

DISCURS INAUGURAL

TERAPÈUTICA EN EVOLUCIÓ. LA MEDICACIÓ ANTIHIPERTENSIVA

Josep A. Salvà i Miquel

Malgrat que ara els progressos terapèutics són més lents, lluny del "boom" dels anys cinquanta, el tractament de les malalties evoluciona de pressa, no sols en els mitjans emprats per tractar-les, sinó també en el concepte de com i en quins casos cal intervenir terapèuticament. La hipertensió i el seu tractament són un exemple típic d'aquest fet.

Fa una mica més de vint anys, en el meu discurs d'ingrés en aquesta honorable corporació vaig desenvolupar el tema del tractament antihipertensiu, ja aleshores força efectiu. Però l'atenció es dirigia sobretot a la reducció de les xifres tensionals, més que a lluitar contra les conseqüències de la hipertensió i no es tenien dades sobre la influència a la llarga del tractament sobre la mortalitat i les complicacions. Dos grans grups d'antihipertensius, els antagonistes dels canals de calci i els actius sobre el sistema renina angiotensina encara no s'utilitzaven. S'havia guanyat molt vista la indefensió terapèutica dels anys quaranta, però amb el criteri actual estàvem encara en el començament d'una nova era¹.

CRONOLOGIA DELS MEDICAMENTS ANTIHIPERTENSIVS

Fins ben entrats els anys quaranta, no hi ha tractament directe de la hipertensió. Mesures higiènic-dietètiques, reducció de la ingesta de sal, algun pseu-

do-diurètic com la teobromina, sedants com el luminal i poca cosa més. És a les darreries dels anys 40 que comencen a utilitzar-se nous fàrmacs, específicament antihipertensius. Dos són d'origen vegetal, els alcaloides del **Veratrum album L.** i els de la **Rauwolfia serpentina L.** Els alcaloides del Veratrum, eren hipotensors molt actius, però poc manejables i en aparèixer nous fàrmacs més adients, es deixaren de banda. Cercant antihistamínics es troba la **hidralacina** que és un vasodilatador actiu i encara troba utilitat. Però el verdader progrés es feu amb els alcaloides de la Rauwolfia i en especial un d'ells la **reserpina**. La Rauwolfia és un arbust que creix al sud d'Àsia i que té a l'arrel una colla d'alcaloides indòlics entre els que es compte també, un vell i ara rehabilitat afrodisiac la **yohimbina**.

Els progressos en la farmacologia vegetativa, portaren al final dels anys 40 a pensar que els **ganglioplèjics** podien ésser útils en la hipertensió, per la seva acció vasodilatadora. Però la curta durada de l'acció i la gran quantitat d'efectes secundaris varen fer aviat oblidar-los i solsament s'utilitzen avui per al tractament d'urgència de l'aneurisme disseccant agut de l'aorta i poc més.

Els **diurètics tiacídics** introduïts al final dels anys 50 milloraren l'eficàcia dels tractaments antihipertensius, especialment en combinació amb els alcaloides de **Rauwolfia**. Els diurètics enca-

ra avui tenen un bon lloc en el tractament de la hipertensió. El 1959 un nou agent, l'**alfa metildopa** actuà sobre l'activitat simpàtica per un mecanisme nou, crear un fals metabolit.

Els anys 60 seran els dels grans progressos encara que **antagonistes del calci** i **betabloquejants** s'introdueixen amb altres indicacions i es triga temps a veure que la seva utilitat principal és l'antihipertensiva. De mitjans dels 60 fou l'aparició de la **clonidina**. Fet curiós, es cercava un vasconstrictor, semblant a la **nafazolina**, vasconstrictor per als encostipats i es trobà un estimulants feble alfa 1 i fort alfa 2, doncs frenador simpàtic. La **clonidina** per a la hipertensió és de maneig difícil i ara sols s'utilitza per a combatre els fenòmens de carència d'opiàcis i en el diagnòstic del feocromocitoma. Al final dels 60 apareix la **prazosina**, un bloquejador alfa adrenèrgic, que és un antihipertensiu de complement. La mateixa prazosina o medicaments del mateix grup com l'**alfazosina** s'utilitzen també per millorar la micció en la hipertròfia benigna de la pròstata.

