

Pasado, presente y futuro de las asociaciones de antihipertensivos en el control de la Hipertensión Arterial (HTA)

Resumen de la ponencia presentada por el:
Dr. Antonio Coca
 Hospital Clínic. Barcelona, España.

Resumen elaborado por los Dres. Pedro Pablo Casado y Esther Gargallo

La importancia del control de la Hipertensión Arterial (HTA) radica en la asociación que presenta esta entidad con la morbimortalidad cardiovascular, impacto que es de mayor medida cuanto mayores son las cifras tensionales.

En la actualidad los dos pilares sobre los que se puede basar su tratamiento son la implementación sobre cambios en los hábitos de vida y la administración de fármacos antihipertensivos. Paradójicamente el incumpli-

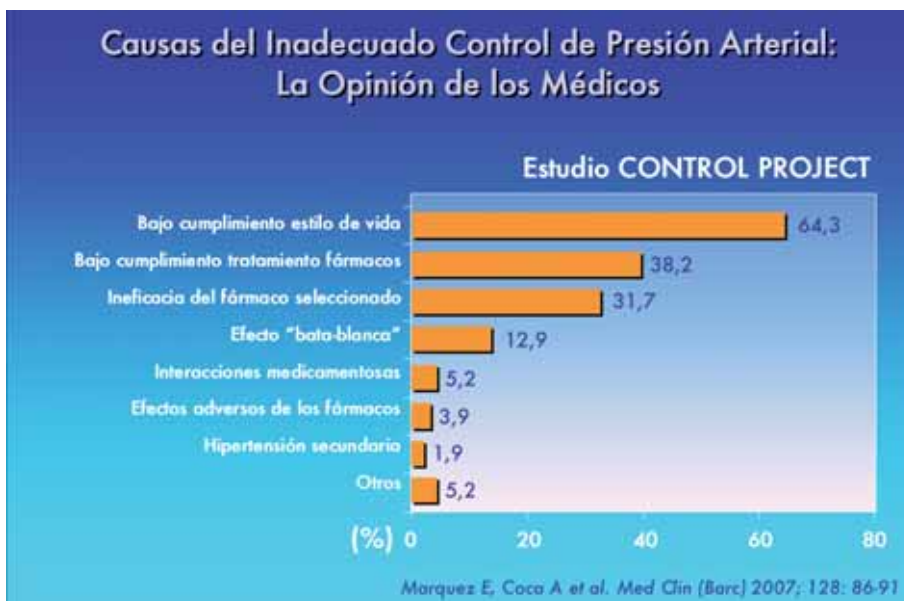


Fig. 1. Causas del inadecuado control de Presión Arterial según el criterio de los facultativos médicos en el estudio CONTROL-PROJECT.

