Peso</b>	Si	79,92	10,96	1,21			
	No	78,49	2,04	1,32	1,42	,428	(-2,11;4,964)
<b>TAD</b>	Si	88,74	10,29	1,13			
	No	88,79	11,45	1,05	0,05	,976	(-3,40;3,299)
<b>TAS</b>	Si	145,91	18,89	2,08			
	No	148,43	19,36	2,12	2,51	,399	(-3,36;8,403)
<b>Ccr</b>	Si	89,36	9,11	3,21			
	No	79,87	34,93	3,83	9,49	,060	(-0,40;19,387)

Tabla 4.3.2 Continuación.

Respon	Media	DS	SE	Dif	P	CI de Dif
<b>Cr</b>	<b>Si</b>	1,14	0,22	0,024		
	<b>No</b>	1,18	0,25	0,028	0,040	,277 (-0,033;0,114)
<b>Gluc</b>	<b>Si</b>	103,80	17,41	1,92		
	<b>No</b>	110,42	31,05	3,41	6,61	,093 (-1,12;14,360)
<b>COL</b>	<b>Si</b>	214,91	38,06	4,20		
	<b>No</b>	221,50	39,75	4,36	6,59	,278 (-5,378;18,56)
<b>HDL</b>	<b>Si</b>	47,08	13,16	1,12		
	<b>No</b>	44,83	10,69	1,50	3,74	,048 (0,039;7,453)
<b>LDL</b>	<b>Si</b>	143,93	35,74	3,95		
	<b>No</b>	147,59	35,23	3,86	3,66	,509 (-7,255;14,57)
<b>TG</b>	<b>Si</b>	138,24	76,99	8,50		
	<b>No</b>	133,79	64,17	7,04	4,44	,687 (-17,33;16,23)
<b>URICO</b>	<b>Si</b>	6,08	1,84	0,20		
	<b>No</b>	7,11	1,58	0,17	0,28	,052 (-0,04;0,815)

Tabla 4.3.3

Resultados de las variables cualitativas. Varones

P(valor de significación de  $X^2$  contraste bilateral),

DP (Diferencia de prevalencias), RP (Razón de prevalencias)

%Respon y %No res. (porcentaje de respondedores y no respondedores a monoterapia).

<i>Variable</i>		<i>%Respon</i>	<i>%No res.</i>	<i>P</i>	<i>DP</i>	<i>RP</i>
<i>Afec. CV.</i>	<i>Si</i>	35,0	65,0	,0022	0,2020	1,577
	<i>No</i>	55,2	44,8			
<i>Cardiopatía</i>	<i>Si</i>	20,0	80,0	,0045	0,3490	2,745
	<i>No</i>	54,9	45,1			

Tabla 4.3.4  
Regresión logística múltiple en hombres.

Variable	B	SE	P
EDAD	-,0287	,0079	,0003
AFEC. CV.	-,9899	,3938	,0120
URICO	-,1835	,0634	,0038

Tabla 4.3.5

Estimación del riesgo relativo (RR) y su intervalo de confianza del 95% de las variables que se asociaban de forma no dependiente con la respuesta a monoterapia. Grupo de varones.

<i>Variable</i>	<i>Factor</i>	<i>RR</i>	<i>IC 95%</i>
<i>Afec. CV.</i>	<i>Presencia</i>	<i>2.69</i>	<i>1.24-5.82</i>
<i>Edad</i>	<i>/10 años &gt;53</i>	<i>1.33</i>	<i>1.14-1.55</i>
<i>Urico</i>	<i>/1 mg/dl &gt;6.6</i>	<i>1.20</i>	<i>1.06-1.36</i>

Figura 4.7  
Efecto del IMC en la respuesta a monoterapia en varones.

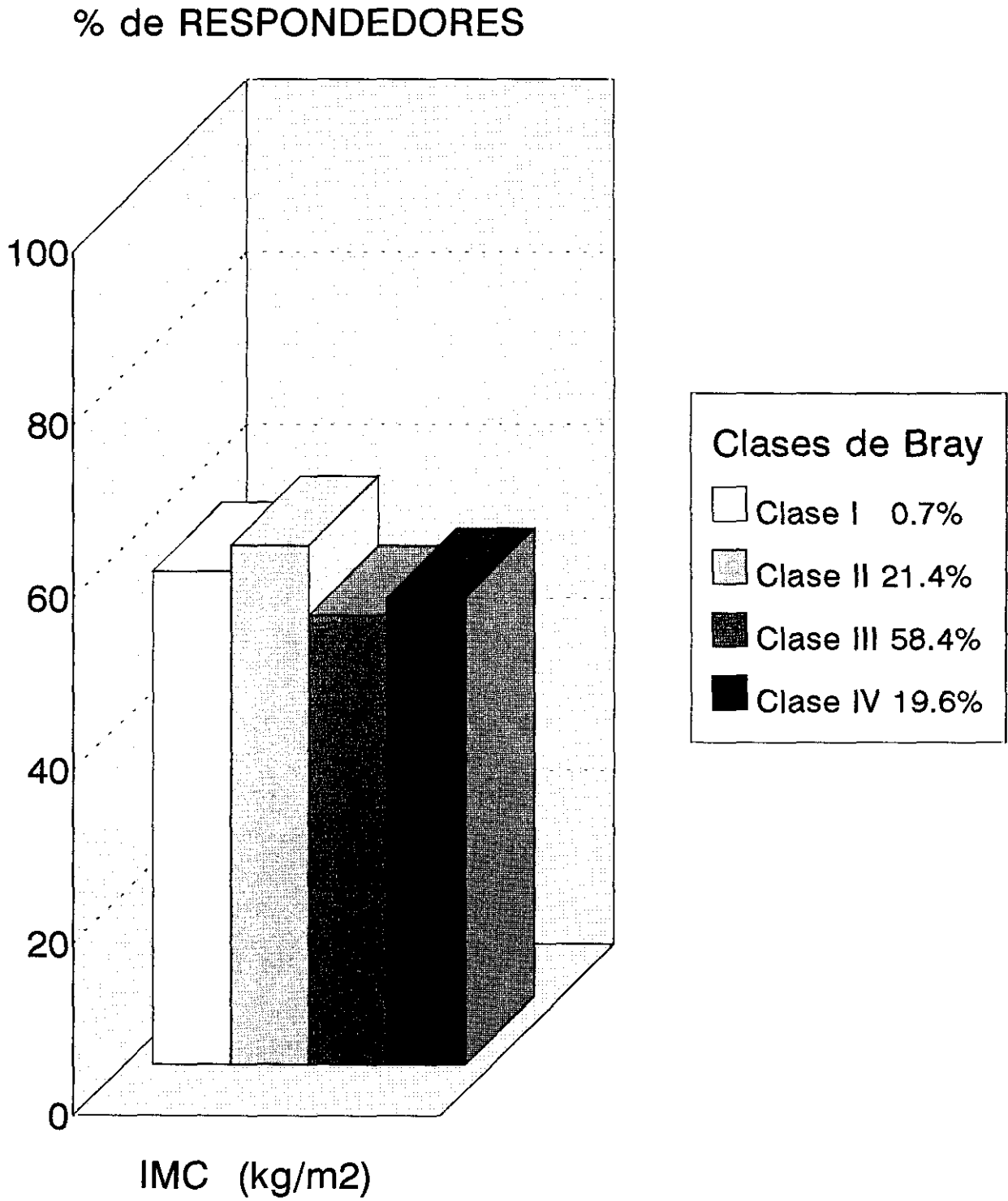


Tabla 4.3.6  
Comparación de las variables relacionadas con IMC en hombres y mujeres.

	<b>RESPONDE</b>	<b>NO RESPONDE</b>	<b>P</b>
<b>IMC HOMBRES</b>	<b>27.5 ± 3.25</b>	<b>27.8 ± 3.92</b>	<b>NS</b>
<b>IMC MUJERES</b>	<b>28.9 ± 5.45</b>	<b>30.6 ± 3.35</b>	<b>&lt;0.001</b>
<b>PESO HOMBRES</b>	<b>79.3 ± 11.10</b>	<b>79.3 ± 11.1</b>	<b>NS</b>
<b>PESO MUJERES</b>	<b>70.0 ± 12.82</b>	<b>74.2 ± 15.9</b>	<b>&lt;0.001</b>
<b>TG HOMBRES</b>	<b>138.2 ± 76.77</b>	<b>133.7 ± 64.1</b>	<b>NS</b>
<b>TG MUJERES</b>	<b>109.7 ± 42.7</b>	<b>133.3 ± 77.6</b>	<b>&lt;0.05</b>
<b>GLUC HOMBRES</b>	<b>108.9 ± 74.83</b>	<b>112.5 ± 37.3</b>	<b>NS</b>
<b>GLUC MUJERES</b>	<b>103.5 ± 37.38</b>	<b>112.0 ± 57.32</b>	<b>&lt;0.05</b>

### 4.3. ESTRATIFICACION POR EDAD

Al igual que en los subgrupos por sexo, en los subgrupos por edad (con una cifra de corte en 60 años) realizamos un análisis comparativo, que no forma parte del objetivo del presente estudio pero nos permite detectar sesgos en las poblaciones a estudio. Las variables cuantitativas se compararon con un T-test y las categóricas con una  $X^2$ .

Como era esperable la población de mayores de 60 años tenía una prevalencia aumentada en todas las formas de afectación, y presentaba peor función renal, cifras mas altas de TA, y mayores niveles de ácido úrico y colesterol. El peso en la población de mayor edad era inferior al de los jóvenes, pero su IMC era mayor aunque no alcanzaba significación estadística esta diferencia.

El rasgo más importante para nuestro análisis, era, como ya se detectó en el subanálisis por sexo, que en la población de viejos había un mayor porcentaje de mujeres. Así entre los viejos había un 62.4% de mujeres, frente a un 54.7% en los jóvenes.

Estas diferencias se compensan en el ajuste efectuado en el modelo de análisis multivariante, y serán consideradas en la discusión.

#### 4.3.1) *SUBPOBLACION DE JOVENES (menores de 60 años).*

La población completa de jóvenes consta de 689 individuos. Los valores más representativos de las variables continuas y categóricas están reflejadas en la tabla 4.4.1.

Como era esperable el porcentaje global de jóvenes respondedores a monoterapia es de 56,4 % , como ya señalaba el análisis de la población global, la mayor edad tiene una peor respuesta terapéutica.

En el grupo de sujetos menores de 60 años la incidencia de complicaciones asociadas a hipertensión es claramente más reducida.

En la tabla 4.4.2 se reflejan los resultados de la comparación de las variables cuantitativas en los jóvenes. En la tabla se reflejan las variables que son significativas: Evolución, IMC, Ccr, TAD, TAS, HDL, Uricó.

En la tabla 4.4.3 aparecen los resultados del análisis  $X^2$  de Pearson para los jóvenes, según la respuesta positiva o no a monoterapia. Las variables significativas son: afectación cardiovascular y cardiopatía.

Todas estas variables, cuantitativas y categóricas, que diferencian la población respondedora de la no respondedora se incluyeron en un análisis de regresión logística múltiple,

Por tanto en el análisis inicial entraron las siguientes variables: Evolución, IMC, Ccr, TAD, TAS, HDL, Urico, afectación cardiovascular y cardiopatía.

En la tabla 4.4.4 aparecen los resultados básicos de la regresión logística múltiple para las variables significativas: afectación cardiovascular, ácido úrico, HDL y TAD.

En la tabla 4.4.5 aparecen cuantificados los riesgos relativos según la presencia o cuantía de las variables citadas. En los menores de 60 años, la existencia de afectación cardiovascular supone 4.5 veces más riesgo (IC 95% 1.4 a 14.7) de no responder a monoterapia, con una media de respondedores de tan solo el 22,6%.

Tabla 4.4.1  
 Datos de variables continuas y categóricas de la población de sujetos menores de 60 años.

## CONTINUAS

	TAD	TAS	IMC	GLU	URIC	Cr	Ccr	COL	TG	HDL	L.DL	EVOL
<b>Media</b>	112	145	28,14	107	1,76	0,8	87,75	220	36	50	148	
<b>Desv.</b>	11	18	5,13	55	1,76	0,3	30,38	44	92	13	43	6
<b>Min.</b>	62	106	18,24	60	1,90	0,4	15,30	65	35	22	52	0
<b>Máx.</b>	120	220	52,15	989	13,10	3,1	257,0	394	785	88	458	62
<b>N</b>	666	666	636	680	650	689	551	681	647	333	334	648

## CATEGORICAS

(% respecto al total)

N	RESPOND	SEXO FEM	AFEC CV	CARDIOP	NEUROP	NEFROP
689	56,4	54,7	4,5	2,8	0,7	1,5

Tabla 4.4.2. Resultados del análisis t-tests en el grupo de menores de 60 años.

	Respon	Media	DS	SE	Dif	P	IC de Dif
<b>EVOL</b>	Si	4,25	5,37	0,28			
	No	5,97	7,05	0,42	1,72	,001	(0,733;2,709)
<b>IMC</b>	Si	28,25	4,69	0,25			
	No	29,39	5,61	0,34	1,15	,007	(0,319;1,970)
<b>CCr</b>	Si	90,95	28,58	1,60			
	No	83,31	32,26	2,12	7,64	,004	(2,422;12,86)
<b>TAD</b>	Si	90,36	10,02	0,51			
	No	93,35	11,29	0,66	2,99	,000	(1,345;4,644)
<b>TAS</b>	Si	144,22	16,31	0,84			
	No	150,27	18,98	1,11	6,05	,000	(3,307;8,788)
<b>HDL</b>	Si	52,60	12,16	0,90			
	No	48,67	13,69	1,09	3,92	,006	1,147;6,704)
<b>URICO</b>	Si	5,52	1,70	0,09			
	No	6,06	1,77	0,10	0,53	,000	0,263;0,803)

Tabla 4.4.3

Resultados de las variables cualitativas. Sujetos menores de 60 años.

P(valor de significación de  $X^2$  contraste bilateral),

DP (Diferencia de prevalencias), RP (Razón de prevalencias)

%Respon y %No res. (porcentaje de respondedores y no respondedores)

Variable		%Respon.	%No res.	P	DP	RP
<i>Afec. CV.</i>	Si	22,6	77,4	,0002	0.3550	2.57
	No	58,1	41,9			
<i>Cardiopatía</i>	Si	5,3	94,7	,00002	0,526	10.92
	No	57,9	42,1			

Tabla 4.4.4  
Regresión logística múltiple en sujetos menores de 60 años.

Variable	B	E.E.	Sig
Evolución	-0,0386	,0202	,0560
HDL	0,0272	,0107	,0109
TAD	-0,0352	,0127	,0054
Afec. CV.	-1,5143	,5992	,0115
Urico	-0,2550	,0832	,0022

Tabla 4.4.5

Estimación del riesgo relativo (RR) y se intervalo de confianza del 95%, de las variables que se asociaban de forma no dependiente con la edad respuesta a monoterapia en sujetos menores de 60 años.

Variable	Factor	RR	IC 95%
Afec. CV.	Presencia	4,54	1,40-14,70
Urico	/1 mg/dl >5.8	1,29	1,09-1,51
HDL	/10mg/dl <50	1,31	1,06-1,61
TAD	/5 mmHg >92	1,19	1,05-1,35

#### 4.3.2.-) *SUBPOBLACION DE VIEJOS (igual o mayores de 60 años).*

La población completa de viejos consta de 481 individuos. Los valores más representativos de las variables continuas y categóricas están reflejadas en la tabla 4.5.1.

Como era esperable el porcentaje global de viejos respondedores a monoterapia es de 41,78 % , bastante inferior a la media, como ya señalaba el análisis de la población global, la mayor edad tiene una peor respuesta terapéutica.

Respecto a las variables continuas, no presentan diferencias llamativas respecto al grupo global. Es destacable la mayor incidencia de complicaciones asociadas a hipertensión.

En la tabla 4.5.2 se reflejan los resultados de la comparación de las variables cuantitativas en los viejos. En la tabla se reflejan las variables que son significativas: Evolución, IMC, TAD, TAS y Urico.

En la tabla 4.5.3 aparecen los resultados del análisis  $X^2$  de Pearson para los viejos, según la respuesta positiva o no a monoterapia. Las variables representadas son la afectación cardiovascular y la cardiopatía, pero ninguna de las dos alcanza significación en este subgrupo de mayores de 60 años.

Las variables cuantitativas se incluyeron en un análisis de regresión logística múltiple.

En la tabla 4.5.4 aparecen los resultados básicos de la regresión logística múltiple para las variables significativas: Evolución, TAD y ácido úrico.

En la tabla 4.5.5 aparecen cuantificados los riesgos relativos según la presencia o cuantía de las variables citadas. Es de reseñar que la afectación cardiovascular, que es el factor de más peso en las demás subpoblaciones, pierde su significación tras la regresión en la población de mayores de 60 años.

Tabla 4.5.1

Datos de variables continuas y categóricas de la población de sujetos mayores de 60 años.

