

Suplementos

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

Evidencia Exforge D

Expositor: Luis Alcocer⁽¹⁾

Filiación:

⁽¹⁾Hospital General de México, Universidad Nacional Autónoma de México.

doi: 10.5867/medwave.2010.11.4812

Ficha del Artículo

Citación: Alcocer L. Evidencia Exforge D. *Medwave* 2010 Dic(Supl);10(11). doi: 10.5867/medwave.2010.11.4812

Fecha de publicación: 1/12/2010

Origen: suplemento de Laboratorio Novartis

Exforge D no necesita mucha presentación. Probablemente este medicamento aporta una importante respuesta a la mala cobertura de otros antihipertensivos que no logran controlar debidamente las metas de cifras de presión, así como ayudar a combatir correctamente el riesgo residual. Entonces, una opción interesante y en disyuntiva es combinar o no medicamentos, pues depende de la respuesta de qué es lo que se quiere para el paciente.

Hay muchas razones para usar combinaciones. La más popular es la eficacia, pero también es muy interesante atacar a una enfermedad multifactorial desde diferentes frentes y no desde uno solo. Otra razón es el fenómeno de la anti-contrarregulación, que es cuando la naturaleza se defiende frente un medicamento y crea una respuesta de contrarregulación. En este caso la combinación de dos medicamentos es efectiva, pues uno de los fármacos podrá contrarrestar este efecto. El otro aspecto que es muy conocido, es la adherencia al tratamiento: no es lo mismo ingerir 15 pastillas al día que una o dos.

Para tener claros los conceptos hay que definirlos. Eficacia es el término usado en referencia a cuánto disminuye la presión arterial. Sin embargo, el concepto importante es el de efectividad o, en otras palabras, el porcentaje de pacientes que alcanzará las metas. La relación de eficiencia es difícil de calcular, porque no es costo/beneficio sino que actualmente se usa el término costo/utilidad: cuánto cuesta salvar un año de calidad de vida. Entonces, eso también entra dentro del esquema del pensamiento moderno, ya que hay medicamentos con costo de bolsillo muy bajo, pero muy poco eficientes porque no se obtiene ningún beneficio en cuanto a mejorar el tiempo de calidad de vida.

En seguridad tampoco hay que confundir efectos colaterales molestos con efectos colaterales peligrosos. Un medicamento puede ser muy seguro porque no mata, pero puede ser insoportable porque no se tolera.

En consecuencia, es muy difícil alcanzar la efectividad, o sea pocos pacientes alcanzan las metas aún cuando utilicen estos nuevos medicamentos. La mayoría de los pacientes no puede ser controlada con un solo medicamento (< 20-25%). Es necesario reiterar esta afirmación porque los médicos son los únicos que apuestan por estrategias que tienen la mayor probabilidad de fracasar, como son las modificaciones al estilo de vida, con las cuales siempre se empieza, y si falla, se indica el medicamento. Del tratamiento farmacológico la estrategia con mayor probabilidad de fallar es empezar con uno solo, se emplea al menos un año y medio, luego se agrega otro medicamento y así sucesivamente. Esto es una barbaridad. Se sabe también que hay una correlación entre los cambios de la presión arterial y el número de antihipertensivos utilizados (1, 2, 3).

Con estos antecedentes es posible evaluar la eficacia y efectividad con Exforge D. Hay un estudio muy bien planeado que compara justamente los efectos de una combinación de hidroclorotiazida/amlodipino, valsartán/hidroclorotiazida, amlodipino/valsartán y amlodipino-valsartán-hidroclorotiazida (Exforge D). O sea, todas las posibilidades de combinación, incluso una combinación que no es frecuente como sería amlodipino-hidroclorotiazida. De alguna manera esto es una exigencia de las oficinas reguladoras, es decir, estos cuatro grupos van a recibir exactamente lo que estaba planeado para recibir, que son las dosis más altas de cualquiera de estas combinaciones.

Los resultados son evidentes, desde luego que la eficacia de Exforge D es mejor que la de cualquier otra de las combinaciones, siendo una condición sine qua non para aceptar un medicamento en combinación es que debe ser más efectivo que cualquiera de sus componentes (4). El porcentaje de pacientes que alcanzan cifras por debajo de 140 mmHg es siempre mejor con la combinación triple que cualquiera de las otras combinaciones, tal como se muestra en la Figura 1.

La preocupación al iniciar una terapia de triple combinación es principalmente que no disminuya muy rápidamente la presión arterial. La evidencia muestra que durante las primeras tres semanas no hay una gran disminución y la velocidad de descenso es exactamente igual que con una combinación de dos fármacos, de tal manera que una baja abrupta no sucede y se necesita llegar más o menos a las cuatro semanas para que haya diferencia significativa. En lo que se refiere a la presión arterial diastólica, no hay disminuciones menores a 80 mmHg, que sería importante en pacientes con aterosclerosis coronaria, o sea es una combinación muy segura. La idea prevalente, sin embargo, es que si la presión no está muy elevada, se puede empezar con un medicamento, si está un poco alta, con dos y si está muy alta con tres. No existe evidencia que apoye esta aproximación al tratamiento.

