
Hipertensión arterial: monoterapia vs. terapia combinada.

Hypertension: monotherapy vs. combination therapy.

Joseph W. Mc. Dermott *
María José Velasco **

RESUMEN

Un gran porcentaje de los pacientes con hipertensión arterial sometidos a terapia antihipertensiva con un solo fármaco, no logran obtener niveles de presión arterial menores que 140/90mmHg. Al usar dos o más fármacos de diferente mecanismo fisiopatológico, la reducción de las cifras tensionales es más rápida y eficaz. Este estudio fue diseñado para evaluar que terapia antihipertensiva es más eficaz en reducir y controlar la presión arterial. **Métodos:** estudio abierto, prospectivo, comparativo, que involucra a 491 pacientes hipertensos esenciales que acudieron al consultorio #20 del departamento de cardiología del hospital "Luis Vernaza", recibieron monoterapia o terapia combinada (2 o más drogas, una de ellas un diurético) dependiendo de la severidad de la hipertensión, costo del tratamiento y comorbilidades asociadas. Si no se lograba el objetivo de presión $\leq 140/90$ mmHg en hipertensos no diabéticos y de $\leq 130/90$ en hipertensos diabéticos al cabo de 8 semanas de seguimiento, se incluía una tercera droga complementaria. **Resultados:** al final del estudio se obtuvo en general una reducción de 37mmHg para la PS y de 18mmHg para la PD. 75% de los pacientes llegaron a obtener cifras de PA $\leq 140/90$ mmHg, de los cuales el 6% se controló con monoterapia y el 68% con una asociación farmacológica. Dentro de las combinaciones farmacológicas, la terapia triple incluía un diurético y obtuvo un control de la PA en el 78% de pacientes, la terapia con dos fármacos que incluía o no un diurético logró un control de la PA en el 74% de los pacientes, la terapia con 4 fármacos logró un control de la PA en el 57% de los pacientes. El 95% de los pacientes se controló la PD. Al comparar la monoterapia vs. la terapia combinada hubo una disminución estadísticamente significativa de la presión arterial en el grupo de la terapia triple comparada con la monoterapia $P < 0,001$ y la biterapia $P < 0,01$. **Conclusiones:** La terapia triple antihipertensiva es el régimen antihipertensivo más eficaz para disminuir la presión arterial. Las combinaciones garantizan un mayor número de pacientes que alcanzan el objetivo de $\leq 140/90$ mmHg, siendo el control diastólico más fácilmente logrado

Palabras clave: Presión arterial (PA). Presión sistólica (PS). Presión diastólica (PD). Terapia triple antihipertensiva.

SUMMARY

A large percentage of patients with hypertension undergoing antihypertensive therapy with a single medicine do not achieve blood pressure levels lower than 140/90mmHg. By using two or more medicines with different pathophysiological mechanisms, the reduction of blood pressure is faster and more effective. This study was designed to evaluate what antihypertensive therapy is more effective in reducing and controlling blood pressure. **Methods:** a prospective comparative open study that involves 491 patients with essential hypertension. These patients attended the doctor's office # 20 of the department of Cardiology at the Hospital Luis Vernaza, and received monotherapy or combined therapy (two or more drugs, one of them diuretic) depending on the severity of the hypertension, treatment costs and associated comorbidities. If the desired pressure $\leq 140/90$ mmHg in hypertensive people without diabetes and $\leq 130/90$ in hypertensive diabetics was not achieved during an 8-week follow-up period, an additional third drug was included. **Results:** At the end of the study a general reduction of 37mmHg was obtained for PS and of 18mmHg for DP. 75% of the patients obtained BP values $\leq 140/90$ mmHg, out of which 6% were controlled with monotherapy and 68% with a pharmacologic association. Among the pharmacologic combinations, the triple therapy included a diuretic and got BP control in 78% of the patients, the therapy with two medicines, which might or might not include a diuretic, achieved a BP control in 74% of the patients; the therapy with four medicines achieved a BP control in 57% of the patients. In 95% of the patients the DP was controlled. When comparing monotherapy vs. combination therapy there was a statistically significant decrease in blood pressure in the group of triple therapy compared with monotherapy $P < 0.001$ and biotherapy $P < 0.01$. **Conclusions:** triple antihypertensive therapy is the most effective antihypertensive regimen to control blood pressure. The combinations guarantee a higher number of patients who achieve the desired pressure of $\leq 140/90$ mmHg, being the diastolic control easier to achieve.

Keywords: Blood pressure (BP). Systolic pressure (SP). Diastolic pressure (DP). Triple antihypertensive therapy.