## CONTINUAS

	TAD	TA5	TA10	TA15	TA20	TA25	TA30	TA35	TA40	TA45	TA50	TA55
Media	90	152	29,18	111	6,07	1,1	72,89	230	137	52	158	9
Desv.	12	19	5,30	47	1,66	0,4	28,58	46	86	13	54	8
Min.	60	105	15,23	67	0,50	0,4	16,40	116	50	20	54	0
Max.	170	230	65,49	883	12,40	4,1	150,0	600	843	89	718	35
N	458	457	412	476	464	481	375	466	449	248	250	434

## CATEGORICAS

(% respecto al total)

N	RESPOND	SEXO FEM	AFEC CV	CARDIOP	NEUROP	NEFROP
481	41,78	62,4	11,9	5,8	2,5	5,2

Tabla 4.5.2

Resultados del análisis t-tests en el grupo de mayores de 60 años.

<b>EVOL</b>	Si	7,79	8,22	0,61	2,17	,007 (0,591;3,766)
	No	9,97	8,32	0,52		
<b>IMC</b>	Si	28,46	4,45	0,34	1,21	,021 (0,181;2,257)
	No	29,68	5,78	0,37		
<b>TAD</b>	Si	88,16	10,79	0,78	3,58	,001 (1,415;5,747)
	No	91,73	12,19	0,74		
<b>TAS</b>	Si	149,61	18,93	1,37	4,68	,011 (1,066;8,292)
	No	154,30	19,69	1,20		
<b>URICO</b>	Si	5,74	1,72	0,12	0,55	,000 (0,251;0,858)
	No	6,29	1,57	0,95		

Tabla 4.5.3

Resultados de las variables cualitativas. Sujetos mayores de 60 años.  
 P(valor de significación de  $X^2$  contraste bilateral),  
 DP (Diferencia de prevalencias), RP (Razón de prevalencias)

<i>Afec. CV.</i>	<i>Si</i>	36,8	63,2	,5071	0,0570	1,15
	<i>No</i>	42,5	57,5			
<i>Cardiopatía</i>	<i>Si</i>	32,1	67,9	,3849	0,103	1,32
	<i>No</i>	42,4	57,6			

Tabla 4.5.4  
Regresión logística múltiple en sujetos mayores de 60 años.

<i>Variable</i>	<i><math>\beta</math></i>	<i>E.E.</i>	<i>Sig.</i>
<i>Evolución</i>	<i>-0,0346</i>	<i>,0132</i>	<i>,0086</i>
<i>TAD</i>	<i>-0,0332</i>	<i>,0101</i>	<i>,0010</i>
<i>Urico</i>	<i>-0,2206</i>	<i>,0694</i>	<i>,0015</i>

Tabla 4.5.5

Estimación del riesgo relativo (RR) y su intervalo de confianza del 95% de las variables que se asociaban de forma no dependiente con la edad respuesta a monoterapia en sujetos mayores de 60 años.

Variable	Factor	RR	IC 95%
Evolución	/5 años	1,19	1,04-1,35
TAD	/5mmHg >90	1,18	1,07-1,30
Urico	1mg/dl >6	1,24	1,09-1,42

#### **4.4 ANALISIS POR GRUPOS FARMACOLOGICOS**

Como se definió en material y métodos, el diseño del estudio no comporta una asignación aleatoria del tratamiento antihipertensivo y aunque es esperable una homogeneidad entre los grupos, dado el amplio tamaño de la muestra, la amplia utilización de los cuatro grupos principales de fármacos y la diversidad de los médicos prescriptores, es preciso un análisis para descartar la presencia de sesgos excesivos en la prescripción que pudieran desvirtuar el análisis posterior.

Las variables continuas fueron estudiadas mediante el análisis univariante con la prueba de Scheffé para la detección de los grupos con diferencia significativa respecto al resto. Las cualitativas mediante  $X^2$  de Pearson respecto a la variable del tipo de fármaco inicial.

En la tablas 4.6.1 y 4.6.2 están reflejados los resultados de estos dos análisis.

El análisis mediante la prueba de ANOVA refleja que las siguientes variables presentan disparidad en su distribución en los diversos grupos de fármacos: IMC, aclaramiento de creatinina, colesterol, edad, TAD, TAS y ácido úrico. Sin embargo,

mediante la prueba de Scheffe que permite detectar los grupos con variación importante (significación  $<0.05$ ), solamente los valores marcados con asterisco en la tabla 4.01, difieren de forma verdaderamente significativa, y estos son:

- Edad: mas elevada en diurético, calcioantagonistas y alfabloqueantes.
- Aclaramiento de creatinina: Mayor en el grupo de betabloqueantes.
- TAS: mas alta en el grupo de IECA.
- TAD: más elevada en IECA, betabloqueantes y alfabloqueantes.
- Ácido úrico: mas elevado en el grupo de diuréticos.

El estudio de las variables categóricas (Tabla 4.6.2) solo refleja que los calcioantagonistas son prescritos con más frecuencia en pacientes con cardiopatía o con afectación cardiovascular, sin apreciar diferencias significativas entre el resto de variables o grupos farmacológicos.

Estas diferencias no presentan un peso importante como para excluir el análisis posterior, pero deberán ser consideradas durante la interpretación de los resultados, como veremos en la discusión.

En la figura 4.6.1 se representa el porcentaje de respondedores a monoterapia con cada uno de los grupos farmacológicos de antihipertensivos.

Tabla 4.6.1

Comparación entre las características de los grupos en tratamiento con cada uno de los fármacos.

	Edad	TAD	TAS	IMC	Glu	Urico	Cr	Ccr	Col	TG	HDL	LDL	EVOL
<b>Diurético</b>													
Media	59*	90	145	28,58	112	6,37*	1,0	75,59	224	149	53	156	6
<b>Betabloqueante</b>													
Media	52	92*	150	28,24	108	5,93	1,0	86,29*	217	139	48	148	6
<b>IECA</b>													
Media	54	92*	151*	29,50	108	5,78	1,0	83,51	227	133	51	153	7
<b>Calcioant.</b>													
Media	57*	88	148	29,20	110	5,80	1,1	77,21	227	135	52	154	7
<b>Alfabloqueante</b>													
Media	60*	95*	150	27,11	102	5,81	1,1	78,58	217	120	57	152	6
<b>ANOVA</b>													
	,0000	,0000	,0024	,0025	,778	,0046	,850	,0034	,0025	,2652	,2891	,899	,162
<b>PRUEBA DE SCHEFFE SIG *</b>													
	SI	SI	SI	NO	NO	SI	NO	SI	NO	NO	NO	NO	NO

Tabla 4.6.2

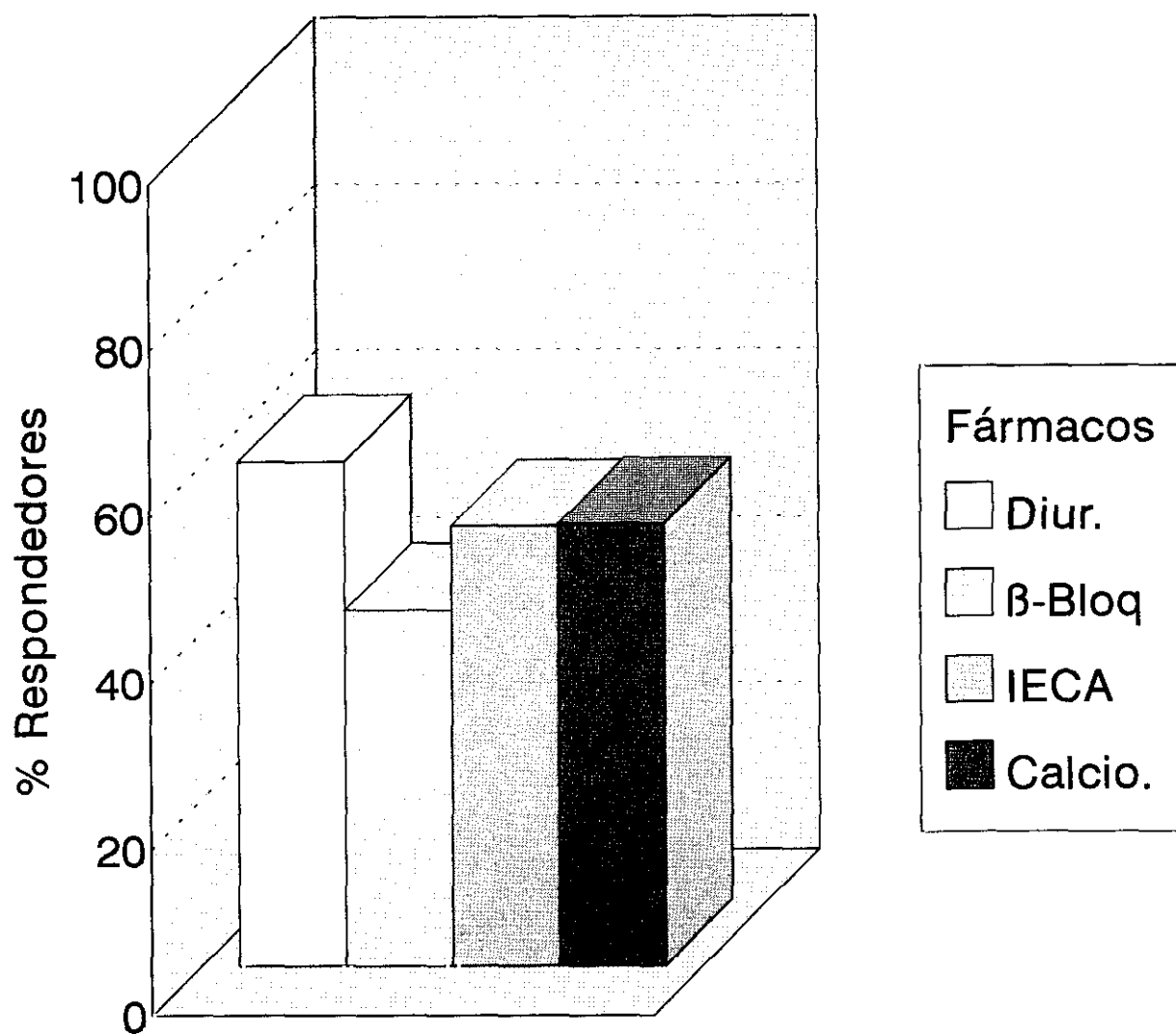
Resultado de la comparación de las variables categóricas respecto al tipo de fármaco inicial usado como monoterapia. Prueba de  $X^2$  de Pearson.

NS= No significativo.

variable	Diurético	Betabloq	IECA	Calcioant	Alfabloq
Sexo	NS	NS	NS	NS	NS
Afect. CV	NS	NS	NS	<b>0,003</b>	NS
Cardiopatía	NS	NS	NS	<b>0,013</b>	NS
Neurolog	NS	NS	NS	NS	NS
Nefropatía	NS	NS	NS	NS	NS

Figura 4.6.1

Porcentaje de respondedores a monoterapia con cada uno de los subgrupos farmacológicos: diuresticos (n=175),  $\beta$ bloqueantes (n=257), IECA (n=454) ty calcioantagonistas (n=243).



Diur.	60,6
$\beta$ -Bloq	42,8
IECA	52,9
Calcio.	53,1

#### 4.4.1.-) **SUBGRUPO DE DIURETICOS**

La población de sujetos que comenzaron tratamiento en monoterapia con diuréticos consta de 175 individuos.

El porcentaje de respuesta terapéutica en el grupo de diuréticos es el mas elevado con un 60.6% de los casos. El resto de los valores, como ya hemos analizado no difieren de forma importante del resto de los grupos.

En la tabla 4.7.1 se reflejan los resultados de la comparación de las variables según la respuesta a monoterapia con diurético. En el análisis no hay ningún resultado significativo, pero en negrita aparecen dos resultados que son casi significativos: tiempo de evolución de la HTA y TAS.

En la tabla 4.7.2 aparecen los resultados del análisis  $X^2$  de Pearson para los tratados con diuréticos en monoterapia. Las variables significativas aparecen en negrita: afectación cardiovascular y cardiopatía.

Todas estas variables, las cuantitativas que casi eran significativas y las categóricas, que diferencian la población respondedora de la no respondedora se incluyeron en un análisis de regresión logística múltiple.

Por tanto en el análisis inicial entraron las siguientes variables: TAS, evolución, afectación cardiovascular y cardiopatía.

En la tabla 4.7.4 aparecen los resultados básicos de la regresión logística múltiple para las variables significativas: TAS, evolución y afectación cardiovascular. Mientras que el resto la cardiopatía fue descartada. En los tratados con diuréticos las variables que predicen de forma mas importante la no respuesta a monoterapia antihipertensiva son, en este orden: la afectación cardiovascular, la evolución de la HTA y la TAS.

Tabla 4.7.1

Resultados del análisis t-tests en el grupo en tratamiento con diurético, como primer fármaco, según la respuesta a monoterapia.

	Respon	Media	DS	SE	Dif	P	IC de Dif
	Si	60,06	8,81	2,20			
EDAD					5,94	,105	(1,29;13,17)
	No	54,12	12,41	2,48			
	Si	4,27	4,45	1,12			
EVOL					4,34	,058	(-0,16;8,861)
	No	8,61	9,60	1,92			
	Si	86,43	8,57	2,14			
TAD					0,12	,970	(-6,13;3,368)
	No	86,32	10,25	2,05			
	Si	139,12	17,60	4,40			
TAS					9,95	,052	(-0,11;20,02)
	No	149,08	14,09	2,82			

Tabla 4.7.2

Resultados de las variables cualitativas. Primer fármaco: diurético.  
 P(valor de significación de  $X^2$  contraste bilateral),  
 DP (Diferencia de prevalencias), RP (Razón de prevalencias)  
 %Respon y %No res. (porcentaje de respondedores y no respondedores a monoterapia).

\* Prueba exacta de Fisher. RP no calculable.

Variable	%Respon.	%No res.	P	DP	RP	
<i>Afec. CV.</i>	Si	21,4	78,6	,0045	0,4260	2,990
	No	64,0	36,0			
<i>Cardiopatía</i>	Si	0,0	100,0	,00006	0,6420	
	No	64,2	35,8			

Tabla 4.7.3

Estimación del riesgo relativo (RR) y su intervalo de confianza del 95% de las variables que se asociaban de forma no dependiente con la respuesta a monoterapia con diurético.

<i>Variable</i>	<i>Factor</i>	<i>RR</i>	<i>IC 95%</i>
<i>Afec. CV.</i>	<i>Presencia</i>	<i>6,79</i>	<i>1,66-27,72</i>
<i>Evolución</i>	<i>/5 años</i>	<i>1,28</i>	<i>1,01-1,65</i>
<i>TAS</i>	<i>/5 mmHg &gt;145°</i>	<i>1,14</i>	<i>1,02-1,29</i>

#### 4.4.2.) ***SUBGRUPO DE BETABLOQUEANTES.***

La población de sujetos que comenzaron tratamiento en monoterapia con betabloqueantes consta de 257 individuos.

El porcentaje de respuesta terapéutica en el grupo de betabloqueantes es de 42.8% claramente inferior a la media de la población global de los casos. El resto de los valores, como ya hemos analizado no difieren de forma importante del resto de los grupos.

En la tabla 4.8.1 se reflejan los resultados de la comparación de las variables según la respuesta a monoterapia con betabloqueantes. En la tabla aparecen solo las variables con resultado significativo: IMC, aclaramiento de creatinina, colesterol, edad y TAS.

En la tabla 4.8.2 aparecen los resultados del análisis  $X^2$  de Pearson para los tratados con betabloqueantes en monoterapia. La única variable significativa aparece en negrita: sexo femenino.

Todas estas variables: sexo, IMC, Ccr, Colesterol, edad y TAS, se incluyeron en un análisis de regresión logística múltiple.

En la tabla 4.8.3 aparecen los resultados del cálculo del riesgo relativo y su intervalo de confianza de la regresión logística múltiple para las variables significativas: edad, IMC, Ccr, TAS. Mientras que colesterol y sexo fueron descartados.

En los tratados con betabloqueantes las variables que predicen de forma más importante la no respuesta a monoterapia antihipertensiva son, en este orden: edad, aclaramiento de creatinina, la TAS y el IMC.

Tabla 4.8.1 Resultados del análisis t-tests en el grupo en tratamiento con betabloqueantes, como primer fármaco, según la respuesta a monoterapia.