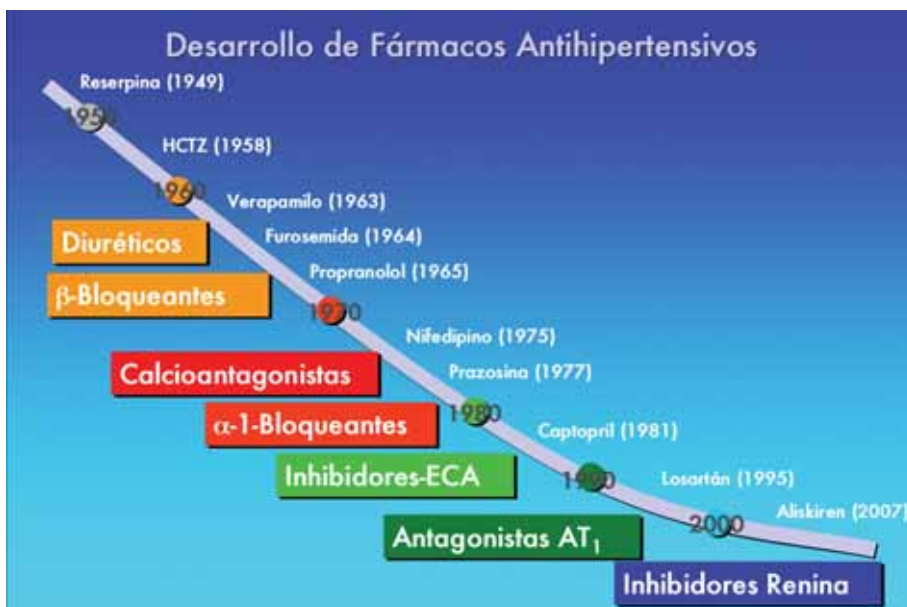


Fig. 2. Evolución en el desarrollo de fármacos antihipertensivos.

miento por parte del paciente de estas dos medidas fueron las causas más destacadas por los médicos para justificar el inadecuado control de la Tensión Arterial por parte de sus pacientes, como reflejó el estudio CONTROL-PROJECT (Figura 1).

Desde la década de los 50 del siglo pasado han ido surgiendo diferentes familias de fármacos antihipertensivos, este proceso no ha sido de sustitución, sino secuencial, dado que ningún grupo terapéutico ha logrado desplazar al resto por demostrar una eficacia francamente mayor o un beneficio sustancialmente diferencial. Esto ha provocado que a día de hoy se disponga de múltiples alternativas farmacológicas para el tratamiento de la HTA (Figura 2).

La HTA se encuentra en todo el recorrido de la historia natural de la enfermedad vascular influyendo de diferente forma en cada uno de sus estadios, y el manejo de estas diferentes etapas de la historia natural de la enfermedad debe individualizarse (no debe tratarse de igual forma una HTA en fase preclínica, que cuando ya ha producido un daño de órgano diana o cuando ya se ha presentado un evento clínico; habrá que individualizar para cada paciente su situación clínica, los diferentes componentes de enfermedad y el papel particular que supone la HTA en su caso para ajustar el tratamiento y plantear unos objetivos terapéuticos particulares para cada sujeto).

Las guías actuales de HTA (consensuadas por las Sociedades Europeas de Hipertensión y de Cardiología en el 2007) al momento de iniciar el tratamiento antihipertensivo plantean la posibilidad de elegir la monoterapia (preferentemente en sujetos con elevaciones ligeras de la Presión Arterial con riesgo cardiovascular bajo o moderado en los que el objetivo terapéutico se fija en cifras tensionales por debajo de 140/90 mmHg) o comenzar directamente con una combinación farmacológica a dosis bajas (recomendado cuando se encuentran elevaciones marcadas de la Presión Arterial o en pacientes con riesgo cardiovascular alto o muy alto que marca un objetivo terapéutico de cifras tensionales por debajo de 130/80 mmHg).

Para entender en qué se asienta el potencial beneficio de las combinaciones terapéuticas en la HTA hay que entender la fisiopatogenia de esta entidad, pues a diferencia de los modelos animales en los que es una enfermedad con modelo etiológico puro, en el humano existen diferentes factores o mecanismos implicados en su génesis; el sistema renina-angiotensina, el sistema nervioso simpático, factores implicados en el volumen intravascular como los iones, etc. Este concepto debe aplicarse para entender que en un sujeto hipertenso suele predominar uno de estos mecanismos, pero que también suele tener presentes los otros factores en menor cuantía. Este solapamiento de mecanismos explica que ningún fármaco antihipertensivo en monoterapia ha demostrado una eficacia superior al 40% en el control de las cifras tensionales, presumiblemente por esta limitación de actuar sobre sólo un mecanismo involucrado en la patogénesis de la HTA. Por el contrario, al utilizar combinaciones, no sólo tenemos mayor probabilidad de actuar sobre el mecanismo de génesis predominante para la HTA en nuestro paciente, sino que además también influiremos con mayor frecuencia sobre esos otros factores que influyen en menor manera en la génesis de la HTA, con un efecto global de mayor eficacia y control general de las cifras tensionales.