Introducción

La hipertensión arterial sistémica (HAS) es probablemente el problema de salud pública más importante en los países desarrollados.

Es una enfermedad frecuente, asintomática, fácil de detectar, casi siempre sencilla de tratar y que con frecuencia tiene complicaciones mortales si no recibe tratamiento.

* Médico Internista, hospital "Luis Vernaza", Jefe del Servicio de Medicina Interna "San Vicente", Coordinador del proceso de hospitalización de Medicina Interna, hospital "Luis Vernaza", profesor de Medicina Interna. 275

** Médico del Servicio de Medicina Interna "San Vicente", hospital "Luis Vernaza", profesora de Medicina Interna.

Se estima una mortalidad anual de 1-2% por causas directamente relacionadas en la población hipertensa no controlada de todo el mundo^{7,9,18}. Además, la HAS es la patología crónica del adulto que el médico con más frecuencia debe afrontar en su práctica cotidiana y es a su vez, uno de los problemas de salud pública mundial que enfrenta la sociedad contemporánea. Se conoce de tiempo atrás su contribución en la génesis de diversos eventos vasculares graves, tales como los angiocerebrales, los síndromes coronarios, la nefroangioesclerosis^{7,13,20}, la insuficiencia cardíaca, el desarrollo y disección de aneurismas aórticos, etc. Por todo ello es de primordial importancia su prevención y la de sus graves consecuencias^{1,10}.

Es sabido que el control de cualquier padecimiento se basa en gran medida en el conocimiento de su origen, biología, comportamiento y evolución. Desgraciadamente, la forma más frecuente de la HAS, la llamada esencial o primaria, representa alrededor de 90% de los casos observados en la consulta general y es una enfermedad de gran complejidad, cuya naturaleza no ha sido completamente dilucidada. Sin embargo, en los últimos años se han logrado importantes avances que permiten establecer el diagnóstico, y el tratamiento sobre bases más racionales y científicas. Dada la enorme prevalencia de la HAS, la mayor parte de los pacientes son estudiados y tratados por el médico general y el familiar, pero la responsabilidad de manejar en forma correcta esta entidad nosológica recae tanto en ellos como en los especialistas que la confrontan^{4,10,11}.

Partiendo de la base de que son numerosos los fármacos con que actualmente contamos y que no parece que en los próximos años vayan a aparecer nuevas familias farmacológicas, las opciones más inmediatas pasan por la optimización del empleo de los fármacos antihipertensivos ya existentes¹⁹.

La postura tradicional ha sido la defensa de la terapia basada en el empleo de un solo fármaco a dosis mínima eficaz, siendo el principal factor para la defensa de este abordaje, evitar los efectos secundarios y mejoría del cumplimiento por simplificación del esquema terapéutico. Los limitantes al empleo de esta estrategia son múltiples.

De entrada se estima que sólo un 40-60% de los pacientes alcanzarán el control de la PA con monoterapia, y que ello exigirá en un 60% de ocasiones el empleo de dosis máximas. Además el hallazgo del tratamiento óptimo en monoterapia se haya dificultado por la marcada heterogeneidad de la respuesta individual, que hace altamente imprevisible el comportamiento de la PA de un determinado individuo a una medicación^{3,6,19}.

En contraposición a la estrategia un tanto clásica de la monoterapia, cada vez se aboga más en el campo de la HTA por el empleo de varios fármacos antihipertensivos combinados, la denominada terapia combinada o de asociación^{18,19}.

En el JNC VII y la European Society of Hipertensión^{10,14,15}, se documenta la necesidad de combinar fármacos en un gran porcentaje de hipertensos como única forma de alcanzar los objetivos terapéuticos, especialmente en pacientes de elevado riesgo cardiovascular como son ancianos, diabéticos, con deterioro renal e hipertensión arterial refractaria al tratamiento. En el estudio ALLHAT 65% de los pacientes controlaron sus cifras de presión arterial, con más de dos agentes antihipertensivos^{2,5}; en el estudio ASCOT 75%^{16,17} de los pacientes lograron controlar su presión arterial con más de dos fármacos, y solo un 35% y 25% respectivamente controló la PA con monoterapia⁹.

Existe evidencia, que la hipertensión arterial se controla rápida y eficazmente con asociaciones farmacológicas.

Por esta razón, el presente estudio permite evidenciar que la terapia combinada antihipertensiva es la más adecuada para el manejo de esta patología^{8,12}.

Metodología

Características del estudio

Esta investigación es un estudio abierto, prospectivo y comparativo en una población de pacientes de alto riesgo debido a sus características clínicas. La población del estudio son pacientes con hipertensión arterial que acudieron al consultorio # 20 del departamento de Cardiología de la consulta externa del hospital "Luis Vernaza" (HLV), durante el período mayo de 2006 hasta marzo de 2007.

