

Monoterapia *versus* asociaciones fijas en el tratamiento inicial de la hipertensión arterial

GUILLERMO FABREGUES

INTRODUCCION

El objetivo de esta controversia es reflexionar sobre cuál es el mejor tratamiento inicial del paciente hipertenso: monodroga *versus* asociaciones fijas.

Como en toda controversia, cada participante adopta una posición y trata de defenderla con argumentos en favor de su posición y demostrando que los posibles argumentos en favor de la otra posición, si bien teóricamente podrían ser válidos, en la práctica no lo son.

El Comité de Redacción de la Revista de la Sociedad Argentina de Cardiología me ha designado para que defienda la posición de la monoterapia como el tratamiento inicial de la hipertensión arterial.

Con tal fin, en primer lugar se desarrolla uno de los problemas más importantes existentes en la actualidad y que origina en realidad esta controversia: la falta de control de la hipertensión arterial. (1)

Luego de ello se expondrán las posibles ventajas de las asociaciones fijas, su racionalidad teórica pero a la vez su irracionalidad en la práctica clínica.

Finalmente, se resumen los grandes ensayos, como los estudios HOT, (2) SHEP, (3) INSIGHT (4) y el metaanálisis de Mac Mahon que será publicado antes de fin de año en la revista *The Lancet* en referencia a esta controversia.

El control de la hipertensión arterial

En el último año se ha dado a conocer una exten-

sa información sobre el manejo y el tratamiento del paciente hipertenso. Gracias a los últimos grandes ensayos hoy se dispone de nuevas evidencias para tratar mejor a nuestros pacientes hipertenso.

A esto puede agregarse que en los últimos 18 meses se publicaron las recomendaciones de las principales Sociedades Científicas de Cardiología y de Hipertensión Arterial. Entre ellas existen puntos en común y a la vez aspectos divergentes.

Pero sobre lo que existe pleno consenso es en la falta de control adecuado de la presión arterial. (5-7)

La expresión "regla de los medios" fue acuñada en los Estados Unidos durante los años '60 para describir la observación de que sólo la mitad de los pacientes hipertenso conocían su enfermedad; de éstos, sólo la mitad estaban tratados, y a su vez, de éstos, sólo la mitad tenían su presión arterial controlada. Treinta años después la situación no ha cambiado (8) (Figura 1).

La solución: ¿monoterapia, asociaciones fijas, nuevos fármacos?

En el mes de junio pasado se realizó en la ciudad de Gotemburgo una sesión que trató sobre los nuevos fármacos para el tratamiento de la hipertensión arterial.

El conferenciante comenzó su disertación puntualizando la realidad actual en la falta de control de la hipertensión arterial y puso énfasis en afirmar que

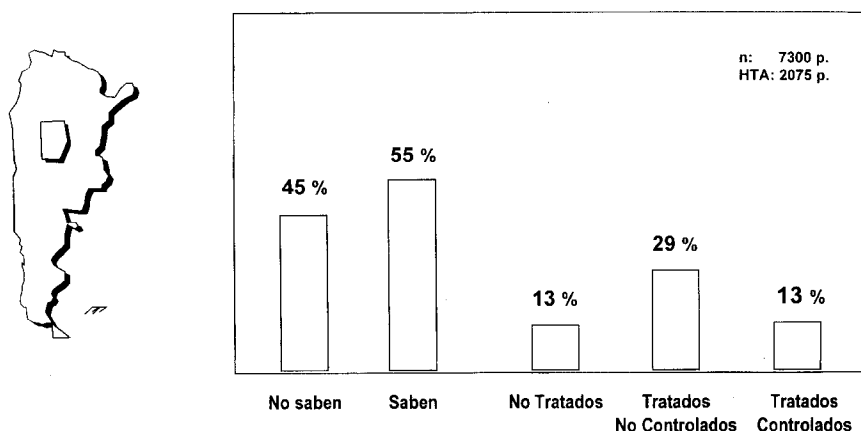


Fig. 1. Conocimiento, tratamiento y control.

con los nuevos fármacos se llegará a controlarla. Mientras lo escuchaba pensaba que era altamente improbable que esto sucediera. Si 15 años atrás alguien hubiese afirmado que con los nuevos fármacos de esa época (los inhibidores de la enzima de conversión, los bloqueantes cálcicos y más recientemente los antagonistas de la angiotensina) se obtendría el control de la hipertensión arterial, hubiese sido optimista. La realidad nos demostró que esa afirmación no se cumplió.