Con todo lo mencionado podemos concluir en tres claves para la elección de la mejor estrategia terapéutica en el paciente hipertenso:

A) Considerar la relevancia de la reducción de presión arterial "per se" en base al riesgo global del paciente:

Son abundantes las evidencias que han mostrado cómo, sobre pacientes de muy elevado riesgo cardiovascular, mejoras en la presión arterial, aunque sean de escasa cuantía, reportan un amplio beneficio cardiovascular (cuanto mayor es el riesgo cardiovascular mayor es el beneficio de una misma reducción de presión arterial); sirva como ejemplo:

- Estudio HOT: sobre pacientes diabéticos, se apreció que con una reducción de la presión arterial diastólica de tan sólo 4,1 mmHg se logró disminuir la morbilidad cardiovascular un 51% y la mortalidad cardiovascular un 66%.
- Estudio ADVANCE: sobre pacientes diabéticos, una reducción de la presión arterial sistólica de 5,6 mmHg logró una disminución del 9% en la incidencia de las complicaciones micro y macrovasculares en el paciente diabético.
- Estudio PROGRESS: sobre pacientes con accidente cerebrovascular valorando la prevención secundaria, se observó cómo los pacientes que recibieron terapia antihipertensiva combinada tuvieron una reducción del riesgo de nuevo ictus de un 43%, por tan sólo un 5% en los sujetos con monoterapia; la diferencia entre ambos grupos radicó en la reducción de las cifras tensionales obtenidas, 12,3/5,0 mmHg en combinación por tan sólo 4,9/2,8 mmHg en monoterapia.

De forma añadida debe comentarse que en la mayoría de los estudios realizados sobre pacientes de elevado riesgo cardiovascular para el control de la tensión arterial se ha precisado recurrir a la terapia combinada para intentar alcanzar cifras tensionales dianas, sin lograrlo aún así en la mayoría de los casos, como ilustra la Figura 3, donde se resumen diferentes estudios realizados sobre pacientes diabéticos y el número de fármacos antihipertensivos utilizados, con una media de 2,8.

De forma individualizada en España se puede apreciar un aumento progresivo sobre el óptimo control de los pacientes hipertensos desde 1995, que es paralelo al incremento del uso de terapia combinada en su tratamiento (Figura 4).

B) Considerar el efecto de los fármacos sobre la lesión silente y los factores de riesgo cardiovasculares asociados en el hipertenso:

Éste es un apartado en el que habría que individualizar potenciales indicaciones según cada situación clínica:

- Hipertrofia ventricular izquierda (HVI): los fármacos que bloquean el sistema renina-angiotensina-aldosterona y los calcio-antagonistas son los que tienen más potencial para poder regresar la HVI patológica en los pacientes hipertensos.
- Cambios en el grosor íntima-media carotídeo: el estudio ELSA mostró cómo era mayor la reducción de este grosor con los calcio-antagonistas comparado con los betabloqueantes.