Características de la muestra

De 3.500 pacientes hipertensos, se tomó una muestra de 491 pacientes (363 mujeres, 128 varones) sometidos a monoterapia o terapia de asociación en base a tres requisitos:

- Severidad de la hipertensión
- Costo del tratamiento
- Comorbilidades asociadas

Criterios de inclusión

Los criterios de inclusión que debió presentar la muestra para ser aceptada fueron:

- Pacientes que acuden al consultorio # 20 del HLV con hipertensión sistólica/diastólica \geq 160/100mmHg.
- Hombres o mujeres mayores de 18 años.
- Que acepten formar parte de este estudio.

Criterios de exclusión

Se excluyeron a todos los pacientes que:

- Presenten enfermedad hepática importante.
- Adolecían de enfermedad renal que requiera diálisis.
- Tengan enfermedad tiroidea descompensada.
- Cursen con IAM o ECV antes de los tres meses, previos al estudio.
- Sean mujeres embarazadas.

Diseño metodológico

Entraron al estudio aquellos pacientes con o sin tratamiento médico previo para su hipertensión; se consideró no controlados aquellos con cifras de PA sobre los 140/90mmHg y según el propósito del estudio eran sometidos a un régimen de tratamiento que logre obtener una tensión arterial \leq 140/90mmHg y en diabéticos de \leq 130/80mmHg.

Los pacientes que tenían 160/100mmHg en su primera visita eran asignados para un tratamiento de combinación que incluía un diurético a bajas dosis. Si éstos al cabo de 8 semanas de seguimiento no lograban los objetivos de presión, se les incluía una tercera droga con acción sinérgica y complementaria para los 2 fármacos iniciales.

Para este trabajo consideramos un adecuado control de PA, cuando el paciente presentaba una presión arterial \leq 140/90mmHg, si el paciente no es diabético o \leq 130/80 en pacientes diabéticos en dos citas posteriores. El período de tiempo de las citas era de 30 días mínimo y de 60, máximo. Además se consideró controlada su cifra de presión sistólica (\leq 140mmHg) y diastólica (\leq 90mmHg) por separado.

A los datos obtenidos en el esquema de monoterapia, y terapia de asociación se les realizó intervalos de confianza (IC 95%), medidas de tendencia central y prueba t de student ($P < 0.05$) por separado, para observar si existía diferencia significativa en cada rama de monoterapia o de terapia asociativa, y luego los mismos resultados se compararon, realizando los análisis estadísticos descritos anteriormente para observar si existía diferencia significativa entre las diferentes terapias y así evaluar que tratamiento es el más eficaz.

Resultados

Las características de la población se la describe en la siguiente tabla:

Características basales de la población	
N	491
Edad (media + DE)	62,5 +/- 11
Género masculino	128 (26%)
Género femenino	372 (74%)
Peso (media + DE)	67 +/- 13
Talla (media)	1,53 +/- 9
IMC (media +DE)	29 +/- 6
Diabetes (%)	79 p (16%)
Enfermedad coronaria (%)	48 p (18%)
Dislipidemias (%)	269 p (54%)
Obesidad (%)	125 p (25%)
Hipertrofia ventricular izquierda (%)	252 p (50%)
Insuficiencia cardiaca congestiva (%)	15 p (3%)

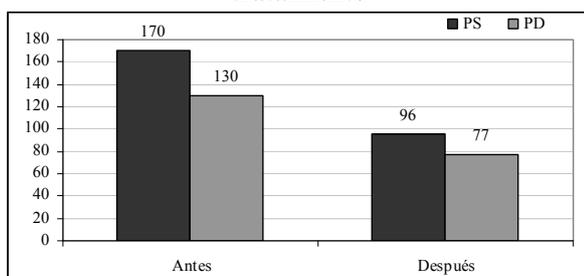
Fuente: hospital "Luis Vernaza".

La muestra estuvo compuesta en su mayoría por mujeres (74%), 41,6% eran menores de 65 años y el 32,8% eran > de 65 años; por otra parte de los 128 varones, el 13,2% eran < de 65 años y el 12,4% eran >65 años.

El peso promedio de los 491 pacientes estudiados fue de 67Kg \pm 13, la talla promedio fue de 1,53 mt \pm 9 y el promedio de índice de masa corporal (IMC) fue de 29 \pm 6 kg/m².