¿Y las asociaciones fijas?

Se podría argumentar, casualmente, que el fracaso ocurrió por utilizar monoterapia y no combinaciones de fármacos. Pero es necesario destacar que combinaciones de fármacos y asociaciones fijas son dos cosas diferentes.

¿Qué propiedades debe cumplir una asociación fija para que sea útil?

Para que una asociación fija sea eficaz debe concurrir:

- Que los mecanismos de acción de las drogas empleadas sean complementarios.
- Que la eficacia antihipertensiva sea mayor que con una droga individual.
- Que sume en forma parcial o total el efecto protector sobre los órganos blanco.
- Que minimice los efectos adversos.
- Que el costo de la asociación resulte menor que las drogas por separado.

Lo anteriormente expuesto señala la racionalidad teórica de una asociación.

La irracionalidad de algunas asociaciones fijas

Uno de los objetivos del control de la hipertensión arterial es que una droga tenga una acción prolongada y que tenga una relación valle/pico > 50%. Uno de los fundamentos es que hoy sabemos que la mayoría de los infartos de miocardio (9) y de los accidentes cerebrovasculares (10) ocurren en horas de la mañana; por lo tanto, es importante que ambos componentes de la asociación fija tengan una acción similar y que controlen la presión arterial las 24 horas.

Lamentablemente, esto no ocurre con numerosas asociaciones fijas, por lo que hay que indicarlas cada 12 horas, con lo cual el argumento de tomar menos fármacos para mejorar la adherencia del paciente y disminuir los costos de los medicamentos no se cumple.

En otros casos, las dosis de ambos fármacos son altas, por lo que se justificarían en pacientes con hipertensión de grado moderado y severo, que son la minoría.

Por último, las asociaciones fijas existen en nuestro país desde hace más de 20 años y por lo visto no

han demostrado que sean una solución para el buen control de la hipertensión arterial.

En resumen, existen serias dudas de que las asociaciones fijas resuelvan el problema del control de la hipertensión arterial en el paciente hipertenso.

¿Qué experiencia surge de los grandes ensayos con asociaciones fijas?

Para responder esta pregunta analizaremos primero la experiencia que existe con la monoterapia, con la combinación de dos o más fármacos para lograr el control de la presión arterial en los grandes ensayos clínicos. Luego nos referiremos al estudio HOT y finalmente al estudio INSIGHT, el cual comparó un bloqueante cálcico (nifedipina OROS) con la asociación fija de un diurético (hidroclorotiazida más amilorida).

Grandes ensayos

El objetivo principal del tratamiento del paciente hipertenso es disminuir la mortalidad total, la mortalidad cardiovascular, los accidentes cerebrovasculares y los eventos coronarios.

Hoy sabemos, gracias a los estudios realizados en los últimos años, que los diuréticos (SHEP), los bloqueantes cálcicos (SYST-EUR) (11) y los IECA (CAPPP) (12) han demostrado su eficacia en la reducción de los eventos cardiovasculares.

El metaanálisis de Mac Mahon, que será publicado antes de fin de año en la revista *The Lancet*, incluye 13 estudios con 72.532 pacientes que comparan diversos fármacos *versus* placebo, entre diferentes fármacos y en pacientes diabéticos, sin la comparación de una asociación fija *versus* placebo u otro fármaco, simplemente porque no hay.

En la historia de la cardiología en general, y en la de la hipertensión arterial en particular, la realidad nos demostró en numerosos ejemplos que una droga que en teoría debería tener efectos beneficiosos no sólo no los tuvo, sino que además provocó aumentos de eventos. En síntesis la monoterapia demostró reducción de la mortalidad y la morbilidad cardiovascular; las asociaciones fijas no.

Porcentaje de dos o más fármacos en los grandes ensayos para controlar la hipertensión arterial

En el estudio australiano (13) de pacientes con hipertensión de grado leve fue necesario utilizar dos o más fármacos en el 33% de los casos. En el estudio SHEP, en pacientes con hipertensión sistólica aislada mayores de 60 años en el 45%, y en el estudio SYST-EUR, que fue una población similar a la del SHEP pero en el que se utilizó un bloqueante cálcico (nitrendipina), solamente el 41% de los pacientes requirieron dos o más fármacos para controlar su hipertensión.