En els anys 70 comencen a utilitzar-se com a antihipertensius els **betabloquejants** que inicialment s'indicaren solsament com a medicaments coronaris. També es veu que els antagonistes de calci, del tipus dihidropiridines són efectius hipotensors, amb menys acció sobre el cor que el **verapamil**. Més endavant tots els grups d'**antagonistes de calci** entraren en la terapèutica de la hipertensió, com ja comentarem. Però segurament el progrés més important en el tractament de la hipertensió es el descobriment dels **antagonistes de l'enzim convertidor**. El seu descobriment és curiós. Ja es buscava un antagonista de l'**angiotensina II**, i la **saralasin**, un antagonista competitiu ho era, però sols serví per a diagnosticar les hipertensions renina-dependents. Millor camí fou tro-

bar un antagonista de l'**enzim convertidor**, amb el que es conseguia bloquejar la formació d'**angiotensina II**. Aixó es degué als treballs de **Ferreira**, un brasiler que estudiava el verí de la serp **Bothrops jaraca**, veient que inhibia la degradació de la **bradikinina**. El verí contenia un nonapèptid, que es denomina **tepròtid** que era l'inhibidor de l'enzim degradador de la **bradikinina**. Es sabia que el mateix enzim degradava la bradikinina i activava el pas d'angiotensina I a la II. Això dugué a assajar el **tepròtid** en hipertensos, amb bon resultat, però l'antagonista sols era actiu per via venosa. Es cercaren doncs pèptids senzills que fossin actius per via oral i en 1977 es donava a conèixer el primer inhibidor de l'enzim convertidor actiu per via oral, el **captopril**. Posteriorment n'han aparegut molts altres, alguns dels quals ofereixen avantatges farmacocinètiques o d'activitat.

A partir dels anys 80 la terapèutica antihipertensiva disposa ja d'agents molt eficaços. Els alcaloides de *Rauwolfia* deixen d'ésser els agents electius de primer graó i entre els betabloquejants s'obren camí els selectius beta 1, amb menys acció sobre els bronquis com l'**atenolol** i **bisoprolol**. Els inhibidors de l'enzim convertidor confirmen la seva utilitat i aviat ocupen un lloc en el primer graó del tractament antihipertensiu. Com que la inhibició simultània de la degradació de la bradikinina era causa d'efectes adversos, com la tos, es pensà que trobar antagonistes directes de la **renina** seria encertat. Però aquest camí no ha donat bons resultats.

Després d'un temps on la posició ortodoxa dels terapeutes era evitar les combinacions fixes, es veu que una combinació fixa d'un antagonista de l'enzim convertidor i un diurètic tiazídic era avantatjosa, ja que permetia dosis menors de cada un dels components

i es corregia la tendència a la hiperkalemia dels antagonistes de l'enzim convertidor. També veurem aparèixer associacions de betabloquejants amb diurètics tiacídics i amb aqueixos i diurètics estalviadors de potassi².

Els nous antagonistes de l'enzim convertidor permeten un millor compliment al ser actius amb una sola presa al dia. Quan la farmacocinètica d'alguns compostos exigiria dos o tres preses al dia, artificis galènics, les dites formes retard, permeten la comoditat d'una sola presa al dia.

Els anys 90 portaren encara nous agents terapèutics antihipertensius. El primer antagonista de l'angiotensina II, la **saralasin**a sols tingué utilitat diagnòstica. Cercant antagonistes de l'angiotensina II no peptídics i per tant utilitzables per via digestiva, els investigadors de la firma americana DuPont obtingueren un compost denominat **losartan**⁵. El losartan és un inhibidor del receptor AT₁ de l'angiotensina II sense afinitat manifesta per el receptor AT₂. L'efecte antihipertensiu depèn del bloqueig del receptor AT₁. Com que el losartan no impideix la degradació de la bradikina, ni d'altres quinines evita alguns dels inconvenients dels inhibidors de l'enzim convertidor com ara la tos. Els primers assajos clínics, demostraran una activitat semblant a les dels inhibidors de l'enzim convertidor o el bloquejant beta atenolol. Com es feu amb altres antihipertensius, el losartan ha sortit també al mercat farmacèutic en associació amb un diurètic tiacídric.