Existió una incidencia de comorbilidades de 2.3 veces más, en relación a la población normal, éstas fueron: diabetes, 16% (79 p); enfermedad coronaria, 18% (48 p); dislipidemias, 54% (269p); proteinuria/microalbuminuria, 65% (325 p); obesidad, 25% (125p); hipertrofia ventricular izquierda confirmada por ecocardiografía, 50% (252p); insuficiencia cardíaca congestiva, 3% (15p); con fracción de eyección disminuida, <40%. El promedio de presión arterial de la muestra antes de iniciar el tratamiento fue de 170±0,87 para la presión sistólica y 96±0,52mmHg para la presión diastólica; luego del mismo disminuyó a 133±0,82 mmHg la presión sistólica y 77±0,5 mmHg la presión diastólica.

Gráfico 1
Promedio de presión arterial antes y después del tratamiento



Fuente: hospital "Luis Vernaza".

El promedio de reducción en mmHg de la presión sistólica después del tratamiento fue de 37mmHg y de la presión diastólica fue de 18mmHg. El porcentaje de pacientes controlados con presión sistólica/ presión diastólica $\leq 140/90$ mmHg fue del 75% (377p), el control de presión sistólica fue del 76% (381p) y el control de presión diastólica fue del 95% (476p).

Sólo el 6% (31 p), obtuvo las metas de control propuestas de presión arterial con monoterapia y el 68% (336 p), obtuvieron las metas con una combinación farmacológica. El 31% (153 p), tomaban 2 fármacos, el 49% 3 fármacos (242 p), una combinación de 4 fármacos el 8% (40 p) y 5 fármacos el 4% (18 p).

Las clases de antihipertensivos usados fueron: diuréticos 81% (397p), bloqueantes de los canales de calcio 58% (283p), beta bloqueantes 43% (211p), bloqueantes de los receptores de angiotensina II (ARAII) 38% (187p) y el 37% (183p), tomaba un inhibidor de la enzima de conversión de angiotensina (IECA).

De los 491 pacientes, el 82% (405 pacientes) logró reducir la presión diastólica a < 85mmHg y de éstos, 453 pacientes (92%), usaron combinaciones farmacológicas, mientras que sólo 38 p (8%), usaron monoterapia.

Dentro de las combinaciones farmacológicas, la triterapia incluía un diurético y obtuvo un control de la presión arterial en el 78% de pacientes, la terapia con 2 fármacos que incluía o no un diurético logró un control de la presión arterial en el 74% de los pacientes, la terapia con 4 fármacos logró un control de la presión arterial en el 57% de los pacientes.

Se usaron cuatro clases de fármacos en las ramas de monoterapia.

En el grupo de los IECA's participaron 17 p (3,4%) con un promedio de presión arterial de 159/89mmHg antes del tratamiento, luego del mismo sus cifras tensionales promedio disminuyeron a 130/77mmHg.

En el grupo de los bloqueantes de los canales del calcio participaron 6 p (1,2%) con un promedio de presión arterial de 160/97mmHg antes del tratamiento, luego del mismo sus cifras tensionales promedio disminuyeron a 126/80mmHg.

En el grupo de los ARA II participaron 10 p (2%) con un promedio de presión arterial de 158/89mmHg antes del tratamiento, luego del mismo sus cifras tensionales promedio disminuyeron a 133/74mmHg.

En el grupo de los beta bloqueantes participaron 5 p (1%) con un promedio de presión arterial de 152/92mmHg antes del tratamiento, luego del mismo sus cifras tensionales promedio disminuyeron a 127/80mmHg.

Al analizar el grupo de la monoterapia se encontraron diferencias significativas, en lo que a la reducción de las cifras tensionales se refiere, tabla 5, no así en cuanto a la magnitud de la disminución de las cifras tensionales resultantes con cada tratamiento, tabla 6, por lo que decidimos agrupar todos estos pacientes para comparar las diferentes medidas de tendencia central.

Tabla 5

Diferencias significativas monoterapia				
Drogas	P/S antes TTO	P/D antes TTO	P/S post TTO	P/D post TTO
IECA	152,56- 165,09	85,57- 93,25	120,46- 140,01	72,77- 81,35
BCCa	152,84- 167,16	89,60- 105,40	116,43- 135,91	72,84- 87,16
ARA II	149,25- 167,75	82,18- 95,82	122,56- 143,44	70,53- 82,27
BB	148,08- 155,92	89,60- 94,40	116,38- 137,22	73,80- 86,20

Fuente: hospital "Luis Vernaza".

Tabla 6

Reducción de la presión arterial según fármacos (monoterapia)				
Presiones	IECA	BCCa	ARA II	BB
P/S	21,86- 35,32	19,34- 48,33	18,44- 32,56	14,64- 35,76
P/S	6,82- 18,42	5,17- 29,83	5,54- 19,66	4,04- 19,96

Fuente: hospital "Luis Vernaza".

