

## Suplementos

Medwave. Año X, No. 11, Diciembre 2010. Open Access, Creative Commons.

# Combinaciones fijas para el tratamiento de la hipertensión arterial

**Expositor:** Alejandro Yenes Moerbeck<sup>(1)</sup>

**Filiación:**

<sup>(1)</sup>Cardiólogo, Santiago de Chile.

**doi:** 10.5867/medwave.2010.11.4811

### Ficha del Artículo

**Citación:** Yenes A. Combinaciones fijas para el tratamiento de la hipertensión arterial. *Medwave* 2010 Dic(Supl);10(11). doi: 10.5867/medwave.2010.11.4811

**Fecha de publicación:** 1/12/2010

**Origen:** suplemento de Laboratorio Novartis

En el tratamiento de la hipertensión arterial, generalmente se comienza con monodrogas en aquellos pacientes que tienen discretas elevaciones de las presiones arteriales. Si no se logra respuesta, se combinan medicamentos entre sí. Sin embargo, esta aproximación a veces no sirve para el paciente común, para aquel que consulta todos los días y necesita una terapia más eficaz.

Las combinaciones fijas son una gran opción terapéutica para los pacientes y se debe pensar en ellas más precozmente, especialmente algunas que son más eficaces que otras.

En la Figura 1 se muestran las distintas clasificaciones actuales de la hipertensión arterial: la europea, la americana y el consenso latinoamericano, que se acompañan de un algoritmo como se observa en la Figura 2 (1, 2, 3). Con esto se creería que todo está claro, clasificado, con una metodología determinada: comenzar discretamente con monodroga, para luego asociar medicamentos en forma progresiva.

Esta opción, sin embargo, no parece tan eficaz. La revisión de la situación de otros países muestra que Alemania tiene 33% de pacientes que han logrado las metas de control de presión arterial, España 38,8%, México 21,8% y Chile 17,4% (Figura 3) (4). Planteado de otra forma, si al consultar a un abogado este manifieste que tiene 20% de ganar un caso, probablemente la opción sería buscar otro abogado; si al subir a un avión el piloto dice que tiene 20% de posibilidades de aterrizar sin problemas este avión, lo más probable es que se tome otro avión. Sin embargo, todos los días se está invitando a los pacientes hipertensos a subirse a este carro de manejo de la hipertensión arterial, lo que resulta bastante lamentable y no se puede ni se debe seguir haciendo.

El control de la presión arterial es muy complejo, y por esta razón no se están logrando las metas propuestas. Así se tiene que dentro del desarrollo de la hipertensión arterial hay distintos mecanismos que intervienen: factores centrales, el sistema renina-angiotensina-aldosterona, el sistema adrenérgico, la posibilidad de manipular agua y sodio por parte del riñón, los eflujos de calcio, las endotelinas, la disponibilidad de óxido nítrico, en fin, es una maraña compleja que determina que el organismo a medida que envejece, comienza a manifestar alza de presión (5).

Esencialmente lo que ocurre es que la presión arterial sistólica sube, en el varón después de los 50 años y un poco más tarde en la mujer. La presión diastólica se incrementa discretamente, tiene un plateau y posteriormente con la senilidad comienza a bajar, pero la presión sistólica continúa subiendo e incrementando el riesgo cardiovascular. Este es el problema. Hasta ahora se ha intentado controlar la situación actuando sólo sobre uno de los mecanismos de acción, con lo que la tasa de resultado exitoso no supera el 20%.

¿Qué es lo que ocurre cuando se incrementa una monodroga? El tramo de incremento del control de la presión arterial que se logra al aumentar a una dosis estándar es aproximadamente entre 7 y 13 mmHg, pero cuando se vuelve a duplicar esa dosis, se logra muy poco, porque se está ocupando el mismo mecanismo de acción y se agota el recurso terapéutico de tratar bien a ese paciente, ya que se insiste tozudamente en manipular el mismo mecanismo de acción (Figura 4). Si se utiliza un sólo, el organismo por algún motivo desconocido, recibe la información que debe incrementar la presión arterial, echando a andar su maquinaria metabólica para incrementar esta tensión arterial y todos los mecanismos hipertensores. Hay individuos que tienen de predominancia un mecanismo, pero para tratarlos

eficientemente se tiene que seguir la misma estrategia que hace el organismo en contra, es decir, controlar más de un mecanismo antihipertensivo (6).