En arribar al moment present per a tractar la hipertensió disposem d'un ampli ventall de medicacions i sols ens cal escollir bé segons les circumstàncies del malalt i anar canviant o afegint segons la resposta. Circumstàncies fisiològiques com la gestació o patològiques, orientaran l'elecció del fàrmac o

la seva dosificació.

ELS MEDICAMENTS DE PRIMERA ELECCIÓ

Un dels temes que més ha preocupat als clínics ha estat com s'havia de començar el tractament de l'hipertens, ja que tothom estava d'acord en que si el primer fàrmac no era suficient calia afegir-n'hi un altre o altres. Això va crear la famosa regla dels "graons". El 1978 l'OMS proposava com a primer graó un beta-bloquejant o un diurètic. Si amb això no n'hi havia prou afegien un vasodilatador (hidralazina o prazosina) o bé reserpina. I així anaven fent, afegint el que no havien utilitzat. Durant els 70 i els 80 el tractament més utilitzat era l'associació betabloquejant-diurètic, encara que els diurètics reberen molts atacs pels seus possibles efectes secundaris com hipokalemia, intolerància a la glucosa i dislipèmies, a més d'impotència en el baró. Segurament això es devia a una dosi excessiva i ha millorat al reduir-la. Però ja des de començaments dels 80 els inhibidors de l'enzim convertidor s'obren pas i a poc a poc passaran a ésser fàrmacs de primer graó⁴.

Actualment hem de pensar que davant de l'ample ventall de medicacions antihipertensives disponibles, l'elecció s'ha de fer tenint en compte les circumstàncies del pacient. Per això ja no es parla massa de graons sinó solsament de medicaments idonis per començar el tractament antihipertensiu. Els factors més importants són l'edat i raça per una banda i les patologies concomitants per l'altra. En els vells i els negres sembla millor per començar el tractament els diurètics i els antagonistes del calci (en especial el diltiazem). En els joves sembla millor la resposta als betabloquejants i als inhibidors de l'enzim convertidor (IECA). Però nosaltres

afegiríem encare un altre factor, l'econòmic, per a països amb poques disponibilitats econòmiques, el vell recurs dels alcaloides de *Rauwolfia* amb diurètic són encara una bona opció per a la majoria d'hipertensos.

Les patologies concomitants, deuen influir en l'elecció de l'antihipertensiu. En hipertensos amb angina segons l'edat escollirem betabloquejants o antagonistes del calci. En hipertensos amb insuficiència cardíaca no hi ha dubte, IECA's amb diurètics. Ara n'hi han en combinació fixa. En diabètics i dislipèmics, el millor són els IECA's, ja que no produeixen modificacions metabòliques, els diurètics han d'utilitzar-se en tot cas a petites dosis i sota vigilància. En els asmàtics i malaltia pulmonar obstructiva crònica cal evitar els betabloquejants i segurament seran millors els antagonistes del calci doncs els IECA's poden donar tos. Potser els hi aniria millor el **losartan**, que ja comença a utilitzar-se als Estats Units, i que no inhibeix la degradació de la bradikinina⁵.

Un cop establert el tractament la resposta del pacient motivarà seguir amb la mateixa pauta o modificar-la. En general millor que augmentar la dosi del medicament emprat, és afegir-ne un altre. Si el medicament utilitzat com a primer graó ens resulta inconvenient pels seus efectes secundaris, podem canviar-lo. Hi han combinacions poc recomenables, com els betabloquejants amb antagonistes del calci de tipus cardiodepresor (verapamil), però poden associar-se amb dihidropiridines. Tots els antihipertensius són compatibles amb diurètics, quan aquests no estan contraindicats. Els vasodilatadors directes com la hidralacina, el minoxidil i els obridors de canals de potassi solen utilitzar-se com a darrer graó afegint-los als altres antihipertensius⁷.