	Respon	Media	DS	SE	Dif	P	CI de Dif
	Si	46,48	12,72	2,21			
<b>EDAD</b>					10,19	,000	(4,772;15,61)
	No	56,67	9,94	1,63			
	Si	27,14	4,55	0,79			
<b>IMC</b>					2,45	,035	(0,176;4,737)
	No	29,60	4,95	0,81			
	Si	140,64	15,87	2,76			
<b>TAS</b>					10,58	,015	(2,148;19,01)
	No	151,22	19,08	3,14			
	Si	94,85	31,95	5,56			
<b>CCR</b>					15,37	,034	(1,165;29,57)
	No	79,48	27,60	4,53			
	Si	217,30	31,20	5,43			
<b>COL</b>					18,48	,049	(0,062;36,90)
	No	235,78	44,05	7,24			

Tabla 4.8.2

Resultados de las variables cualitativas. Primer fármaco: betabloqueante  
 P(valor de significación de  $X^2$  contraste bilateral),  
 DP (Diferencia de prevalencias), RP (Razón de prevalencias)  
 %Respon y %No res. (porcentaje de respondedores y no respondedores a  
 monoterapia).

\* Prueba exacta de Fisher. RP no calculable.

Variable	%Respon.	%No res.	P	DP	RP	
Sexo	Hombre	50,4	49,6	,0530	0,055	1,193
	Mujer	36,9	63,1			
Afec. CV.	Si	0,0	100,0	,0391*	0,4380	
	No	43,8	56,2			
Cardiopatía	Si	0,0	100,0	,5084*	0,4310	
	No	43,1	56,9			

Tabla 4.8.3

Estimación del riesgo relativo (RR) y su intervalo de confianza del 95% de las variables que se asociaban de forma no dependiente con la respuesta a monoterapia con betabloqueante.

<i>Variable</i>	<i>Categoría</i>	<i>RR</i>	<i>IC 95%</i>
<i>Edad</i>	<i>/10 años &gt;52</i>	<i>2,14</i>	<i>1,57-2,92</i>
<i>Aclar. Cr</i>	<i>/10ml/min &lt;86</i>	<i>1,14</i>	<i>1,01-1,22</i>
<i>TAS</i>	<i>/5 mmHg &gt;150</i>	<i>1,11</i>	<i>1,01-1,28</i>
<i>IMC</i>	<i>/2 kg/m<sup>2</sup> &gt;28</i>	<i>1,16</i>	<i>1,00-1,37</i>

#### 4.4.3.) *SUBGRUPO DE IECA.*

La población de sujetos que comenzaron tratamiento en monoterapia con IECA consta de 454 individuos.

El porcentaje de respuesta terapéutica en el grupo de IECA es de 52.9% ligeramente superior a la media de la población global de los casos. El resto de los valores, como ya hemos analizado no difieren de forma importante del resto de los grupos.

En la tabla 4.9.1 se reflejan los resultados de la comparación de las variables según la respuesta a monoterapia con IECA. En el análisis aparecen las variables con resultado significativo: IMC, edad, tiempo de evolución, glucemia, TAD, TAS, peso, triglicéridos y ácido úrico.

En la tabla 4.9.2 aparecen los resultados del análisis  $X^2$  de Pearson para los tratados con IECA en monoterapia. No existe ninguna variable significativa.

Por tanto las variables continuas significativas se incluyeron en un análisis de regresión logística múltiple.

En la tabla 4.9.3 aparecen los resultados básicos de la regresión logística múltiple para las variables significativas: TAD, edad, peso y ácido úrico. Siendo el resto descartado del análisis.

En los tratados con IECA las variables que predicen de forma mas importante la no respuesta a monoterapia antihipertensiva son, en este orden: edad, TAD, peso y ácido úrico.

Tabla 4.9.2 Resultados del análisis t-tests en el grupo en tratamiento con IECA, como primer fármaco, según la respuesta a monoterapia.

	Respon	Media	DS	SE	Dif	P	IC de Dif
<b>EDAD</b>	Si	53,43	13,44	1,34	7,10	<b>,000</b>	(3,431;10,77)
	No	60,53	10,78	1,21			
<b>IMC</b>	Si	28,74	5,37	0,58	1,95	<b>,042</b>	(0,067;3,837)
	No	30,69	6,92	0,77			
<b>PESO</b>	Si	71,64	15,87	2,76	10,58	<b>,015</b>	(2,148;19,01)
	No	77,22	19,08	3,14			
<b>TAD</b>	Si	87,63	9,14	0,98	4,90	<b>,004</b>	(1,592;8,219)
	No	92,53	12,17	1,36			
<b>TAS</b>	Si	145,24	18,91	2,03	8,46	<b>,006</b>	(2,477;14,44)
	No	153,70	20,22	2,26			
<b>EVOL</b>	Si	5,11	7,23	0,78	4,67	<b>,000</b>	(2,243;7,099)
	No	9,78	8,63	0,97			
<b>TG</b>	Si	116,5	41,28	4,42	23,40	<b>,045</b>	(0,495;46,35)
	No	140,17	95,45	10,6			
<b>URICO</b>	Si	5,40	1,26	0,21	0,71	<b>,010</b>	(0,175;1,252)
	No	6,12	1,51	0,17			

Tabla 4.9.2

Resultados de las variables cualitativas. Primer fármaco: IECA.  
 P(valor de significación de  $X^2$  contraste bilateral),  
 DP (Diferencia de prevalencias), RP (Razón de prevalencias)  
 %Respon y %No res. (porcentaje de respondedores y no respondedores)  
 \* Prueba exacta de Fisher.

Variable	%Respon.	%No res.	P	DP	RP
Afec. CV.	Si	45,2	,4816	0.082	1.18
	No	53,4			
Cardiopatía	Si	71,4	,2745*	-0.188	-1.35
	No	52,6			

Tabla 4.9.3

Estimación del riesgo relativo (RR) y su intervalo de confianza del 95% de las variables que se asocian de forma no dependiente con la respuesta a monoterapia con IECA.

<i>Variable</i>	<i>Factor</i>	<i>RR</i>	<i>IC 95%</i>
<i>Edad</i>	<i>/10 años &gt;54</i>	<i>1,61</i>	<i>1,35-1,94</i>
<i>TAD</i>	<i>/5 mmHg &gt; 92</i>	<i>1,23</i>	<i>1,11-1,36</i>
<i>Peso</i>	<i>/10 kg &gt; 76</i>	<i>1,19</i>	<i>1,02-1,39</i>
<i>Urico</i>	<i>/1 mg/dl &gt;5,8</i>	<i>1,16</i>	<i>1,02-1,33</i>

#### 4.4.4.-) *SUBGRUPO DE CALCIOANTAGONISTAS*

La población de sujetos que comenzaron tratamiento en monoterapia con calcioantagonistas consta de 243 individuos.

El porcentaje de respuesta terapéutica en el grupo de calcioantagonistas es de 53.1% ligeramente superior a la media de la población global de los casos. El resto de los valores, como ya hemos analizado no difieren de forma importante del resto de los grupos.

En la tabla 4.10.1 se reflejan los resultados de la comparación de las variables según la respuesta a monoterapia con calcioantagonistas. En el análisis aparece una sola variable, que reflejo un resultado significativos: el tiempo de evolución de la HTA.

En la tabla 4.10.2 aparecen los resultados del análisis  $X^2$  de Pearson para los tratados con calcioantagonistas en monoterapia. En la tabla aparecen solo las dos variables significativas: afectación cardiovascular y cardiopatía.

En el análisis de regresión logística múltiple se incluyeron la evolución, la afectación cardiovascular y la cardiopatía.

En la tabla 4.10.3 aparecen los resultados básicos de la regresión logística múltiple para las variables significativas: evolución y cardiopatía. Se descartó la afectación cardiovascular . En los tratados con calcioantagonistas las variables que predicen de forma mas importante la no respuesta a monoterapia antihipertensiva son, en este orden: cardiopatía y tiempo de evolución de la HTA..

Tabla 4.10.1  
 Resultados del análisis t-tests en el grupo en tratamiento con calcioantagonistas, como primer fármaco, según la respuesta a monoterapia.

Respon	Media	DS	SE	Dif	P	CI de Dif
Si	5,84	6,04	0,77			
<b>EVOL</b>				<b>3,33</b>	<b>,018</b>	<b>(0,579;6,084)</b>
No	9,17	9,07	1,15			

Tabla 4.10.2

Resultados de las variables cualitativas. Primer fármaco: calcioantagonista.  
 P(valor de significación de  $X^2$  contraste bilateral),  
 DP (Diferencia de prevalencias), RP (Razón de prevalencias)  
 %Respon y %No res. (porcentaje de respondedores y no respondedores a monoterapia).

Variable		%Respon.	%No res.	P	DP	RP
<i>Afec. CV.</i>	Si	26,5	73,5	<b>,0015</b>	0.3090	2.16
	No	57,4	42,6			
<i>Cardiopatía</i>	Si	15,4	84,6	<b>,0001</b>	0,422	3.76
	No	57,6	42,4			

Tabla 4.10.3

Estimación del riesgo relativo (RR) y su intervalo de confianza del 95% de las variables que se asocian de forma no dependiente con la respuesta a monoterapia con un calcioantagonista.

<i>Variable</i>	<i>Factor</i>	<i>RR</i>	<i>IC 95%</i>
<i>Evolución</i>	<i>/10 años</i>	<i>2,00</i>	<i>1,35-2,98</i>
<i>Cardiopatía</i>	<i>Presencia</i>	<i>6,81</i>	<i>2,21-21,05</i>

#### 4.4.5.-) ***SUBGRUPO DE ALFABLOQUEANTES.***

La población de sujetos que comenzaron tratamiento en monoterapia con calcioantagonistas consta de 55 individuos.

En este subgrupo se realizaron los mismos análisis estadísticos, que hemos venido describiendo para el resto de subgrupos. Sin embargo, en ninguno de ellos aparecen rasgos de significación estadística. Realmente, el número de pacientes que forma parte de los tratados con alfabloqueantes, es claramente insuficiente para este tipo de análisis, por lo que renunciamos a reflejar los datos y no aparecen tablas adicionales. Por tanto este subgrupo queda excluido del análisis por número insuficiente de casos.

## **DISCUSION**

## **5.- DISCUSION**

### 5.1. RESULTADOS GLOBALES

### 5.2. ANALISIS POR SEXO

#### 5.2.1 VARONES

#### 5.2.2 MUJERES

#### 5.2.3 RESUMEN DEL SUBANALISIS POR SEXO

### 5.3. ESTRATIFICACION POR EDAD

#### 5.3.1 VIEJOS

#### 5.3.2 JOVENES

#### 5.3.3 RESUMEN DEL SUBANALISIS POR EDAD

### 5.4 ANALISIS POR GRUPOS DE FARMACOS ANTIHIPERTENSIVOS.

#### 5.4.1 DIURETICOS

#### 5.4.2 BETABLOQUEANTES

#### 5.4.3 IECA

#### 5.4.4 CALCIOANTAGONISTAS

#### 5.4.5 RESUMEN DEL SUBANALISIS POR FARMACOS

### 5.5 HIPOTESIS FISIOPATOLOGICA

### 5.6 RESUMEN FINAL.

## 5.- DISCUSION

El control de la tensión arterial (TA) es necesario para prevenir el daño cardiovascular hipertensivo y una morbi-mortalidad precoz (Collins y cols., 1990). Adicionalmente, parece demostrado que cuanto mayor es el descenso de TA obtenido, mayor es la prevención del daño asociado (MacMahon y cols., 1990).

En la actualidad según las directrices del quinto informe del "Joint National Committee" (JNC, 1993) y las adoptadas por el Consenso para el control de la Hipertensión Arterial en España (1990) se pueden utilizar cinco grupos diferentes de fármacos antihipertensivos (diuréticos, IECA, calcioantagonistas, betabloqueantes y alfabloqueantes) como primer escalón terapéutico en hipertensión esencial humana. Hasta el momento, todos ellos han demostrado tener una eficacia hipotensora comparable. Es decir, los diversos grupos de antihipertensivos tienen un efecto similar sobre la reducción de la presión arterial (Neaton y cols., 1993 ; Materson y cols., 1993). Por tanto, al iniciar tratamiento farmacológico antihipertensivo, en monoterapia, cualquiera que sea el grupo de fármacos antihipertensivos elegido, un porcentaje similar de pacientes no conseguirá un adecuado control de sus cifras tensionales, incluso si se aumentan las dosis del fármaco hasta su techo terapéutico.

Existen dos estrategias básicas, para continuar el tratamiento de los sujetos que no responden a monoterapia antihipertensiva (Brunner y cols., 1990), que son: 1.) cambiar a otro fármaco distinto, también en monoterapia (tratamiento secuencial) y 2.) añadir un nuevo fármaco (tratamiento combinado). El tratamiento secuencial se apoya en la heterogeneidad de la hipertensión arterial (Sever y cols., 1995), por la

que diversos mecanismos etiopatogénicos presentan respuestas terapéuticas óptimas frente a determinados antihipertensivos. Sin embargo, esta táctica, permite controlar adicionalmente solo a un porcentaje reducido, alcanzando un 70 (Brunner y cols., 1990) o 76% (Materson y cols., 1995) a lo sumo. Además, a pesar del esfuerzo de muchos investigadores centrado en la detección de una serie de factores que permitieran indicar un grupo terapéutico antihipertensivo con más probabilidades de éxito, los resultados son contradictorios. Los predictores de respuesta más estudiados han sido: actividad de renina plasmática (ARP) (Cody y cols., 1983; Devereux y Laragh, 1992), raza y edad (Materson y cols., 1993). Estos factores están interrelacionados, puesto que los sujetos de raza negra y los ancianos se caracterizan por niveles más bajos de ARP, lo que condicionaría su perfil de respuesta terapéutica.

Aunque el concepto es muy atractivo, en la práctica, ofrece resultados en pocas ocasiones, un interesante trabajo (Donnelley y cols., 1992) demostró que la ARP explica menos del 10% de la variabilidad de la respuesta al tratamiento. Es decir, la actividad de renina plasmática solo tiene interés cuando sus valores son extremos, muy altos o muy bajos, pues en valores intermedios su valor predictivo es mínimo. Por otra parte, gran parte de la actividad del SRA no se correlaciona bien con los niveles plasmáticos de renina o aldosterona, puesto que los SRA tisulares juegan, probablemente un papel mucho mayor de lo que previamente se suponía. Además, hasta el desarrollo e introducción en la clínica de inhibidores de los receptores de angiotensina II tampoco se disponía de inhibidores totalmente específicos del SRA. Por el momento, pues, no existen predictores a la respuesta terapéutica de un fármaco, sobre el que haya un consenso entre diversos autores.

Por ello, surge el interés de establecer a priori cuales son los sujetos que no se controlaran después de una táctica de tratamiento secuencial, y van a precisar un tratamiento combinado para el control definitivo de su TA, y este grupo no va ser inferior al 25-30% de los hipertensos.

### **5.1. RESULTADOS GLOBALES**

En nuestro estudio el porcentaje global de respondedores a monoterapia 50.34% es comparable a la descrita en la literatura, entre el 50% y el 60% (Brunner y cols., 1990; Moser y cols., 1990 ;Materson y cols., 1993; Materson y cols., 1994), quizá ligeramente inferior, lo que es esperable en un centro de referencia. En estos estudios, el criterio utilizado, como respuesta al tratamiento, es idéntica al nuestro: obtener una TAD menor de 90 mmHg.

Una vez clasificados los sujetos de nuestra cohorte por su respuesta terapéutica realizamos un análisis de las características diferenciales de los dos grupos.

El análisis de nuestros datos refleja un importante número de diferencias entre los respondedores a monoterapia y los no respondedores. Así, los no respondedores a monoterapia se caracterizan por:

- Mayor edad.
- Mayor tiempo de evolución de la hipertensión.
- Mayor afectación cardiovascular hipertensiva.
- Una prevalencia aumentada de hipertrofia ventricular izquierda.
- Un índice de masa corporal (IMC) mas elevado.

- Cifras plasmáticas aumentadas de glucemia.
- Mayores niveles de ácido úrico sérico.
- Cifras superiores de TA, tanto de sistólica como de diastólica.
- Predominio de sexo femenino.

Hasta nuestro conocimiento, solo existe un estudio que analice predictores de respuesta con el enfoque con el que hemos desarrollado el nuestro, es decir respuesta a monoterapia, se trata de una serie corta de 211 pacientes hipertensos esenciales atendidos en una Unidad de Hipertensión Hospitalaria (Sierra y cols., 1991), con un diseño muy similar, comparando los grupos de pacientes clasificados según su control de TAD < 90 mmHg después de 12 semanas en monoterapia o no. Los autores encontraron que los no-respondedores a monoterapia presentaban las siguientes características respecto a los controlados con monoterapia: cifras más elevadas de TAD y TAS, mayor porcentaje de HTA severa (TAD > 115 mmHg), mayor prevalencia de crecimiento ventricular izquierdo (electrocardiográfico y por índice cardiorácico) mayor prevalencia de complicaciones cardiovasculares previas (cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca e ictus), mayor prevalencia de estadio III de repercusión hipertensiva (criterios de la OMS) y cifras de aldosterona plasmática más elevada. Después de realizar el ajuste mediante una regresión logística múltiple, los predictores independientes de no respuesta a monoterapia fueron: las complicaciones cardiovasculares preexistentes y el crecimiento ventricular izquierdo.