Exforge también es muy efectivo en la gente de raza negra, al igual que en hipertensión arterial severa (5). Otro concepto muy importante es que este tipo de combinaciones no son medicamentos hipotensores, sino antihipertensores. Esto quiere decir que si el paciente empieza el tratamiento con presión muy alta, el descenso es más importante que si lo hiciera con una presión más baja y todos resultan con presiones similares. Entonces estos medicamentos no producen una reducción igual para todos, si no que la reducción será mayor en quien más lo necesita y viceversa. La Figura 2 muestra el mapa de descenso de la presión arterial, perfectamente fisiológico, no habiendo descensos exagerados durante la noche. Además, tiene este efecto de protección del descenso matutino sin que profundicen mucho los niveles de presión durante el sueño, o sea la acción es muy fisiológica al unir los tres medicamentos.

El otro aspecto importante, ya mencionado, es que resulta preferible ingerir una pastilla que dos, aún con los mismos componentes. En la Figura 3 se observa la adherencia de valsartán más hidroclorotiazida en combinación fija y libre. Simplemente por administrarlo en una sola tableta, aumenta en forma muy importante la adherencia. Asimismo, los pacientes adherentes y persistentes desde luego tienen menor riesgo de eventos cardiovasculares. La adherencia es muy importante, ya que los pacientes adherentes tienen menos complicaciones que los pacientes no adherentes.

Otro aspecto es la multifactorialidad. Cada paciente es diferente si se toma en cuenta el impacto del sistema nervioso, del sistema renina o del sodio corporal. En un paciente, por ejemplo, el sistema renina-angiotensina-aldosterona puede ser el mecanismo predominante productor de la hipertensión y en otro, quizás, sea el sistema nervioso simpático y el sistema renina-angiotensina no sea tan importante. Por esto es necesario atacar los diferentes mecanismos, ya que una cosa son los conocimientos aplicados a la población general y otro, el conocimiento aplicado de persona a persona (6).

Es así como la combinación de tres medicamentos es

tremendamente efectiva. Además, se incorporan medicamentos altamente estudiados, como valsartán, que es el bloqueador de los receptores de angiotensina con mayor número de pacientes estudiados. Amlodipino fue durante mucho tiempo el medicamento antihipertensor más popular y está perfectamente estudiado, y los diuréticos, que también han sido o fueron al principio los medicamentos más usados. En relación al mecanismo de contrarregulación, la combinación de tres medicamentos genera como resultado que lo que uno empeora, el otro lo compone. La vasodilatación violenta implica una exacerbación del sistema renina-angiotensina, y ese efecto es controlado por el valsartán. Si así se aumenta el volumen circulante, entonces el diurético lo compone y de esta manera se obtiene otra ventaja (7). El usar estos tres medicamentos juntos no aumenta los efectos colaterales; es más, tampoco generará hipotensión (8).

Por último, aún no se dispone de información sobre desenlaces sólidos de las triples combinaciones directas, pero en un metaanálisis de Law se demuestra que si se usa medicamentos solos, la respuesta o la reducción de desenlaces sólidos es mucho menor y la mayor respuesta se obtiene al combinar dos medicamentos, siendo mucho mejor utilizar tres en dosis bajas. Entonces, con Exforge D se puede tener mayor probabilidad de alcanzar la meta, con un efecto proporcional y ataque por varios frentes, lo que quiere decir que los que tengan cifras tensionales más altas van a recibir todo el efecto terapéutico y viceversa, además de intervenir en la contrarregulación, lo que probablemente ofrezca más años de calidad de vida (9).

Referencias

1. Sica DA. Rationale for fixed-dose combinations in the treatment of hypertension: the cycle repeats. *Drugs*. 2002;62(3):443-62. [↑](#) | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
2. Bakris GL. The importance of blood pressure control in the patient with diabetes. *Am J Med*. 2004 Mar 8;116 Suppl 5A:30S-38S. [↑](#) | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
3. Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR, Wedel H, Beevers DG, Caulfield M, Collins R, Kjeldsen SE, Kristinsson A, McInnes GT, Mehlsen J, Nieminen M, O'Brien E, Ostergren J; ASCOT Investigators. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2005 Sep 10-16;366(9489):895-906. [↑](#) | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
4. Calhoun DA, Lacourcière Y, Chiang YT, Glazer RD. Triple antihypertensive therapy with amlodipine, valsartan, and hydrochlorothiazide: a randomized clinical trial. *Hypertension*. 2009 Jul;54(1):32-9. [Epub 2009 May 26.](#) [↑](#) | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
5. Flack JM, Calhoun DA, Satlin L, Barbier M, Hilkert R, Brunel P. Efficacy and safety of initial combination therapy with amlodipine/valsartan compared with amlodipine monotherapy in black patients with stage 2 hypertension: the EX-STAND study. *J Hum Hypertens*.