Si deixant a part les recomenacions

dels experts, veiem el que es consumeix podem conèixer les preferències dels clínics. Aquestes poden estar influïdes per les informacions i el marketing de les firmes farmacèutiques, però sobretot pels resultats, ja que el metge el que vol són medicaments efectius i en el cas de la medicina social, que li donguin poca feina. Al cap d'amunt del consum d'antihipertensius hi van els IECA's, seguits dels antagonistes del calci. Després venen els diurètics, sols o associats. Els betabloquejants s'utilitzen menys i molt poc la resta d'antihipertensius^{6, 9, 11}.

ELS OBJECTIUS DE LA MEDICACIÓ ANTIHIPERTENSIVA

La majoria d'hipertensos, no experimenten molèstias derivades de la seva malaltia, fins que apareixen les complicacions o els accidents mortals. Per això és important detectar la hipertensió abans de que es manifestin les seves conseqüències, i cas necessari instituir el tractament oportú.

Dels estudis duts a terme per diverses organitzacions i comitès als E.U., Anglaterra, Nova Zelanda i per l'Associació Internacional d'Hipertensió, es dedueix que els antihipertensius amb els que s'ha demostrat una reducció de la incidència d'infarts i accidents cerebrals, són els betabloquejants i els diurètics. Els IECA's modifiquen l'evolució de la nefropatia diabètica en els hipertensos. La supervivència després d'un infart millora amb els betabloquejants i si hi ha hagut insuficiència cardíaca amb els IECA's. El major consum de diltiazem com antihipertensiu ha permès veure que també millora la supervivència post infart. En qualssevol cas, el tractament antihipertensiu compleix l'objectiu de reduir les complicacions de la hipertensió i reduir la mor-

bi-mortalitat del pacient^{10, 12}.

L'esforç a que sotmet la hipertensió al cor, provoca a la llarga una **hipertrofia del ventricle esquerra (HVE)**. Aquesta hipertrofia és molt perjudicial, ja que afavoreix la cardiopatia isquèmica, les arrítmies i la mortalitat cardíaca. A la llarga tots els antihipertensius de primera elecció, disminueixen l'HVE, però l'efecte antihipertrofiat més potent s'observa amb els IECA's i segurament es veurà el mateix amb els antagonistes de l'angiotensina II. També són efectius, però menys els calciantagonistes no dihidropiridínics (és a dir els de la família de la nifedipina), sobretot el diltiazem i els betabloquejants sense activitat simpaticomimètica intrínseca. Evitar l'HVE o reduir-la, ha d'ésser un objectiu important del tractament antihipertensiu.

Tots els antihipertensius actuen com a profilàctics de les lesions renals secundàries i evitar el dany renal ha d'ésser un dels objectius més importants de la medicació antihipertensiva. Però el dany renal pot ésser no conseqüència sinó causa de la hipertensió. És el cas per exemple de la nefropatia diabètica o d'altres causes. En aquests casos sembla que el millor tractament són els IECA's que estan contraindicats en el cas d'estenosi de l'arteria renal bilateral o unilateral amb ronyo únic.

Malgrat la diversitat d'opinions sobre quin tractament hipertensiu millora o empitjora la supervivència del malalt, el fet és que amb seguretat l'hipertens tractat amb prudència i seguiment, té una qualitat de vida millor i veu reduir els risc de les complicacions més greus de la hipertensió, en especial dels accidents cerebrals i la insuficiència cardíaca i coronària^{7, 8}.

PERVINDRE DE LA LLUITA CONTRA LA HIPERTENSIO

La hipertensió és un problema sanitari i econòmic greu. Es calcula que a Espanya, del 20 al 30% dels adults són hipertensos. Això significa una gran càrrega social deguda a la morbi-mortalitat que comporta. Com que la hipertensió, no produeix habitualment molèsties, fins que apareixen complicacions greus, la gent es descuida. Hi han doncs molts hipertensos desconeguts i molts etiquetats d'hipertensos que no ho són, ja que les revisions (permissos de conduir, assegurances, etc.) o els examens mèdics, exposen al que se'n diu "hipertensió de bata blanca" o emocional. Si tots els hipertensos es diagnosticuessin i tractessin, reduiríem molt les conseqüències de la hipertensió però també augmentariem molt el cost que suporta la sanitat pública. És cert que també hi hauria estalvi en inutilitats, hospitalitzacions i mortalitat.

