

Monoterapia versus terapia combinada en el tratamiento inicial de la hipertensión arterial

Terapia combinada

ALBERTO S. VILLAMIL[‡]

Debido a su elevada prevalencia y su trascendencia como factor de riesgo de accidente cerebrovascular, enfermedad coronaria, insuficiencia cardíaca e insuficiencia renal, la hipertensión arterial es una de las patologías de mayor importancia en la práctica diaria.

Si bien los estudios realizados demuestran claramente los beneficios de la reducción de la presión arterial, no definen con precisión cuál es el punto óptimo de dicha reducción en distintas situaciones. De hecho, dada la relación continua que existe entre presión arterial y riesgo cardiovascular, parece apropiado el objetivo de reducirla en la máxima extensión que pueda ser tolerada, ya que diversos estudios epidemiológicos (1-3) demostraron que, aun en rangos "normales", a menor presión se corresponde un riesgo menor de accidente cerebrovascular, de deterioro renal o insuficiencia cardíaca. (4-7)

Así, en términos generales, tanto el 6° informe del Joint National Committee como la Organización Mundial de la Salud y la Sociedad Internacional de Hipertensión Arterial, consideran "controlado" a un paciente hipertenso cuando su presión arterial se encuentra establemente por debajo de 140/90 mm Hg, pero surgen mayores dudas al momento de definir el "control" en pacientes con otros factores de riesgo asociados, daño de órgano blanco o antecedentes de enfermedad cardiovascular. En este contexto, parece deseable lograr una presión normal (< 130/85 mm Hg) u óptima (120/80 mm Hg) en pacientes jóvenes, adultos de edad media y en diabéticos o insuficientes renales (particularmente si presentan proteinuria), y por lo menos una presión normal alta en pacientes ancianos (< 140/90 mm Hg).

Tradicionalmente se ha recomendado iniciar el tratamiento de la hipertensión arterial por medio de monoterapia, a excepción del paciente en estadio 3 (severo), en el cual se recomienda el uso de dos drogas. (1) Más recientemente (2) se abandonaron los

esquemas escalonados forzados al uso de algunos fármacos, y hoy en día se deja libertad al profesional médico para que opte por una de las siguientes alternativas: diuréticos, betabloqueantes, alfabloqueantes, antagonistas del calcio, inhibidores de la enzima de conversión o antagonistas de los receptores de la angiotensina II, de acuerdo con las características propias de cada paciente.

Si no se lograra un control satisfactorio (presión arterial sostenidamente menor de 140/90 mm Hg) con monoterapia, se recomienda emplear alguna de las siguientes alternativas: titular a dosis máximas, cambiar el fármaco o bien agregar una segunda droga que sea complementaria.

Este tipo de planteo terapéutico resulta lógico pero muestra limitaciones importantes:

— En la práctica diaria el grado de normotensión que se logra con estas recomendaciones es muy escaso. A modo de ejemplo, sólo el 27% de los hipertensos está controlado en los Estados Unidos, menos del 6% en el Reino Unido, 16% en Canadá y menos del 13% en la República Argentina. (1, 8) En todos estos casos, el 60% o más (9) de los pacientes hipertensos en tratamiento lo están con monoterapia. Estos resultados insuficientes no son sorprendentes, sino que por el contrario son esperables ya que, como bien señala la Organización Mundial de la Salud en conjunto con la Sociedad Internacional de Hipertensión Arterial en su informe de 1999: (1) "Utilizando cualquiera de las drogas antihipertensivas de uso habitual en monoterapia, la reducción ajustada por placebo es del 4% al 8%, es decir entre 7 y 13 mm Hg para la presión sistólica y entre 4 y 8 mm Hg para la presión diastólica. Claramente, esta reducción no puede normalizar la presión arterial en muchos hipertensos".

— Existe una inercia muy pronunciada en el médico para el cambio o el incremento de la medicación en pacientes con monoterapia y no controlados.

[‡] Jefe Sección Hipertensión Arterial - Instituto Cardiovascular de Buenos Aires y del Hospital General de Agudos Dr. Cosme Argerich, Buenos Aires.