En la biterapia se usaron los siguientes grupos farmacológicos:

En el grupo de los beta bloqueantes+bloqueantes de los canales de calcio participaron 7 p (1,4%) con un promedio de presión arterial de 174/101mmHg antes del tratamiento, luego del mismo sus cifras tensionales promedio disminuyeron a 144/86mmHg.

En el grupo de los ARA II+ diurético participaron 56 p (11,2%) con un promedio de presión arterial de 165/93mmHg antes del tratamiento, luego del mismo sus cifras tensionales promedio disminuyeron a 136/79mmHg.

En el grupo de los IECAs +diurético participaron 32 p (6,4%) con un promedio de presión arterial de 165/100mmHg antes del tratamiento, luego del mismo sus cifras tensionales promedio disminuyeron a 134/77mmHg.

En el grupo de los beta bloqueantes + diurético participaron 30p (6%) con un promedio de presión arterial de 157/96mmHg antes del tratamiento, luego del mismo sus cifras tensionales promedio disminuyeron a 135/77mmHg.

En el grupo de los IECAs+ bloqueantes de los canales de calcio participaron 28 p (5,6%) con un promedio de presión arterial de 176/96mmHg

antes del tratamiento, luego del mismo sus cifras tensionales promedio disminuyeron a 174/80mmHg.

Al analizar el grupo de la biterapia se encontraron diferencias significativas, en lo que a la reducción de las cifras tensionales se refiere, tabla 7, no así en cuanto a la magnitud de las disminución de las cifras tensionales resultantes con cada tratamiento, tabla 8, por lo que decidimos agrupar todos estos pacientes para comparar las diferentes medidas de tendencia central.

Tabla 7

Reducción de la presión arterial según fármacos (biterapia)					
Pre-siones	BCCa+ BB	ARAII+D IU	IECA+D IU	BB+DI U	IECA+ BCCa
PSd	12,89- 47,11	24,44- 34,45	22,45- 37,93	15,84- 28,16	33,80- 49,91
PDd	1,31- 28,69	9,60-17,15	15,84- 28,54	13,60- 23,93	10,70- 21,73

Fuente: hospital "Luis Vernaza".

Se comprobó que las diferencias en la disminución de la tensión arterial entre los distintos fármacos utilizados en este grupo no eran significativas, tabla 8, utilizando la prueba t de student.

Tabla 8

Diferencias significativas biterapia				
Drogas	P/S antes TTO	P/D antes TTO	P/S post TTO	P/D post TTO
BCCa+BB	158,95- 189,62	92,43- 110,43	125,71- 162,86	71,50- 101,35
ARAII+DIU	161,38- 169,37	90,20- 95,41	130,51- 141,35	76,25- 82,61
IECA+DIU	159,65- 169,79	93,26- 104,62	127,33- 141,74	73,58- 79,92
BB+DIU	152,25- 161,08	93,56- 98,90	127,45- 141,89	73,36- 81,57
IECA+ BCCa	168,47- 183,32	90,72- 101,13	127,96- 140,11	76,32- 83,10

Fuente: hospital "Luis Vernaza".

En la triterapia se usaron los siguientes grupos farmacológicos:

En el grupo de los bloqueantes de los canales de calcio + beta bloqueantes+ DIU participaron 76 p (15,2%) con un promedio de presión arterial de 169/95mmHg antes del tratamiento, luego del mismo sus cifras tensionales promedio disminuyeron a 132/76mmHg.

En el grupo de los IECAs + DIU + beta bloqueantes participaron 28 p (5,6%) con un promedio de presión arterial de 164/92mmHg antes del tratamiento, luego del mismo sus cifras tensionales promedio disminuyeron a 128/72mmHg.

En el grupo de los ARAII+DIU+beta bloqueantes participaron 18 p (3,6%) con un promedio de presión arterial de 167/96mmHg antes del tratamiento, luego del mismo sus cifras tensionales disminuyeron a 135/76mmHg.

En el grupo de los ARAII+bloqueantes de los canales de calcio + DIU participaron 76 p (15,2%) con un promedio de presión arterial de 179/98mmHg, luego del mismo sus cifras tensionales disminuyeron a 135/78mmHg.

En el grupo de los IECAs+ DIU+bloqueantes de los canales de calcio participaron 44 p (9%) con un promedio de presión arterial de 180/98mmHg antes del tratamiento, luego del mismo sus cifras tensionales disminuyeron a 133/76mmHg.

