

La terapia combinada en el tratamiento de la hipertensión. Aspectos generales

Antoni Dalfó Baqué

Médico de familia. Centro de Atención Primaria Gòtic. Tutor de la Unidad Docente de Medicina Familiar y Comunitaria de Barcelona

INTRODUCCIÓN

La hipertensión arterial (HTA) representa un reconocido factor de riesgo cardiovascular (FRCV) de especial trascendencia, debido a su alta prevalencia, que aumenta con la edad y con la coexistencia de otros FRCV independientes, como es el caso de la diabetes mellitus (DM)¹. Cuando ambos coinciden, aumenta el riesgo del paciente.

Un estilo de vida adecuado (alimentación, ejercicio y evitación de hábitos tóxicos) está en la base de la prevención primaria de las enfermedades cardiovasculares. Cuando la HTA aparece, será imprescindible insistir en las pertinentes modificaciones del estilo de vida si no existen contraindicaciones; fundamentalmente, se recomendará la realización de ejercicio físico aeróbico, una restricción sódica y una dieta hipocalórica en caso de sobrepeso u obesidad.

Dependiendo de las cifras tensionales, de la existencia de otros FRCV, de la presencia o no de afectación orgánica o de enfermedad clínica asociada, será preciso proceder de forma mediata o inmediata al tratamiento farmacológico² (tabla 1).

La finalidad del tratamiento será disminuir en última instancia la morbimortalidad cardiovascular, a nivel intermedio prevenir o revertir en la medida de lo posible la afectación orgánica y, en primera instancia, lo que es más medible para el profesional sanitario, conseguir una adecuada reducción de las cifras de presión arterial (PA), por debajo de 140/90 mmHg³ (135/85 mmHg si es por automedicación o por valores del período de vigilia si es por monitorización ambulatoria de la PA).

Se había postulado que en caso de presencia de DM, basándose en los estudios HOT⁴ y UKPDS⁵, los valores habrían de ser inferiores. No obstante, el no haber obtenido estos valores en ninguno de los ensayos clínicos realizados ha hecho

replantearse la diana terapéutica: por debajo de 140/90, aunque se postula preferiblemente entre 130-139 mmHg y 80-85 mmHg, pero no valores más bajos⁶, al no disponer aún de evidencia suficiente⁷.

Así, sólo el estudio ABCD, con importantes limitaciones (la normotensión se definía como PA < 160 mmHg, el tamaño de la población estaba reducido a 480 personas y el resultado primario era el cambio del aclaramiento de creatinina y no se observaron diferencias significativas entre tratamientos), consiguió bajar la PA más allá de los 130/80 mmHg en DM. No se consiguió con los demás: los mencionados UKPDS y HOT, SHEP, Micro-HOPE, Syst-Eur, IDNT en los dos tratamientos, RENAAL, PROGRESS y ADVANCE.

NECESIDAD DE TRATAMIENTO CON DOS O MÁS FÁRMACOS

Un porcentaje importante de pacientes precisará la utilización de dos o más antihipertensivos para una adecuada reducción de las cifras de PA^{2,5,6}. Fundamentalmente este hecho se produce en las siguientes dos situaciones:

Insuficiente control con monoterapia

Si tras un período de cuatro a ocho semanas, dependiendo de la farmacocinética y farmacodinámica del antihipertensivo, no se ha reducido la PA de modo satisfactorio, una de las opciones terapéuticas es la adición de un segundo fármaco. Es aún frecuente, y hay que llamar la atención a este respecto, el hecho de que en múltiples ocasiones se realizó el seguimiento de forma «impertérrita» del paciente⁸, procediendo una y otra vez al simple cambio del fármaco, y esperanzador comprobar que en Atención Primaria por primera vez se ha documentado por parte de Pérez-Zamora et al.⁹ en el estudio DISEHTAC un cambio