También existe mucha renuencia al agregado de una segunda o tercera droga cuando no se alcanzan los objetivos terapéuticos deseados de presión arterial. Estudios realizados en diferentes países muestran que en la práctica diaria el médico modifica el tratamiento en sólo 1 de cada 4 o 5 pacientes hipertensos no controlados, pese a que incrementa significativamente la frecuencia de las visitas de control. (10, 11)

— El uso de un fármaco permite actuar en un solo mecanismo fisiopatológico cuando claramente sabemos que la hipertensión arterial es una patología multifactorial en la cual interactúan diferentes mecanismos. Por otra parte, es bien conocido el hecho de que ante el bloqueo de un sistema, se activan otros que terminan reduciendo la acción terapéutica inicial. A modo de ejemplo, la retención hidrosalina inducida por los betabloqueantes o bien por drogas vasodilatadoras como el minoxidil, determina el fenómeno de seudotolerancia que reduce el efecto antihipertensivo y obliga a la indicación concomitante de un diurético a fin de superar el obstáculo. (12, 13)

— El uso de monoterapia implica la necesidad de contar con fármacos con una curva dosis-efecto satisfactoria, ya que de no lograrse una respuesta adecuada con la dosis inicial, se debe indicar el aumento de ella. Asimismo, también se requiere la elección de fármacos con vida media prolongada (índice valle/pico óptimo), a fin de asegurar una cobertura terapéutica apropiada a lo largo de las 24 horas.

— Un estudio en Gran Bretaña (14) demostró que en la práctica cotidiana e independientemente del tipo de fármaco elegido, el médico indica el cambio de la monoterapia en más del 50% de los casos antes de que se cumplan 6 meses de tratamiento, sin que esto signifique un mejor control de la presión arterial.

— Aun en estudios en los que la monoterapia inicial pudo incrementarse hasta dosis muy altas, los investigadores asociaron un segundo fármaco en el 50%-70% de los casos, indicando que sólo infrecuentemente se puede lograr la normotensión con monoterapia. (15-19)

Esta situación implica entonces el desafío de transitar la búsqueda de soluciones alternativas adecuadas para resolver los problemas existentes.

Una primera posibilidad es continuar en la búsqueda de fármacos antihipertensivos nuevos y más potentes que superen en eficacia y tolerancia a los que actualmente están en uso. Este camino se realiza día a día en numerosos laboratorios de investigación de todo el mundo y esperamos que tengan éxito en su tarea. Sin embargo, este proceso llevará tiempo y no existen garantías de que se logren los resultados esperados. Por ello resulta necesario hallar soluciones alternativas de rápida implementación.

Puesto que la monoterapia inicial fracasa en el intento de lograr la normotensión en un número ele-

vado de casos, ¿por qué no iniciar la terapéutica con una combinación de dos fármacos en dosis bajas?

Desde un punto de vista farmacológico, resulta adecuada la asociación de fármacos siempre y cuando éstos actúen por diferentes mecanismos y resulten complementarios. Este tipo de asociaciones se utilizan ampliamente en diversos campos como la oncología (esquemas quimioterápicos), enfermedades infecciosas (tuberculosis, síndrome de inmunodeficiencia adquirida, infecciones mixtas, etc.), osteopatías (tratamiento de la osteoporosis) y también en cardiología (tratamiento de la insuficiencia cardíaca con diferentes fármacos). En todos estos casos, el uso de múltiples drogas resulta aceptado y con frecuencia se emplean asociaciones fijas.

Por el contrario, y pese a que desde la década de 1960 contamos con combinaciones fijas de dos fármacos antihipertensivos, en este campo se da el curioso fenómeno de que en general el médico muestra un intenso prurito por el uso de asociaciones fijas, las cuales en realidad no son más que meros instrumentos de la terapéutica y que, como es natural, cuentan con ventajas y desventajas.

Entre las ventajas podemos destacar:

— Es abrumadora la evidencia de que cuando se asocian dos fármacos antihipertensivos, la respuesta terapéutica es mayor y de hecho recomendaciones internacionales recientes (2) señalan: "Las combinaciones de drogas actualmente disponibles han demostrado que producen una reducción mayor de la presión arterial que la que se alcanza con cualquiera de las drogas utilizadas individualmente. Las combinaciones con fármacos de gran poder aditivo pueden lograr alrededor del doble del efecto que se obtiene con la monoterapia (8%-15% de la presión inicial), es decir 12 a 22 mm Hg de reducción de la presión sistólica y 7 a 14 mm Hg para la diastólica, en pacientes con presión arterial inicial de 160/95 mm Hg".