Por otro lado, en la medida que se escala la dosis de una monodroga, no sólo no se incrementa mucho la potencia antihipertensiva, sino que además, está demostrado que aumentan los efectos colaterales. La curva de potencia es una curva sinusoidal, la curva de efectos colaterales es una línea aritmética, es una curva fija en la cual, a medida que se duplica la dosis, se duplican los efectos colaterales. Ambas relaciones se pueden apreciar en la Figura 5.

Cuando se utilizan fármacos de diferentes mecanismos de acción, se obtiene lo que en biología se llama efecto sinérgico, un "error matemático" que sólo ocurre en la biología en que  $1+1=3$ . Si se tiene un fármaco con potencia "uno" y se mezcla con otro fármaco que también tiene una potencia "uno", la sumatoria de ambos fármacos va a generar un efecto "tres", siempre y cuando el mecanismo de acción en el que interfiera cada uno de estos fármacos sea distinto, para que sus funciones sean complementarias y su efecto antihipertensivo sea el máximo, lo que con una monodroga no se logra.

Un estudio liderado por el Dr. Coca muestra lo que ocurre con los hipertensos tratados por médicos generales en España. En 1995, sólo 16% de pacientes estaban controlados, mientras que en el año 2001 la cifra ascendió a 38%. Y lo que sucedió fue que aprendieron a usar la terapia combinada, ya que en el año 95, 28% de sus recetas eran de terapia combinada fija y en 2001, la proporción subió a 42%. Así es que resulta lógico seguir la terapia empleada por ellos (7).

Una serie de estudios multicéntricos evidencian que para lograr un control de presión sistólica inferior a 140 mmHg, se requieren por lo menos dos drogas y en muchas ocasiones tres. Por lo tanto, se debiera contemplar iniciar mucho más precozmente el uso de combinaciones y dentro de ellas, preferir las combinaciones fijas. Normalmente la gran mayoría de los pacientes requiere dos o tres drogas para el control de la hipertensión arterial. Se comienza el tratamiento con los niveles de dosificación de la dosis estándar de la monodroga, se procede a duplicar o triplicar la dosificación para tener un buen control, citando al paciente cada dos meses. En buenas cuentas, si el paciente requiere tres drogas para controlarse, el médico demorará aproximadamente un año y medio para lograr un control eficiente, siendo éste uno de los errores graves que se ven, mientras que en la medida en que se inicie con combinaciones en forma más precoz, se acortará este tiempo.

El otro problema que surge de esto es lo que ocurre habitualmente con el paciente que se cita para uso de medicación antihipertensiva, se le prescribe una monodroga, a los dos meses por no alcanzar la meta se le duplica la dosis, luego se vuelve a duplicar, se sigue sin alcanzar la meta y finalmente se le asocia un segundo fármaco. Lo que va a ocurrir es que tanto el médico como el paciente se darán por vencidos. Muchos de los estudios

sobre qué está ocurriendo en hipertensión, señalan que el médico indica una receta, el paciente asiste, se cambia la receta, y en el segundo o tercer control el médico registra que lamentablemente las tensiones arteriales no alcanzan las metas, por lo menos en lo que a las guías se refieren y no produce un cambio de indicación. Esta inercia está inducida principalmente por una mala aproximación de manejo, y después de tantas citas sin resultados, el paciente probablemente cambiará de médico tratante. En efecto, lo aconsejable es acortar los tiempos, lo que redundará en un paciente mejor manejado y más satisfecho.

Las ventajas de las combinaciones fijas respecto de las libres son: preservan y facilitan la eficacia; incrementan la compliance y la persistencia; son más convenientes; llevan a un control más rápido de la presión arterial; reducen los costos para los seguros de salud y, por sobre todo, para los individuos; reducen los eventos cardiovasculares fatales y no fatales; y reducen los efectos colaterales.

