

Artículo de Revisión

Enfermedad coronaria en la hipertensión arterial ¿Cuáles son los límites?

Coronary heart disease in hypertension. What are the limits?

Luis Guzmán

Hospital Córdoba

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO RESÚMEN

Recibido el 21 de marzo de 2016

Aceptado el 4 de abril de 2016

Online el 22 de mayo de 2016

www.revistafac.org.ar

El autor declara no tener
conflicto de intereses

Palabras clave:

Hipertensión

Enfermedad arterial coronaria

Metas

Aterogénesis

Curva J

Keywords:

Hypertension

Coronary artery disease

Targets

Atherogenesis

J-Curve

Entre los numerosos factores de riesgo relacionados con la enfermedad coronaria (EC), la hipertensión arterial (HTA) tiene un papel preponderante por su alta prevalencia, las modificaciones fisiopatológicas que ocasiona sobre el miocardio y su vasculatura, y por la asociación muy frecuente entre ambas entidades, las que expresan procesos etiopatológicos afines, relacionados a la activación del Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona y sus efectos sobre el endotelio, la aterogénesis y el daño a la fibra miocárdica. Las metas tensionales a obtener en EC+HTA, son motivo de un debate aún no resuelto. Los pacientes portadores de esta asociación son categorizados como de riesgo alto, y por ese motivo, en la primera mitad de la década pasada se fijaron objetivos de TA de <130/80mmHg, como adecuados para la prevención de eventos cardiovasculares. A posteriori, la posibilidad de aparición de un fenómeno de curva en J o en U en la incidencia de eventos fue señalada por diversos autores al analizar resultados en subgrupos de varios estudios muy importantes como INVEST, VALUE, ONTARGET, y otros. Asimismo, una exhaustiva revisión de la evidencia disponible en ese momento no fue concluyente para afirmar el beneficio de esos objetivos tensionales. Posteriores líneas guía, europeas y estadounidenses, como así también locales, coincidieron en modificar las cifras deseables fijándolas en <140/90mm, lo que pareció eliminar las incertidumbres. Sin embargo, recientemente nuevas opiniones de paneles de reconocidos expertos han modificado ese objetivo sobre todo para hipertensos de 60 o más años, aceptando cifras mayores. Es probable que los resultados de estudios recién finalizados como SPRINT, los que deberán ser evaluados en profundidad, y de otros en curso como SHOT ayuden a dilucidar este panorama de cierta confusión, y provean a la comunidad médica de una certeza necesaria para mejorar el tratamiento de esta población particular.

Coronary heart disease in hypertension. What are the limits?

ABSTRACT

Among the many risk factors associated with coronary heart disease (CHD), hypertension (HBP) has an important role because of its high prevalence, myocardium physiopathogenic and vasculature changes and the very frequent association between the two entities, both sharing mutual pathogenetic processes related to activation of the renin-angiotensin-aldosterone system and its effects on the endothelium, atherogenesis and damage to myocardial fibers. Blood pressure goals in CHD + HBP are a matter of debate, still unresolved. The patients of this association are categorized as high cardiovascular risk, and for that reason, in the first half of the last decade BP goals of <130 / 80mmHg were adopted as appropriate for the prevention of cardiovascular events. A posteriori, the possibility of occurrence of a J or U-curve phenomenon in the incidence of events was noted by several authors after analyzing subgroups results in several important studies as INVEST, VALUE, ONTARGET, and others. Also, a thorough review of the evidence available at that time was inconclusive to claim the benefit of these BP goals. Subsequent guidelines, European and American, as well as locals, agreed to modify the previous desirable figures fixing them at <140 / 90mm, which seemed to eliminate uncertainties. However, recently new reviews panel of recognized experts have changed that goal especially for hypertensive patients aged 60 or over, accepting higher limits. It is likely that the results of studies recently completed as SPRINT, which must be evaluated in depth, and others ongoing as SHOT, will help clarify this confounding frame and will provide the medical community with an essential certainty needed to improve the treatment of this particular population.

Interrelación Hipertensión Arterial y Enfermedad Coronaria

Entre los numerosos factores de riesgo relacionados con la enfermedad coronaria (EC), la hipertensión arterial (HTA) tiene un papel preponderante por su alta prevalencia, las modificaciones fisiopatogénicas que ocasiona sobre el miocardio y su vasculatura, y por la asociación muy frecuente entre ambas entidades¹⁻². Asimismo, entre los órganos blancos afectados por la HTA y el aumento de la presión del pulso, las arterias coronarias ocupan el primer lugar, siendo la cardiopatía isquémica la causa más frecuente de mortalidad en los individuos hipertensos³.

