

Tratamiento de la hipertensión arterial: monoterapia o combinaciones

Treatment of Hypertension: Monotherapy or Combination Therapy

Monoterapia en hipertensión arterial

ALFONSO BRYCE¹

¿Hay lugar para la monoterapia?

Sí, hay lugar para la monoterapia.

De acuerdo con el algoritmo para el tratamiento de la hipertensión arterial del VII Informe del Comité Conjunto Americano de 2003, (1) así como por las guías europeas tanto de 2007 (2) como las actualizadas en 2009, (3) antes de empezar el tratamiento de la hipertensión arterial la primera indicación debe ser la modificación del estilo de vida.

En la elección entre monoterapia y tratamiento combinado se debe considerar el nivel de presión arterial a tratar, la ausencia o la presencia de daño de órgano blanco y los factores de riesgo comprometidos; de acuerdo con esta situación, se elegirá un agente único en dosis bajas o combinaciones en dosis bajas, teniendo en cuenta que si no se alcanza la meta de presión arterial se puede utilizar el agente previo en dosis completa o cambiar por un fármaco diferente en dosis bajas o dosis completa y de acuerdo con las circunstancias pueden emplearse combinaciones de drogas (Figura 1) cuando no se alcanza el objetivo de

la presión arterial para adultos, menos de 140 mm Hg de sistólica y menos de 90 mm Hg de diastólica, y para poblaciones especiales como pacientes con diabetes, enfermedades equivalentes o enfermedad renal crónica, para las que se consideran cifras no mayores de 130 mm Hg de sistólica y no mayores de 80 mm Hg de diastólica.

El inicio de la terapia antihipertensiva puede ser sin especificación de alguna droga, principalmente para el estadio I, llamado también estadio leve. Para el estadio II debe considerarse no sólo la monoterapia de inicio, sino también la utilización de dos drogas en asociación fija o combinadas como tratamiento inicial (Figura 2). Las guías americanas de 2003 indican tratamiento inicial con diuréticos tiazídicos para la mayoría, hoy en día cuestionado.

Antes de comenzar cualquier tratamiento antihipertensivo, es fundamental la estratificación del riesgo del paciente y para ello voy a basarme principalmente en la guías latinoamericanas, de acuerdo con el II Consenso Latinoamericano de Hipertensión Arterial de 2008 y publicadas en 2009, (4) guías basadas en las

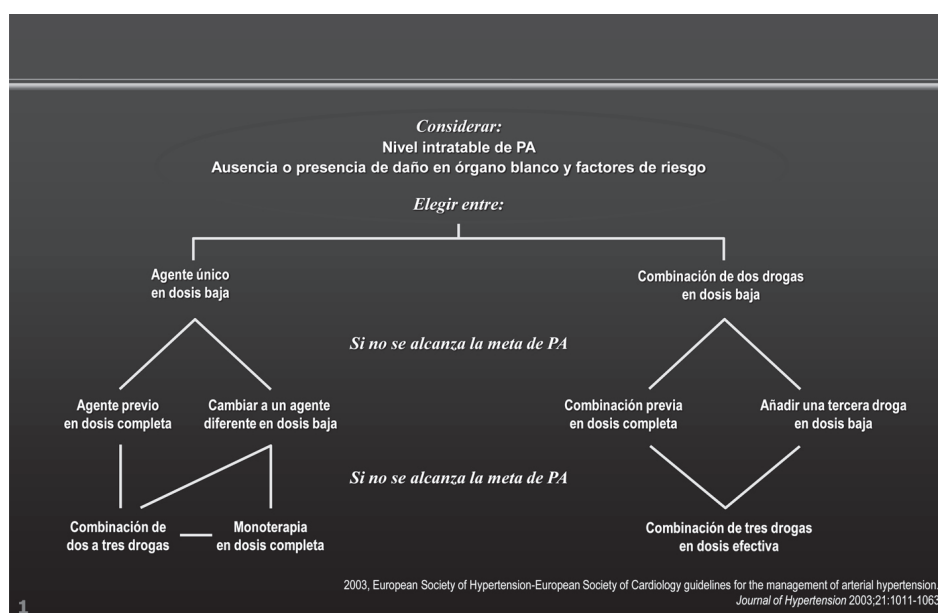


Figura 1. Elección entre monoterapia y tratamiento combinado.

¹ Cardiólogo Titular y Fundador de la Clínica El Golf

Director del Departamento de Cardiología e Investigación Clínica de Cardiogolf/Clínica El Golf

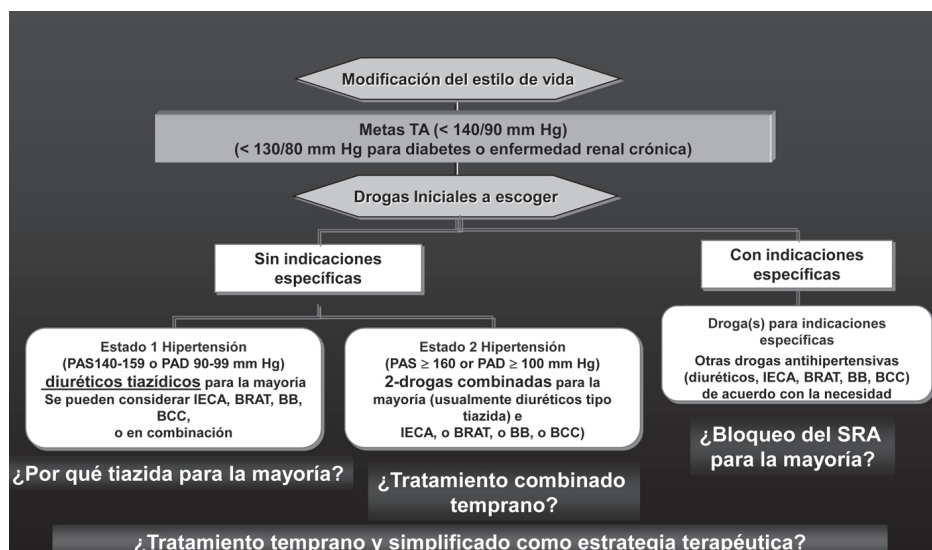


Figura 2. Algoritmo para el tratamiento de la hipertensión arterial (JNC 8; Williams B; 2009).