En el grupo de otras combinaciones participaron 58 p (12%) con un promedio de presión arterial de 172/98mmHg antes del tratamiento, luego del mismo sus cifras tensionales disminuyeron a 174/96mmHg.

Al analizar el grupo de la triterapia se encontraron diferencias significativas, en lo que a la reducción de las cifras tensionales se refiere tabla 9, no así en cuanto a la magnitud de la disminución de las cifras tensionales resultantes con cada tratamiento, tabla 10, por lo que decidimos agrupar todos estos pacientes para comparar las diferentes medidas de tendencia central.

Tabla 9

Diferencias significativas triterapia				
Drogas	P/S post TTO	P/D post TTO	P/S antes TTO	P/D antes TTO
BCCa+BB+DIU	128,20-136,38	74,23-78,42	167,98-172,70	92,91-97,59
IECA+DIU+BB	123,12-133,60	68,16-75,70	159,24-168,61	87,68-96,25
ARAII+DIU+BB	124,58-146,53	72,22-80,90	161,39-172,50	92,44-100,33
ARAII+DIURETI CO+BCCa	131,08-139,31	75,69-80,87	174,32-183,31	94,90-102,26
IECA+BCCa+DIU	127,76-139,36	73,74-79,74	173,87-187,04	93,79-102,80
Otras combinaciones	129,76-139,00	73,86-78,10	165,83-178,41	95,14-101,75

Fuente: hospital "Luis Vernaza".

Se comprobó que las diferencias en la disminución de la tensión arterial entre los distintos fármacos utilizados en este grupo no eran significativas, tabla 10, utilizando la prueba t de student.

Tabla 10

Reducción de la presión arterial según fármacos (triterapia)						
Pensiones	BCCa+BB+DIU	IECA+DIU+B	ARAII+DIU+BB	ARAII+DIU+BCCa	IECA+BCCa+DIU	Otras combinaciones
PSd	32,04-41,07	29,15-41,99	20,99-41,79	34,84-48,40	40,59-53,51	31,87-43,61
PDd	15,98-21,86	15,25-24,82	13,86-25,80	16,64-23,97	17,26-26,15	19,08-25,85

Fuente: hospital "Luis Vernaza".

En este estudio hemos confirmado la eficacia de los tres regímenes terapéuticos.

En el proceso de verificación de la eficiencia de los tres esquemas terapéuticos estudiados se encontraron diferencias significativas entre los esquemas monoterapia-triterapia (1-3) y biterapia-triterapia (2-3) utilizando la prueba T de student cuyos resultados se observan en la tabla 11.

Tabla 11

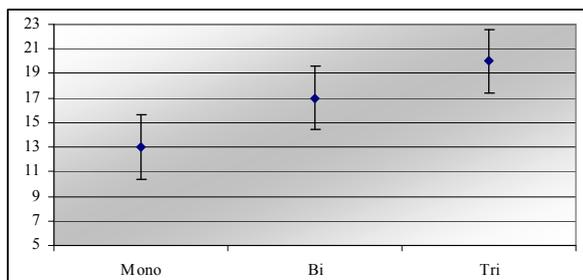
Diferencias significativas en MMHG antes y después del tratamiento			
Pensiones	1-2	1-3	2-3
Sistólica	0,4149	2,49462E-05	1,26472E-05
Diastólica	0,1198	0,0011	0,016355225

Fuente: hospital "Luis Vernaza".

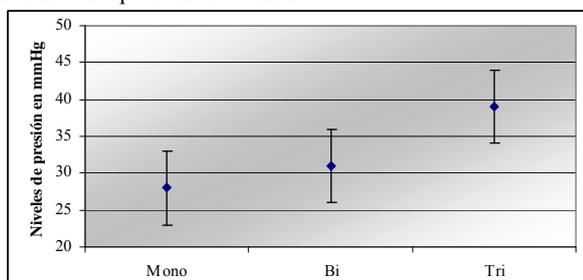
Hubo una disminución estadísticamente significativa de la presión arterial en el grupo de la terapia triple comparada con la monoterapia $p < 0,001$ y la biterapia $p < 0,01$. La terapia triple, en contraste con los dos esquemas adicionales usados en este estudio, disminuyó significativamente la presión arterial, mientras que la monoterapia y la terapia doble produjeron patrones similares de reducción de la presión arterial. La terapia triple que obtuvo mayor reducción de las cifras tensionales fue IECA's + bloqueantes de los canales de calcio + diuréticos con 26% de reducción de la presión sistólica y 22% de reducción de la presión diastólica. Es evidente la superioridad del esquema triple sobre los otros esquemas empleados en la consulta externa de cardiología del HL.V.

