

Palabras clave

Hipertensión arterial, tratamiento, combinación de fármacos, adherencia, asociaciones fijas, estatinas, aspirina.

Abreviaturas utilizadas

ARA II: antagonistas de receptor de angiotensina II

CV: cardiovascular

HTA: hipertensión arterial

IECA: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina

Síntesis Inicial

- Más de las 2/3 partes de los pacientes con HTA requieren más de un medicamento para lograr objetivos terapéuticos en la enfermedad.
- El tratamiento farmacológico combinado de la HTA tiene como principales beneficios el aumento de la potencia y la mejoría en la adherencia, con mayores tasas de éxito en el logro de objetivos terapéuticos.
- El tratamiento de la HTA con combinaciones fijas debe iniciarse, en general, con las dosis más bajas.

Estado actual del tratamiento de la HTA y su eficacia en la República Argentina

La HTA es una enfermedad altamente prevalente. Los últimos estudios de prevalencia realizados en nuestro país arrojaron cifras entre 25 y 33% en la población general, similares al resto del mundo. Por otra parte, es bien conocido que esta entidad aumenta con la edad y ante el envejecimiento progresivo poblacional es un hecho que estos valores vayan en ascenso en un futuro.^{1,2}

La HTA es uno de los principales factores de riesgo para padecer enfermedad cardiovascular y constituye la primera causa de muerte no solo en nuestro país, sino a nivel mundial. A ello debemos agregar que el riesgo global de un hipertenso bien controlado sigue siendo mayor que el de un individuo normotenso comparable.

Considerando todos estos aspectos, es fácil comprender por qué es sumamente importante y necesario lograr el cumplimiento de objetivos terapéuticos en HTA, enfocando todos los esfuerzos en lograr una presión arterial menor a 140/90 mm Hg.

Al considerar el objetivo terapéutico, si bien fue motivo de discusión la prioridad de la reducción de las cifras tensionales o la protección del órgano diana, hoy se conoce que ambas variables son interdependientes.³

El grado de control de la presión arterial en nuestro país oscila entre el 8 y el 26 %, según los estudios epidemiológicos que disponemos.¹ En un intento por mejorar este aspecto, en los últimos años ha tomado importancia el tratamiento combinado de la HTA que busca máxima eficacia, así como también mayor grado de adherencia al combinar más de un medicamento en un solo comprimido.⁴

Después de haber transcurrido por décadas con el consejo de un tratamiento escalonado con posicionamiento de los diferentes fármacos según la época, en la actualidad nos encontramos defendiendo el criterio de un tratamiento individualizado que implica la indicación de uno o más medicamentos según el perfil del paciente en lo atinente a patologías asociadas.^{5,6}

Todos los grupos de antihipertensivos son eficaces para la reducción de cifras tensionales, aunque ciertas combinaciones tienen mejor perfil de acción que otras. A la hora de elegir una combinación de medicamentos antihipertensivos deben tenerse en cuenta diferentes aspectos:

- El posicionamiento de la terapéutica en relación con el perfil de riesgo CV del paciente.
- La presencia de lesión clínica o subclínica capaz de beneficiarse con la elección del fármaco.

- La presencia de otros trastornos que actúen como limitantes para el uso del fármaco elegido.
- La potencial interacción con fármacos indicados por otras afecciones.
- El costo de la terapéutica, si bien no debe predominar sobre la eficacia, tolerancia y consecutiva protección del paciente.
- Los efectos secundarios que conspiran contra la adherencia terapéutica.
- La duración de acción, que debe ser lo más prolongada posible, dado que la monodosis redundante en el cumplimiento terapéutico.
- Inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona: protección renal en pacientes con proteinuria; protección cardíaca en pacientes con evidencia de remodelado, como es la hipertrofia ventricular izquierda.⁸
- Bloqueantes de los canales del calcio dihidropiridínicos: prevención de eventos vasculares cerebrales y en la progresión de la aterosclerosis.
- Bloqueantes β adrenérgicos: protección cardíaca en pacientes con cardiopatía isquémica, especialmente después de un infarto agudo de miocardio y en aquellos pacientes con fracción de eyección menor a 40%.
- Diuréticos antialdosterónicos: en pacientes con insuficiencia cardíaca e hipertrofia ventricular izquierda.