europas y muy parecidas a ellas, donde observamos que de acuerdo con los niveles de presión arterial, a veces sin llegar al estadio I, sino en el estadio considerado como prehipertensión o presión arterial normal alta, el riesgo aumenta según los factores de riesgo existentes, principalmente en pacientes con tres factores de riesgo, daño subclínico de órgano blanco o cuadro compatible con síndrome metabólico y, sin ninguna duda, en los diabéticos. Este grupo de personas demuestran ya cierto grado de deterioro cardiovascular, en quienes debería considerarse el tratamiento farmacológico de inicio; estas son una de las situaciones en donde la modificación del estilo de vida y la monoterapia tienen indicación e importancia como inicio de tratamiento. Un concepto interesante considerado en las guías latinoamericanas, como aporte principal, es el llamado “condiciones sociales en riesgo”, según el cual de acuerdo con el hábitat, las condiciones de cultura y la facilidad del servicio médico podrían variar el riesgo del paciente; por tal razón, estas guías mencionan que entre los factores de riesgos tradicionales, *las condiciones socioeconómicas en Latinoamérica deben tener una particular atención*.

El análisis del término de prehipertensión, creado por las guías americanas, podría ser cuestionado en la época actual y debería definirse mejor. Por esta razón, hubo una reunión importante de expertos, (5) en la que respecto de este tema se manifestaron ciertas inquietudes y preocupaciones, a saber:

1. Analizar el impacto de un diagnóstico tardío e inapropiado.
2. Reconocer la importancia de un diagnóstico temprano y un tratamiento agresivo.
3. Individualizar la opción terapéutica.
4. Efectividad del control para evitar comorbilidades y diabetes mellitus.
5. Evaluar el beneficio de un buen manejo (calidad de vida y productividad).

Podríamos preguntarnos: ¿La prehipertensión es relevante?

Consideremos algunos conceptos:

- La epidemiología de la prehipertensión nos ha mostrado que ésta progresa a hipertensión arterial establecida en un 19% cada 4 años. El riesgo de eventos cardiovasculares según los valores de presión arterial en adultos es progresiva.
 - El impacto de la presión arterial alta sobre el riesgo cardiovascular es mayor tanto en hombres como en mujeres.
 - El riesgo relativo de eventos cardíacos, si comparamos prehipertensión *versus* presión arterial normal óptima, es mayor en el grupo de prehipertensión. (6)
- Entonces, la pregunta podría plantearse nuevamente: ¿Realmente a quiénes, del grupo de prehipertensos, debemos tratar? (7) Actualmente se acepta que en pacientes con presión arterial normal alta, en estado prehipertensivo y con múltiples factores de riesgo, daño subclínico en órgano blanco o síndrome metabólico y sin ninguna duda en los pacientes diabéticos debe iniciarse el tratamiento farmacológico adecuado, aparte de la modificación del estilo de vida.

El continuo cardiovascular de la hipertensión, el efecto preventivo de disminuir la presión arterial y las acciones adicionales de los agentes antihipertensivos nos llevan a valorar estas acciones adicionales específicas, donde es muy importante el control de los factores de riesgo y la evaluación del daño del órgano blanco subclínico, antes de presentarse la enfermedad clínica establecida. Los marcadores precoces de la enfermedad están presentes mucho antes de la elevación sostenida de la presión; por lo tanto, la hipertensión no puede clasificarse por elevación en los umbrales normales de la presión arterial en forma aislada. (8)

Hay estados controversiales en el manejo y el tratamiento de la prehipertensión: está demostrado que el estado prehipertensivo es de mayor riesgo que el de normotenso, pero de menor riesgo que el de hipertenso, situación que llevó al grupo de Law en 2009 (9) a decir que... “*por lo tanto, la prehipertensión ‘debe de ser tratada’ con drogas...*”

Controversialmente, en el estudio de Arguedas y colaboradores (10) se mostró que... la disminución de la presión arterial no está asociada con una reducción significativa de puntos finales importantes, incluidos mortalidad total, infarto, accidente cerebrovascular, insuficiencia cardíaca y otros..., lo que los llevó a la conclusión de que... *“No hay evidencia de éxito en el logro metas por debajo de 140 mm Hg de sistólica y de 90 mm Hg de diastólica”*.

En los prehipertensos y en los hipertensos de “riesgo alto” es importante hacer algunas observaciones: el hecho de disminuir la presión arterial por debajo de 120 mm Hg la sistólica y por debajo de 70 mm Hg la diastólica, principalmente en el grupo de pacientes diabéticos con enfermedad coronaria, puede exacerbar la “curva J”. (11) La llamada curva J es la mala perfusión coronaria durante la diástole y es más evidente cuanto mayor es la presión del pulso, lo cual aumenta el riesgo coronario. Esta evidencia quedó demostrada con el estudio INVEST, (12) en el que se observa que podría ser peligroso el tratamiento agresivo a valores por debajo de 130 mm Hg de sistólica en pacientes diabéticos con enfermedad coronaria. Además, los datos basados en el estudio ACCORD mostraron que la presión arterial sistólica menor de 115 mm Hg se asociaba con mayor riesgo de mortalidad, (13) lo que llevó a plantear la pregunta: ¿Es el momento de reconsiderar las metas de disminución de la presión arterial en pacientes de riesgo alto “como diabéticos y enfermedad coronaria”?