A pesar de no disponer de mas estudios sobre los condicionantes de la respuesta terapéutica a monoterapia antihipertensiva, si ha sido analizado en los últimos años,

el perfil de los sujetos que no se controlan con tratamiento hipertensivo, con independencia del número y tipo de fármacos que se administren. Con diferencia, los mejores trabajos están realizados por un grupo de investigadores franceses (P. Degoulet y cols. y Ménard y cols.) que realizaron un estudio de cohorte observacional sobre control de tensión en unidades de Hipertensión Hospitalaria durante los años 1976 a 1985. Hicieron una publicación inicial con 1346 pacientes (Degoulet y cols., 1983), y posteriormente se publicaron los resultados de la serie completa (Chatellier y cols., 1987), incluyendo a 5088 pacientes a los que clasificó, tras 4 años de seguimiento medio y con independencia del tratamiento, según el nivel de TAD de 95 mmHg en, bien (n=4238) y mal controlados (n=851) y analizaron las diferencias. Las características de los sujetos mal controlados eran las siguientes: sexo varón (68.2%), cifras de TA iniciales más altas, mayor duración de la hipertensión, mayor índice de masa corporal, hipertrofia ventricular izquierda, mayor repercusión cardiovascular (ictus, cardiopatía isquémica, vasculopatía periférica), creatinina sérica y ácido úrico más elevados. Tras el análisis discriminante con todas las variables, las características más importantes fueron: TAD, edad y glucemia en el primer estudio (Degoulet y cols., 1983); y TA inicial, duración de la HTA, número de fármacos al inicio, nivel de creatinina sérica, y nivel de ácido úrico, en la serie más completa (Chatellier y cols., 1987).

Otros estudios también han tratado el perfil del paciente refractario al tratamiento antihipertensivo, pero basados en estudios caso-control. Así, el grupo de Ramsay, publicó un estudio con 59 casos y 200 controles (Toner y cols., 1990), describiendo las siguientes características de pobre respuesta terapéutica: TA inicial, número de fármacos, urea, creatinina y proteinuria y alteraciones del ECG. También, un grupo

sueco publicó un estudio con 36 casos y 100 controles (Isaksson y cols., 1991) describiendo el siguiente perfil de predictores de refractariedad al tratamiento: índice de masa corporal, duración de la HTA, diabetes mellitus, enfermedad vascular periférica y ansiedad. En este tipo de estudio, al elegir como grupo control sujetos de características similares a los casos, especialmente pareados en sexo y edad, estos dos aspectos, no pueden considerarse para el estudio comparativo.

Todas las características del no respondedor a monoterapia, son similares a las descritas previamente para el refractario a tratamiento antihipertensivo, a pesar de que la refractariedad sea una situación de baja prevalencia (3-13%) (Alderman y cols., 1988), mientras que, como vimos los no respondedores a monoterapia son muy frecuentes (50-60%).

Aunque no provengan de estudios dirigidos a este tema específico, adicionalmente existen en la literatura múltiples evidencias que apoyan el perfil de no respondedores, que hemos descrito en nuestra cohorte. Así, existe acuerdo sobre el carácter predictor de las siguientes características, de peor respuesta terapéutica.

1)-**La severidad de la HTA**, entendida como el grado de elevación inicial de las cifras de TA. En general se acepta que es más difícil conseguir la normalización de las cifras de TA, en aquellos sujetos que parten con niveles más elevados de TA (Gilford y cols., 1978; Pearson y cols., 1978 ; Swales y cols., 1983).

2)-**La edad**. En los estudios SHEP (SHEP, 1991) y STOP ( Dahlöf y cols., 1991) realizados en pacientes de mayor edad, encontraron que los sujetos mayores

de 65 años, requerían, para el control de sus cifras tensionales, el tratamiento con una combinación de fármacos en más del 60%.

3)-*La obesidad*. La obesidad se asocia frecuentemente con hipertensión esencial y se ha descrito que disminuye la respuesta al tratamiento antihipertensivo, requiriendo asociaciones de fármacos con mayor frecuencia (Modan y cols., 1991; Isaksson y cols., 1991), a pesar de lo cual el control tensional es peor en el obeso (Vezù y cols., 1992) y se ha relacionado con la resistencia insulínica que contribuye a la resistencia del tratamiento antihipertensivo (Isaksson y cols., 93).

4)- *La raza*. Los sujetos de raza negra, presentan hipertensión arterial, en general más severa en cuanto que desarrollan mayor repercusión en órganos diana y con peor respuesta terapéutica, aunque el mal control de la TA se ha relacionado con factores como el peor status socioeconómico y la obesidad (Shea y cols., 1992). En estudio controlados, como el "Veterans Affairs Cooperative Study Group" (Materson y cols., 1993), no encontraron peor respuesta global a la monoterapia en negros, aunque si diferentes respuestas a subgrupos farmacológicos.

5)-*Daño cardiovascular hipertensivo* también se asocia con peor respuesta terapéutica (Bülher y cols., 1983), aunque este aspecto en general ha sido descrito en formas refractarias de hipertensión (Toner y cols., 1990), también existen estudios que lo relacionan con peor respuesta terapéutica en monoterapia antihipertensiva (Sierra y cols., 1991).

6)- *Glucemia*. Se ha descrito una mayor incidencia de diabéticos entre los hipertensos refractarios al tratamiento (Isaksson y cols., 1991), y aunque, inicialmente, esto pudiera estar en relación con la mayor prevalencia de obesos entre los resistentes al tratamiento (Andersson y cols., 1979), estos sujetos exhiben una resistencia insulínica aumentada a pesar de ajustar para edad, sexo, IMC y fármaco.

7)- *Ácido úrico*. Aunque el ácido úrico es un posible factor de riesgo cardiovascular. La única referencia a su asociación con peor respuesta terapéutica antihipertensiva la tenemos en el trabajo de Chatellier (Chatellier y cols., 1997). Dado que se ha descrito una asociación entre los niveles más elevados de ácido úrico sérico y un incremento en las resistencias vasculares periférica y renal y con un flujo plasmático renal disminuido, y con cifras más elevadas de presión arterial (Messerli y cols., 1980), esto permitiría explicar por que la hiperuricemia se correlaciona con una pobre respuesta al tratamiento antihipertensivo, ya que puede reflejar un daño vascular hipertensivo y afectación renal vascular incipiente.

Por otra parte existen una serie de factores modificables como son: la ingesta de sodio, potasio, calcio y calórica, el habito de fumar, el consumo de alcohol, el sedentarismo, el estrés, bien reconocidos por su influencia sobre la TA (National HBP Program,1993) y que forman parte de las medidas de tratamiento no farmacológico. dentro del rango aceptado de normalidad (Willet 1995). También existen estudios que relacionan el incremento de peso o del IMC y el mayor riesgo cardiovascular; es

A pesar de que estas condiciones influyen también en el efecto de la medicación antihipertensiva, no se han incluido estos factores en el estudio final por diversas razones:

-Todos los pacientes se ha sometido al mismo consejo terapéutico sobre reducción de estos hábitos, lo que puede condicionar su incidencia.

-Algunos de estos factores, son difíciles de establecer o cuantificar en un estudio de este tipo, como el estrés o el sedentarismo o la ingesta calórica o de alcohol, dependiendo, de la valoración y colaboración del propio individuo.

-La valoración inicial que se hicieron de estos factores en pacientes, a través de los parámetros de natriuresis, kaliuresis, cigarrillos/día, gramos de alcohol/día o nº de cafés al día, no diferían en los grupos de respondedores y no respondedores.

Por todo ello, se consideramos excluir estas variables el análisis del estudio, aunque no por ello deben ser olvidados, como factores condicionantes de la respuesta terapéutica.

Como hemos visto, existen datos en la literatura que avalan el perfil de características de mala respuesta terapéutica que hemos encontrado en nuestro estudio. Cuando se realizó el ajuste de estas variables, mediante un análisis de regresión múltiple, encontramos que las variables independientemente asociadas a la no repuesta a monoterapia eran:

*-Mayor afectación cardiovascular hipertensiva.*

*-Mayor edad.*

*-Mayor tiempo de evolución de la hipertensión.*

*-Mayores niveles de ácido úrico sérico.*

*-Cifras superiores de presión arterial.*

*-Predominio de sexo femenino.*

Por tanto, tras realizar un ajuste de estas características, se demuestra que tres de ellas: la HVI, el IMC y la glucemia, dependen de otro factor en su asociación con la mala respuesta al tratamiento.

Evidentemente la HVI esta estrechamente relacionada con la afectación cardiovascular y con menor poder predictivo que esta.

Sin embargo, los otros dos factores: IMC y glucemia parecen estar en relación con el sexo femenino.

En la búsqueda efectuada en la literatura, no encontramos antecedentes del sexo femenino como factor predictor de peor respuesta terapéutica, por ellos realizamos un detenido análisis de los subgrupos por sexo, para tratar de establecer sus características.

## **5.2. ANALISIS POR SEXO.**

En la comparación de los subgrupos de varones y mujeres, destacan dos aspectos fundamentales que son: la mayor edad media en las mujeres (56.8 años frente a 53.4 años), y que presentan un IMC notoriamente superior a los varones (29.7 frente a 27.7 Kg/m<sup>2</sup>), lo que sitúa a las mujeres con una alta prevalencia de obesidad.

La mayor edad y obesidad en las mujeres, que son mayoritariamente postmenopausicas, permite explicar por que no existen diferencias en la afectación cardiovascular (ictus, cardiopatía isquémica) entre los dos sexos.

### **5.2.1 VARONES**

Los predictores fundamentales en varones de peor respuesta monoterapia antihipertensiva fueron:

- Edad.
- Afectación cardiovascular.
- Ácido úrico.

Además, en nuestra población masculina, el IMC no parece influir en la respuesta terapéutica a monoterapia, puesto que además de no alcanzar significación, tampoco se aprecia una tendencia a peor respuesta terapéutica en los sujetos mas obesos.

Tampoco se encontraron marcadores metabólicos significativos salvo el ácido úrico

### **5.2.2 MUJERES**

En el subgrupo de mujeres, los resultados difieren de los obtenidos en varones, pues encontramos marcadores metabólicos (glucemia, úrico sérico y trigliceridemia) que en la mujer si se asocian con peor respuesta terapéutica. Pero, al realizar el ajuste mediante el análisis multivariante, se demuestra que dependen de otro factor que es el IMC. Es decir, las mujeres más obesas tienen peor respuesta y esto se explica parcialmente por los niveles superiores de glucemia, uricemia y trigliceridemia.

Por tanto en las mujeres las características más importantes para predecir la respuesta a monoterapia son:

- Edad.
- Tiempo de evolución.
- IMC.
- TAD.

Es decir, incluye las mismas características que encontramos en la población global más el IMC, que sería el rasgo característico del riesgo en la mujer.

Existen evidencias en la literatura que apoyan esta interpretación. Es bien conocido el valor pronóstico de la obesidad, especialmente en la mujer. Varios estudios demuestran que incluso pequeñas ganancias de peso en la mujer se acompañan de un mayor riesgo de mortalidad de causa cardíaca (Manson y cols., 1990) y de mortalidad global (Manson y cols., 1995), incluso aunque la elevación de peso esta relación está mediada por la mayor prevalencia de hipertensión, y de alteraciones del metabolismo hidrocarbonado y lipídico (Garrison y cols., 1993). En un reciente

trabajo en Finlandia (Jousilahti y cols., 1995) se ha encontrado al IMC como el mejor predictor del desarrollo, en los 12 años subsecuentes, de hipertensión arterial y también de complicaciones cardiovasculares.

Es posible, que el aumento en la resistencia insulínica y el hiperinsulinismo que subyace a estos incrementos del IMC y del riesgo cardiovascular en la mujer, este relacionado con el incremento en las necesidades terapéuticas (DeFronzo y cols., 1991). Adicionalmente, se ha demostrado que en mujeres la reducción de peso se asocia con una reducción de presión arterial, especialmente si la pérdida es a expensas de grasa intra-abdominal, relacionándose en este caso con una mejoría de la tolerancia hidrocarbonada (Kanai y cols., 1995).

### ***5.2.3. RESUMEN DEL SUBANÁLISIS POR SEXO***

En el análisis global, encontrábamos al sexo femenino como un predictor independiente de la mala respuesta terapéutica, a pesar del ajuste, con edad, IMC, marcadores metabólicos, etc.

El subanálisis realizado nos permite detectar que el IMC es uno de los predictores más importantes de respuesta terapéutica en la mujer, y que esta condición se ejerce a través de las modificaciones en parámetros metabólicos: glucemia, triglicéridos y ácido úrico. Sin embargo cabe matizar, que puesto que la IMC es predictor independiente de mala respuesta, su asociación no se explica totalmente por la presencia de estos factores, e implica un riesgo residual.

Igualmente, en nuestra cohorte el sexo femenino presenta peor respuesta terapéutica por su mayor IMC, pero persiste un riesgo residual no explicado, puesto que el ajuste con el IMC ( y con la edad) no explican todo el valor predictivo del sexo femenino, por lo tanto las mujeres tienen mayor riesgo de no controlarse en monoterapia, sin que este hecho pueda ser explicado por la presencia del resto de variables estudiadas. Aunque como mencionaba, no hay evidencias en la literatura de peor respuesta terapéutica asociada al sexo femenino, puesto que, en general, se considera que las mujeres suelen realizar un mejor cumplimiento terapéutico, y sus cifras de control suelen ser mejores que las masculinas. Sin embargo, la introducción y generalización de la monitorización ambulatoria de presión arterial (MAPA) ha permitido detectar, por algunos autores (Khoury y cols., 1992; Boissel y cols., 1994) que las mujeres presentan con mayor frecuencia que los hombres efecto de bata blanca, es decir elevación reactiva de la presión arterial en la toma de presión arterial en la consulta. Incluso un trabajo específicamente dirigido para esclarecer este fenómeno de Myers y cols (Myers y cols., 1995) demostró, que las mujeres presentan con mayor frecuencia síndrome de bata blanca, y que la intensidad del efecto es también mayor en ellas. Este efecto, solo es detectado al comparar la presión arterial de consulta con la obtenida durante la MAPA, y puede pasar totalmente desapercibido en el manejo habitual de la consulta, o en los estudios que comportan un tratamiento progresivo hasta el control tensional en consulta. Sin embargo, cuando el análisis refleja, no el control tensional alcanzado, si no las necesidades terapéuticas, como corresponde al diseño de nuestro estudio, la presencia de un mayor efecto de bata blanca en mujeres si que podría ser detectado como un menor porcentaje de pacientes de sexo femenino controladas en

monoterapia, puesto que precisan más fármacos para presentar cifras de presión arterial “controladas en la consulta”.

Teniendo en cuenta las aportaciones del subanálisis para cada sexo, podemos establecer que las características que definen la respuesta a la monoterapia antihipertensiva son:

*-La afectación cardiovascular hipertensiva.*

*-La edad.*

*-El tiempo de evolución de la HTA.*

*-Las cifras de presión arterial.*

*-El ácido úrico.*

*-Y en el caso de la mujeres el IMC (a través de glucemia y trigliceridemia).*

### **5.3. ESTRATIFICACION POR EDAD**

Dada la importancia de la edad en el porcentaje de respondedores, se realizó un análisis para los subgrupos de menor y mayor edad, con un punto de corte en los 60 años. Entre ambos grupos existían las diferencias esperables: los viejos presentaban mayor afectación cardiovascular, peor función renal, cifras mas elevadas de TA y niveles superiores de colesterol y ácido úrico.

Las características de los no respondedores en estos subgrupos, no diferían de manera importante de lo ya descrito hasta ahora, aunque presentan algunas particularidades interesantes que se discuten a continuación.

#### **5.3.1 VIEJOS**

En el subgrupo de pacientes mayores de 60 años desaparecía la afectación cardiovascular como predictor de mala respuesta terapéutica a la monoterapia, mientras que ganaba intensidad en el grupo de jóvenes.

Este fenómeno, aparentemente paradójico, puede tener explicación atendiendo a la naturaleza de la variable que describe la afectación cardiovascular. Bajo nuestra definición esta variable solo detecta la repercusión con expresión clínica manifiesta, como eventos cardiovasculares o afectación visceral ya evidente y mas severa, mientras que la afectación latente o asintomática pasa inadvertida, perdiendo por tanto su carácter predictor.

Un reciente trabajo (Kuller y cols., 1995) en el que se analiza la presencia de enfermedad cardiovascular clínica o subclínica en una cohorte de hipertensos mayores de 65 años, encuentra que el 37% de ellos presenta afectación cardiovascular subclínica (detectada mediante criterios de ecocardiografía, ECO Doppler carotídeo, y otras exploraciones específicas). Además el riesgo de estos sujetos es significativamente mayor respecto a los que no presentan afectación clínica ni subclínica.

Por ello, es posible, que la afectación cardiovascular estimada por la clínica, pierda significación como predictor de no respuesta terapéutica, en el subgrupo de mayor edad, cuando esta subestima la verdadera incidencia de enfermedad cardiovascular.