Tratamiento combinado de la HTA: ¿A quiénes? ¿Cuándo?

El tratamiento antihipertensivo combinado con dos o más fármacos es imprescindible en más del 60% de los pacientes hipertensos para lograr los objetivos terapéuticos. Será de gran utilidad poder reconocer desde el inicio qué pacientes se beneficiarán del uso de más de un medicamento para el control de la HTA. En el momento actual, esta indicación sería adecuada como segundo escalón, es decir, cuando no se logran los objetivos con las dosis adecuadas de un único fármaco. Si bien no existe evidencia de que el uso de combinaciones disminuya el riesgo de eventos cardiovasculares, hay fuerte opinión favorable para indicar el uso de más de un fármaco desde el inicio del tratamiento en las siguientes situaciones:

- Pacientes con HTA grado 2 (presión arterial >160/100 mm Hg), particularmente aquellos con elevado riesgo arterial y cardiovascular.
- Pacientes hipertensos y diabéticos que presentan registros iniciales de presión arterial 20/10 mm Hg para sistólica y/o diastólica, respectivamente, por encima del objetivo terapéutico.⁷
- Pacientes hipertensos y diabéticos y/o con enfermedad renal crónica y proteinuria podrían beneficiarse con la asociación de fármacos desde el inicio del tratamiento, teniendo en cuenta para estos casos que uno de los fármacos partícipe de la combinación debe actuar bloqueando el sistema renina-angiotensina-aldosterona.

Debe tenerse precaución con el uso de combinaciones en pacientes añosos con mayor rigidez vascular y riesgo de hipotensión ortostática y en pacientes con múltiples comorbilidades en donde la expectativa de vida y el estado general del paciente deben ser la guía fundamental a la hora de elección de la terapéutica.

Algunos fármacos antihipertensivos han demostrado efectos adicionales de protección de órgano blanco más allá del control de los valores de presión arterial, y ellos podrían ser de utilidad en forma combinada:

Combinaciones farmacológicas en HTA: no todas son recomendadas

No todas las asociaciones son beneficiosas, se recomiendan las que actúan sobre distintos mecanismos fisiopatológicos y bloquean las respuestas contrarregulatorias.

Por lo expresado anteriormente, las combinaciones recomendadas son:

- IECA o ARA II + diurético en dosis bajas (hidroclorotiazida, clortalidona o indapamida).
- IECA o ARA II + antagonista cálcico dihidropiridínico de acción prolongada.
- Diurético tiazídico + diurético ahorrador de potasio.

La combinación de IECA y antagonistas cálcicos demostró además beneficios en el control del riesgo CV, en comparación con la asociación de IECA y diuréticos.⁹

Las combinaciones desaconsejadas son:

- ARA II e IECA por el riesgo de fallo renal e hiperkalemia.
- Betabloqueantes y diuréticos en pacientes en riesgo cardiometabólico elevado por los efectos metabólicos desfavorables, a menos que existan indicaciones precisas.
- Betabloqueantes y bloqueantes de canales de calcio no dihidropiridínicos por el cronotropismo e inotropismo negativos.

Con respecto a la combinación de IECA y ARA II, la única recomendación actual –y en discusión– es en ciertos pacientes con nefropatía y proteinuria persistente a pesar del tratamiento adecuado con uno de los fármacos que inhiben el eje renina-angiotensina-aldosterona, y debido a los efectos indeseables posibles, debe ser manejado con cautela y por especialistas con la debida experiencia.

Combinación de antihipertensivos e hipolipemiantes y/o aspirina

Numerosos pacientes con HTA presentan otros factores de riesgo CV en forma concomitante que hacen que deban

recibir también hipolipemiantes, específicamente estatinas. De esta situación surge el planteamiento de la combinación de antihipertensivos y estatinas. A la luz de la evidencia actual, no está comprobado que indicar estatinas a todos los pacientes hipertensos redunde en beneficios por sobre los posibles efectos adversos derivados. Las combinaciones de antihipertensivos y estatinas deben reservarse para las situaciones clínicas ya conocidas que requieren del uso de ambos fármacos, concretamente el antecedente de eventos CV o elevado riesgo CV.