Debería reevaluarse el concepto de que la disminución del riesgo cardiovascular no es sólo disminuir la presión arterial, sino que adicionalmente debería acompañarse de la reducción de otros factores de riesgo, así como de los problemas inflamatorios; por consiguiente..., *“el tratamiento es global porque el riesgo es global”*. (14)

Disminuir la presión arterial es la meta más importante; las metas deben estar de acuerdo con la medicina basada en evidencias. Más importante que si la curva J existe o no es identificar “al paciente frágil” y como pacientes frágiles deben considerarse los pacientes coronarios no revascularizados, los que tienen hipertensión sistólica aislada pronunciada, los que presentan hipotensión ortostática, los que tienen disfunción ventricular izquierda acentuada o aquellos con un tiempo mayor de evolución coronaria y diabetes.

El tratamiento del daño de órgano blanco es en extremo útil en la evaluación inicial y en el seguimiento y podríamos agregar otros aspectos, como considerar la prediabetes o la resistencia a la insulina como predictores importantes de eventos cardiovasculares.

Es importante mencionar que la evolución del estado de prehipertensión a hipertensión es una situación que se puede retrasar o cuya tendencia se puede revertir con medidas adecuadas de intervención farmacológica y sobre todo con cambios en el estilo de vida, que son claramente mencionados en todas las guías; se trata de medidas ampliamente reconocidas para disminuir la presión arterial y el riesgo cardiovascular,

a saber: dejar de fumar, ejercicio físico regular aeróbico; reducción de peso (y estabilización del peso); reducción de la ingesta de grasas saturadas y totales, de la ingesta de sal y de la ingesta excesiva de alcohol e incremento de la ingesta de frutas y vegetales. Han sido muchos los esfuerzos por demostrar que la dieta es muy importante en el manejo de la hipertensión arterial; a modo de ejemplo podemos mencionar la muy reconocida dieta DASH. (15)

Existen también factores de riesgo genéticos y ambientales para el problema cardiovascular y esto estará de acuerdo con el componente genético significativo (hereditario) y los factores de riesgo sociales, culturales, ambientales y económicos, que según la base genética y los cambios ambientales o del hábitat del paciente, los problemas de presión arterial podrían presentarse antes o después y podrían variar el riesgo de la morbimortalidad cardiovascular. (16)

Por consiguiente, la vida moderna, la “culturización”, tiene sus conveniencias, costos y consecuencias.

Uno de cada seis adolescentes en los Estados Unidos tiene sobrepeso, en el Perú el 35% mantienen sobrepeso según el Centro Nacional de Alimentación y Nutrición (CENAN 2009), la comida rápida se utiliza en la ciudad de Lima al 66% y a nivel nacional un 87% consume frituras al menos una vez por semana... ¿Cuál es la solución para este problema? ¿La solución es ignorar la modificación del estilo de vida? ¿Tratar de implementar la solución al abuso del exceso de comida o la comida grasa con una tableta o una pastilla?, como en la publicación reciente de Ferenczi (17) con la cita de “MacStatin”. ¿Esto quiere decir que el hombre está evolucionando nuevamente hacia un deterioro del estado metabólico?... El perfil actual en Latinoamérica es un aumento galopante de la obesidad, del tabaquismo, el sedentarismo, la diabetes y la dieta inadecuada, especialmente en niños, por lo cual este problema empieza muy temprano. Ya decía Hipócrates, “La obesidad no sólo es una enfermedad, sino también el preludio de otra”. Sir Thomas Pickering decía: “Convencer a los pacientes hipertensos de que tomen medicamentos es más fácil que convencer a los prehipertensos de que cambien sus hábitos de vida”.

La modificación del estilo de vida ha demostrado que disminuye las cifras de la presión arterial; (18) la gran mayoría de los pacientes de riesgo en hipertensión arterial se encuentran entre los individuos con presión arterial normal alta, con múltiples factores de riesgo, daño subclínico de órgano blanco o síndrome metabólico y los sujetos con hipertensión de grado 1 o leve (Figura 3).

Estos individuos constituyen el mayor grupo de pacientes hipertensos en los que la MONOTERAPIA tiene una indicación determinante y contundente.

El estudio ACCOMPLISH (19) y recientemente el estudio ACCELERATE (aliskiren/amlodipina), (20) en los que un tratamiento combinado logró las metas de presión arterial más rápido que la monoterapia inicial, no invalidan este tratamiento.

II Consenso Latinoamericano de Hipertensión Arterial
15-17 de mayo de 2008 – Asunción - Paraguay

TRATAMIENTO

Modificado por el II Consenso Latinoamericano de HTA - Paraguay

Otros FRC o enfermedades	PA normal óptima (<120/80)	PA normal con riesgo bajo (<130/85)	PA normal con riesgo aumentado (130-139/85-89)	HTA grado 1 (140-149/90-99)	HTA grado 2 (160-179/100-109)	HTA grado 3 (≥180/≥110)
No otros FR	Sin Interven.	Sin Interven.	Cambios de estilo de vida	Cambios de estilo de vida. Considerar trat Farm	Trat. Farmac	Inicio inmed. Trat. Farmac
1-2 FR, Condiciones Sociales en Riesgo	Cambios de estilo de vida	Cambios de estilo de vida	Cambios de estilo de vida. Considerar trat.Farmac	Cambios de estilo de vida. Trat Farmac	Trat. Farmac.	Inicio inmed. Trat. Farmac.
≥3 FR, Condiciones Sociales en Riesgo o S Metab o DBT DOB	Cambios de estilo de vida.	Cambios de estilo de vida.	Trat. Farmac.	Trat. Farmac.	Trat. Farmac.	Inic inmed. Tr. ac.
Condición clínica asociada	Cambios de estilo de vida.Trat Farmac.	Cambios de estilo de vida.Trat. Farmac.	Cambios de estilo de vida.Trat. Farmac.	Inicio inmed. Trat. Farmac	Inicio inmed. Trat. Farmac	Inicio inmed. Trat. Farmac

LA MAYORÍA DE HIPERTENSOS ! !