### **5.3.2 JOVENES.**

En el grupo de sujetos jóvenes, en el que la incidencia de enfermedad vascular subclínica es notoriamente baja, el potencial predictor de la afectación cardiovascular, aumenta de forma considerable.

Adicionalmente, en el grupo de sujetos menores de 60 años, aparece como significativo, un predictor de mala respuesta terapéutica nuevo: la función renal, ya este estimada por aclaramiento de creatinina o por creatinina sérica. Aunque este predictor se perdía tras el análisis multivariante.

La interpretación de esta asociación, esta en relación con lo discutido anteriormente.

La función renal se correlaciona estrechamente con un mayor riesgo cardiovascular, como demostró el estudio HDFP (Programa para la detección y seguimiento de la Hipertensión arterial)(Shulman y cols., 1989) que encontró un progresivo aumento en la morbi-mortalidad cardiovascular asociada a las cifras progresivas de creatinina. También existen evidencias de que el deterioro de función renal también supone mayor riesgo en viejos (Aronow y cols., 1991).

La prevalencia de la afectación renal severa en nuestra población es muy baja, así de los 1184 sujetos del estudio, sólo 142 tenían creatininas mayores de 1.4 mg/dl y de estos, sólo 17, creatininas superiores a 2 mg/dl.

Además, en un subanálisis sobre los marcadores de afectación cardiovascular en nuestra población, esta se correlacionaba bien con una disminución de la función renal estimada por aclaramiento de creatinina. Es decir, que en nuestros pacientes la peor función renal se relaciona también con mayor afectación cardiovascular.

Por lo tanto, al seleccionar el grupo de menor edad, con un poder predictor incrementado de la afectación cardiovascular de mala respuesta al tratamiento, aparecen también con significación otros predictores asociados al daños cardiovascular: como el HDL o la función renal (aclaramiento de creatinina).

Obviamente por esta relación son eliminados en el análisis multivariante por su dependencia al daño cardiovascular en la capacidad predictiva de mala respuesta terapéutica.

### **5.3.3 RESUMEN DEL SUBANALISIS POR EDAD**

El análisis realizado en los distintos grupos de edad, refuerza la importancia de la relación entre edad y afectación cardiovascular. Observamos que al aumentar la edad pierde significación la propia afectación cardiovascular, mientras que en los sujetos más jóvenes se incrementa el valor predictivo de la afectación cardiovascular y también de los parámetros de riesgo de esta afectación. Indudablemente, la edad, por sí misma, es un indudable marcador del riesgo cardiovascular, y es un predictor más efectivo que la propia afectación cardiovascular estimada clínicamente, puesto que esta infravalora sistemáticamente la afectación cardiovascular (Kuller y cols., 1995). Por ello, a pesar de que la edad actúa, principalmente a través del incremento en la afectación cardiovascular, resulta parcialmente independiente de esta como predictor de mala respuesta terapéutica, probablemente por que la afectación ha sido groseramente estimada.

En conclusión, los análisis indican que el valor predictivo de la edad está fundamentalmente asociado a la afectación cardiovascular.

#### **5.4 ANALISIS POR GRUPOS DE FARMACOS ANTIHIPERTENSIVOS.**

Como ya se describió en material y métodos el diseño del estudio no establecía ninguna aleatorización de la asignación de tratamientos antihipertensivos, los cuales eran libremente asignados por el médico y aunque no existen pautas establecidas que supongan la selección concreta de un fármaco, si es posible que existan ciertos sesgos en la elección de fármacos según un perfil del paciente. Para detectar estas tendencias se efectuó un análisis comparativo de las poblaciones de pacientes según el fármaco con el que se empezó a tratar en monoterapia, llegando a las siguientes conclusiones:

-Los IECA son los fármacos mas prescritos en nuestro grupo como monoterapia, seguidos de betabloqueantes y calcioantagonistas, y mas distante por los diuréticos. El grupo de alfabloqueantes esta poco representado.

-Los betabloqueantes se han utilizado en gente mas joven, 5 a 8 años de promedio, que el resto de los fármacos. También los IECA se han indicado en una población ligeramente mas joven ( 3 a 6 años de promedio).

-Los calcioantagonistas son los fármacos más utilizados en los sujetos con afectación cardiovascular, lo cual es explicable por su amplia utilización como fármacos antianginosos (la cardiopatía isquémica es la mas común de las lesiones

cardiovasculares en nuestro grupo) y frecuentemente se utilizan en sujetos con enfermedad cerebrovascular por sus efectos vasodilatadores. Los betabloqueantes han sido menos utilizados globalmente, y sus efectos adversos desaconsejan su utilización en muchos sujetos de riesgo, lo que puede explicar la ausencia de asociación con la afectación cardiovascular.

-Existen otras diferencias, pero son fácilmente explicables. Por ejemplo en el grupo de diuréticos el ácido úrico sérico es más elevado, o en el grupo de betabloqueantes el aclaramiento de creatinina es más elevado puesto que es la población más joven.

En resumen, los factores que pueden condicionar la interpretación del análisis de los subgrupos de fármacos son: la menor edad de los tratados con betabloqueantes y la mayor afectación cardiovascular del grupo con calcioantagonistas.

#### ***5.4.1 SUBGRUPO DE DIURETICOS.***

El único parámetro que se asocia significativamente con una peor respuesta terapéutica a los diuréticos es la afectación cardiovascular, mientras que el tiempo de evolución y la TAS son casi significativos.

Inicialmente, los diuréticos son el grupo con mejores resultados, puesto que tiene el porcentaje de respondedores más elevado 60.6% y esta buena respuesta solo esta

condicionada por el más potente de los predictores, la afectación cardiovascular, por lo que este grupo sería el más apto para iniciar monoterapia.

Sin embargo, en la literatura los diuréticos tienden a conseguir resultados intermedios en los estudios comparativos (Neaton y cols., 1993 ; Materson y cols., 1993), aunque algunos estudios han encontrado para el grupo de los diuréticos el mejor porcentaje de adecuada reducción tensional (Moser y cols., 1987).

Hay que ser cauteloso con la interpretación de estos resultados por dos aspectos básicos:

-El diseño del estudio no está dirigido a establecer la eficacia de diversos subgrupos farmacológicos, y no son descartables sesgos que impidan valorar los datos de eficacia global, como por ejemplo que se haya optado por utilizar diuréticos en casos de HTA más leve.

-El grupo de pacientes tratados con diuréticos, es con diferencia el más reducido del estudio (sin contar con los alfabloqueantes que fueron excluidos del análisis), lo que supone una importante pérdida de potencia estadística. No es de extrañar por tanto que el único rasgo significativo sea el más potentemente asociado a no respuesta terapéutica, y que otros factores reconocidos sean casi significativos. Probablemente si dispusiéramos de un muestra mas elevada aparecería significación en mas variables.

### **5.4.2 SUBGRUPO DE BETABLOQUEANTES.**

En los pacientes tratados con betabloqueantes las características que se asociaban con peor respuesta eran: Edad, IMC, TAS, aclaramiento de creatinina (Ccr), colesterol, sexo y afectación cardiovascular. Después de la regresión quedaban: EDAD, IMC, TAS y Ccr. Este es un patrón de condicionantes que recuerda al del subgrupo de jóvenes, donde, como ya vimos, el Ccr se relaciona bien con la afectación cardiovascular. El sexo condiciona a través del IMC y el colesterol, es por ello que se pierden estas variables en la regresión.

Por otra parte, el tiempo de evolución no afecta tampoco la respuesta a los betabloqueantes, y probablemente está también en relación, con la juventud de esta muestra.

En conjunto, los resultados del subgrupo de betabloqueantes no difieren del conjunto de la población global, aunque si parecen condicionados por la menor edad del grupo. Sorprendentemente el porcentaje de respuesta a los betabloqueantes en monoterapia es el más bajo de todos los grupos con un 42.8%, a pesar de haber sido indicados en una población más joven. Sin embargo, insistimos que el diseño del estudio no permite una valoración precisa de estos resultados y deben interpretarse con cautela.

### **5.4.3 SUBGRUPO DE IECA.**

El grupo farmacológico de los IECA es el más ampliamente utilizado en monoterapia y su muestra es muy amplia con 454 pacientes. No extraña, por tanto, que los resultados del análisis de este subgrupo sea muy similar al de los obtenidos en la muestra completa. De igual forma, el porcentaje de respondedores también es cercano a la media del grupo global, aunque ligeramente superior, un 52.9% de los pacientes se controlaron en monoterapia con IECA.

Los predictores de peor respuesta a IECA son: Edad, tiempo de evolución, IMC, peso, TAD, TAS, triglicéridos, úrico y glucemia. En la regresión se pierden la evolución, que depende de la edad, y triglicéridos y glucemia relacionados con el IMC.

Sin embargo, hay un aspecto a destacar, en esta amplia muestra, el predictor más potente, la afectación cardiovascular no aparece como un rasgo que condicione la respuesta terapéutica a los IECA.

Aunque, todos los fármacos antihipertensivos inducen cierta regresión de las alteraciones asociadas a HTA, los IECA son los que han demostrado mayor eficacia en ese aspecto (Devereux y Laragh 1992). Incluso, son capaces de mejorar los cambios vasculares por remodelado descritos en HTA (Thybo y cols., 1995). También son los únicos fármacos que han demostrado corregir la disfunción endotelial respecto a la producción óxido nítrico (Minram y cols., 1995). Es posible que estas propiedades, pudieran mejorar la eficacia hipotensora del fármaco al inducir una cierta normalización de las estructuras vasculares y favorecer mejor respuesta al tratamiento.

#### **5.4.4 SUBGRUPO DE CALCIOANTAGONISTAS.**

Como se mencionó anteriormente este subgrupo de fármacos aparecía sesgado por que fue prescrito con más frecuencia en los sujetos con afectación cardiovascular. Sin embargo, esto no ha supuesto un porcentaje inferior a la media en respondedores a monoterapia con calcioantagonistas, que fue del 53.1%.

En los pacientes tratados con calcioantagonistas solamente dos rasgos aparecen como predictores de mala respuesta, que son: el tiempo de evolución de la HTA y la afectación cardiovascular.

Por tanto el grupo de calcioantagonistas, sería independiente de factores como la edad, la obesidad, o los niveles previos de TA.

Existen evidencias en la literatura que corroboran estos extremos.

Se ha descrito que la eficacia hipotensora de los calcioantagonistas varía según el nivel previo de elevación de la TA, siendo su efecto muy importante en la HTA severa y sin casi efecto hipotensor en los normotensos. Esto es debido, a que la acción vasodilatadora de los calcioantagonistas depende del estado vasoconstrictor previo. Así, sujetos con arterias en estado de relajación, no presentan efecto hipotensor, mientras que un hipertenso severo con alto grado de constricción arterial presenta la máxima respuesta (Erne y cols., 1983).

Por otro lado, a diferencia de los fármacos que actúan preferentemente a través de la inhibición del SRA ( IECA y betabloqueantes) (Laragh 1979), y que pueden ver reducida su efectividad en los sujetos con menor actividad de SRA, como ancianos u obesos (Freis y cols., 1988), los calcioantagonistas, no se ven afectados por estas

condiciones (Resnik y cols., 1987) y son igualmente eficaces en viejos y obesos, y por ello lógicamente independientes de edad e IMC.

#### **5.4.5 RESUMEN DEL SUBANALISIS POR FARMACOS**

Es evidente, que el diseño de este estudio no va a permitirnos establecer cual de los grupos farmacológicos es superior al resto, ni siquiera establecer guías para recomendar su prescripción a un subgrupo determinado de pacientes según sus características, pero el análisis detallado de los subgrupos terapéuticos, si nos permite de deducir que:

-En mayor o menor cuantía todos lo subgrupos de fármacos antihipertensivos están condicionados por las mismas características que globalmente predicen la respuesta al tratamiento.

-Se detectan algunas diferencias entre los fármacos, que en relación a los predictores más importantes , podemos resumir así:

-La edad no afecta a diuréticos y calcioantagonistas.

-El IMC no afecta a diuréticos y calcioantagonistas.

-La afectación cardiovascular y el tiempo de evolución no afectan a IECA.

Algunos de estos aspectos ya ha sido discutidos. Así, en viejos y obesos la actividad del SRA está disminuida y por tanto los fármacos que actúan a través del SRA (IECA y betabloqueantes) serían menos activos (Freis y cols., 1988). Según nuestros datos, los diuréticos y calcioantagonistas actúan con independencia de la edad y el IMC, lo que en cierta medida corroboraría lo sostenido por Laragh (Laragh 1979).

El segundo aspecto más destacable: los IECA no dependen de la afectación cardiovascular. Paralelamente, se considera que los IECA son los fármacos antihipertensivos que han demostrado mayor eficacia en revertir los cambios vasculares asociados a la HTA (Thybo y cols., 1995), aunque esto no explicaría, por qué inicialmente tienen más eficacia en monoterapia, si bien es cierto, que algunos de los pacientes estaban previamente tratados y podrían haberse beneficiado de la inhibición de la ECA con regresión del remodelado.

### **5.5 HIPOTESIS FISIOPATOLOGICA**

Todos los factores que se han encontrado como características predictoras de una respuesta insuficiente al tratamiento antihipertensivo en monoterapia, con independencia del fármaco utilizado, podrían tener un vínculo fisiopatológico común, el cual dependería de los cambios vasculares asociados a hipertensión arterial. De hecho, el mantenimiento de la hipertensión esencial depende de la adaptación de los lechos vasculares a la tensión arterial incrementada (Folkov, 1982), y esta adaptación implica una serie de cambios denominados remodelado vascular (Gibbons y cols., 1994; Gibbons y cols., 1995) de la estructura de los vasos: hipertrofia de la capa media con aumento del grosor de la pared, con disminución del diámetro de la luz y a veces también del vaso. También se asocia con rarefacción vascular, es decir oclusión microvascular (Heistad y cols., 1991). Esto conduce a un aumento de las resistencias periféricas y también se asocia con un riesgo incrementado de arteriosclerosis, todo ello supone un aumento en la morbilidad y mortalidad de origen cardiovascular, lo que ya ha sido demostrado para la enfermedad cerebrovascular (Matsushita y cols., 1994).

Parece evidente que la mayoría de los factores encontrados como característicos de la mala respuesta terapéutica se relacionan con una mayor repercusión cardiovascular:

- El mas importante: la afectación cardiovascular hipertensiva, implica "per se" los cambios vasculares.

- La mayor edad es un factor reconocido de lesión vascular (Kannel y cols., 1988).

- Igual ocurre con el tiempo de evolución de la HTA, puesto que las modificaciones vasculares asociadas a la HTA precisan cierto tiempo para establecerse y tienden a incrementar progresando el daño con el tiempo.

- Las cifras más elevadas de TA se relacionan en general con mayor repercusión (MacMahon y cols., 1990), aunque esto no es una constante, encontrando a veces mala correlación entre ambos aspectos: mucha repercusión con HTA leve y ausencia de lesiones pese a cifras elevadas (Julius y cols., 1990). Por otra parte, los niveles previos de TA, condicionan directamente el control de la TA, al ser más difícil que unas cifras muy elevadas disminuyan hasta el nivel de control con las medidas terapéuticas (Isaksson y cols., 1991).

- La obesidad en la mujer, o mejor expresado, incrementos en el peso o en el IMC, se relacionan, como hemos demostrado, a través de modificaciones en parámetros como la glucemia y alteraciones lipídicas (Garrison y cols., 1993) que son aceptados como factores de riesgo vascular (Manson y cols., 1995). En el trabajo de Modan et al (Modan y cols., 1991) que estudio transversal de 3.532 sujetos, encuentra que la obesidad, se relaciona con resistencia al tratamiento antihipertensivo, pero a través del aumento de glucemia y el hiperinsulinismo y finalmente por un estado de resistencia insulínica incrementada. El hiperinsulinismo puede relacionarse con la resistencia terapéutica por la tendencia a la retención de

sodio (Krieger y cols., 1988), o por un aumento en la tendencia de los vasos de resistencia al estrechamiento progresivo (Pyörölä y cols., 1987)

-Finalmente, el ácido úrico, que sorprendentemente aparece como un predictor fuertemente significativo, independiente de otras variables incluida la función renal estimada por creatinina y aclaramiento de creatinina, y que se mantiene como rasgo importante en los distintos subgrupos analizados, es más difícil de relacionar con la respuesta terapéutica. Sin embargo, existen trabajos previos que encuentran correlación entre la presencia de niveles aumentados de ácido úrico sérico y el riesgo cardiovascular incrementado (Messerli y cols., 1980), precisamente a través de un incremento en las resistencias vasculares periféricas.

En nuestra población, se realizó un análisis entre las diversas variables para describir las que diferían significativamente en los sujetos con repercusión cardiovascular y estas fueron: la TAD, la edad, la HDL, la función renal deteriorada y el ácido úrico. En el modelo de regresión, el ácido úrico resultó ser independiente de la función renal, el sexo, la edad y la TAD en su relación con la afectación cardiovascular.