Es interesante mencionar asimismo el estudio MRC II, (14) que incluyó 4.396 pacientes de entre 65 y 74 años, cuyo objetivo básico fue el de evaluar la eficacia del tratamiento con un diurético o un betabloqueante en la reducción de la morbilidad y la mortalidad cardiovascular. Los resultados mostraron que cuando se utilizó un diurético se observó una reducción significativa de la mortalidad cardiovascular, de la mortalidad total y de los eventos coronarios. Lo interesante fue que cuando se analizó la reducción de eventos en aquellos pacientes que recibieron un diurético, en comparación con los que recibieron una combinación de un diurético más un betabloqueante, la reducción de esos eventos fue significativamente menor.

Por todo lo expuesto coincide con las Recomendaciones Internacionales y con el Consenso de Prevención Cardiovascular de la Sociedad Argentina de Cardiología que dice que la terapia antihipertensiva puede iniciarse con una droga y si es necesario agregar una segunda y aun una tercera línea de agentes antihipertensivos hasta arribar a la meta deseada.

Podemos concluir que los pacientes con hipertensión de grado leve pueden ser controlados con monoterapia en la gran mayoría de los casos, y en los casos más severos se puede agregar un segundo fármaco y esta combinación debe basarse en el juicio médico.

El estudio HOT

El estudio HOT fue diseñado para responder sobre cuál es el nivel óptimo de presión arterial que debe presentar un paciente hipertenso para desarrollar la menor cantidad de eventos. Para tal fin se incluyeron 18.790 pacientes. Este estudio tenía una parte que era abierta, en la que al médico se le daba un objetivo al que debía descender la presión arterial. Los resultados del estudio HOT fueron muy importantes ya que se logró controlar la hipertensión arterial en el 90% de los casos y esto se logró con una combinación de dos o más fármacos en el 70% de los casos.

¿Qué conclusiones podemos extraer?

La primera, que hoy es posible controlar la hipertensión arterial en el 90% de los pacientes, pero esto en su gran mayoría se logra con una combinación de dos o más fármacos (70%).

La segunda, que con la utilización de una asociación fija puede obtenerse resultados similares a los obtenidos en el estudio HOT.

La primera parece correcta, pero antes de considerar la segunda conclusión es importante mencionar que para ser incluidos en el estudio HOT los pacientes debían tener una presión arterial diastólica mayor de 100 mm Hg (el promedio fue de 105

mm Hg), por lo que puede afirmarse que los pacientes eran hipertensos moderados o severos por definición (PAD > 100 mm Hg), es decir, la minoría de las personas con hipertensión arterial de la práctica corriente.

Segundo, antes de ser incluidos, los pacientes eran atendidos por el mismo médico y la mayoría de ellos no tenía su presión arterial controlada.

¿Qué cambió? ¿Las drogas indicadas o la actitud del médico hacia el paciente, ya que durante el estudio tenía un objetivo claro que alcanzar? Personalmente creo que ocurrió esto último.

El estudio INSIGHT

Recientemente se publicaron los resultados del estudio INSIGHT, que comparó el efecto de un bloqueante cálcico (nifedipina OROS) versus una asociación fija de diuréticos (hidroclorotiazida más amilorida) sobre la morbilidad y la mortalidad cardiovascular. Se incluyeron 6.321 pacientes hipertensos con un factor de riesgo adicional.

Los resultados demostraron que ambas drogas provocaban un gran descenso de la presión arterial (PAS 138 mm Hg y PAD de 83 mm Hg) que coincidió con el nivel óptimo de presión arterial encontrado en el estudio HOT, y estas cifras se alcanzaron en el 71% con ambos esquemas de tratamiento, es decir con monoterapia y con una asociación fija. También se observó una reducción similar de los eventos cardiovasculares con las dos modalidades.

Pero es interesante resaltar que en el mes de abril del corriente año en *Hypertension* se publicó un subestudio del ensayo SHEP, (15) en el que se demostró que los pacientes que desarrollaron hipopotasemia (7,2% de los pacientes) durante el seguimiento con un diurético (clortalidona) no sólo no mostraron beneficio con el tratamiento, sino que presentaron más eventos cardiovasculares que aquellos que recibieron placebo (Tabla 1).