Tabla 1: Inicio del tratamiento antihipertensivo

| Otros factores de riesgo, lesión orgánica o enfermedad clínica | Presión arterial (mmHg) | | | | |
|--|--|---|--|--|--|
| | Normal PAS 120-129 o PAD 80-84 | Normal alta PAS 130-139 o PAD 85-89 | HTA grado 1 PAS 140-159 o PAD 90-99 | HTA grado 2 PAS 160-179 o PAD 100-109 | HTA grado 3 PAS ≥ 180 o PAD ≥ 110 |
| Sin FRCV adicionales | Sin tto antihipertensivo | Sin tto antihipertensivo | Cambios estilo de vida durante algunos meses. Si PA no controlada, tto farmacológico | Cambios estilo de vida durante algunas semanas. Si PA no controlada, tto farmacológico | Cambios estilo de vida + tto farmacológico inmediato |
| 1-2 FRCV adicionales | Cambios estilo de vida | Cambios estilo de vida | Cambios estilo de vida durante algunas semanas. Si PA no controlada, tto farmacológico | Cambios estilo de vida durante algunas semanas. Si PA no controlada, tto farmacológico | Cambios estilo de vida + tto farmacológico inmediato |
| ≥ 3 o más FRCV, SM, LOD | Cambios estilo de vida | Cambios estilo de vida y considerar tto farmacológico | Cambios estilo de vida + tto farmacológico | Cambios estilo de vida + tto farmacológico | Cambios estilo de vida + tto farmacológico inmediato |
| Diabetes | Cambios estilo de vida | Cambios estilo de vida + tto farmacológico | Cambios estilo de vida + tto farmacológico | Cambios estilo de vida + tto farmacológico | Cambios estilo de vida + tto farmacológico inmediato |
| Enfermedad CV o renal establecida | Cambios estilo de vida + tto farmacológico inmediato | Cambios estilo de vida + tto farmacológico inmediato | Cambios estilo de vida + tto farmacológico inmediato | Cambios estilo de vida + tto farmacológico inmediato | Cambios estilo de vida + tto farmacológico inmediato |

FRCV: factor de riesgo cardiovascular; SM: síndrome metabólico; LOD: lesión de órgano diana; CV: cardiovascular; PAS: presión arterial sistólica; PAD: presión arterial diastólica; HTA: hipertensión arterial; PA: presión arterial; tto: tratamiento.

de conducta del profesional (el estudio DISEHTAC debe crear escuela por la rigurosa metodología empleada: muestra aleatoria de centros de Atención Primaria y realización de auditoría externa). Cuando hay una insuficiente reducción de los valores de PA, la actitud más frecuente del médico de Atención Primaria es la asociación de fármacos. La motivación de los profesionales, su mejora en la formación y disponer de los resultados con el correspondiente *feedback* que ello representa son, según los autores, algunos de los factores que contribuyen a la instauración de la terapia combinada.

En el seguimiento de la HTA y la DM el papel del profesional de enfermería es clave¹⁰ y la actuación conjunta con el médico se traduce en un beneficio para el paciente.

El incremento de la utilización de antihipertensivos asociados se ve reflejado en una mejora constante en el porcentaje de pacientes controlados (figura 1).

Necesidad de un mayor descenso tensional

Distintas situaciones, así como niveles de PA más elevados, hacen que pueda y deba ser considerada ya de entrada la terapia combinada (tabla 2). La necesidad de conseguir una reducción mayor de 20 y 10 mmHg de PA sistólica y diastólica, respectivamente, está en la base de las recomendaciones que efectuó inicialmente el séptimo informe del Comité Conjunto Norteamericano (2003)¹¹ y que distintas sociedades y organismos¹²⁻¹⁴ han hecho suyas.

CONSIDERACIONES GENERALES EN LA EFICACIA DE LOS FÁRMACOS ANTIHIPERTENSIVOS

Desde hace décadas se ha demostrado el beneficio del tratamiento de la HTA en términos de reducción de la morbilidad y mortalidad. Se compararon distintos fármacos como terapia inicial en el tratamiento de la HTA, frente a placebo; y en

Figura 1: Grado de control de la hipertensión arterial y tratamiento antihipertensivo combinado. Estudios CONTROLPRES, PRESCAP y DISEHTAC-DISEHTAE