Però és pràcticament impossible fer un examen de 24 hores a tots els suspects d'hipertensió (Holter), però per estar segur, convenen algunes determinacions, en bones condicions, amb el pacient tranquil i excepte en hipertensions ben definides (diastòliques per sobre de 95-100 mmHg) començar per mesures higiènico dietètiques.

Aquestes mesures són, combatre el sobrepès, reduir el consum de sal, moderació alcohòlica, assegurar un bon aport de potassi, calci i magnesi (consum de fruites, verdures i llet), utilització de greixos favorables (peix blau, oli d'oliva), exercici isotònic (passeig) i el que pot costar més deixar de fumar i cercar la tranquil·litat. Amb aquestes mesures que no costen diners al Estat, un bon nombre d'hipertensos no greus i sense alteracions visceral es normalitzen. Però això exigeix una bona educa-

ció sanitària i un cert nivell intel·lectual de l'hipertens. La lluita contra la hipertensió és una de les fites importants de la Sanitat als països desenvolupats. A Catalunya s'han fet estudis epidemiològics excel·lents i els metges estan en general concienciats de la importància de la lluita contra la hipertensió. Esperem que això anirà endavant i que el proper segle, la hipertensió ja no serà un problema sense resoldre. Però sempre hi hauran hipertensos, herència de la bipedestació i de milions d'anys d'humanització.

Encara que els progressos terapèutics són lents hem de pensar que apareixeran nous enfocaments farmacològics per al

tractament de la hipertensió i que una millor medicina preventiva evitarà moltes de les causes de la hipertensió secundària. Però no ens felicitem massa d'aquest pervindre sanitariament òptim. Cada dia la vida serà més llarga, hi hauran més vells i ja veurem com es soluciona el problema de mantenir-los⁹.

Si en alguns camps de la medicina encara hi ha molt per fer, hem de concloure que encara que no apareguessin nous fàrmacs, millors que els que tenim, la hipertensió és ja una malaltia controlable, i el que cal és identificar aviat els hipertensos i procurar, amb una bona educació sanitària, que es sotmetin al tractament i fugin dels factors de risc¹¹

REFERÈNCIES

1. Salvà i Miquel JA. Medicación antihipertensiva. Evolución farmacológica de una terapéutica eficaz. Discurs de recepció a la R.A. Med. de Barna. 27 octubre 1974
2. Ruilope LM i Suarez. Las asociaciones de fármacos: alternativas en el tratamiento de la hipertensión arterial. Med. Clin. (Barna.) 1995; 104: 620-621
3. Drug and Therapeutics Bulletin Losartan-A new antihipertensive. 1995; 33: 73-74
4. Pascual J, Orte L i Ortuño J. Tratamiento básico de la hipertensión arterial (II). Tratamiento farmacológico. Med. Clin. (Barna.) 1994; 103: 699-707
5. Medical Letter (Esp). Losartan para la hipertensión. 1995; 17: 71-72
6. Reverte D, García Viejo MA i Moreno J. Hipertensión arterial. Inf. Ter, Sist. Nac. Salud. 1994; 18: 57-70
7. Ostwald H i Mühlbauer B. The pharmacological basis for the combination of calcium channel antagonist and angiotensin converting enzyme inhibitors in the treatment of hypertension. Jour. of Hypertension. 1995; 13 (sup. 2): S21-S28
8. Hoes AW, Grobbee DE, Lubsen J i altres. Diurètics, beta-blockers, and the risk for sudden cardiac death in hypertensive patients. Ann. Int. Med. 1995; 123: 481-487
9. Israili ZH i Hall WD. ACE inhibitors. Differential use in elderly patients with hypertension. Drugs and Aging. 1995; 7: 355-371
10. Melander A. Antihypertensive drug treatment may increase the risk of myocardial infarction. Pharmacoepidemiology and Drug Safety. 1995; 4 (supl. 1): 11
11. Servei Català de la Salut. Individualització del tractament antihipertensiu. Butlletí d'Informació Terapèutica. 1995; 9: 30-34
12. Psaty BM, Heckbert SR, Koepsell Th i altres. The risk of myocardial infarction associated with antihipertensive Drug Therapies. JAMA; 274: 620-625