Una de las ventajas claves de las combinaciones en comprimido único en comparación a las libres es que la simplicidad del tratamiento, en una sola toma, proporciona un medio más conveniente de manejo de la hipertensión, especialmente considerando que estos pacientes pueden también estar siendo tratados con otros medicamentos para factores de riesgo cardiovascular concomitantes. La conveniencia y simplicidad del tratamiento mediante una carga reducida de comprimidos, apoya una mayor adherencia al medicamento, punto particularmente importante dado que la no adherencia es un problema mayor entre los pacientes con hipertensión y es una de las mayores causas de fracaso de un control adecuado. Además, es posible que una mejor adherencia se traduzca en beneficios económicos en salud y un mejor perfil de tolerabilidad debido a que por lo general se usan dosis menores en las combinaciones en comprimido único (8, 9).

Cuando se observan las diferentes combinaciones posibles de medicamentos, se debe resaltar el papel de los antagonistas del calcio que lideran a todo tipo de combinación, porque funcionan bien asociados con la gran mayoría de los antihipertensivos. Por otra parte, hoy sabemos, sobre todo en América Latina, acerca de la enorme importancia que ha adquirido la epidemia del siglo XXI, el síndrome metabólico, en el cual se encuentra muy exacerbado el sistema renina-angiotensina-aldosterona. Por lo tanto, la combinación ideal es precisamente asociar un antagonista del calcio con alguna droga que participe en esta vía (10). Lamentablemente en Chile hay una condición muy especial con la manipulación del sistema renina-angiotensina-aldosterona, por cuanto los americanos tienen aproximadamente entre 3 y 5% de sus pacientes en tratamiento con IECA que manifiestan efectos colaterales como la tos; sin embargo, en Chile a los seis meses, entre 50 y 60% de los pacientes declara molestias respiratorias. En este caso, pareciera ser mucho más eficiente escoger un ARA2 que un IECA.

Las barreras para controlar bien la presión arterial son múltiples, pero hay dos más importantes que interfieren con llegar a buen logro. Primero, el costo de la terapia. Cuando son combinaciones fijas, se reduce el costo. Y segundo, el conocimiento, no del médico que siempre puede mejorar, sino del paciente. Uno de los mayores problemas es que los pacientes tienen algo de noción de enfermedad, pero definitivamente no tienen conciencia de enfermedad y es aquí donde la labor educativa juega un rol muy trascendente.

Las combinaciones fijas ahorran recursos tanto en el aspecto ambulatorio, como en el costo de los fármacos. Muchos pacientes ingieren aproximadamente 100 pastillas a la semana, suelen ser pacientes hipertensos que tienen patologías críticas y son polimedicados. Las guías australianas recomiendan que en estos casos la mejor combinación es precisamente un bloqueador del sistema renina-angiotensina-aldosterona asociado con un bloqueador de canales del calcio.

El estudio ACCOMPLISH en pacientes hipertensos de alto riesgo, analizó la combinación de benazepril y amlodipino, comparado con benazepril e hidroclorotiazida. Se observó que ambas combinaciones tenían un rendimiento relativamente similar en el control de la presión arterial, discretamente superior al de la asociación de IECA con el calcio antagonista. Con respecto al IECA con hidroclorotiazida, sin embargo, la diferencia más importante se observa en las diferencias de end point primario, donde se consigna aproximadamente 20% de reducción de riesgo cuando se utiliza un IECA con un bloqueador cálcico, en relación a cuando se utiliza un IECA con hidroclorotiazida (Figura 6). La causa probablemente está dada porque muchos de los fármacos diuréticos que actualmente se usan agreden el sistema metabólico a diferencia del bloqueador de calcio, que probablemente es más neutro en este aspecto (11).

## Conclusión

Para hacer buenas combinaciones hay cinco niveles que son los que determinan el éxito de éstas.

1. El mecanismo de acción de ambos fármacos debe ser diferente y complementario.
2. La eficiencia antihipertensiva de la combinación tiene que ser mayor a la suma de los componentes.
3. El efecto protector de órgano blanco de la combinación debería ser mayor a lo que ofrece cada componente por separado.
4. Los efectos desfavorables de la combinación debieran ser menores.
5. Los efectos adversos de la combinación también debieran ser menores.