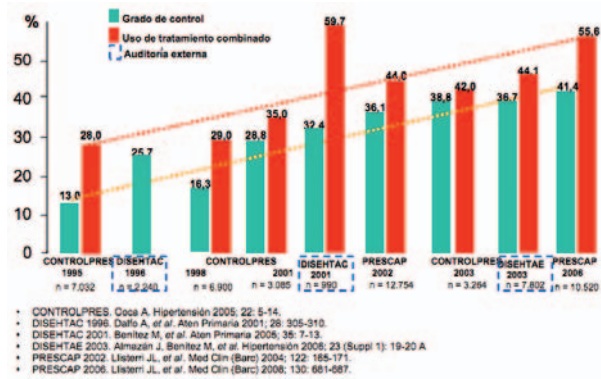


Tabla 2: Situaciones en las que debe considerarse la terapia combinada en el tratamiento inicial de la hipertensión arterial

- Valores de PAS > 20 y/o PAD > 10 mmHg por encima del objetivo deseable
- HTA grado 3 (PAS ≥ 180 y/o PAD ≥ 110 mmHg)
- Debut en forma de urgencia o emergencia hipertensiva*

* En caso de accidente vascular cerebral agudo, deberá individualizarse la actuación, dependiendo de los valores de PA y de si se dispone o no de una prueba de imagen

PAS: presión arterial sistólica; PAD: presión arterial diastólica; HTA: hipertensión arterial.

la medida en que se demostró su eficacia, la comparación era ya con el tratamiento estándar.

Los fármacos más antiguos como la reserpina, metildopa o hidralazina han dado paso a fármacos considerados ya clásicos, como diuréticos y bloqueantes beta adrenérgicos. Estos últimos constituyeron el patrón de oro con el que comparar. Así sucedió con los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) y los bloqueantes de los canales del calcio. Posteriormente los antagonistas de los receptores de la angiotensina 2 (ARA II) han demostrado idéntico beneficio en el tratamiento inicial. Otros grupos farmacológicos tienen un papel más limitado en la Atención Primaria.

La mayoría de los ensayos clínicos han demostrado la necesidad de asociar dos o más fármacos para obtener una mayor reducción de las cifras de PA, pues es muy difícil llegar a los objetivos propuestos.

Así como hay múltiples estudios que comparan distintas estrategias terapéuticas iniciales (que se exponen en el apartado posterior), prácticamente son inexistentes las comparaciones de estrategias terapéuticas (que no sean en prevención secundaria) basadas en la asociación de dos fármacos en el tratamiento de la HTA. Una excepción es el estudio ACCOMPLIH¹⁵, que se detallará más adelante y en el que la asociación de un fármaco que actúe en el sistema renina angiotensina con un bloqueante de los canales del calcio se muestra superior a la asociación con un diurético.

Finalmente, cuando es preciso recurrir a la utilización de tres fármacos, generalmente deberemos asociar un bloqueante de los canales del calcio dihidropiridínico con un agente que actúe en el sistema renina angiotensina y añadir un diurético.

ASOCIACIÓN DE ANTIHIPERTENSIVOS

Distintas son las clases de fármacos disponibles en el tratamiento inicial de la HTA, fundamentalmente: ARA II, bloqueantes beta adrenérgicos, diuréticos, bloqueantes de los canales del calcio e IECA.

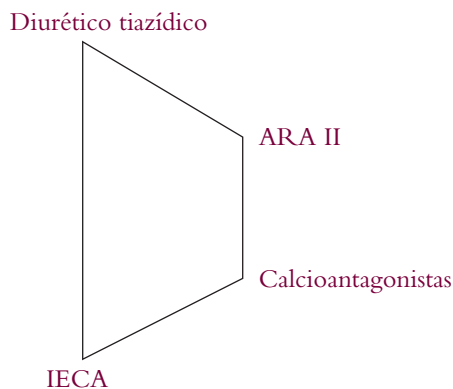
Resultados no demasiado favorables en el análisis de los betabloqueantes¹⁶ han hecho que este grupo se recomiende fundamentalmente en determinadas situaciones (posinfarto e insuficiencia cardíaca estable). El resto de los antihipertensivos son los que podemos asociar teniendo en cuenta que es recomendable utilizar fármacos que actúen por distintos mecanismos de acción y tengan, por tanto, un sinergismo y una capacidad compensatoria de los efectos secundarios.