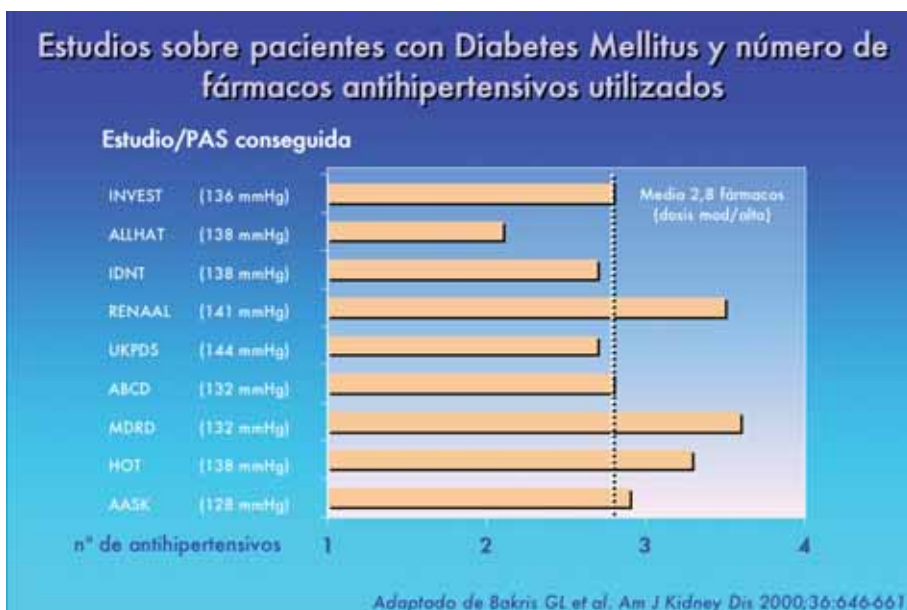


Fig. 3.

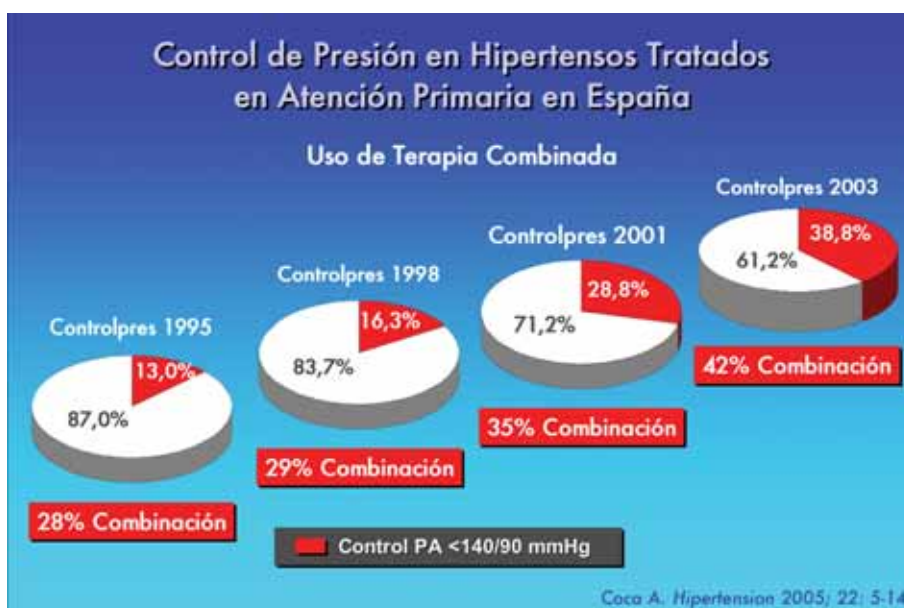


Fig. 4.