Por lo tanto, surge la necesidad de replantearse la mecánica usual con que se ha manejado a los pacientes, considerando que el uso de las combinaciones es indudablemente una estrategia superior.

## Referencias

1. European Society of Hypertension-European Society of Cardiology Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens.* 2003 Jun;21(6):1011-53. [↑](#) | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
2. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, Jones DW, Materson BJ, Oparil S, Wright JT Jr, Roccella EJ; 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 Dec;42(6):1206-52. Epub 2003 Dec 1. [↑](#) | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
3. Consenso Latinoamericano sobre HTA. *J. Hypertens* 2001(version en español); 6(2):83-110. [↑](#)
4. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Whelton PK, He J. Worldwide prevalence of hypertension: a systematic review. *J Hypertens.* 2004 Jan;22(1):11-9. [↑](#) | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
5. Kaplan NM, Opie LH. Controversies in hypertension. *Lancet.* 2006 Jan 14;367(9505):168-76. [↑](#) | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
6. Joseph Izzo, Domenic Sica, Henry Black, Hypertension Primer 4th ed Ch130; 435- 439. [↑](#)
7. Coca A. Evolución del control de la hipertensión arterial en atención primaria en España. Resultados del estudio Controlpres 2003. *Hipertensión* 2005; 22(1)5-14. [↑](#) | [Link](#) |
8. Burnier M. Medication adherence and persistence as the cornerstone of effective antihypertensive therapy. *Am J Hypertens.* 2006 Nov;19(11):1190-6. [↑](#) | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
9. Neutel. Hypertension. Companion to Brenner & Rector's The Kidney 2nd ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2005. p. 522-9. [↑](#)
10. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, et al. 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 Jun;25(6):1105-87. [↑](#) | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
11. Jamerson KA, Bakris GL, Wun CC, Dahlöf B, Lefkowitz M, Manfreda S, Pitt B, Velazquez EJ, Weber MA. Rationale and design of the avoiding cardiovascular events through combination therapy in patients living with systolic hypertension (ACCOMPLISH) trial: the first randomized controlled trial to compare the clinical outcome effects of first-line combination therapies in hypertension. *Am J Hypertens.* 2004 Sep;17(9):793-801. [↑](#) | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |

Figuras

TAS	TAD	ESH-ESC 2003	JNC VII 2003	Consenso LA 2001
<120	<80	Optima	Optima	Optima
120-129	80-84	Normal	Normal	Normal
130-139	85-89	Normal alta	Pre HTA	Normal alta
140-159	90-99	HTAG I	HTAG I	HTAG I
160-179	100-109	HTAG II	HTAG II	HTAG II
≥180	≥110	HTAG III	HTAG II	HTAG III
≥140	<90	HTA Sist. Aisl.	HTA Sist. Aisl*	HTA Sist. Aisl.

Figura 1. Guías internacionales para el manejo de hipertensión arterial.