Así, de la clásica figura del hexágono que recogía la Sociedad Europea de HTA (2007) con las múltiples posibles combinaciones, deberíamos pasar a las siguientes asociaciones (figura 2):

- ARA II con bloqueantes de los canales del calcio.
- ARA II con diuréticos tiazídicos.
- IECA con bloqueantes de los canales del calcio.
- IECA con diuréticos.

En determinados casos deben considerarse otros antihipertensivos: alfabloqueantes, inhibidores directos de la renina, fármacos de acción central, antialdosterónicos (en estos casos se ha de monitorizar de forma estricta en caso de insuficiencia renal, hipercaliemia). La combinación IECA/ARA II con betabloqueantes no es sinérgica, pero puede estar indicada en situaciones especiales (insuficiencia cardíaca, cardiopatía isquémica).

Figura 2: Asociaciones recomendadas de antihipertensivos



ARA II: antagonistas de los receptores de la angiotensina II; IECA: inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina.

Ventajas de la terapia combinada

En la mayoría de los pacientes hipertensos será necesario un tratamiento de dos o más antihipertensivos; así, el descenso de la PA que obtendremos con el tratamiento combinado será superior al conseguido con cualquiera de los fármacos utilizados en monoterapia.

La simplificación de la posología consigue una mejora del cumplimiento en la mayoría de los estudios realizados¹⁷, cumplimiento que es preciso aumentar aún más en nuestro medio¹⁸. El uso de asociaciones prolonga la duración del efecto antihipertensivo y permitirá minimizar la aparición de efectos secundarios en pacientes pluri-patológicos y que en múltiples ocasiones ya toman otros tratamientos.

BIBLIOGRAFÍA

- Kaplan NM. Clinical Hypertension. 9th edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2006.
- 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.
- Arguedas JA, Perez MI, Wright JM. Treatment blood pressure targets for hypertension. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;3:CD004349.
- 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.
- UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ* 1998;317:703-13.
- Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E, Ambrosioni E, Burnier M, Caulfield MJ, et al. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: an ESH Task Force document. *J Hypertens* 2009;27:2121-58.
- Carlberg B. Time to lower treatment BP targets for hypertension? *Lancet* 2009;374:503-4.
- Berlowitz DR, Ash AS, Hickey EC, Friedman RH, Glickman M, Kader B, et al. Inadequate management of blood pressure in a hypertensive population. *N Engl J Med* 1998;339:1957-63.
- Pérez S, Benítez M, Dalfó A, Piqueras M, Losada G, Vila MA. ¿Es adecuada la actitud que adoptan los médicos de atención primaria en Cataluña ante la insuficiente reducción de cifras de presión arterial en los pacientes hipertensos? Estudio DISEHTAC-2001. *Aten Primaria* 2008;40:505-10.
- Dalfó A, Gibert E, Vila MA, Sabartés T. Diagnóstico y seguimiento de la hipertensión arterial. ¿Es relevante el papel del personal de enfermería? *Aten Primaria* 2000;26:180-3.
- Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, et al. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. The JNC 7-Complete Version. *Hypertension* 2003;42:1206-52.
- 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.
- De la Sierra A, Gorostidi M, Marín R, Redón J, Banegas JR, Armario P, et al. Evaluación y tratamiento de la hipertensión arterial en España. Documento de consenso. *Med Clin (Barc)* 2008;131(3):104-16.
- Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E, Ambrosioni E, Burniere M, Caulfield MJ, et al. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: an ESH Task Force document. *J Hypertens* 2009;27:2121-58.
- Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, Dahlöf B, Pitt B, Shi V, et al. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N Engl J Med* 2008;359:2417-28.
- Kaplan NM. Beta-blockers in hypertension. Adding insult to injury. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:1490-1.
- Schroeder K, Fahey T, Ebrahim S. How can we improve adherence to blood pressure-lowering medication in ambulatory care? Systematic review of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2004;164:722-32.
- Márquez Contreras E, Gil Guillén V, Casado Martínez JJ, Martel Claros N, De la Figuera von Wichmann M, Martín de Pablos JL, et al. Analysis of studies published on hypertension treatment non-compliance in Spain between 1984 and 2005. *Aten Primaria* 2006;38:325-32.