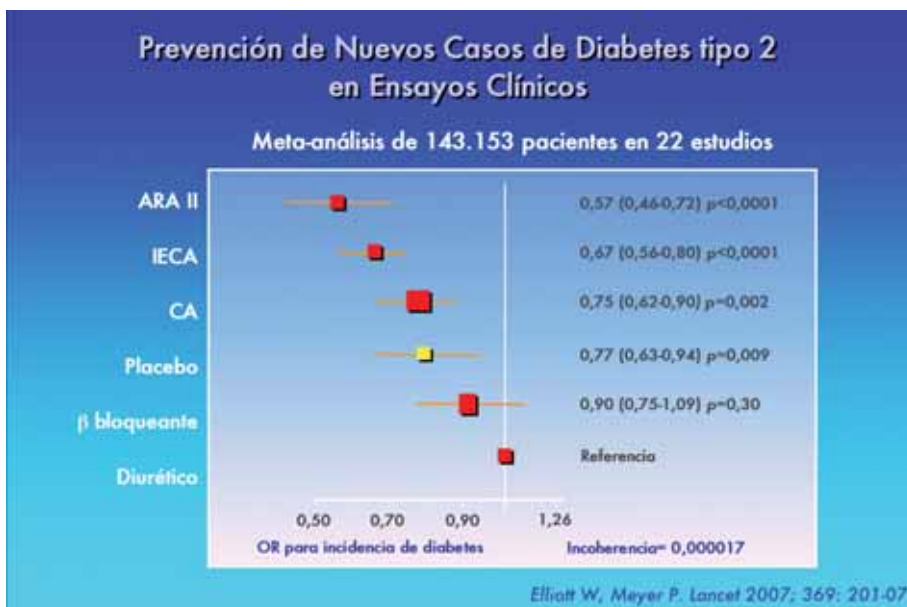


Fig. 5.

- Los ARA-II (antagonistas del receptor de angiotensina-II) logran un mayor remodelado de las arterias de resistencia y, por tanto, mejoran en mayor medida la función endotelial respecto a los betabloqueantes.
- Otro de los beneficios sobre lesión silente que se encontró sobre los fármacos que actúan sobre el sistema renina-angiotensina lo evidenció el estudio IRMA-2, en el cual las dosis altas de un ARA-II lograron prevenir la progresión de microalbuminuria hacia proteinuria en más de un 70% respecto al placebo.
- Un reciente meta-análisis ha evidenciado la influencia de los diferentes fármacos antihipertensivos sobre posible desarrollo de diabetes mellitus (Figura 5), siendo los ARA-II, IECA protectores; los calcio-antagonistas tienen un efecto neutro mientras que los betabloqueantes y los diuréticos muestran una tendencia a favorecer su desarrollo.

Todas las mostradas hasta ahora son evidencias acerca del beneficio específico de fármacos aislados sobre situaciones clínicas individualizadas, pero también existen evidencias similares al respecto de combinaciones de fármacos antihipertensivos:

- Estudio ONTARGET: en el cual no se objetivó beneficio sobre un objetivo primario compuesto por mortalidad cardiovascular, IAM, ictus y hospi-

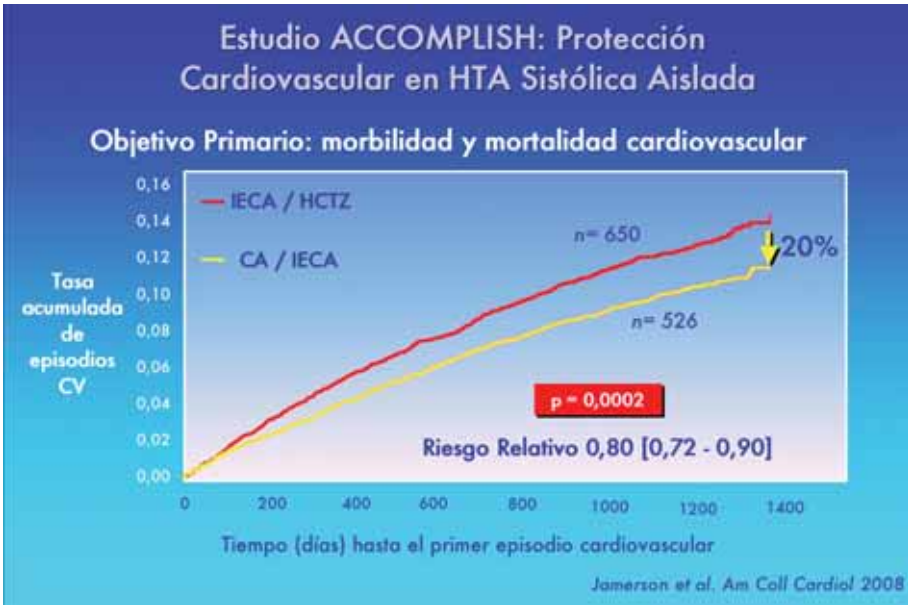


Fig. 6.

talización por ICC por el tratamiento combinado de ARA-II más IECA respecto al IECA solo.