Por estos hechos, a mediados de la década pasada la hipertensión en presencia de enfermedad coronaria fue reconocida como una situación de alto riesgo por las recomendaciones y consensos de expertos publicados en esa época (2007). Así, la Sociedad Europea de Hipertensión, la Asociación Americana del Corazón (AHA por sus siglas en inglés), en sus Recomendaciones para el Tratamiento de la Hipertensión en la Enfermedad Coronaria, y el Consenso de la Sociedad Argentina de Cardiología, establecían que las cifras de TA debían ser menores a 130/80mmHg en pacientes coronarios de alto riesgo y/o con eventos coronarios previos⁴⁻⁶.

Esta conducta estuvo basada en gran medida, en los resultados obtenidos en el estudio **HOT** (*Hypertension Optimal Treatment Trial*) que mostraron que con un descenso de la PA a cifras de 138/82 mmHg, era seguro y que en ese nivel se obtenía la mayor disminución en los puntos finales preestablecidos, alcanzando el mayor beneficio en los pacientes de mayor riesgo cardiovascular y más aún, en presencia de diabetes⁷.

Asimismo, los resultados del subgrupo estudiado mediante ultrasonido intracoronario (IVUS) en el ensayo **CAMELOT** (*Comparison of Amlodipine and Enalapril to prevent Occurrence of Thrombosis*) publicado en el año 2006, reforzaba esta indicación ya que mostró una disminución del volumen de la placa aterosclerótica en los individuos con valores de presión alrededor de 120/80mmHg².

Por otra parte, numerosos mecanismos fisiopatológicos ya bien establecidos, fundamentan la influencia negativa de la HTA sobre la EC, y muchos de estos mecanismos son comunes para el desarrollo de ambas patologías y para los efectos sobre órgano blanco. En ese sentido, la hiperactividad del Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona (SRAA), y del Sistema Nervioso Simpático (SNS) ejercen una serie de efectos perjudiciales sobre el miocardio y las arterias de conductancia y de resistencia, cuya descripción detallada excede los objetivos de esta revisión, y que determinan finalmente remodelado arterial, disfunción endotelial, progresión de la aterosclerosis y de la fibrosis e hipertrofia ventricular izquierda entre los más significativos⁸⁻¹⁰. De esta manera, la recomendación de mantener cifras de 130/80mmHg o menores, basada en los resultados de los estudios clínicos y de los mecanismos fisiopatológicos descritos, parecía adecuada para proteger a esta población hipertensa de alto riesgo.

Metas y el espectro de la curva J

Hacia fines de la década del setenta luego de la publicación

de G. Stewart, en la que describió una quintuplicación en el número de infartos de miocardio en hipertensos severos en los que el tratamiento antihipertensivo indujo un descenso muy marcado de la presión arterial diastólica (PAD), comenzó un debate que se prolonga hasta la actualidad, acerca de las cifras a alcanzar en hipertensos portadores de EC de alto riesgo¹¹. La observación de Stewart fue luego corroborada por Cruickshank en 1987, año en el que publicó en *Lancet* un estudio en 902 individuos seguidos durante 10 años, con el objetivo de evaluar si el paradigma de "más bajo mejor" era real. Los resultados mostraron que, únicamente en los portadores de EC, cuando los valores de PAD alcanzados eran menores a 85 mmHg, la incidencia de muerte por infarto de miocardio (IAM) mostraba una morfología de curva en J¹².

Los defensores de la presencia de esta curva J, fundamentan su posición – entre otros mecanismos - sobre todo en el hecho fisiológico de que la perfusión coronaria tiene lugar mayormente durante la diástole y que, por lo tanto, disminuciones muy importantes y/o abruptas de la PAD podrían aumentar la posibilidad de eventos isquémicos, mecanismo que sería más relevante con el aumento de la edad¹³⁻¹⁶.

Otra posibilidad sobre la que existe alguna evidencia, es la de que los valores muy bajos de PAD, reducirían el stress endotelial, principal inductor de arteriogenesis, con la consecuencia de un menor desarrollo de circulación colateral coronaria¹⁷.

Es posible también que descensos importantes de la PAS sean causa de la aparición de una curva en J o en U. Esto es más factible de observar en pacientes con gran aumento de la rigidez arterial, sobre todo en diabéticos, en los que la perfusión coronaria se vuelve progresivamente más dependiente de la PAS¹⁸.