Por tanto, todos los factores encontrados como predictores de la mala respuesta a monoterapia antihipertensiva, se asocian, en mayor o menor medida, con cambios o lesión vascular y pueden inducir a través de estos una situación de menor responsividad al tratamiento antihipertensivo. En definitiva, los sujetos con peor respuesta al tratamiento son los que presentan daño vascular, factores de riesgo para este daño o marcadores del mismo.

Las tendencias actuales en el tratamiento de la HTA ligera valoran especialmente el riesgo cardiovascular asociado en la decisión de tratar al paciente. En este sentido, la pobre respuesta a monoterapia antihipertensiva de un paciente sin evidencia de factores de riesgo cardiovascular conocidos, implicaría, según los resultados de nuestro estudio, un riesgo de padecer afectación vascular subclínica o al menos riesgo de complicaciones cardiovasculares futuras, por lo que, probablemente, sería aconsejable cuidar el control tensional especialmente en estos pacientes.

## **5.6 RESUMEN FINAL.**

Nuestro estudio, sugiere que los sujetos con mala respuesta terapéutica a monoterapia, con independencia del grupo farmacológico seleccionado, presentan una serie de características que pueden permitir establecer el riesgo de que un determinado paciente pueda controlar su TA con un único fármaco.

A pesar de las limitaciones de nuestro estudio, en cuanto selección de la muestra en un centro de referencia, prescripción no aleatoria de los fármacos, utilización de variables definidas en un contexto clínico, diseño de cohorte concurrente y por lo tanto estudio cuasi-experimental, el tamaño de la muestra es lo suficientemente elevado como para aceptar la validez de los resultados. Sin embargo, los diversos sesgos, obligan a manejar cuidadosamente la cuantificación de los riesgos asociados a cada característica, pero los resultados del estudio son concluyentes, y apoyados en evidencias previamente publicadas, en cuanto a la validez de los predictores mas importantes que son:

- La afectación cardiovascular
- La edad.
- El tiempo de evolución de la HTA.
- El IMC en mujeres.
- Las cifras previas de TA.
- El ácido úrico sérico.

La presencia de estas características, incrementa progresivamente el riesgo de no responder a un solo fármaco y apoya necesariamente el uso de tratamiento combinado. Independientemente de que se considere adecuado la elección de asociación de fármacos como primer tratamiento, o empezar con monoterapia para continuar con una combinación de dos fármacos en caso del mal control, es evidente que en este tipo de pacientes el planteamiento de terapia secuencial, parece una estrategia altamente desaconsejable.

En cuanto al subanálisis de los grupos farmacológicos, está considerablemente limitado por el diseño del estudio, al no tratarse de una asignación aleatorizada, que no permite establecer cual de los grupos farmacológicos es superior al resto, tampoco establecer guías para recomendar su indicación a un subgrupo determinado de pacientes según sus características, pero si se puede concluir que:

-En mayor o menor cuantía todos los subgrupos de fármacos antihipertensivos están condicionados por las mismas características que globalmente predicen la respuesta al tratamiento.

-Se detectan algunas diferencias entre los fármacos, que en relación a los predictores más importantes, podemos resumir así:

-La edad no afecta a diuréticos y calcioantagonistas.

-El IMC no afecta a diuréticos y calcioantagonistas.

-La afectación cardiovascular y el tiempo de evolución no afectan a IECA.

Aunque el tipo de estudio no permite establecer definitivamente el perfil del paciente no respondedor a monoterapia antihipertensiva, los datos sugieren que este perfil existe, centrado muy específicamente en la afectación cardiovascular y sus factores de riesgo, que resulta en cierta medida presente con independencia del grupo farmacológico utilizado en monoterapia.

Por ello, son precisos nuevos estudios diseñados específicamente para detectar y cuantificar estas características, para cada uno de los grupos farmacológicos, y también dirigidos al nexo fisiopatológico a través de la lesión vascular que parecen tener estos predictores de mala respuesta terapéutica.

## **CONCLUSIONES**

## **6. CONCLUSIONES**

- 1) Existe un perfil característico del paciente hipertenso esencial no respondedor a monoterapia antihipertensiva.
- 2) El principal predictor de pobre respuesta a monoterapia en este estudio es la afectación cardiovascular estimada por medios clínicos habituales.
- 3) Otros predictores encontrados son: severidad de la HTA, tiempo de evolución de la HTA, la edad, el IMC en mujeres y el ácido úrico sérico. Todos ellos, están en probable relación con la afectación cardiovascular.
- 4) Todos los grupos de fármacos antihipertensivos pueden estar condicionados, en mayor o menor medida, por las características antes reseñadas.
- 5) Aunque el estudio no es adecuado para establecer los predictores para cada grupo farmacológico, los resultados mas sobresalientes fueron:
  - Ni la edad ni el IMC condicionan la respuesta a diuréticos y calcioantagonistas.
  - Los IECA parecen independientes de la afectación cardiovascular y del tiempo de evolución de la HTA.

6) La existencia de un claro perfil en los no respondedores a monoterapia y a que este perfil está en relación a mayor afectación cardiovascular o riesgo de desarrollarla, sugiere que los pacientes con un perfil de riesgo deben ser tratados precozmente con tratamiento combinado, y asegurar un estricto control de la tensión arterial y de los factores de riesgo cardiovascular.

# **BIBLIOGRAFIA**

## **7. BIBLIOGRAFIA**

Alcázar JM., Ruilope LM., Ladrón de Guevara P. et al. *Hiperuricemia e hipertensión arterial*. Nefrologia 1982; 2:145-149.

Alcazar JM., Campo C., Ruilope LM. y Rodicio JL. *Hipertensión arterial maligna*. En "Hipertensión" editada por JL. Rodicio y C. Romero. Publicada por Salvat, pg 329, 1986.

Alderman MH., Budner H., Cohen H., Lamport B., Ooi WL. *Prevalence of drug resistant hypertension*. Hypertension 1988; 11(Suppl II): II71-II75.

Alexander WD., Oake W. *The effect of insulin on vascular reactivity to norepinephrine*. Diabetes 1977; 26: 611-61

Amery A, Brixko P, Clement D, et al. *Mortality and morbidity results from the European Working Party on High Blood Pressure in the Elderly trial*. Lancet 1985; 1:1349-1354.

Amery A., Birkenhäger W., Brixko R et al. *Efficacy of antihypertensive drug treatment according to age, sex, blood pressure, and previous cardiovascular disease in patients over the age of 60.* Lancet 1986, 2:589-592.

Ames R, Hill P. *Antihypertensive therapy and the risk of coronary heart disease.* J. Cardiovasc Pharmacol 1980;4(Suppl 2):S206- S212.

Anders R., Crabbe J. *Stimulation by insulin of active sodium transport by toad skin: influence of aldosterone and vasopressin.* Arch Int Physiol Biochem 1966; 74: 538-540.

Anderson O. Hansson L. Svertsson R. *Primary hypertension refractory to triple drug treatment- a study on central and peripheral hemodynamics.* Acta Med Scand 1979: Suppl 625:19-24

Anderson EA., Hoffman RP., Balon TW., Sinkey CA., Mark AL. *Hyperinsulinemia in humans increases muscle sympathetic nerve activity, but reduces forearm vascular resistance.* Clin Res 1990; 38: 829A.

Andrews HE., Bruckdorfer KR., Dunn RC., Jacobs M. *Low-density lipoproteins inhibit endothelium-dependent relaxation in rabbit aorta.* Natur (Lond) 1987; 327: 237-239.

Anónimo, Type 2 diabetes or NIDDM: looking for a better name. Lancet 1989; i: 589-591.

Aronow WS. *Usefulness of serum creatinine as a marker for coronary events in elderly patients with either systemic hypertension or diabetes mellitus.* Am J Cardiol 1991; 68: 678-679.

Asmas RG., Pannier B., Jantoni JPH. et al. *Reversion of cardiac hypertrophy and reduced arterial compliance after converting enzyme inhibition in essential hypertension.* Circulation 1988; 78: 941-950.

*Australian Therapeutic Trial in Mild Hypertension: Report by the Management Committee.* Lancet 1980; 1:1261-1267.

Azar S., Weller D., Bruno L. et al.: *Single nephron dynamics in the normotensive Dahl rats on high salt intake.* Clin. Research. 25:504 (abs), 1977.

Bakris GL. *Effects of diltiazem or lisinopril on massive proteinuria associated with diabetes mellitus.* Ann Intern Med 1990; 112: 707-708.

Beevers DG, Johnston JH, Larkin H& Davies P. *Clinical evidence that beta-adrenoceptor blockers prevent more cardiovascular complications than other antihypertensive drugs.* Drugs 1983;25(S2):326-330.

Bell ET, Clawson BJ. Primary essential hypertension. *A study of four hundred and twenty cases*. Arch Pathol 1928;5:939-1002.

Bidiville J., Nussberger J., Waeber G. et al. *Individual responses to converting enzyme inhibitors and calcium antagonists*. Hypertension, 1988, 11:166-173.

Björntorp P. *"Portal" adipose tissue as a generator of risk factors for cardiovascular disease and diabetes*. Arteriosclerosis 1990; 10: 493-496.

Black HR, *The coronar artery disease paradox: The role of hyperinsulina and insulin resistance and implications for therapy*. J Cardiovasc Pharmacol 1990; 15 (suppl 5): S26-S38.

Boissel JP. et al. *Correlations between ambulatory and casual blood pressures in 3569 patients:the OCTAVE study. Part 1*. J Hypertens 1994; 12(Suppl 3):S7 (abstract).

Bray, GA. *Definition. measurement and classification of the syndromes of obesity.* Int J Obes 1978, 2:99-112

Brott T, Thalinger K. Hertzberg. *Hypertension as risk factor for spontaneous intracerebral hemorrhage.* Srroke 1986; 17: 1078-1083

Brunner HR., Ménard J., Waerber B. et al. *Treating the individual hypertensive patient: considerations on dose, sequential monotherapy and drug combinations.* Journal of Hypertension 1990, 8:3-11.

Bühler FR., Laragh JH., Baer L., Vaughan DE. Jr., Brunner HR., *Propranolol inhibition of renin secretion. A especific aproach to diagnosis and treatment of renin-dependent hypertensive diseases.* N Engl J Med 1972; 287:1209-1214.

Bühler FR. *Age and cardiovascular response adaptation. Determinants of an antihypertensive treatment concept primarily based on beta-blockers and calcium entry-blockers.* Hypertension 1983 5 (Suppl III): III94-III100

Burke GL., Weber LS., Srinivasan SR. et al. *Fasting plasma glucose and insulin levels on their relationship to cardiovascular factors in children: Bogalusa Heart Study*. Metabolism 1986; 35: 441-446.

Capaldo B., Lembo G, Napoli R et al. *Skeletal muscle primary site of insulin resistance in essential hypertension*. Metabolism 1991; 40: 1320-1332.

Carrasco J. *El método estadístico en investigación médica*. Ciencia 3. Madrid 1990.

Cody RJ., Laragh JH., Case DB., Atlas SA. *Renin system activity as a determinant of response to treatment of hypertension and heart failure*. Hypertension 1983, 5 (Suppl III)III36-III43

Cohen ML., Berkowitz BA. *Decreased Vascular relaxation in hypertension*. J Pharmacol Exp Ther 1976; 196: 396-406.

Colton T. *Estadística en medicina*. Masson. Barcelona 1995.

Collins R., Peto R., Mac Mahon S., et al. *Blood pressure, stroke and coronary heart disease. Part 2. Short-term reductions in blood pressure: overview of randomised drug trials in their epidemiological context.* Lancet 1990; 335: 765-774.

*Consenso para el control de la Hipertensión en España.* Ministerio de Sanidad y Consumo. Madrid. 1990.

Cruickshank JM, Pennart K& Sorman AE, Thorp JM, Zacharias FM, Zacharias FJ. *Low mortality from all causes, including myocardial infarction in well-controlled hypertensives treated with beta-blocker plus antihypertensive.* J Hypertens 1987;5:489

Cruickshank JM. *Coronary flow reserve and the j curve relation between diastolic blood pressure and myocardial infarction.* Br Med J 1988; 297: 1227-1230.

Cruickshank JM., Prichard BNC.; *Beta-blockers in the clinical practice*. London: Chirchill Livingstone, 1994.

Chatellier G., Ménard J., Devries C et al. *Blood pressure control in a hypertension clinic*. J Hypertens 1987; 5(Suppl 5):S547-S549.

Chobanian AV., Haudenschild CC., Nickerson C., Drago R.  
*Antiatherogenic effect of captopril in the Watanabe heritable hyperlipidemic rabbit*. Hypertension 1990; 15: 327-331.

Chobanian AV, 1989 *Corcoran Lecture: Adaptative and maladaptive responses of the arterial wall to hypertension*. Hypertension 1990; 15: 666-674.

Chobanian AV., Brecher P., Chan C. *Effect of propanolol on atherogenesis in the cholesterol-fed rabbit*. Circ Res 1985; 56: 755-762.

Christensen KL., Jespersen LT., Mulvany MJ. *Development of blood pressure in spontaneously hypertensive rats after withdrawal of long-term treatment related to vascular structure.* J Hypertens 1989; 7: 83-90.

D'Agostino RB., Belanger AJ., Kannel WB., Cruikshank JM. *Relation of low diastolic blood pressure to coronary heart disease death in presence of myocardial infarction: The Framingham Study.* Br Med J 1991; 303: 385-389.

Daly P, Rouleau JL, Cousineau D, Burgess JH. *Acute effects of captopril on the coronary circulation of patients with hypertension and angina.* Am J Med 1984; 76(5 B): 111 - 115.

Daly P, Mettauer B, Rouleau JL, Cousineau D, Burgess JH. *Lack of reflex increase in myocardial sympathetic tone after captopril: potential antianginal effect.* Circulation 1985;71:317-325.

Dahlöf B., Lindholm LH., Hansson L., Ekblom T., Wester PO. *Morbidity and mortality in the Swedish Trial in old patients with hypertension (STOP-hypertension)* Lancet 1991; 338:1281-1285.

De Nucci G., Thomas R., D'Orleans-Juste P. et al. *Pressor effects of circulating endothelin are limited by its removal in the pulmonary circulation and by the release of prostacyclin and endothelium-derived relaxing factors.* Proc Natl Acad Sci USA 1988; 85: 9797-9800.

DeFronzo RA., Ferranini E. Insulin resistance. *A multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipemia and atherosclerotic vascular disease.* Diabetes Care, 1991; 14:173-194.

DeFronzo RA. *Insulin and renal sodium handling:clinical implications.* Int J Obes 1981; 5 (suppl 1): 93-104.

Degoulet P., Menard J., Vu HA., Golmard JL., Devries C., Chatellier G. Plouin PF. *Factors predictive of attendance at clinic and blood pressure control in hypertensive patients.* Br Med J 1983; 287:88-93

DeLeuw P. *Renal function in the elderly: results from the European Working Party on High Blood Pressure in the Elderly Trial.* Am J Med 1991; 90 (3A): 45S-44S.

Dellsperger KC., Marcus ML *The effects of pressure-induced cardiac hypertrophy on the functional capacity of coronary circulation.* Am J Hypertens 1988; 1: 200-207.

Devereux RB., *Echocardiographic insights into the pathophysiology and prognostic significance of hypertensive cardiac hypertrophy.* Am J Hypertens 1989; 2: 186S-195S.

Devereux RB., Laragh JH., *Angiotensin converting enzyme inhibition of renin system activity induces reversal of hypertensive target organ changes. Do these*

*effects predict a reduction in long-term morbidity?*. Am J Hypertens 1992; 5:923-926.

Deedwania PC, *Angiotensin-converting-enzyme inhibitors in congestive heart failure*. Arch Intern Med 1990; 150: 1798-1805.

Demarie BK, Bakris GL. *Effects of different calcium antagonists on proteinuria associated with diabetes mellitus*. Ann Intern Med 1990; 113: 987-988.

Devereux RB., Pickenng TG, Cody RJ, Laragh JH. *Relation of renin-angiotensin system activity to left ventricular hypertrophy and function in experimental and human hypertension*. J Clin Hypertens 1987; 3:87-103.

Devereux RB., Laragh JH. *Angiotensin converting enzyme inhibition of renin system activity induces reversal of hypertensive target organ changes. Do these effects predict a reduction in long term morbidity?*. Am J Hypertens 1992, 5:923-956.

Domenech JM. *Métodos estadísticos en Ciencias de la Salud*. Signo. Barcelona 1995.

Donnelly R., Elliott HL. Meredith PA., *Antihypertensive drugs: individualized analysis and clinical relevance of kinetic-dynamic relationships*. Pharmacol Ther 1992, 53:67-79.

Doyle AE, Alford F, Cooper ME et al. *A comparison of the effects of blood pressure reduction with perindopril and nifedipine on micro-albuminuria in hypertensive and normotensive diabetics*. J Hypertens 1989; 7 (suppl 6): S361.