A modo de ejemplo, en el estudio HOT (20) se logró normotensión diastólica (< 90 mm Hg) en casi el 90% de los pacientes, pero la combinación de al menos dos fármacos fue necesaria en el 70% de los participantes. En nuestro medio, en una evaluación reciente realizada tanto en el ámbito hospitalario como en una institución privada, logramos la normotensión diastólica en el 82% de los casos. Nuevamente el 69% de los pacientes requirió el uso de al menos dos drogas. (21)

— Uno de los mayores argumentos para la combinación de fármacos radica en el hecho de que al lograr una eficacia clínica superior se pueden utilizar dosis menores de cada una de las drogas incluidas en la asociación, y esto se traduce en un número menor de efectos adversos y por ende en una mejor adherencia del paciente al tratamiento. Por ejemplo,

los diuréticos estimulan el sistema renina-angiotensina y por este mecanismo permiten una mayor actividad de los inhibidores de la enzima de conversión o bien de los antagonistas de los receptores de la angiotensina. También los betabloqueantes pueden evitar la taquicardia refleja inducida por muchos vasodilatadores o bien antagonistas cálcicos dihidropiridínicos. Las combinaciones eficaces resultan de la asociación de diferentes clases de fármacos que permiten un efecto hipotensor aditivo, minimizando los mecanismos de compensación que limitan el descenso de la presión arterial (13, 15) (Tabla 1).

— Las asociaciones fijas resultan más económicas que la prescripción de los fármacos en forma separada. Este aspecto resulta clave en el tratamiento de enfermedades crónicas como la hipertensión arterial que requieren medicación por períodos prolongados o durante toda la vida.

— En términos generales, las asociaciones fijas son de más fácil manejo para el médico en relación con la prescripción de dos o más fármacos en forma separada. Además, es bien conocido que el número de comprimidos que deben ingerirse determina marcadas diferencias en el grado de cumplimiento del paciente, siempre a favor de la administración de un solo comprimido en una sola toma diaria. (22)

— El daño de órgano blanco asociado con hipertensión arterial puede prevenirse o revertirse efectivamente con la terapia combinada. Los metaanálisis (13) muestran que la regresión de la hipertrofia ventricular izquierda se logra en una extensión significativamente mayor con terapia combinada en relación con la monoterapia.

Por otra parte, en pacientes diabéticos, la progresión del deterioro renal hacia etapas terminales se reduce por el tratamiento antihipertensivo. En el estudio FACET (23) se observó un desarrollo menor de insuficiencia renal terminal en diabéticos hipertensos tratados con fosinopril que con amlodipina, pero el mejor resultado se obtuvo con la combinación de ambas drogas, lo cual sugiere que un efecto antihipertensivo más intenso se acompaña de una mayor nefroprotección.

Entre las posibles desventajas de las asociaciones fijas se puede considerar:

— No siempre está disponible en el mercado la

asociación que se desea o bien en las dosis que se desea, aunque debe tenerse en cuenta que año a año contamos con una oferta mayor en cuanto a los fármacos asociados y a las dosis disponibles.