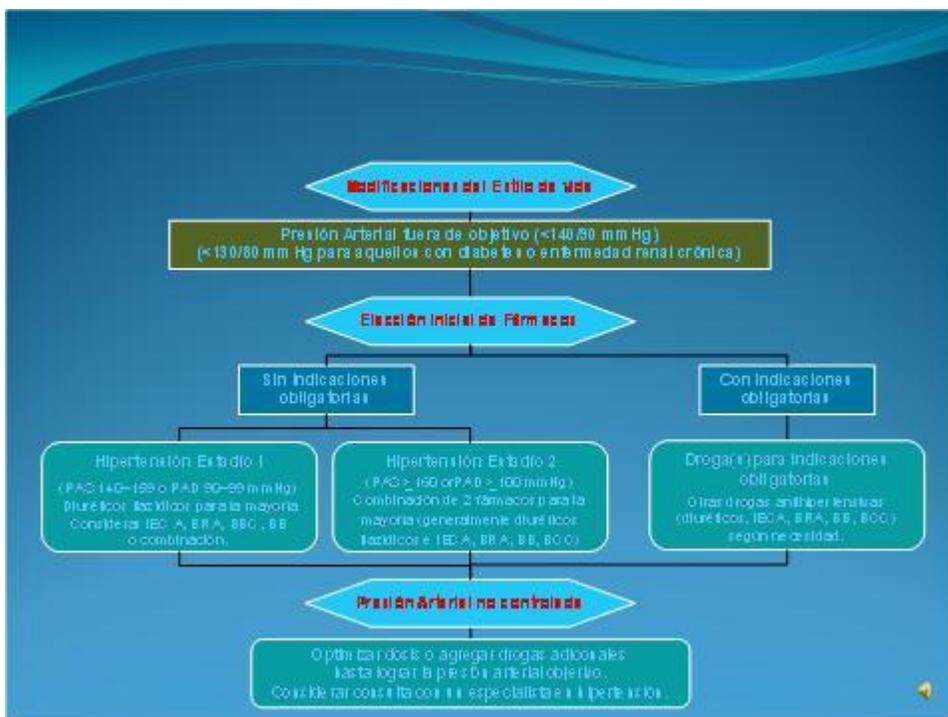


Figura 2. Algoritmo para el tratamiento de la hipertensión, según la JNC VII.

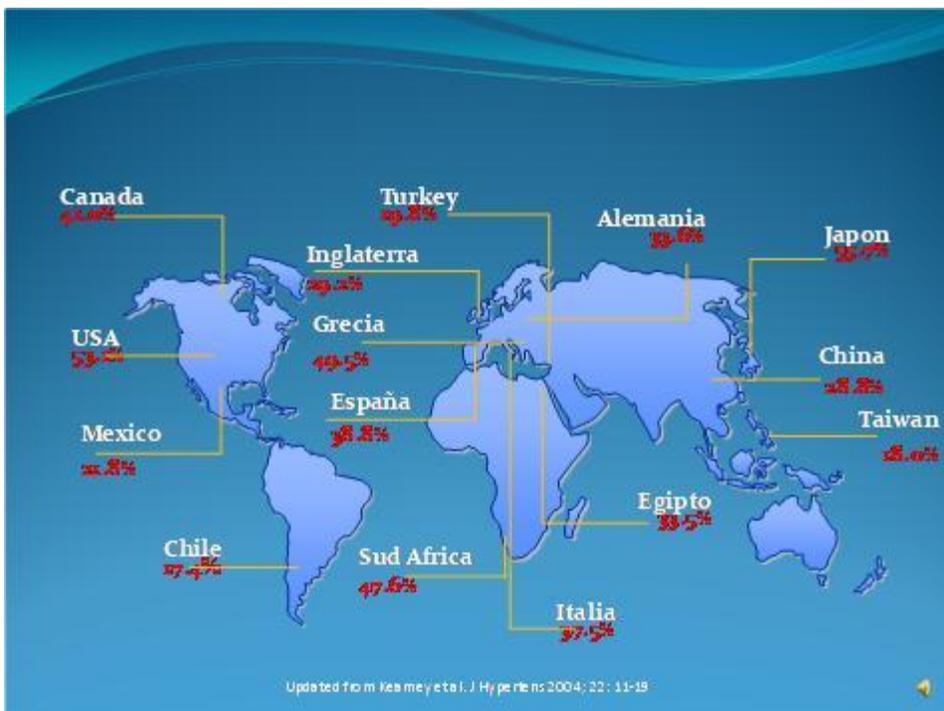


Figura 3. Situación mundial en el control de la PA.