Adap. J Hypertens 2009;27:905-922

Figura 3. Tratamiento de la hipertensión arterial según las guías latinoamericanas (II Consenso Latinoamericano de Hipertensión Arterial).

Lo más importante es la prevención... ¿El mundo realmente necesita la *polypill*? ¿Cuál es el error en un estilo de vida saludable? ¿Cuán grande sería el problema si evitamos el tabaco, nos alimentamos de manera saludable, reducimos peso y cintura, incrementamos la actividad física diaria, detectamos y tratamos la hipertensión, aprendemos a conocer nuestro riesgo (glucemia, perfil de lípidos, etc.)?

Egan y colaboradores, (21) en referencia al NHA-NES de 2007-2008 demuestran que el control de la presión arterial ha mejorado llegando a un 50%; el control de la presión arterial fue significativamente menor en jóvenes que en adultos de edad mediana y mayores, así como en hispanos frente a blancos.

BIBLIOGRAFÍA

- Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, et al; Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. National Heart, Lung, and Blood Institute; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. Hypertension 2003;42:1206-52.
- Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, et al; Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension; European Society of Cardiology. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). J Hypertens 2007;25:1105-87.
- Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E, Ambrosioni E, Burnier M, Caulfield MJ, et al; European Society of Hypertension. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. J Hypertens 2009;27:2121-58.
- Sanchez RA, Ayala M, Baglivo H, Velazquez C, Burlando G, Kohlmann O, et al; Latin America Expert Group. Latin American guide-

lines on hypertension. Latin American Expert Group. J Hypertens 2009;27:905-22.

- Roberts WC, Bakris GL, Black HR, Sica DA, Sulkes DJ. The editor's roundtable: prehypertension. Am J Cardiol 2009;104:1105-15.
- Qureshi AI, Suri MF, Kirmani JF, Divani AA, Mohammad Y. Is prehypertension a risk factor for cardiovascular diseases? Stroke 2005;36:1859-63.
- Julius S, Nesbitt SD, Egan BM, Weber MA, Michelson EL, Kaciroti N, et al; Trial of Preventing Hypertension (TROPHY) Study Investigators. Feasibility of treating prehypertension with an angiotensin-receptor blocker. N Engl J Med 2006;354:1685-97.
- Gradman AH, Basile JN, Carter BL, Bakris GL; American Society of Hypertension Writing Group. Combination therapy in hypertension. J Am Soc Hypertens 2010;4:42-50.
- Law MR, Morris JK, Wald NJ. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. BMJ 2009;338:b1665.
- Arguedas JA, Perez MI, Wright JM. Treatment blood pressure targets for hypertension. Cochrane Database Syst Rev 2009;3:CD004349.
- Bangalore S, Messerli FH, Wun CC, Zuckerman AL, DeMicco D, Kostis JB, et al; Treating to New Targets Steering Committee and Investigators. J-curve revisited: An analysis of blood pressure and cardiovascular events in the Treating to New Targets (TNT) Trial. Eur Heart J 2010;31:2897-908.
- Cooper-DeHoff RM, Gong Y, Handberg EM, Bavry AA, Denardo SJ, Bakris GL, et al. Tight blood pressure control and cardiovascular outcomes among hypertensive patients with diabetes and coronary artery disease. JAMA 2010;304:61-8.
- Brookes L. Hypertension highlights: update for European Guidelines, plus new evidence for blood pressure targets and strategies. Medscape Cardiology. Disponible en: <http://www.medscape.com/viewarticle/710127>. Obtenido el 29 de septiembre de 2010.
- Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, et al; Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension; European Society of Cardiology. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). J Hypertens 2007;25:1105-87.
- Sacks FM, Campos H. Dietary therapy in hypertension. N Engl J Med 2010;362:2102-12.

16. Lusis AJ, Fogelman AM, Fonarow GC. Genetic basis of atherosclerosis: part I: new genes and pathways. *Circulation* 2004;110:1868-73.
17. Ferenczi EA, Asaria P, Hughes AD, Chaturvedi N, Francis DP. Can a statin neutralize the cardiovascular risk of unhealthy dietary choices? *Am J Cardiol* 2010;106:587-92.
18. Williams B. The year in hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:65-73.
19. Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, Dahlöf B, Pitt B, Shi V, et al; ACCOMPLISH Trial Investigators. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N Engl J Med* 2008;359:2417-28.
20. Aliskiren and the calcium channel blocker amlodipine combination as an initial treatment strategy for hypertension control (ACCELERATE): a randomized, parallel-group trial. www.thelancet.com Published online January 13, 2011 DOI:10.1016/S0140-6736(10)62003-X.
21. Egan BM, Zhao Y, Axon RN. US trends in prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension, 1988-2008. *JAMA* 2010;303:2043-50.

Combinaciones Fijas

ANTONIO COCA

La hipertensión arterial (HTA) sigue siendo una de las causas más importantes de muerte cardiovascular en el mundo (1) y tiene un papel preponderante en el desarrollo de la enfermedad cardiovascular (ECV) y cerebrovascular y en el deterioro de la función renal. (2) La relación entre las cifras de presión arterial (PA) y la morbimortalidad cardiovascular es lineal, (3) por lo que reducir las cifras de PA es fundamental para que se pueda mejorar el pronóstico de los pacientes hipertensos de tal forma que, en líneas generales, un descenso mayor de la cifras de PA conduzca a una reducción mayor del riesgo cardiovascular. (4)

Sin embargo, a pesar del demostrado beneficio del tratamiento antihipertensivo y la disponibilidad de múltiples fármacos para alcanzar un buen control de la PA, éste sigue siendo insuficiente. (5, 6) Las causas del control inadecuado son múltiples, desde la falta de “concienciación” por parte de los pacientes del elevado riesgo cardiovascular asociado con el control insuficiente de sus cifras de PA, hasta el manejo terapéutico subóptimo por parte de los profesionales. Un gran número de médicos suelen iniciar el tratamiento farmacológico con monoterapia y aumentan la dosis o cambian los fármacos en forma escalonada en la mayoría de los pacientes hipertensos, con independencia del riesgo global del paciente y del objetivo de PA. Ello comporta no sólo un incremento en el número de visitas, sino también una probabilidad mayor de “inercia terapéutica”. (7)

Una revisión de Backris y colaboradores (8) puso de manifiesto hace ya algunos años que en la gran mayoría de los pacientes de riesgo alto, en particular los afectados de diabetes tipo 2, la media de medicamentos antihipertensivos necesarios para alcanzar el control de las cifras de PA era prácticamente de tres fármacos.