2009 Jul;23(7):479-89. Epub 2009 Jan 29. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |

6. Beevers G, Lip GY, O'Brien E. ABC of hypertension: The pathophysiology of hypertension. *BMJ*. 2001 Apr 14;322(7291):912-6. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) | [PubMed Central](#) |

7. Izzo JL, Jr. The sympathetic nervous system in acute and chronic blood pressure elevation. In: Oparil S, Weber MA, editors. Hypertension: Companion to Brenner & Rector's The Kidney. 2nd ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2005. p. 60-76. ↑

8. Smith TR, Philipp T, Vaisse B, Bakris GL, Wernsing M, Yen J, Glazer R. Amlodipine and valsartan combined

and as monotherapy in stage 2, elderly, and black hypertensive patients: subgroup analyses of 2 randomized, placebo-controlled studies. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2007 May;9(5):355-64. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |

9. 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 May 19;338:b1665. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) | [PubMed Central](#) |

Figuras

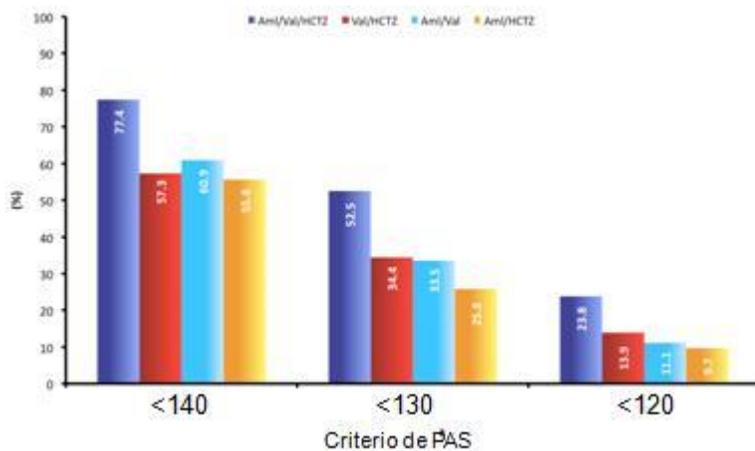


Figura 1. Porcentaje de pacientes alcanzando valores de presión arterial <140, <130 y <120 mmHg en el punto final con los diversos tratamientos.

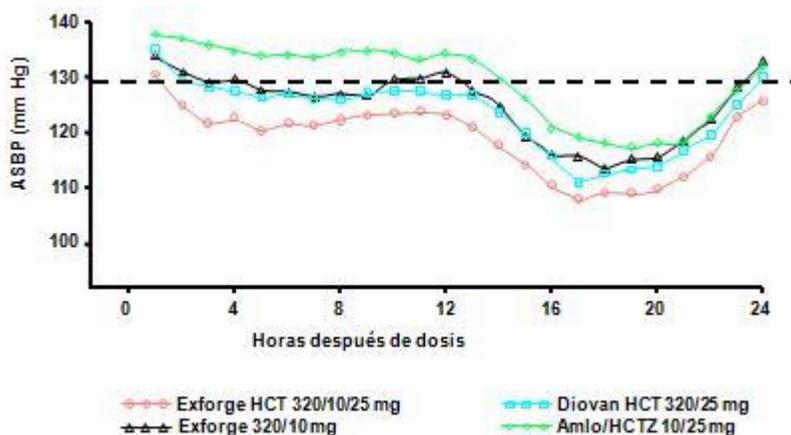


Figura 2. Estudio VEA2302, mapa de la PAS en diferentes combinaciones.

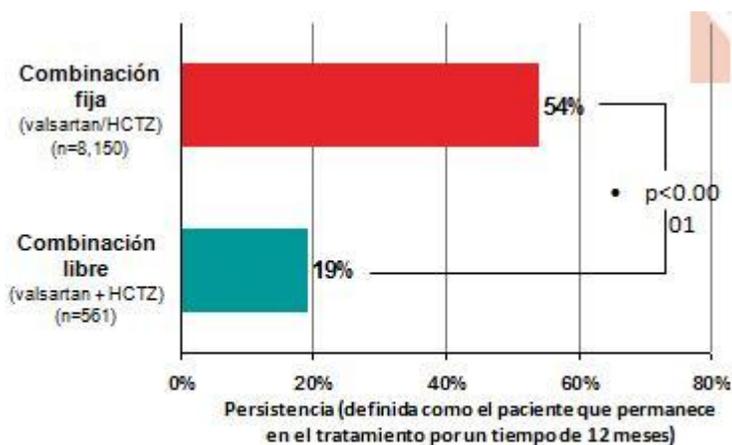


Figura 3. Adherencia a valsartán/hidroclorotiazida en combinación fija v/s combinación libre.



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.