- La asociación de IECA más calcio-antagonistas resultó menos diabetogénica (menor incidencia de desarrollo de diabetes mellitus) que ARA-II más diurético en un estudio con escaso número de sujetos (Backris et al. Diabetes Care 2006;29:2592-2597).
- En el estudio ASCOTT la asociación de IECA más calcio antagonistas presentó mejores resultados en multitud de parámetros con respecto a la asociación de betabloqueantes y diuréticos.
- En el estudio ACCOMPLISH la asociación de IECA más calcio-antagonistas redujo en un 20% la tasa de eventos cardiovasculares respecto a la asociación de IECA más diurético (Figura 6).

C) Considera el uso de asociaciones fijas en un único comprimido para mejorar el cumplimiento y el control de la presión arterial:

Hay pocos datos al respecto, pero las evidencias existentes apuntan que se logra un mejor cumplimiento terapéutico y un mayor grado de control

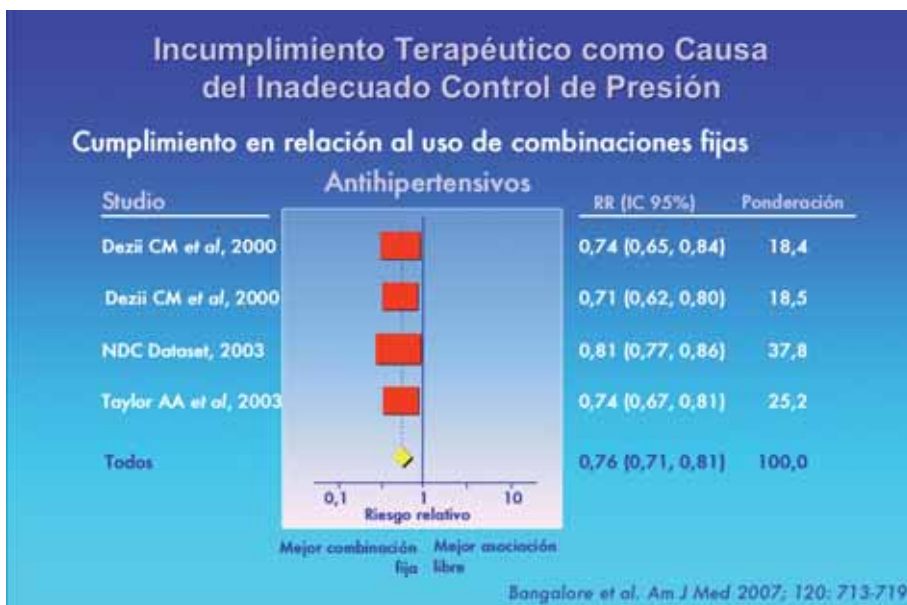


Fig. 7.

de la presión arterial cuando se utilizan combinaciones fijas en vez de asociaciones libres (Figura 7), con una reducción del riesgo de incumplimiento terapéutico hasta del 24% con la utilización de las asociaciones fijas.

Como reflexión final podemos destacar los siguientes puntos:

- En la mayoría de los pacientes hipertensos se va a requerir una terapia combinada para lograr alcanzar un óptimo control tensional y llegar a cifras diana.
- En los pacientes en los cuales la PA basal sea muy elevada o en aquellos con alto riesgo cardiovascular es recomendable iniciar tratamiento directamente con terapia combinada (recogido en las recomendaciones de las guías de práctica clínica actualizadas).
- Las combinaciones fijas en un solo comprimido de dos fármacos antihipertensivos mejoran el cumplimiento terapéutico y la persistencia a largo plazo.