Es por ello que tanto el Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (JNC VII) (9) como las directrices de la European Society of Hypertension-European Society of Cardiology (ESH-ESC) (10) de 2007 y su revisión crítica de 2009 (11) promueven la combinación de diferentes clases farmacológicas como la estrategia más efectiva para alcanzar el control en la mayoría de los pacientes hipertensos.

Esta combinación se ha de basar en la adición de una nueva clase farmacológica a la prescrita inicialmente, siempre y cuando ésta no deba ser retirada por la aparición de efectos adversos o por un efecto nulo sobre las cifras de PA.

De acuerdo con la guías de la ESH/ESC, las combinaciones para iniciar el tratamiento deberían considerarse en los siguientes casos: 1) cuando las cifras iniciales de PA son muy elevadas (≥ 160 y/o 100 mm Hg), 2) cuando las cifras de PAS/PAD están $20/10$ mm Hg por encima del objetivo de PA a alcanzar y 3) cuando existe la necesidad de un control de PA en un período breve [pacientes con riesgo cardiovascular (RCV) alto o muy alto]. (10) La ESH/ESC ha desarrollado un algoritmo (Figura 1) para ordenar el manejo terapéutico del paciente hipertenso. (10) A diferencia de otras guías clínicas como el JNC VII o las guías NICE, las guías europeas no especifican ningún tipo de fármaco antihipertensivo para iniciar el tratamiento y recomiendan que sea el médico el que individualice la elección de los fármacos según las necesidades de cada paciente.

La evidencia sobre el beneficio que aportan las combinaciones farmacológicas para alcanzar el control de la PA se ha ido reforzando en los últimos años, como queda reflejado en el reciente metaanálisis de Wald y colaboradores, (12) el cual incluyó 10.968 pacientes procedentes de 42 estudios y demostró que la combinación de dos clases de antihipertensivos comportaba una reducción de las cifras de PA cinco veces superior que la de duplicar la dosis de cualquiera de los fármacos antihipertensivos en monoterapia. Es por ello que la revisión crítica de 2009, Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document, (11) confirma que el control de la PA en monoterapia es eficaz en un escaso número de pacientes hipertensos y enfatiza la necesidad de utilizar combinaciones de fármacos antihipertensivos con mecanismos de acción sinérgicos para incrementar el grado de control de la PA en el mundo. Aunque no existe una recomendación específica sobre clases farmacológicas, por su potente efecto antihipertensivo, buena tolerancia y gran eficacia en reducción de la morbimortalidad en pacientes hipertensos, la combinación de IECA o ARA II con un

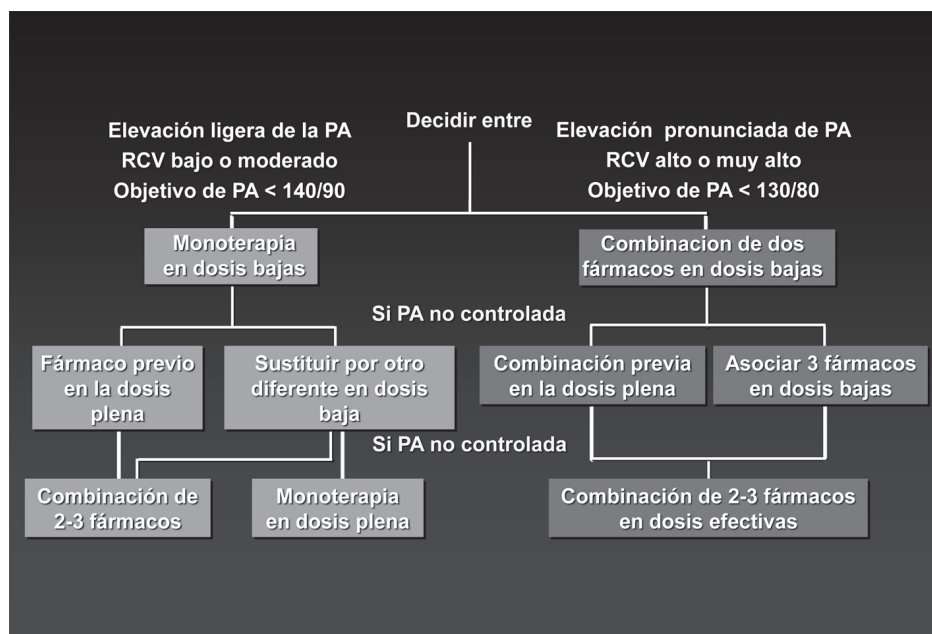


Figura 1. Algoritmo de manejo terapéutico del paciente hipertenso.

calcioantagonista o un diurético es la recomendada como prioritaria por la European Society of Hypertension. (11) Si son necesarios tres fármacos, se sugiere la triple asociación de un IECA o un ARA II con un calcioantagonista y un diurético. (11)

Por otra parte, estudios recientes como el ensayo VALUE (13) han demostrado que el control temprano de las cifras de PA se asocia con mayor protección cardiovascular y mayor reducción de eventos cardiovasculares y cerebrovasculares, por lo que es recomendable alcanzar el control de la PA dentro de los primeros 3 meses de iniciado el tratamiento antihipertensivo. (14) En consecuencia, el antiguo paradigma “*The lower the better...*” ha sido sustituido por “*The earlier the better...*” en la revisión crítica de las guías europeas de 2009. (11)