Dworkin LD. *Effects of calcium channel blockers on experimental glomerular injury*. J Am Soc Nephrol 1990; 1: S21-S27.

Dyken ML., Wolf PA., Barnett HJM et al. *Risk factors in stroke*. Stroke 1984; 15: 1105-1111.

Edmonds D., Huss R., Jeck T., Mengden T., Schubert M., Vetter W.  
*Individualizing antihypertensive therapy with enalapril versus atenolol: The Zurich experience.* J Hypertens 1990; 8:S49-S52.

Eliahou HE, Cohen D, Hellberg B. *Effect of the calcium channel blocker nisoldipine on the progression of chronic renal failure in man.* Am J Nephrol 1988; 8: 285-290.

Epstein M., Loutzenhiser R. *Potencial applicability of calcium antagonists as renal protective agents.* En: Calcium antagonists and the Kidney. Epstein & Loutzenhiser. Philadelphia, 1990. pp(275-298).

Epstein M. *Calcium antagonists and the kidney. Implications for renal protection.* Am J Hypertens 1991, 4:482S-486S.

Erne P., Bolli P., Bertell O. et al. *Factors influencing the hypotensive effects of calcium antagonists.* Hypertension 1983; 5:II97-II102.

Etxaberría J., Joariste L., Lizosaín L. *Programación y análisis estadísticos básicos con SPSS-PC(+)*. Paraninfo. Madrid 1990.

*European Dialysis & Transplant Association Registry*. 1991.

Excerpts from US Renal Data System. *Incidence and causes of treated ESRD, 1991 Annual Data Report*, Am J Kidney Dis 1991; 17 (suppl 2): 30-37.

Fleckestein A., *History and prospects in calcium antagonist research*. J Mol Cell Cardiol 1990, 22:241-251.

Ferrannini E. Editorial Comment: *Metabolic abnormalities in hypertension: a lesson in complexity*. Hypertension 1991; 18: 636-639.

Ferrannini E., Natali A. *Essential hypertension metabolic disorders, and insulin resistance*. Am Heart J 1991; 121:1274-1278

Ferrannini E., Buzzigoli G., Bonadonna R. et al. *Insulin resistance in essential hypertension*. N Eng J Med 1987; 317: 350-357.

Fletcher A, Beevers DG, Bulpitt C, Butler A, Coles EC, Hunt D., Munro-Raure AD, Newson RB, O'Riordan PW, Petrie JC, Rajagopalan B, Rylance PB, Struthers A, Twallin G, Webster J, Dollery CT. *Beta-adrenoceptor blockade is associated with increased survival in male but not female hypertensive patients; a report from the DHSS Hypertension Care Computing Project (DHCCP)*. J Hum Hypertens 1988;2:219-227.

Fletcher AE., Bulpitt CJ. *How far should blood pressure be lowered?* N Eng J Med 1992; 326: 251-254.

Folkow B. *Physiological aspects of primary hypertension*. Physiol Rev. 1982, 62:347-504

Folkow B. *The fourth Volhard lecture: cardiovascular structural adaptations: its role in the initiation and maintenance of primary hypertension.* Clin Sci Mol Med 1978; 55 (suppl 4): 3S-22S.

Folkow B. *The structural factor, in hypertension: with special emphasis on the hypertrophic adaptation of the systemic resistance vessels.* En JH Laragh & BM Brenner Eds. Hypertension. Pathophysiology, Diagnosis and Management. Raven Press, New York, 1990. p. 565-582.

Fournier AM., Gadia MT., Kubrusly DB., Skyler JS., Sosenko JM. *Blood pressure, insulin and glycemia in non-diabetic subjects.* Am J Med 1986; 83: 861-864.

Freis ED. *Age and antihypertensive drugs (hydrochlorothiazide, bendroflumethiazide, nadolol and captopril)* Am J Cardiol 1988, 61:117-21

Frohlich ED. *Is reversal of left ventricular hypertrophy in hypertension beneficial.* Hypertension 1991; 18 (suppl I): I133-I138.

Frolich ED. *Cardiac hypertrophy in hypertension*. N Eng J Med 1987; 317: 831-833.

Furchgott RF., Zadawzki JV. *The obligatory role of the endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine*. Nature (Lond). 1980: 373-376.

Garg UC., Hassid A. *Nitric oxide-generating vasodilators and 8-bromo-cyclic guanosine monophosphate inhibit mitogenesis and proliferation of cultured rat vascular smooth muscle cells*. J Clin Invest 1989; 83: 1774-1777.

Garrison RJ., Kannel WB. *A new approach for estimating healthy body weights*. Int J Obesity 1992, 17:417-423.

Gavras H. Gavras I. *Cardioprotective potential of angiotensin converting enzyme inhibitors*. Hypertension 1991;9:385-392.

Gibbons HG, Dzau VJ., *The emerging concept of vascular remodeling*. N Eng j Med 1994, 330: 1431-1438.

Gifford RW., Tarazi RC., *Resistant hypertension: diagnosis and management*. Ann Intern Med 1978; 88:661-665.

Giles TD. *Antihypertensive therapy and cardiovascular risk. Are all antihypertensives equal?* Hypertension 1992; 19 (supplI): I-124-I-129.

Graham DI. *Morphologic changes during hypertension*. Am J Cardiol 1986; 17: S61-864

Graves JW., Bloomfield RL., Buckalew VM. Jr. *Plasma volumen in resistant hypertension: guide to pathophysiology and therapy*. Am J Med Sci 1989; 298:361-365.

Gustavsson CG, Nilsson P. *Syndrome X. An ambiguous term*. Eur Heart J 1991; 12: 844 (carta al editor).

Haffner SM., Stern MP., Hazuda HP., Mitchell BD., Pattel

JK., Ferrannini E. *Parental history of diabetes is associated with increased cardiovascular risk factors.* Arteriosclerosis 1989; 9: 928-933.

Hansson L. *Reversal of cardiac and vascular hypertrophy by antihypertensive therapy.* Am Heart J 121: 995-998.

Hansson L., Dahlöf B., Abelin J. *Reduction in blood pressure and adverse effects in the BBB study.* J Hypertens 1991; 9 (suppl 6): S450 (abstract).

Harrison DC., Armstrong ML., Freimann PC., Heisrad DD. *Restoration of endothelium-dependent relaxation by dietary treatment of atherosclerosis.* J Clin Invest 1987; 80: 1808-1811.

Hartford M., Wendelhag I., Berglund G., Wallentin I., Ljungman S., Wikstrand J. *Long-term beneficial effects of antihypertensive therapy on cardiac and renal function.* JAMA 1988; 259: 2553-2557.

Haudenschild CC., Prescott MF., Chobanian AV. *Effects of hypertension and its reversal on aortic intima lesions in the rat.* Hypertension 1979; 2: 33-44.

Heagerty AM., Bund SJ., Aalkjaer C. *Effects of drug treatment on human resistance arteriole morpholog& in essential hypertension: direct evidence for structural remodelling of resistance vessels.* Lancet 1988; ii: 1209-1212.

Heistad DD, López JA., Baumbach GL. *Hemodynamic determinants of vascular changes in hypertension and atherosclerosis.* Hypertension 1991, 17 (Suppl 4):7-

11

Held PH., Yusuf S., Furberg CE., *Calcium channel blockers in acute myocardial infarction or unstable angina: an overview.* Br Med J. 1989, 299:1187-1192.

Henry PD., Bentley KI. *Suppression of atherosclerosis in cholesterol fed rabbits treated with nifedipine.* *J Clin Invest*

1981; 68: 1366-1369.

Hulman S., Falkner B., Chen YQ. *Insulin resistance in the spontaneously hypertensive rat.* *Metabolism* 1991. 18: 630-635

Huttner L., Gabbiatli G. *Vascular endothelium in hypertension.* En Genest J., Kuchel O., Hamet P., Cantin M. eds. *Hypertension.* Mc-Graw-Hill. New York, 1983. p 473-488.

IPPPSH Collaborative Group. *Cardiovascular risk and risk factors in a randomized trial of treatment based on the betablocker oxprenolol: The Internacional Prospective Primary Prevention Study in Hypertension (IPPPSH).*

*J hypertens* 1985, 3:379-392.

Isaksson H., Cederholm T., Janson E., Nygren A., Östergren J. *Therapy-resistant hypertension associated with central obesity, insulin resistance, and large muscle fiber area.* Blood Pressure 1993, 2:46-52.

Isaksson H., Danielsson M., Rosenhamer G., Konarski-Svensson M., Östergren J. *Characteristics of patients resistant to antihypertensive drug therapy.* J Intern Med 1991;229:421-426.

Isles CG, Walker LM, Beevers DG, et al. *Mortality in Patients of the Glasgow blood pressure clinic.* J Hypertens 1986; 4:141-156.

James MA., Jones JV., *Ventricular arrhythmia in untreated newly presenting hypertensive patients compared to a matched normal population.* J Hypertens 1989; 7: 409-416.

Joint National committee. *The fifth report of The Joint National Committee on detection, evaluation, and treatment of high blood pressure (JNC V).* Arch intern med 1993, 153::154-183.

Jousilahti P., Tuomilehto J., Vartiainen e., Valle T., Nissinen A. *Body mass index, blood pressure, diabetes and the risk of antihypertensive drug treatment: 12 year follow-up of middle-aged people in eastern Finland.* J Hum Hypertens 1995; 9:847-854.

Julius S., Jamerson K., Mejía A., et al. *The association of borderline hypertension with target organ changes and higher coronary risk. Tecumseh Blood Pressure Study.* JAMA 1990; 264:354-358.

Kanai H., Tokunaga K., Fujioka S., Yamashita S., Kameda-Takemura K., Matsuzaba Y. *Decrease in intra-abdominal visceral fat may reduce blood pressure in obese hypertensive women.* Hypertension, 1996; 27:125-129.

Kannel WB. *Mild hypertension as a cardiovascular risk factor.* Compr Ther 1981; 7: 7-14.

Kannel WB., Cupples LA., D'Agostino RB., Stokes J. *Hypertension, antihypertensive treatment and sudden coronary death. The Framingham study.* Hypertension 1988, 11 (Suppl II):II45-II50.

Kaplan NM. *Calcium entry blockers in the treatment of hypertension. Current status and future prospects.* JAMA 1989; 262: 817-823.

Kaplan NM. *Changing hypertension treatment to reduce the overall cardiovascular risk.* J Hypertens 1990; 8 (suppl 7): S175-S179.

Kaplan NM. *The deadly quartet. Upper-body obesity, glucose intolerance, hypertriglyceridemia, and hypertension.* Arch Int Med 1989; 149: 1514-1520.

Kaplan NM. *Clinical Hypertension*, Williams & Wilkins. Baltimore. 1990.

Kaplan NM. *Treating the individual hypertensive patient: considerations on dose, sequential monotherapy and drug combinations. Commentary.* Journal of Hypertension 1990, 8:13-15

Kaplan NM. *Treatment of hypertension: Drug therapy*. En: Clinical Hypertension, Williams & Wilkins. Baltimore. 1994.

Keane WF., Anderson S., Aurell M, De Zeeuw D, Nanns RG., Povar G.  
*Angiotensin converting enzyme inhibitors and progressive renal insufficiency. Current experience and future directions*. Ann Intern Med 1989; 111:503-516.

Kent RL, Mann DL., Cooper G. *Signals for cardiac muscle hypertrophy in hypertension*. J Cardiovasc Pharmacol 1991;17[Suppl 2]:7-13.

Khono M., Murakawaa KI., Yassunari K. et al. *Prolonged blood pressure elevation after endothelin administration bilaterally nephrectomized rats*. Metabolism 1989; 38: 712-713.

Khoury S. et al. *Ambulatory blood pressure monitoring in a non-academic setting. Effects of age and sex*. Am J Hypertens 1992, 5:616-623

Kincaid-Smith P. *Malignant hypertension*. J Hypertens 1991; 9: 893-900.

Klahr S. *The kidney in hypertension. Villain and victim*. N Eng J Med 1989; 320: 731-732.

Krieger DR., Lansberg L. *Mechanisms in obesity-related hypertension: role of insulin and catecholamines*. Am J hypertens 1988; 1:84-90

Laragh J., Letcher RL., Pickering TG. *Renin profiling for diagnosis and treatment of hypertension*. JAMA 1979; 341: 151-156

Laurenzi M., Mancini M., Menotti M. et al. *Multiple risk factors in hypertension: results from the Gubbio study*. J Hypertens 1990; 8 (suppl 1): S7-S12.

Levy D., Garrison LJ., Kannel et al. *Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study*. N. Eng. J. Med. 1990, 322:1561-1566.

Lewis EJ, Hunsicker LG, Pain RP, Rohde RD. *The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy*. N Engl J Med 1993; 329: 1456-1462.

Lichtlen PR., Hugenholtz PG., Rafflebeul W., Hecker H., Jost S., Deckers JW. *Retardation of angiographic porgression of coronary artery disease by nifedipine*. Lancet 1990; 335:1109-1113.

Libretti A, Catalano M. *Captopril in the treatment of hypertension associated with claudication*. Postgrad Med J 1986;62[Suppl I]:34-37.

Lind L, Jakobsson S, Lithell H, Wengle B, Ljungall S. *Relation of serum calcium to metabolic risk factors*. Br Med J 1988; 297: 960-963.

Lindholm L. *Cardiovascular risk factors and their interactions in hypertensives*. J Hypertens 1991; 9 (supp 3): S3-S6.

Loutzenhiser R, Epstein M. *Effects of calcium antagonists on renal hemodynamics*. Am J Physiol 1985; 249: F619-F629.

Luscher TF., Raij L., Vanhoutte PM. *Endothelium-dependent vascular responses in normotensives and hypertensive Dahl rats*. Hypertension 1987; 9: 157-163.

Luscher TF., Raij L., Vanhoutte PM. *Effect of hypertension and its reversal on endothelium dependent relaxations in rat aorta*. J Hypertens 1987; 9 (supp 5): S153-S155.

Mc Kee P.A., Castelli W.P., Mc Namara et al. New England Journal of Medicine, 185:1441. 1971.

Mac Mahon S. *Effects of antihypertensive drug treatment on vascular disease. The randomized trials in their epidemiological context*. En L, Hansson ed. Hypertension Annual. Current Science. London. 1991. p 3-14.

MacMahon S, Peto R., Cutler J., Collins R., Sorlie P., Neaton J., et al. ***BP, stroke and coronary heart disease. Part 1. Prolonged difference in blood pressure prospective observational studies corrected for the regression dilution bias.***  
Lancet 1990, 335:756-774

Magrini F, Shimizu M, Roberts N, Fouad FM, Tarazi RC, Zanchetti A.  
***Angiotensin converting enzyme inhibition and coronary blood flow.***  
Circulation 1987;75[Suppl I]:I168-I173.

Maki DD., Ma JZ., Louis TA., Kasiske BL. ***Long-term effects of antihypertensive agents on proteinuria and renal function.*** Arch Intern Med 1995; 155:1073-1080.

Malini PL., Strochi E., Ambrosioni E., Magnani B. ***Long-term antihypertensive, metabolic and cellular effects of enalapril.*** J Hypertens 1984; 2[Suppl 2]:101-105.

Mann SJ., Blumenfeld JD., Laragh JH. ***Issues, goals, and guidelines for choosing first-line and combination antihypertensive drug therapy.*** En : Laragh-Brenner.

Hypertension. Pathophysiology, diagnosis and management. Raven Press. Nueva York, 1995.

Manolio TA., Cutler JA., Furberg CD., Psaty BM., Whelton PK., and Applegate WB. *Trends in pharmacologic management of hypertension in the United States.* Arch Intern Med 1995;155:859-837.

Manson JE., Colditz GA., Stampfer MJ, et al. *A prospective study of obesity and risk of coronary heart disease in women.* N Eng J Med. 1990; 322:882-889

Manson JE., Willet WC., Colditz GA., Stampfer MJ., Colditz GA., et al. *Body weight and mortality among women.* N Eng J Med. 1995; 333:677-685.

Materson BJ., Reda DJ., Cushman WC, et al. *Single-Drug therapy for hypertension in men. A comparison of six antihypertensive agents with placebo.* N Eng J Med 1993, 328:914-921.

Materson BJ., Reda DJ., Preston RA, et al. *Response to a Second single antihypertensive agent used as monotherapy for hypertension after failure of the initial drug.* Arch Intern Med 1995; 155:1757-1762.

Materson BJ., Reda DJ.. Correction: *Single-Drug therapy for hypertension in men.* N Eng J Med 1994, 330:1689.

Matsushita K., Kuriyama Y., Nagatsuka K., Nakamura M., Sawada T, Omae T. *Periventricular white matter lucency and cerebral blood flow autoregulation in hypertensive patients.* Hypertension 1994, 23:565-568.

*Medical Research Council Working Party. Medical Research Council Trial of treatment of mild Hypertension: principal results.* Br Med J 1985; 291:97-104.