— Temor al riesgo del sobretratamiento. El posible peligro de descender la presión arterial diastólica más allá de los 85 mm Hg (hipótesis de la curva en J) con el consiguiente incremento del riesgo de eventos coronarios, no se ha podido confirmar, ya que si bien se observó en varios estudios, no ocurrió lo mismo en otros. (24-26) De hecho, el estudio HOT, (20) que evaluó los resultados en pacientes hipertensos aleatorizados a diferentes objetivos de presión arterial diastólica (< 90, < 85 o < 80 mm Hg), confirmó que no hay aumento del riesgo en el grupo aleatorizado a una presión diastólica < 80 mm Hg. Más aun, en el subgrupo de pacientes diabéticos hubo un riesgo significativamente más bajo de enfermedad cardiovascular en aquellos asignados al grupo de presión diastólica < 80 mm Hg. Resultados similares se observaron en el estudio UKPDS 38, (27) que demostró que un grupo de pacientes diabéticos con un mejor control de su presión arterial (144/82 mm Hg) tuvieron una reducción sustancial del riesgo cardiovascular en comparación con el grupo con menor control (154/87 mm Hg). Cabe recordar que en ancianos hipertensos no se ha demostrado una mayor morbimortalidad cardiovascular cuando la presión diastólica se redujo a < 80 mm Hg. (3) Una reducción de la presión arterial de 10/5 mm Hg (sistólica y diastólica respectivamente) implica una disminución de 10 eventos cardiovasculares/1.000 pacientes/año, pero una reducción más decidida de 20/10 mm Hg puede declinar el riesgo en 17 eventos/1.000 pacientes/año.

En 1998 realizamos una encuesta con 495 médicos de diversas especialidades acerca de diferentes aspectos de la hipertensión arterial. (28) Resultó llamativo que el 74% de los colegas se mostraron decididamente contrarios al empleo de combinaciones fijas en el tratamiento antihipertensivo, pero sólo el 29% pudo justificar racionalmente su opinión.

Más curioso aun resultó el hecho de que el 100% de estos colegas reconocieron que utilizan de rutina un producto que contiene hidroclorotiazida + amilorida en combinación fija con excelentes resultados. Esto pone en evidencia al menos una rigidez importante en el pensamiento terapéutico y que ignoran los avances que se han logrado en el campo de la investigación clínica.

Si bien la experiencia personal es de indudable valor, no por ello deja de ser limitada. Por el contrario, debe tenerse en cuenta que toda asociación fija que se pone a disposición del cuerpo médico es el producto de años de investigación en muchos centros, que han investigado múltiples opciones de do-

Tabla 1
Combinaciones eficaces y racionales de
drogas antihipertensivas (2)

Diurético + betabloqueantes
Diurético + inhibidores de la enzima convertidora o antagonistas de la angiotensina II
Antagonistas del calcio (dihidropiridínicos) + betabloqueantes
Antagonistas del calcio + inhibidores de la enzima convertidora
Alfabloqueantes + betabloqueantes

sis antes de decidir cuál o cuáles resultan las más adecuadas. Por otra parte, antes de llegar a nuestra plaza, las asociaciones fijas, al igual que cualquier otro fármaco, deben ser aprobadas por entidades reguladoras internacionales y nacionales.

En síntesis, pese al significativo progreso logrado en el conocimiento de la fisiopatología, de los métodos de estudio y del tratamiento de la hipertensión arterial, al menos 3 de cada 4 pacientes están mal controlados y muestran un exceso de presión de 18/12 mm Hg para sistólica y diastólica respectivamente. El "mito" de la monoterapia ha finalizado y se abre ahora el camino del tratamiento combinado con dos fármacos complementarios en dosis bajas en forma libre o en asociación fija, que ha demostrado que es una excelente opción para el tratamiento inicial de la hipertensión arterial ya que son más económicas y mejor toleradas, factores que facilitan el cumplimiento del tratamiento. (29, 30)