En las gráficas siguientes se puede observar los intervalos de confianza (95%) de la presión sistólica y diastólica para los tres esquemas terapéuticos. Confirmándose la diferencia, a favor de la terapia triple, en el nivel de reducción de las cifras tensionales.

Tabla 12
Presión diastólica



Fuente: hospital "Luis Vernaza".



Fuente: hospital "Luis Vernaza".

Discusión

La Administración de Drogas y Alimentos de Estados Unidos (FDA) sobre la terapia combinada exige un control riguroso para usar la terapia antihipertensiva. Antes de que la aprobación sea concedida, se debe cumplir tres criterios: la combinación farmacológica debe ser más eficaz que los fármacos por sí solo; 2) debe garantizar igual seguridad que el medicamento usado como monoterapia; 3) la proporción de riesgo/beneficio del producto combinado deber ser inferior a los fármacos usados individualmente. La combinación de antihipertensivos parece la opción más inmediata y aplicable de entre las estrategias anteriormente comentadas. Sin embargo, no toda combinación entre antihipertensivos es válida. Se consideran como adecuadas aquellas capaces de obtener un mayor efecto antihipertensivo que los fármacos constituyentes a altas dosis en monoterapia. Es por ello que buscaremos idealmente aquellos fármacos con efecto antihipertensivo complementario. Esta complementariedad se consigue por la inhibición por parte de uno de los componentes de los mecanismos fisiológicos

compensatorios desencadenados por el otro de los fármacos de la combinación, mediante la hiperactivación de mecanismos sobre los que actúa el segundo de los fármacos, y aboliendo posibles efectos secundarios.

The Joint National Committé VII y la European Society of Hipertensión, reconocen la necesidad de combinar fármacos en un gran porcentaje de hipertensos como única forma de alcanzar los objetivos terapéuticos, especialmente en pacientes de elevado riesgo cardiovascular como son ancianos, diabéticos, deterioro renal e hipertensión arterial refractaria al tratamiento. Los resultados del presente estudio determinaron que las cifras de presión arterial pudieron controlarse con el uso de tres fármacos $P < 0,001$ vs. monoterapia y $P < 0,01$ vs. biterapia. El diurético fue la droga que obtuvo más combinaciones, la presión arterial diastólica fue la mejor y más fácilmente controlada (95%), y los calcio-antagonistas fueron los fármacos más exitosos para reducir las cifras de presión arterial.

Al analizar los datos obtenidos en el JNC VII sobre la terapia antihipertensiva, encontramos que el 70% de los pacientes usaron más de dos drogas de mecanismo fisiopatológico diferente, para tener cifras de presión arterial $< 140/90$ mmHg; en el estudio ALLHAT 60% de los pacientes también controlaron su presión arterial con más de dos fármacos antihipertensivos y sólo el 30% de los pacientes se controlaron con monoterapia, lo cual es semejante y comparable con los resultados obtenidos en nuestro estudio.

El algoritmo de tratamiento de la hipertensión arterial descrito en las diferentes literaturas, muestra que los diuréticos deben ser la primera elección farmacológica además de los cambios en el estilo de vida, para obtener cifras de tensión arterial control. Si éstos no pueden ser usados por tener alguna contraindicación, otro agente antihipertensivo se deberá prescribir.

Si la presión arterial es 20 mmHg superior a la meta de la presión sistólica o 10 mmHg superior a la meta de la presión diastólica, se debe considerar iniciar la terapia antihipertensiva con dos drogas. El inicio de la terapia con dos drogas incrementa la probabilidad de obtener la meta de presión arterial control en menor tiempo, y con menos efectos colaterales.

Nuestro estudio obtiene reducciones de la presión arterial del 68% en el grupo de la terapia combinada, que es un porcentaje similar comparable con las reducciones tensionales en el JNC VII y en el estudio ALLHAT.

Los pacientes que ingresaron con hipertensión arterial estadio 2 se les asignó dos fármacos como terapia inicial, y si tenían cifras de presión arterial menor a 160/100 mmHg se les ofreció tratamiento monoterápico o combinado dependiendo de los factores de riesgo que presentaban descritos en la metodología del presente estudio, cada dos semanas se ajustó el esquema terapéutico si la presión no lograba controlarse, respetando así lo descrito acerca del tratamiento de la hipertensión arterial.

Ahora bien cabe recalcar, que sola la terapia triple ofreció P significativas en comparación con la monoterapia y la terapia doble, orientándonos a que la terapia antihipertensiva debe ser individualizada, y que sólo en pacientes estadio 2 se debería empezar con esquema triple, de lo contrario no estaría justificado usar biterapia vs monoterapia ya que no se obtuvo diferencias significativas entre estos dos grupos.