*Medical Research Council Working Party. Medical Research Council trial of treatment of hypertension in older adults: principal results.* Br Med J 1992; 304:405-412.

Mejia AD., Egan BM., Schork NJ., Zweifler AJ. *Artifacts in measurement of blood pressure and lack of target organ involvement in the assessment of patients with treatment-resistant hypertension.* Ann Intern Med 1990; 112:270-277.

Mettauer B, Rouleau JL, Daly P. *The effect of captopril in hypertensive patients with stable angina.* Postgrade Med J 1986;2 [Suppl 1]:54-58.

Messerli FH., Frolich ED., Dreslinski GR., Suarez DH, Aristimuno GG., *Serum uric acid in essential hypertension: an indicator of renal vascular involvement.* Ann Intern Med 1980, 93:817-821.

Messerlie FH., Ventura HO., Elizardi DJ. et al. *Hypertension and sudden death. Increased ventricular ectopic activity in left Ventricular hypertrophy.* Am J Med 1984; 77: 18-22.

Minram A., Ribstein J., DuCalilar G. *Constrasting effect of antihypertensive treatment on the renal response to L-Arginine*. Hypertension 1995; 26 (part 1): 937-941.

Modan M., Almog S., Fuchs Z. et al. *Obesity, glucose intolerance, hyperinsulinemia, and response to antihypertensive drugs*. Hypertension 1991; 17: 565-573.

Modan M., Halkin F., Almog S. et al. *Hyperinsulinemia: a link between hypertension, obesity and glucose intolerance*. J Clin Invest 1985; 75: 809-817.

Morgan TO., Anderson A., Jones E. *Comparison and interaction of low dose felodipine andenalapril in the treatment of essential hypertension in theelderly subjects*. Am J Hypertens 1992; 5:238-243.

Moser M. *Diuretics in the mangement of hypertension*. Med Clin North Am. 1987, 71:935-946.

Moser M. *Treating the individual hypertensive patient: considerations on dose, sequential monotherapy and drug combinations. Commentary.* Journal of Hypertension 1990, 8:17-19

Myers MG., Reeves RA. *White Coat effect in treated hypertensive patients: sex differences.* J Hum Hypertens 1995, 9:729-733.

Nakashima Y, Fouad F, Tarazi RC. *Regression of left ventricular hypertrophy from systemic hypertension by enalapril.* Am J Cardiol 1984; 53: 1044-1049.

*National High Blood Pressure Educational Program Working Group. National high blood pressure educational program working group report on primary prevention of hypertension.* Arch Intern Med 1993, 153:186-208

Neaton JD, Grimm RH Jr., Prineas RJ., Stamler J., Grandits GA, et al. *Treatment of mild hypertension study (TOMHS): final results.* JAMA 1993, 270:713-724.

Nilsson P. *Metabolic disbalances in primary hypertension. Special focus on pharmacological treatment of hyperinsulinemia* Dalby 1991. (Tesis doctoral)

Niutta E., Cussi D., Colombo R et al. *Predicting interindividual variations in antihypertensive therapy: the role of sodium transport system and renin.* J Hypertens 1990, 8:S53-S58.

Opie LH., *Calicium channel antagonists part III: use and comparative efficacy in hypertension and supraventricular arrhythmias. Minor indications.* Cardiovascular Drugs Ther 1988; 2:625-656.

Panza JA., Quyumi AA., Brush JE. Jr. et al. *Abnormal endothelium-dependent vascular relaxation in patients with essential hypertension.* Eng J Med 1990: 323: 22-27.

Pardell H. *HTA y sistema nervioso central.* Hipertensión 4(7):366-372, 1987.

Pearson RM., Havard CWH., *Treatment of severe and resistant hypertension*. Br Med Hosp Med 1978;20:447-455.

Perera CA. *Hypertensive vascular disease; description and natural history*. J Chron Dis 1955; 1: 33-42.

Perez Olea J. *Evolución de la enfermedad hipertensiva*. En Rodicio J.L., Romero J.C.: Tratado de hipertensión. Salvat, Barcelona. 413-432. 1986.

Pollare T., Lithell H., Berne C. *A comparison of the effects of hydrochlorothiazide and captopril on glucose and lipid metabolism in patients with hypertension*. N Eng J Med 1989; 321: 868-873.

Pollare T, *Disturbances in carbohydrate and lipid metabolism in patients with primary hypertension with special reference to the effects of pharmacological anti-hypertensive treatment*. Uppsala, 1989 (Tesis doctoral).

Pollare T. Lithell H. Berne C. *A comparison of the effects of hydrochlorothiazide and captopril on glucose and lipid metabolism in patient with hypertension.* N Engl J Med 1989; 321 :868-873.

Pontremoli R., Robaudo C., Gaiter A., Maardino F., Deferrari G. *Long-term minoxidil treatment in refractory hypertension and renal failure.* Clin Nephrol 1991; 35:39-43.

Pool PE., Seagren SC., Salel AF. *Metabolic consequences of treating hypertension.* Am JHypertens 1991;4(Suppl 7):494S-502S.

Psaty BM., Koepsell TD., Yanez ND., Smith NL., Manolio AT., Heckbert SR., et al. *Temporal patterns of antihypertensive medication use among older adults, 1989 through 1992. An effect of the major clinical Trials on Clinical Practice?* JAMA 1995;27:1436-1438.

Pyörölä K., Uusitupa M., Laakso M. *Macrovascular complications in relation to Hyperinsulinemia in non-insulin-dependent diabetes mellitus*. Diabete Metab 1987; 13:345-349.

Raij L, Keane W. *Glomerular mesangium: Its function and relationship to angiotensin II*. AM J Med 1985; 79 (suppl 36): 24-30.

Raij L. *Mechanism of vascular injury: the emerging role of endothelium*. J Am Soc Nephrol 1991; 2: S2-S8.

Reaven GM, *Role of insulin resistance in human disease*. Diabetes 1988; 37: 1595-1607.

Reaven GM., Twersky J., Chang H. *Abnormalities of carbohydrate and lipid metabolism in Dahl rats*. Hypertension 1991; 18:630-635

Redón J. et al. *Microalbuminuria is correlated with left ventricular hypertrophy in male hypertensive patients*. J. Hypertens 1991; 7(Suppl 6): s332-s333.

Resnik LM., Nicholson Jp., Laragh JH. Calcium, *The renin-aldosterone system and the hypotensive reponse to nifedipine*. Hypertension 1987; 10:254-258.

Rodicio JL, Ruilope LM. *The role of antihypertensive therapy in the progression of chronic renal failure*. En L. Hansson ed. Hypertension Annual. Current Science. London. 1988. p 47-58.

Rodicio JL, Morales JM, Ruilope LM. *Calcium antagonists and the kidney*. Nephrol Dial Transplant 1990; 5: 81-86.

Romero JC, Rajj L, Granger JP, Ruilope LM, Rodicio JL. *Multiple effects of calcium entry blockers on renal function in hypertension*. Hypertension 1987; 10: 140-151.

Romero JC., Ruilope LM., Bentley MD., Fiksen-Olsen M., Lahera V., Vidal MJ. *Comparison of the effects of calcium antagonists and converting enzyme*

*inhibitors on renal function under normal and hypertensive conditions.* Am J Cardiol 1988; 62:59G-68G.

Ross R. *The pathogenesis of atherosclerosis and update.* N Eng J Med 1986; 314: 488-500.

Rostand SG., Brown G., Kirk KA., Rutsky EA., Dustan HP., *Renal insufficiency in treated essential hypertension.* N Eng J Med 1989; 320: 684-688.

Ruilope LM, Miranda B, Morales JM, Rodicio JL, Romero JC, Raij L. *Converting enzyme inhibition in chronic renal failure.* Am J Kidney Dis 1989; 13: 120-126.

Ruilope LM., Alcázar JM., Hernández E., Moreno F., Martínez MA., Rodicio JL. *Does an adequate control of blood pressure protects the kidney in essential hypertension.* J Hypertens 1990; 8:525-531.

Ruilope LM. *Utilidad de los bloqueadores alfa postsinápticos en el tratamiento de la hipertensión arterial.* Med Clin 1991; 97: 495-496.

Ruilope LM, Guerrero L, Casal MC, Alcazar JM, Campo C, Mazuecos A, Fernandez ML, Rodicio JL. *Tolerance to nitrendipine in patients with arterial hypertension accompanying chronic renal failure.* J Cardiovasc Pharmacol 1991; 18 (suppl 1): S71-S73.

Schachter M. *Drug-induced modification of Vascular structure: effects of antihypertensive drugs.* Am Heart J 1991; 122: 316-323.

Schmieder RE., Messerli FH., Sturgill D., Garavagli GE. Nuñez BD. *Cardiac performance reduction of myocardial hypertrophy.* Am J Med 1989; 87: 22-27

Schmieder RE. Messerli FH. Garavaglia G. *Glomerular hyperfiltration indicates early target organ damage in essential hypertension.* JAMA, 1990, 264(21):2775-2780.

Schmieder RE, Rockstroh JK, Messerli FH. *Antihypertensive therapy. To stop or not to stop!* JAMA 1991; 265: 1566-1571.

Schulz PJ., Raij L. *Effects of antihypertensive agents on endothelium-dependent and endothelium-independent relaxations.* Br J Clin Pharmacol 1989; 28: 151S-157S.

Schwartz SM., Majesky MW., Dilley RJ. *Vascular remodeling in hypertension and atherosclerosis.* En JH Laragh y BM Brenner eds. Hypertension. Pathophysiology, Diagnosis and Management. Raven Press. New York. 1990. p. 521-540.

Sever P. *The heterogeneity of hypertension: Why doesn't every patient respond to every antihypertensive drug.* J Human Hypertension 1995, 9:

Shea S., Misra D., Ehrlich MH., Field L., Francis CK., *Predisposing factors for severe uncontrolled hypertension in an inner-city minority population.* N Engl J Med 1992; 327:776-781.

***SHEP Cooperative Research Group. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. Final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). JAMA 1991, 265:3255-3264.***

Shulman NB., Ford CE., Hall WD., Blaurock MD., Simon D., Langford HG. Schneider KA. on Behalf of the HDHP. ***Prognostic value of serum creatinine and effect of treatment of hypertension on renal function. Results from the Hypertension Detection and Follow-up Program. Hypertension 1989; 13(Suppl 1):I80-I93.***

Simone G. et al. ***Echocardiographic left ventricular mass and electrolyte intake predict arterial hypertension. Annals of Internal Medicine. 1991, 114:202-209.***

Sleijfer DTh, Offerman JJG, Mulder NJ. et al: ***The protective potential of the combination of verapamil and cimetidine on cisplatin-induced nephrotoxicity in man. Cancer 60:2823-2828, 1987.***

Sierra De la A., Coca A., Sobrino., Lluch M., Sánchez M. y Urbano-Márquez A. *Clinical parameters in essential hypertensive patients*. J Hum Hypertens 1991, 5:443-448.

Smith U., Gudbjörnsdóttir S., Landin K. *Hypertension as a metabolic disorder an overview*. J Int Med 1991; 229 (suppl 2):1-7.

Sokolow M., Lyon TP., *The ventricular complex in left ventricular hypertrophy as obtained by unipolar precordial and limb leads*. Am Heart J 1949; 37:161-168.

Spiegel S., *Estadística. Teoría y problemas*. MacGraw-Hill. Mejico 1969.

Steward AL., Greenfield S., Hays RD., Wells K., Rogers WH., Berry SD., McGlynn EA., Ware JE Jr. *Functional status and well-being of patients with chronic conditions. Results from the medical outcomes study*. JAMA 1989; 262:907-913.

Stout RW. *Insulin as a mitogenic factor: role in the pathogenesis of cardiovascular disease*. Am J Med 1991; 90 (suppl 2A): 62S-65S.

Swales JD. *Refractory hypertension*. Hospital Update 1983, 793-800

Sytkowski PA., D'Agostino RB., Belanger AJ., Kannel WB. *Secular trends in Long-term sustained hypertension, Long-term treatment, and cardiovascular mortality. The Framingham Heart Study 1950 to 1990*. Circulation 1996; 93:697-703

The BBB Study Group. *The BBB Study: a prospective randomized study of intensified antihypertensive treatment*. J Hypertens 1988; 6: 693-697.

Thybo NK., Stephens N., Cooper A., Aalkjaer C., Heagerty AM., Mulvany MJ. *Antihypertensive therapy effect on small vessels in no treated essential hypertensive patients*. Hypertension 1995; 25 (part 1):478-481.

Toner JM., Close CF., Ramsay LE. *Factors related to treatment resistance in hypertension*. Q J Med 1990; 283:1195-1204.

Trafford JAP, Horn CR, O'Neal H, McGonigle R, Halford-Maw L, Evans R. *Five year follow-up of effects of treatment and moderate hypertension*. Br Med J 1981;282: 1111-1113.

Trimarco B., De Luca N., Rosjello G. et al. *Reversal of left ventricular hypertrophy improves diastolic function in hypertension* Circulation 1988; 78 (supplII): 64 (resumen)

Tuck ML. *Metabolic considerations in hypertension*. Am J Hypertens 1990; 3: 355S-365S.

Vague J. *La différenciation sexuelle: facteur déterminant des formes de l'obésité*. Presse Med 1947; 55: 339-340

Vague P., Juhan-Vague I., Aillaud MF. et al. *Correlation between blood fibrinolytic activity, plasminogen activator inhibitor level, plasma insulin level, and relative body weight in normal and obese subjects*. Metabolism 1986; 35: 250-253.

Vallance P., Leone A., Calver A., Collier J., Moncada S., *Accumulation of an endogenous inhibitor of nitric oxide synthesis in chronic renal failure.* Lancet 1992; 339: 572-575.

Vane JR., Anggard EE., Botting RM. *Regulatory function of the vascular endothelium.* N Eng J Med 1990; 323: 27-36

Vanhoutte PM., Rubany GM., Miller VM., Houston DS. *Modulation of vascular smooth muscle contraction by endothelium.* Annu Rev Physiol 1986; 48: 307-320.

Vanhoutte PM, Katusic ZS. *Endothelium-derived contracting factor: endothelin and/or superoxide anion?* Trends Pharmacol Sci 1988;9: 229-230.

Vezi L., La Vecchia L., Vincenzi M. *Hypertension obesity and response to antihypertensive treatment. results of a community survey.* J Hum hypertens 1992; 6:215-220.

Vogt M. et al. *Disorders of coronary microcirculation and arrhythmias in systemic arterial hypertension*. Am. J. Cardiol. 1990, 65:45G-50G.

Wikstrand J., *Beta-blockers and cardioprotection- is there any good news from the recent trials?* J Clin Pharm Ther 1987, 12:347-350.

Wilhelmsen L., Berglund G., Elmfeldt D. et al. *Beta-blockers versus diuretics in hypertensive men: main results from the HAPPHY trial*. J Hypertens 1987, 5:561-572.

Wilson PW., Anderson KM, Castelli WP., Kannel WB. *Twelve-year incidence of coronary heart disease in middle aged adults during the era of hypertensive therapy: the Framingham offspring study*. Am J Med 1991; 90: 11-22.

Willet WC., Manson JE., Stampfer MJ., Colditz GA., Rosner B. Speizer FE., Hennekens CH. *Weight, Weight change, and coronary heart disease in woman. Risk within the "normal" weight range*. JAMA, 1995, 273:461-465.

Waters D., Lespérance J., Francetich M., Causey D., Thèroux P., Chiang YK., Hudon G., Lemarbe L., Reitman M., Joyal M. et al. *A controlled clinical trial to asses the effect of a calcium channel blocker on the progression of coronay arteriosclerosis*. Circulation 1990; 82:1940-1953.

Williams RR., Hunt SC., Hopkins PN. *Familial dyslipemic hypertension: evidence from 58 Utah Families for a syndrome present in approximately 12 % of patients with essential hypertension*. JAMA 1988; 259: 3579-3586

Wolf PA, Kannel WB. Verter J. *Current status of risk factors for stroke*. Neurol Clin 1983; 1: 317-343.

Yakovlevith M., Black HR. *Resistant hypertension in a tertiary care clinic*. Arch Intern Med 1991, 151:1786-1792.

Yanagisawa MH., Kurihara H., Kimura S. et al. *A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells*. Nature (Lond) 1988; 332: 411-415.

Yusuf S., Thom T., Abbott RD. *Changes in hypertension treatment and in congestive heart failure mortality in the United States*. Hypertension 1989; 13 (suppl I): I-74-I-82.

Yusuf S., Held P., Furberg C., *Update of effects of calcium antagonists in myocardial infarction or angina in light of the second Danish verapamil infarction trial (DAVIT II) and other recent studies*. Am J Cardiol 1991, 67:1295-1297.

Zuchelli P, Zuccala A, Gaggi R. *Calcium channel blockers: effects on progressive renal disease*. Am J Kidney Dis 1991; 17 (suppl 1): 94-97.