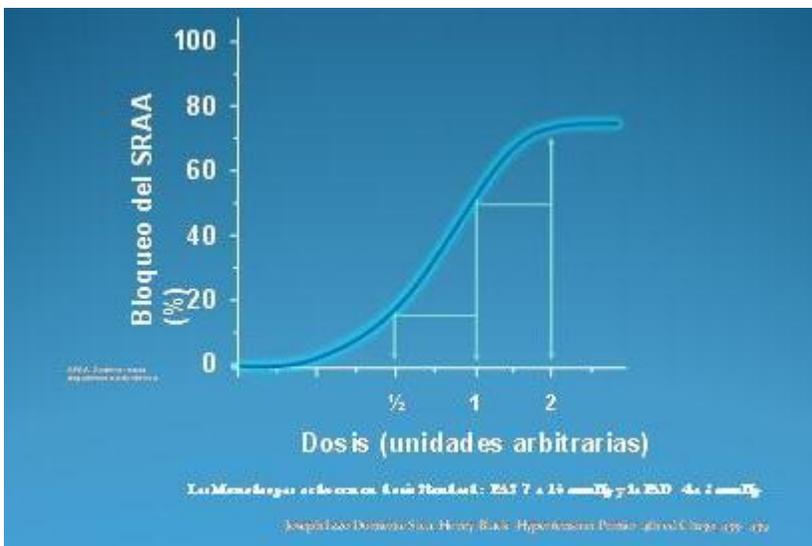
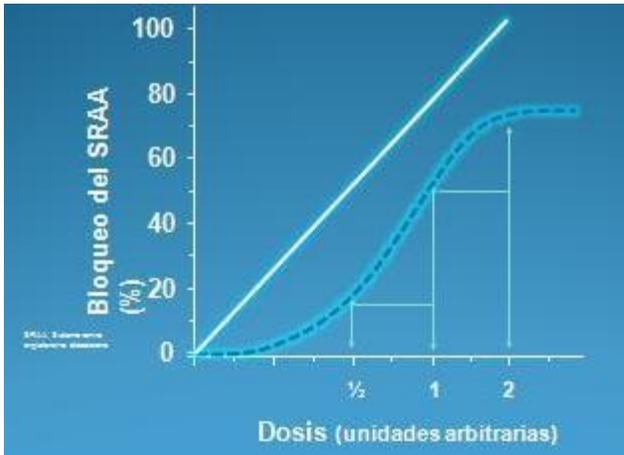
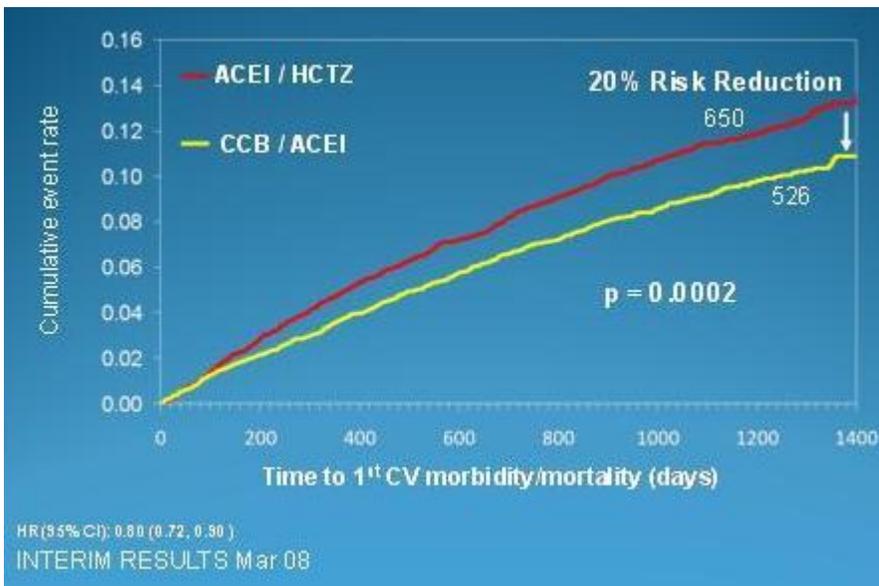


Figura 4. Relación dosis/efecto.



**Figura 5.** Curva de asociación entre dosis/efecto y dosis/efectos colaterales del tratamiento monodroga.



**Figura 6.** Estudio ACCOMPLISH y disminución de riesgo en terapia combinada de bloqueadores de los canales del calcio más inhibidores de la ECA.



Esta obra de Medwave está bajo una licencia Creative Commons Atribución-NoComercial 3.0 Unported. Esta licencia permite el uso, distribución y reproducción del artículo en cualquier medio, siempre y cuando se otorgue el crédito correspondiente al autor del artículo y al medio en que se publica, en este caso, Medwave.