Con respecto al uso combinado de aspirina y antihipertensivos, puede establecerse que antes de antiagregar a un paciente hipertenso, deben estar controlados los valores de presión arterial para minimizar el riesgo de hemorragias en SNC. Entre los pacientes que se podrían beneficiar con el agregado de aspirina se deben considerar los individuos con alto riesgo cardiovascular e incremento moderado de la creatinina sérica ($>1,3\text{mg/dl}$); a los sujetos de alto riesgo, particularmente si son diabéticos, y quienes ya han padecido un evento cardiovascular. Estas evidencias son más significativas en hombres de 45 a 79 años y en mujeres de 55 a 79 años. No está indicado el uso de aspirina en hipertensión esencial de riesgo moderado o bajo. Por lo dicho, parece más adecuado dejar a la aspirina como fármaco independiente y utilizarla en las situaciones clínicas indicadas (estudio HOT).

Tratamiento combinado de la HTA: ¿Asociaciones fijas? ¿En qué dosis? La adherencia al tratamiento

En pacientes que inicialmente no tengan indicación de tratamiento combinado, este se iniciará con monoterapia y, si se requiere, un segundo fármaco para lograr los objetivos. Pueden seleccionarse los medicamentos en comprimidos separados y se irán titulando las dosis de forma progresiva. En caso de requerir desde el inicio la combinación en un solo comprimido para lograr mayor adherencia, elegir la combinación en las dosis más bajas para ir aumentando gradualmente.

En los casos en que deba iniciarse el tratamiento con más de un fármaco, si se opta por combinaciones fijas, elegir las dosis más bajas para comenzar.

Recordar que el riesgo de inadecuada adherencia al tratamiento se reduce con una posología simple (un único comprimido una vez al día), por lo que, en este sentido, las combinaciones fijas son beneficiosas.¹⁰

Bibliografía sugerida

1. Marin, M.; Fabregues, G. y col. Registro Nacional de Hipertensión Arterial. Conocimiento, tratamiento y control de la hipertensión arterial. Estudio RENATA. *Rev Argent Cardiol* 2012; 80: 121-9.
2. Ferrante, D. y Virgolini, M. Encuesta Nacional de Factores de Riesgo 2005: resultados principales. Prevalencia de factores de riesgo de enfermedades cardiovasculares en la Argentina. *Rev Argent Cardiol* 2007; 75: 20-29.
3. Guías de la Sociedad Argentina de Hipertensión Arterial para el diagnóstico, estudio, tratamiento y seguimiento de la hipertensión arterial. Año 2011. En: http://www.saha.org.ar/pdf/GUIA_SAHA_VERSION_COMPLETA.pdf
4. Wald, D.; Law, M. y col. Combination therapy versus monotherapy in reducing blood pressure: meta-analysis on 11,000 participants from 42 trials. *Am J Med* 2009; 122: 290-300.
5. Krause, T.; Lovibond, K. y col. Management of hypertension: summary of NICE guidance. *BMJ* 2011; 343: 4891-7.
6. Mancia, G.; De Baker, G. y col. 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.
7. Consenso de Hipertensión Arterial. Consejo Argentino de hipertensión arterial. *Rev Argent Cardiol* 2007; 75 (supl. 3).
8. De Luca, N.; Mallion, J. y col. Regression of left ventricular mass in hypertensive patients treated with perindopril/indapamide as a first-line combination: the REASON echocardiography study. *Am J Hypertens* 2004; 17: 660-667.
9. Jamerson, K.; Weber, M. y col. Benazepril plus Amlodipine or Hydrochlorothiazide for Hypertension in High-Risk Patients. *N Engl J Med* 2008; 359: 2417-2428.
10. Burnier M, Brown R, Ong S, Keskinasian A, Khan Z. Issues in blood pressure control and the potential role of single-pill combination therapies. *Int J Clin Pract* 2009; 63: 790-798.