Una vez bien establecido que la terapia de combinación de antihipertensivos en dosis bajas aporta más eficacia, mejor tolerabilidad y mayor efectividad en la consecución de las metas de PA, tanto en magnitud como en tiempo necesario para el control, respecto de la monoterapia en dosis elevadas, (12) cabe preguntarse si es mejor el uso de combinaciones libres (en dos comprimidos) o fijas en un solo comprimido. Las guías de la ESH/ESC de 2007 recomiendan el uso de las combinaciones fijas siempre que sea posible, porque aporta ventajas adicionales en términos cumplimiento y adherencia al tratamiento. (10) En esta misma línea, las guías de la World Health Organization (WHO)-International Society of Hypertension (ISH) ya sugirieron hace más de diez años: “...es preferible añadir un segundo fármaco en dosis bajas que incrementar la dosis del primero. Ello permite utilizar dos fármacos antihipertensivos en dosis bajas, lo cual minimiza el riesgo de aparición de efectos secundarios. Es por ello que la utilización de combinaciones fijas en dosis bajas

deben ser potenciadas tanto en los Estados Unidos como en Europa...”. (15)

Cuando analizamos las causas que contribuyen a las escasas tasas de control de PA en la actualidad, no podemos obviar que la tolerancia de los fármacos antihipertensivos, la dificultad en la adherencia al tratamiento y su costo tienen un papel determinante en el mal control actual de la PA. (16) Encuestas sobre adherencia al tratamiento estiman que en las enfermedades crónicas la adherencia oscila en alrededor del 30%, lo cual tiene implicaciones importantes en términos de morbilidad y mortalidad cardiovascular. (17) En este sentido, no hay que olvidar que el objetivo de las combinaciones en dosis fijas es mejorar el control de la PA de manera satisfactoria desde un punto de vista costo-efectividad a la par de que minimiza la aparición de efectos adversos y por lo tanto mejora la tolerancia y el cumplimiento terapéutico.

El hecho de que las combinaciones en dosis fijas se vayan posicionando como los fármacos de elección para el manejo de los pacientes hipertensos obedece sin duda a una serie de ventajas que merece la pena resaltar. La primera es que los mecanismos fisiopatológicos implicados en el desarrollo de la HTA son diferentes y particulares en cada paciente, al tiempo que difíciles de detectar, de manera que la respuesta a una terapia combinada que actúa sobre más de un mecanismo mayor de enfermar frente a una monoterapia que actúa sobre un único mecanismo puede, *a priori*, garantizar con mayor probabilidad el éxito del tratamiento antihipertensivo. (16) La segunda, inherente a la combinación en dosis fija, es su capacidad para incrementar el cumplimiento al disminuir el número de comprimidos. (17, 18) Tal y como se demostró en el metaanálisis de Gupta y colaboradores, (19) el tratamiento combinado aumentó el 21% ($p < 0,0001$) el cumplimiento farmacológico

(Figura 2), lo cual supone una mejoría significativa del control de la PA, así como una reducción notoria de la tasa de hospitalización, de la mortalidad y del gasto sanitario. La tercera es que los efectos adversos dependientes de la dosis tienden a minimizarse con las combinaciones en dosis fijas. No hay que olvidar que cuando se administran dos fármacos antihipertensivos en forma simultánea el efecto puede ser no sólo aditivo, sino también en muchas ocasiones sinérgico, por lo que dosis más bajas de cada fármaco son suficientes para conseguir reducciones más efectivas de la PA. (16)

Es indudable que si bien las ventajas de las combinaciones fijas superan los inconvenientes, no hay que olvidar que el uso de las combinaciones fijas también comporta algunas limitaciones (Figura 3). Por un

lado, la falta de flexibilidad a la hora de administrar diferentes dosis de cada uno de los componentes de la combinación, o bien la necesidad en algunos casos de asociar dosis mayores de uno de los componentes en otro comprimido separado para poder alcanzar las cifras objetivo de PA, lo cual incrementa la complejidad del tratamiento y disminuye el cumplimiento farmacológico. No obstante, es más un problema teórico que real por cuanto en el mercado existe toda la gama posible de combinaciones en distintas dosis para la mayoría de los medicamentos. Por otro lado, la mayor parte de las combinaciones en dosis fijas disponibles para tratar la HTA no aportan las dosis necesarias para su administración en pacientes con angina de pecho o insuficiencia cardíaca, comorbilidades frecuentes del

Figura 2. Resultados del tratamiento farmacológico combinado.