Referencias bibliográficas

1. Collaboration Blood Pressure Lowering Treatment Trialists. Effects of angiotensin converting enzyme inhibitors, calcium antagonists and other blood pressure lowering drugs on mortality and major cardiovascular morbidity. *Lancet* 2000; 356:1955-64.
2. Cushman WC, Ford CE, Cutler JA, Margolis KL, Davis BR, Grimm RH, et al. Success and predictors of blood pressure control in diverse North American settings: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2002; 4:393-404.
3. David A. Calhoun, Daniel Jones, Stephen Textor, David C. Goff, Timothy P. Murphy. Committee of the Council for High Blood Pressure Research Statement from the American Heart Association Professional Education Resistant Hypertension: Diagnosis, Evaluation, and Treatment. *Hypertension* 2008; 51: 1403-1419.
4. European Society of Hypertension. Directrices para el tratamiento de la hipertensión. Sociedad española de la Hipertensión, 2004: 1-94.
5. Franklin SS, Larson MG, Khan SA, Wong ND, Leip EP, Kannel WB, et al. Does the relation of blood pressure to coronary heart disease risk change with aging? The Framingham Heart Study. *Circulation* 2001; 103:1245-9.
6. Giovanni de Simone; Richard Devereux; Marcello Chinali; Mary J. Roman; Lyle G. Best; Thomas K. Welty; Elisa T. Lee; Barbara V. Risk Factors for Arterial Hypertension in Adults With Initial Optimal Blood Pressure. *Hypertension*. 2006; 47:162.
7. Hajjar Ihab, Kotchen Theodore. Trends in prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in the United States, 1988-2000. *JAMA* 2003; 290:199-206.
8. Halfdan Petursson, Linn Getz, Johann Sigurdsson and Irene Hetlevik, et al. Current European guidelines for management of arterial hypertension: Are they adequate for use in primary care? Modelling study based on the Norwegian HUNT 2 population. *BMC Family Practice* 2009; 10:1-9.
9. Jesús Vargas Barrón. Tratado de cardiología. 2006; Vol. 1: 217-310.
10. JNC 7. National High Blood Pressure Education Program. The seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. NHLBI produced publications 2004; 157:1-86.
11. Kannel WB. Elevated systolic blood pressure as a cardiovascular risk factor. *Am J Cardiology* 2000; 15:251-5.
12. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: A meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Prospective Studies Collaboration. Lancet* 2002; 360:1903-13.
13. Lloyd-Jones DM, Evans JC, Larson MG, Levy D. Treatment and control of hypertension in the community: a prospective analysis. *Hypertension*. 2002; 40:640-646 Lloyd-Jones DM, Evans JC, Larson MG, O'Donnell CJ, Rocella EJ, Levy D. Differential control of systolic and diastolic blood pressure: factors associated with lack of blood pressure control in the community. *Hypertension*. 2000; 36:594-599.
14. National Institutes of Health, National Heart, Lung, and Blood Institute. Hearts N° Parks. Available at: http://www.nhlbi.nih.gov/health/prof/heart/obesity/hrt_n_pk/index.htm. Accessed November, 2003.
15. Phyllis August, M.D., M.P.H. Initial Treatment of Hypertension. *NEJM* 2003 Volume 348:610-617.
16. Sever PS, Dahlof B, Poulter NR, et al; ASCOT investigators. Rationale, design, methods and baseline demography of participants of the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial. *J Hypertens*. 2001; 19:1139-1147.
17. Sever PS, Dahlof B, Poulter NR, Wedel H. The Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial: Morbidity-mortality outcomes in the blood pressure lowering arm of the trial (ASCOT-BPLA). American College of Cardiology Annual Scientific Session 2005, March 6-9, Orlando, Florida. Late Breaking Clinical Trials 2.
18. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of an angiotensin-converting enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high risk patients. *N Eng J Med* 2000; 342:1455-3.
19. Working Meeting on Blood Pressure Measurement: Summary Report. Available at: <http://www.nhlbi.nih.gov/health/prof/heart/hbp/bpmeasu.pdf>. Accessed November, 2003.
20. Zanchetti A, Mancia G. Editor's corner. New Year, new challenges. *Jhypertension* 2003; 21:1-2.

Dra. María José Velasco

Correo electrónico: ma_jose_velasco@hotmail.com

Fecha de presentación: 09 de abril de 2010

Fecha de publicación: 20 de agosto de 2010

Traducido por: Estudiantes de la Carrera de Lengua Inglesa, Mención traducción, Facultad de Artes y Humanidades. Responsable: Srta. Yessenia Gallardo.