Por otra parte, en esta discusión de ya casi 4 décadas sobre la existencia o no de la curva en J o en U, los detractores de esa entidad han esgrimido el argumento de la llamada "causalidad reversa", según el cual, la presencia de una serie de afecciones concomitantes de alto riesgo, como por ejemplo una disfunción sistólica del ventrículo izquierdo o un deterioro marcado del estado general, se asocian a cifras bajas de PA y son causantes de eventos cardiovasculares y renales erróneamente atribuidos al efecto antihipertensivo del tratamiento¹⁵. Asimismo, autores como Bryan Williams señalan otros mecanismos fisiopatológicos bien establecidos, como base de la causalidad reversa. Entre ellos, menciona el descenso progresivo de la PAD que comienza alrededor de los 50 años de edad, debido al progresivo aumento de la rigidez y pérdida de la adaptación en las grandes arterias de conductancia, sobre todo la aorta, procesos que también originan el aumento de la PAS y de la presión de pulso. Estos hechos son más acelerados en pacientes más añosos, dislipidémicos y/o diabéticos y con mayor probabilidad de ser portadores de EC, los que configurarían una población de pacientes incluidos en los estudios que al ingresar a los mismos ya presentan una PAD más baja, y un mayor riesgo de presentar eventos isquémicos independientemente del tipo o intensidad del tratamiento antihipertensivo¹⁹⁻²⁰.

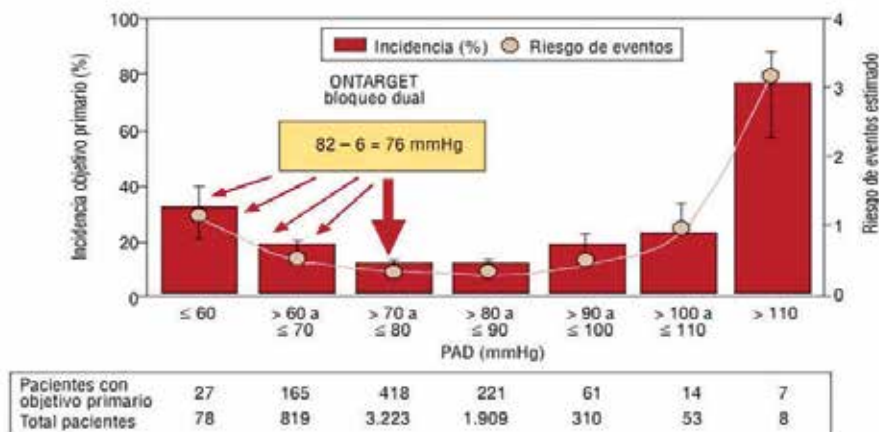


FIGURA 1.
Estudio INVEST y curva J.

En este contexto, en el año 2003 fue publicado el estudio **INVEST** (*International Verapamil-Trandolapril Study*) el cual es hasta ahora, el único ensayo clínico que incluyó específicamente una población de 22500 pacientes hipertensos con EC, con un seguimiento promedio de casi 3 años²¹.

Posteriormente, la difusión en el año 2006 de los resultados de un estudio post-hoc de este ensayo, renovó la discusión existente en torno a la posibilidad de la aparición de la denominada curva-J determinada por el tratamiento intensivo de esta población. El mencionado subestudio, mostró que la frecuencia de aparición del punto final primario combinado de IAM total y muerte por todas las causas evidenciaba una morfología de curva J, cuyo punto de inflexión se ubicó en valores de 119/84 mmHg de PA para los resultados crudos. Luego del ajuste estadístico, la curva J persistió solo entre los valores de PAD y el punto final, desapareciendo esa relación para la PAS (*Figura 1*)²². Pese a las limitaciones que presentaba este análisis por no haber estado incluido en el diseño original del estudio INVEST, sus resultados tuvieron mucha repercusión, la que se incrementó al conocerse en el año 2010 los resultados del ensayo **ACCORD** (*Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes*) en el cual, 4687 pacientes con diabetes tipo 2 (DBT2) y alto riesgo cardiovascular, fueron randomizados a dos estrategias de tratamientos antihipertensivos, una rama para lograr cifras <120 mmHg de PAS y la otra o "standard" con un objetivo <140mmHg.