BIBLIOGRAFIA

1. The Sixth Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. National Institute of Health. Arch Intern Med 1997; 157: 2413-2444.
2. Guidelines Subcommittee. 1999 World Health Organization - International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension. J Hypertens 1999; 17: 151-183.
3. SHEP Cooperative Research Group: Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension: Final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). JAMA 1991; 265: 3255-3264.
4. Du X, Cruickshank K, McNamee R y col. Case-control study of stroke and the quality of hypertension control in North West England. Br Med J 1997; 314: 272-276.
5. Lazarus JM, Bourgoignie JJ, Buckalew VM y col, for the Modification of diet in renal disease study group. Achievement and safety of a low blood pressure goal in chronic renal disease: The Modification of Diet in Renal Disease Study Group. Hypertension 1997; 29: 641-650.
6. Krumholz HM, Parent EM, Tu N y col. Readmission after hospitalization for congestive heart failure among medicare beneficiaries. Arch Intern Med 1997; 157: 99-104.
7. Neaton JD, Grimm RH, Prineas RJ y col, for the Treatment of Mild Hypertension Study Research Group. Treatment of mild hypertension study: Final results. JAMA 1993; 270: 713-724.
8. Nigro D, Vergottini J, Kuschner E y col. Epidemiología de la hipertensión arterial en la ciudad de Córdoba, Argentina. Rev Fed Arg Cardiol 1999; 28: 69-75.
9. Colhoun HM, Dong W, Poulter NR. Blood pressure screening, management and control in England: Results from the health survey for England 1994. J Hypertens 1998; 16: 747-752.
10. Berlowitz DR, Ash AS, Hickey EC y col. Inadequate management of blood pressure in a hypertensive population. N Engl J Med 1998; 339: 1957-1963.
11. Hosie D y col. Cardiomonitor Study. J Hum Hypertens 1995; 9 (Suppl 2): S15 (abstract).
12. Sever PS. The heterogeneity of hypertension. Eur Heart J 1999; 1 (Suppl 1): L10-L13.
13. Zanchetti A. Contribution of fixed low-dose combination to initial therapy in hypertension. Eur Heart J 1999; 1 (Suppl 1): L5-L9.
14. Jones JK, Gorkin L, Lian JF y col. Discontinuation of and changes in treatment after start a new courses of antihypertensive drugs: A study of a United Kingdom population. Br Med J 1995; 311: 293-295.
15. Zanchetti A. Combination therapy in the treatment of hypertension: Addressing the clinical issues. Int J Clin Paractice 1997; 90 (Suppl): 44-51.
16. Hypertension Detection and Follow-up Program Cooperative Group. Five year findings of the Hypertension Detection and Follow-up Program. I. Reduction in mortality of persons with high blood pressure, including mild hypertension. J Am Med Assoc 1979; 242: 2362-2377.
17. The Management Committee. The Australian Therapeutic Trial in Mild Hypertension. Lancet 1980; i: 1260-1267.
18. Medical Research Council Working Party. MRC trial of treatment of mild hypertension: Principal results. Br Med J 1985; 291: 97-104.
19. Guidelines Sub-Committee. 1993 Guidelines for the management of mild hypertension: Memorandum from a World Health Organization/International Society of Hypertension meeting. J Hypertens 1993; 11: 905-918.
20. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG y col, for the HOT Study Group. Effects of intensive blood pressure lowering and low dose aspirin in patients with hypertension: Principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomized trial. Lancet 1998; 351: 1755-1762.
21. Rodriguez PD, Kuznicki S, Contreras VF y col. Blood pressure control in patients assisted in hypertension clinics. J Hypertens 2000; 18 (Suppl 2): S30 (abstract).
22. Mancia G, Grassi G. Rationale for the use of a fixed combination in the treatment of hypertension. Eur Heart J 1999; 1 (Suppl 1): L14-L19.
23. Tatti P, Pahor M, Byington RP y col. Outcome results of the Fosinopril versus Amlodipine Cardiovascular Events randomized Trial (FACET) in patients with hypertension and NIDDM. Diabetes Care 1998; 21: 597-603.
24. Farnett L, Mathew CD, Linn WD y col. The J-curve phenomenon and the treatment of hypertension: Is there a point beyond which pressure reduction is dangerous? JAMA 1991; 265: 489-495.
25. Coope J, Warrender TS. Randomized trial of treatment of hypertension in elderly patients in primary care. Br Med J 1986; 293: 1145-1151.
26. Staessen J, Bulpitt C, Clement D y col. Relation between mortality and treated blood pressure in elderly patients with hypertension: Report of the European Working Party on High Blood Pressure in the Elderly. Br Med J 1989; 298: 1552-1556.
27. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complication in type 2 diabetes: UKPDS 38. Br Med J 1998; 317: 703-713.
28. Villamil AS. Conferencia del Ex-Director. Consejo Argentino de Hipertensión Arterial (SAC). Pinamar, 15-17 de octubre de 1998.
29. Weber MA. Unsolved problems in treating hypertension: Rationale for new approaches. Am J Hypertens 1998; 11: 145S-149S.
30. Kaplan NM. Low-dose combination in the treatment of hypertension: Theory and practice. J Hum Hypertens 1999; 13: 707-710.