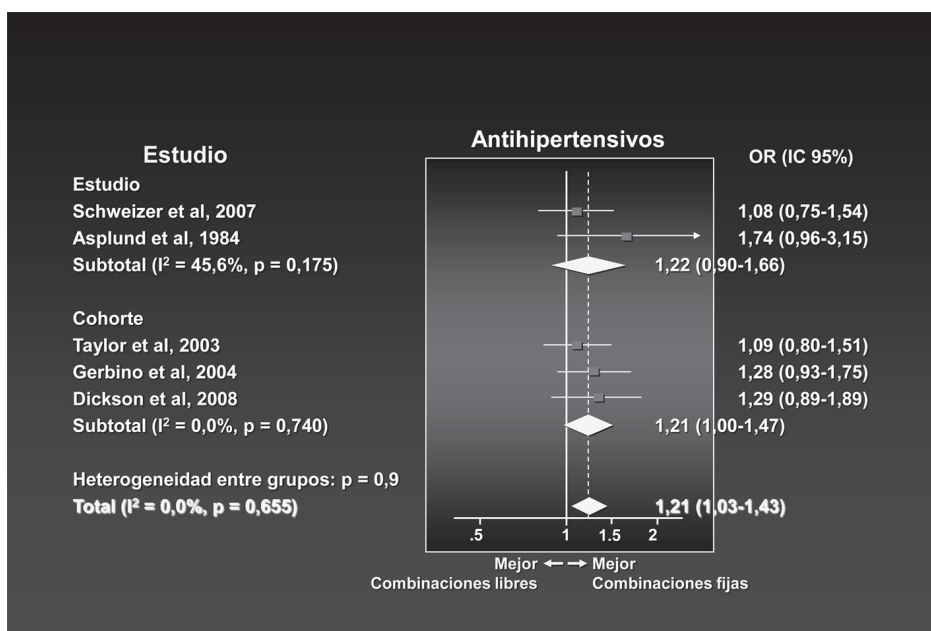
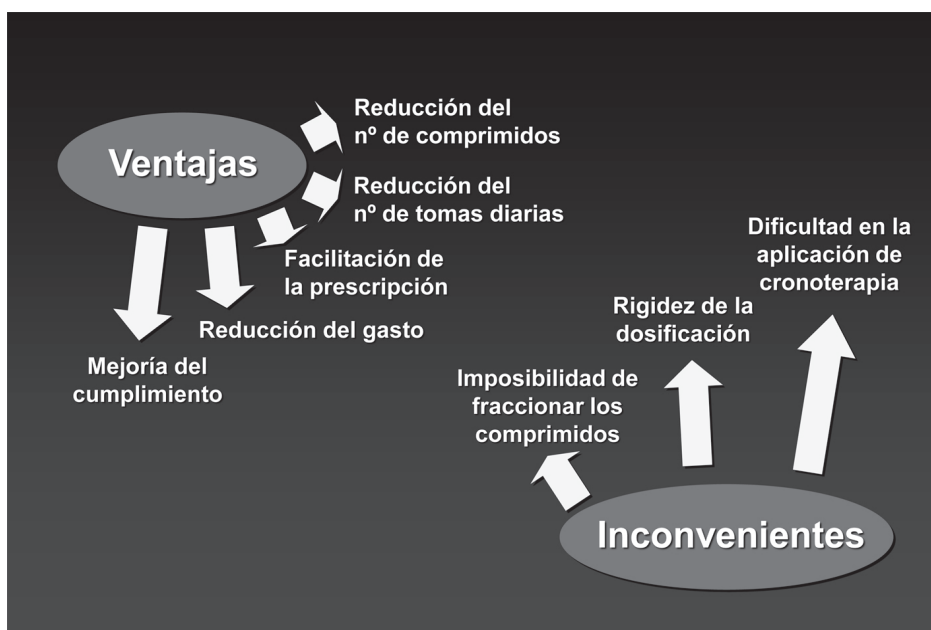


Figura 3. Ventajas e inconvenientes de las combinaciones fijas.



paciente hipertenso, (16) o que al administrarse en un único comprimido en muchas ocasiones no permiten ajustarse al perfil circadiano concreto de cada paciente.

A pesar de ello, las combinaciones fijas en dosis bajas son la base de la mayor parte de los tratamientos antihipertensivos que actualmente reciben la mayoría de los pacientes hipertensos, por su evidenciada eficacia, tolerabilidad, adherencia, cumplimiento y persistencia terapéutica.

En suma, reducir las cifras de PA de una manera rápida y eficaz comporta una reducción del riesgo vascular y mejora el pronóstico de los pacientes hipertensos. La incorporación de terapias combinadas y en especial las combinaciones en dosis fijas se han mostrado particularmente eficaces en la reducción de las cifras de la PA de una manera rápida, segura y bien tolerada, fundamentalmente enfocada en los pacientes con riesgo cardiovascular alto o muy alto. El uso de combinaciones en dosis fijas se ha asociado también con un aumento en el cumplimiento terapéutico y en la adherencia al tratamiento antihipertensivo, contribuyendo de forma clara a un incremento en la tasa de control de la PA y por tanto a la reducción de la morbimortalidad asociada.

BIBLIOGRAFÍA

1. Lawes CM, Vander Hoorn S, Rodgers A; International Society of Hypertension. Global burden of blood-pressure-related disease, 2001. *Lancet* 2008;371:1513-8.
2. Whitworth JA; World Health Organization, International Society of Hypertension Writing Group. 2003 World Health Organization (WHO)/International Society of Hypertension (ISH) statement on management of hypertension. *J Hypertens* 2003;21:1983-92.
3. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, et al; National Heart, Lung, and Blood Institute Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 2003;289:2560-72.
4. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlöf B, Elmfeldt D, Julius S, et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. HOT Study Group. *Lancet* 1998;351:1755-62.
5. Ong KL, Cheung BM, Man YB, Lau CP, Lam KS. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension among United States adults 1999-2004. *Hypertension* 2007;49:69-75.
6. Chobanian AV. Shattuck Lecture. The hypertension paradox—more uncontrolled disease despite improved therapy. *N Engl J Med* 2009;361:878-87.
7. Okonofua EC, Simpson KN, Jesri A, Rehman SU, Durkalski VL, Egan BM. Therapeutic inertia is an impediment to achieving the Healthy People 2010 blood pressure control goals. *Hypertension* 2006;47:345-51.
8. Bakris GL. The importance of blood pressure control in the patient with diabetes. *Am J Med* 2004;116(Suppl 5A):30S-38S.
9. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, et al; National Heart, Lung, and Blood Institute Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 2003;289(19):2560-72.
10. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, et al; Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension; European Society of Cardiology. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2007;25:1105-87.
11. Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E, Ambrosioni E, Burnier M, Caulfield MJ, et al; European Society of Hypertension. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. *J Hypertens* 2009;27:2121-58.
12. Wald DS, Law M, Morris JK, Bestwick JP, Wald NJ. Combination therapy versus monotherapy in reducing blood pressure: Meta-analysis on 11,000 participants from 42 trials. *Am J Med* 2009;122:290-300.
13. Weber MA, Julius S, Kjeldsen SE, Brunner HR, Ekman S, Hansson L, et al. Blood pressure dependent and independent effects of antihypertensive treatment on clinical events in the VALUE Trial. *Lancet* 2004;363:2049-51.
14. Mugo MN, Sowers JR. Early and aggressive treatment of complex hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2005;7:8-10.
15. 1999 World Health Organization-International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension. Guidelines Subcommittee. *J Hypertens* 1999;17:151-83.
16. Sica DA. Rationale for fixed-dose combinations in the treatment of hypertension: the cycle repeats. *Drugs* 2002;62:443-62.
17. Eisen SA, Miller DK, Woodward RS, Spitznagel E, Przybeck TR. The effect of prescribed daily dose frequency on patient medication compliance. *Arch Intern Med* 1990;150:1881-4.
18. Bangalore S, Kamalakkannan G, Parkar S, Messerli FH. Fixed-dose combinations improve medication compliance: a meta-analysis. *Am J Med* 2007;120:713-9.
19. Gupta AK, Arshad S, Poulter NR. Compliance, safety, and effectiveness of fixed-dose combinations of antihypertensive agents: a meta-analysis. *Hypertension* 2010;55:399-407.