Contrariamente a la hipótesis propuesta, los resultados no demostraron beneficio en la incidencia del punto final primario compuesto por IAM/ACV no fatales y mortalidad CV entre los pacientes asignados al tratamiento intensivo, en comparación con los que recibieron tratamiento menos agresivo y mantuvieron cifras de 140mmHg, resultados que vinieron a apoyar lo que muchos autores del campo de la hipertensión sostenían, acerca de que no existía un cuerpo de evidencia suficiente para recomendar la meta de 130/85 en pacientes hipertensos diabéticos^{19,23}. En esa dirección, poco tiempo después se difundieron las conclusiones de un estudio prospectivo observacional efectuado en Suecia, en una cohorte de individuos diabéticos tipo 2 mayores de 35 años en atención primaria. En el mismo, 34.009 pacientes consecutivos fueron seguidos por un lapso de tiempo de hasta 11 años, evaluando –entre otras variables– la correlación de incidencia de muerte

con la PA alcanzada en ese período. Nuevamente, se constató la presencia de una curva en U en este caso, cuyo nadir se ubicó en 135-139/74-76 mmHg para los eventos cardiovasculares y ligeramente por encima de 140 mmHg para la mortalidad por todas las causas^{24,25}. Estos resultados se sumaron a los obtenidos en otros estudios como **VALUE** (*Valsartan Antihypertensive Long-term Use evaluation*) y **ONTARGET** (*Telmisartan, Ramipril or Both in High Risk for Vascular Events*), en los que el tratamiento intenso produjo mayor número de efectos adversos sin alcanzar disminución de eventos cardiovasculares²⁶⁻²⁷.

Como consecuencia de estos resultados, se generó, a comienzos de la década actual, un escenario de progresivo cuestionamiento a las líneas guía vigentes en ese momento que establecían la meta de 130/80/85 para estos grupos de alto riesgo, cuestionamiento basado tanto en la ausencia de evidencia de beneficio, como en la persistencia del debate sobre la posible existencia de una curva J que explicaría en gran parte el fracaso en alcanzar la reducción esperada de eventos coronarios.

En realidad, la presencia de una curva J es aceptada por todos los actores de esta controversia, y la pregunta práctica es si la misma se presenta solo en valores extremadamente bajos de presión aórtica que no permiten la perfusión coronaria, o si su aparición en pacientes con EC se produce con los valores de PAS/PAD que pueden obtenerse con tratamientos enérgicos en la práctica clínica, y de ser así, cuál es el valor exacto de inflexión que determina el incremento de los eventos CV.

¿Cuál es la línea-guía a seguir?

En estas circunstancias de cierta incertidumbre sobre las metas tensionales propuestas, la Sociedad Europea de Hipertensión (ESH) y la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) emitieron en el año 2009 una actualización de sus recomendaciones, en las que establecían que las cifras de <130/80 indicadas en el año 2007 para pacientes de alto riesgo (DBT2, enfermedad renal/CV) no tenían soporte adecuado en estudios clínicos randomizados²⁸. Asimismo, en las líneas guía edición 2013, efectúan una minuciosa revisión de la evidencia acumulada en los años anteriores y emiten la recomendación de que las cifras de <140/90 deberían ser consideradas como objetivo para pacientes portadores de enfermedad coronaria (*Clase IIA –Nivel de evi-*

dencia B). En los individuos **mayores de 80 años** con cifras iniciales superiores a 160 mmHg recomienda disminuir las mismas a niveles **entre 150 y 140mmHg** si se encuentran en buen estado general (*Clase I Nivel de evidencia B*)²⁹.

Posteriormente, en el año 2015, se publicó la toma de posición de la AHA, el Colegio Americano de Cardiología (ACC) y la Sociedad Americana de Hipertensión (ASH) en la que calificaron como “razonable” el lograr una PA <140/80 para prevención secundaria en la enfermedad coronaria (*Clase IIA–Nivel B*) y como “probablemente apropiada” la cifra de <130/80mm en portadores de IAM previo, ACV o enfermedad arterial periférica severa. Asimismo, respecto a la PAD, recomiendan una disminución gradual, evitando descensos por debajo de 60 mmHg en pacientes mayores de 60 años o con DBT2. Advierten asimismo, sobre el aumento de la presión de pulso en pacientes añosos en los cuales el tratamiento de su HTA sistólica aislada puede inducir valores muy bajos de la PAD, por lo que con orientación a la práctica recomiendan estar muy alertas respecto a signos o síntomas de isquemia miocárdica³⁰. Estas guías, emitidas por un conglomerado de instituciones científicas de gran prestigio, representan un aporte y un soporte muy importante para el médico que requiere orientación para tratar a su paciente hipertenso basado en la mejor evidencia clínica. En ese sentido, según mi opinión y pese a la cautela utilizada en la terminología con que se enuncian las recomendaciones –reparar los entrecomillados anteriores– las mismas parecen ser la culminación de un exhaustivo análisis de esa evidencia, y el reflejo de un consenso alcanzado por expertos de fuste en algunos ítems. De tal manera, parecían ser cuando fueron publicadas, las que marcaban el camino a seguir en esta especie de búsqueda permanente de la cifra mágica que ofreciera el mejor beneficio a nuestro enfermo de hipertensión.

Sin embargo, la realidad era y es otra ya que, en el lapso que medió entre las dos publicaciones, se difundieron las conclusiones del 8vo. panel de expertos originalmente convocado por el Instituto Nacional de la Salud de los EEUU (NIH), las que, vulgarmente hablando y escribiendo, “patearon el tablero”, ya que en forma textual, recomendaban fuertemente que, en personas de 60 años o mayores, debía iniciarse el tratamiento si las cifras de PA eran iguales o mayores a 150 mmHg de PAS o de 90 mmHg o más de PAD. El panel sostuvo que no existía en ese momento evidencia aportada por trabajos clínicos randomizados que avalaran una meta más exigente.

Para el resto de los grupos etarios de pacientes hipertensos, fueran o no de alto riesgo, el autodenominado JNC8, al que el NIH le había retirado el patrocinio, coincidió en las cifras de <140/90 como valores deseables.

Curiosamente este panel no menciona a los hipertensos con EC como un grupo de alto riesgo, clasificando como tales solo a los diabéticos e insuficientes renales³¹. En este contexto de confusión por la multiplicidad de guías a seguir, la comunidad médica reclamaba insistentemente que se llevaran a cabo trabajos randomizados que tuvieran como punto final alcanzar diferentes niveles de PA con tratamientos de diferen-

te intensidad, y determinar cual de estos niveles tensionales era el mas efectivo para disminuir la morbimortalidad³². Este reclamo está, probablemente, siendo respondido por el NIH en EEUU y por el Instituto Auxológico Italiano en Europa.

En el primer caso, el Instituto Nacional de la Salud, Sangre y Pulmones (NHLBI) inició en el año 2007 el estudio **SPRINT** (*Systolic blood PResure Intervention Trial*) en el que los pacientes fueron randomizados a una rama con un objetivo de <120mmHg de PAS vs otra rama en la cual el objetivo fue <140mmHg.

La randomización comenzó en 2010 y los resultados originalmente previstos para ser publicados en el año 2017/18, se conocieron en forma adelantada en 2015, ya que el estudio fue suspendido prematuramente por el Comité de Monitoreo de Datos, debido al significativo beneficio que se observaba en la rama de <120mmHg. Este estudio incluyó 9300 individuos, de los cuales un porcentaje cercano al 30% tenía 75 o mas años. Excluyó a pacientes diabéticos y sin dudas sus resultados tendrán gran impacto en futuras guías³³.

Entre las evaluaciones del estudio SPRINT efectuadas por diferentes autores, la de G. Mancina (cons) en respuesta a los comentarios de A. Taylor (pros) en la webpage del ACC, impresiona por sus aportes y claridad de análisis por lo que, dadas las exigencias de extensión de esta revisión recomendamos su lectura³⁴.

En segundo término, el estudio europeo **SHOT** (*Stroke in Hypertension Optimal Treatment*), está siendo efectuado en conjunto por la ESH y la Liga China de Hipertensión. Es un estudio randomizado, factorial de 3x2 ramas diseñado para testear la hipótesis de que, en pacientes añosos con alto riesgo de recurrencia de ACV, el tratamiento dirigido a alcanzar valores de <145 a 135mmHg, a un siguiente nivel mas bajo de <135 a 125 y a un tercero aún mas bajo de <125mmHg, resultará en reducciones progresivas de la recurrencia de ACV, eventos vasculares y del deterioro cognitivo. El ensayo incluye también una rama de investigación del efecto preventivo de varias dosis de estatinas.

Está previsto reclutar alrededor de 7000 pacientes de 65 o mas años de edad y los resultados se esperan para el año 2018³⁵. Con el resultado de este estudio, sumado a la decantación de las conclusiones del SPRINT, es de esperar que se pueda avanzar en la determinación de las metas tensionales óptimas no solo en los hipertensos con enfermedad coronaria.

Mientras tanto, y asumiendo que no existe en este momento una absoluta certeza sobre los límites tensionales óptimos en la enfermedad coronaria, parece adecuado y prudente suscribirse a las recomendaciones emitidas por instituciones de reconocido prestigio. En ese sentido las más específicas y elaboradas son en mi modesta opinión, las de la AHA / ACC / ASH 2015.

BIBLIOGRAFÍA

1. Chobanian AV. Shattuck Lecture: the hypertension paradox — more uncontrolled disease despite improved therapy. *N Engl J Med* 2009; 361: 878-87.