RÉPLICA A FAVOR DE MONOTERAPIA

La modificación en el estilo de vida es fundamental en el tratamiento de la presión arterial.

El paciente en estado prehipertensivo, de riesgo alto, con más de tres factores de riesgo, con daño subclínico de órgano blanco o cuadro de síndrome metabólico y sin ninguna duda los diabéticos deben recibir, a pesar de modificación del estilo de vida, tratamiento farmacológico.

La gran mayoría de los pacientes hipertensos en el estado prehipertensivo de riesgo sumados a los hipertensos de grado 1 o leve constituyen la mayoría de los hipertensos en el mundo. **En todos estos pacientes, la monoterapia tiene un lugar como tratamiento inicial.**

Si comparamos entre monoterapia y tratamiento combinado (Tabla 1), debemos considerar que:

- Es fundamental la modificación del estilo de vida.
- Cuando existe síndrome metabólico, daño subclínico de órgano blanco, tratar tempranamente con monoterapia, pero...
- Cuando hay diabetes, probablemente el tratamiento combinado a iniciar debe ser temprano *versus* la monoterapia.

Tabla 1. Monoterapia versus tratamiento combinado.

Mono vs Combo		
Modificación del Estilo de Vida		
	Normal Alta(Pre-HTA)	HTA 1
2 FxRx	MEV	Mono/Combo
3 FxRx	Mono	Mono/Combo
SM	Mono/Combo	Mono/Combo
DOB(subclínico)	Mono/Combo	Mono/Combo
DOB	Mono/Combo	Mono/ Combo
DM	Mono/ Combo	Mono/ Combo

Bryce A., Monoterapia vs Tx Combinado

Recientemente, el Dr. Alberto Zanchetti (J Hypertens 2011;20:1-3) expresó diversos comentarios e interrogantes para el futuro del manejo de la presión arterial que deberíamos considerar, a saber:

- ¿A quién debemos tratar?
- ¿Deberíamos tratar también a los pacientes con hipertensión no complicada y a individuos con presión normal alta, con complicaciones metabólicas, diabetes o enfermedad cardiovascular conocida?
- ¿Cuánto debemos reducir la presión arterial?
- ¿La presión arterial es una meta (objetivo) diferente en pacientes con complicaciones que en aquellos sin complicaciones?
- ¿En jóvenes o en pacientes de edad avanzada?

Entre estas complejidades, probablemente lo más importante para considerar es *el valor óptimo de la presión arterial* para el tratamiento antihipertensivo, en particular en pacientes de “riesgo alto”, en quienes un pequeño descenso de la presión arterial puede incrementar significativamente el beneficio o el riesgo.

Alfonso Bryce

RÉPLICA A FAVOR DE COMBINACIONES FIJAS

En mi defensa de las combinaciones ya he mencionado que alrededor del 30% de los hipertensos pueden ser tratados con monoterapia con garantías de normalizar su PA; son los hipertensos de grado 1 (< 160/100) sin lesión silente de órgano blanco y menos de 3 factores de riesgo cardiovascular (FRC). Este grupo representa menos de un tercio de los hipertensos vistos por atención primaria en España, frente al 70% con criterios de tratamiento combinado según las guías europeas. Incluso en pacientes de riesgo bajo con HTA de grado 1 la combinación de antihipertensivos en dosis bajas alcanza antes el control, ahorra visitas médicas y mejora el cumplimiento ante un tratamiento que se percibe como muy efectivo.

El Dr. Bryce aboga por el uso de monoterapia en la prehipertensión. Como muy bien describe, se trata de un término que define mal la situación clínica. Un individuo con PA “normal alta” en la terminología europea puede tener un RCV distinto con dependencia de las comorbilidades y de los FRC asociados, que son determinantes de la indicación o no de antihipertensivos y de las estrategias monoterapia o combinación. Si el riesgo del paciente es alto, incluso con PA “normal alta” puede estar indicada la combinación en aras de alcanzar un control precoz de la PA. No debemos olvidar que por la evidencia científica actual el paradigma “*The lower the better...*” ha sido sustituido por “*The earlier the better...*” en la revisión crítica de las guías europeas de 2009. En los pacientes con PA “normal alta” y riesgo bajo se debe insistir en la importancia de reforzar los cambios de estilo de vida, pero no medicalizarlos ni siquiera con dosis bajas de un antihipertensivo, cuando la única evidencia existente es que tratar al prehipertenso de riesgo bajo reduce la incidencia de HTA establecida, pero no reduce su morbilidad o su esperanza de vida.

Antonio Coca