En el estudio INSIGHT, como se mencionó, se

Tabla 1
Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP).
Desarrollo de hipopotasemia y eventos cardiovasculares

Tratamiento cardiovascular	Evento coronaria	Enfermedad cerebrovascular	Accidente
Placebo K ≥ 3,5 (n = 2.003)	1	1	1
Tratamiento activo K < 3,5 (n = 151)	1,18 (0,73-1,76)	1,46 (0,79-2,67)	1,43 (0,74-2,74)
Tratamiento activo K ≥ 3,5 (n = 1.951)	0,61 (0,50-0,75)	0,75 (0,56-1,01)	0,51 (0,36-0,71)

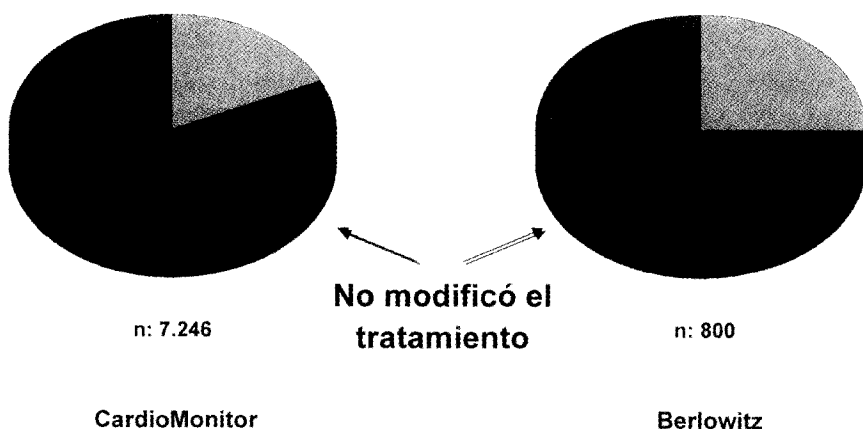


Fig. 2. Actitud del médico frente a un paciente hipertenso que concurre a la consulta con su presión arterial elevada.

utilizó una asociación fija de diuréticos (hidroclorotiazida más amilorida) que evidenció que el 1,9% de los pacientes que recibieron el bloqueante cálcico desarrollaron hipopotasemia en comparación con el 6,2% ($p < 0,01$) de aquellos que recibieron la asociación fija de diuréticos, cifra similar al 7,2% encontrada en el estudio SHEP sin el ahorrador de potasio. Esta realidad muestra que el argumento teórico de que con una asociación fija se evita un efecto adverso (la hipopotasemia con un diurético ahorrador de potasio) no es tal en la práctica.

Un asociación fija que demostró que es muy útil en el tratamiento del paciente hipertenso

En los últimos años se publicaron numerosos estudios que demuestran el beneficio del tratamiento no farmacológico.

— El Lifestyle Heart Trial (16) demostró que con un tratamiento intensivo no farmacológico durante un año puede lograrse la regresión de aterosclerosis coronaria y reducir a la mitad los eventos cardiovasculares, en comparación con aquellos que no recibieron esta forma de tratamiento.

— El Honolulu Heart Program (17) estudió el efecto de caminar sobre la aparición de un infarto de miocardio. Se incluyeron 2.678 pacientes de entre 81 y 93 años. Los pacientes que caminaban más de 20 cuadras diarias, cuando fueron comparados con los que caminaban menos de 20 cuadras por día, presentaron la mitad del riesgo de presentar un infarto de miocardio durante el seguimiento.

— En julio del año actual se publicó en el *New England Journal of Medicine* el Estudio de la Salud de las Enfermeras (18) de los Estados Unidos. Participaron 84.129 mujeres y hubo un seguimiento de 14 años. Se definió a una población de bajo riesgo que comprendía a las mujeres que no fumaban, tenían un índice de masa corporal menor de 25 y realizaban actividad física entre 30 y 60 minutos diarios, a la que vez que consumían más fibras y ácidos grasos poliinsaturados. Este grupo presentó una reduc-

ción del riesgo del 83% de desarrollar un evento coronario (riesgo relativo del 0,17; IC 95% entre 0,07% y 0,41%).

Dicho de otra forma, como resalta el doctor Hernán Doval, "un 83% de los eventos coronarios que aparecieron en esta población pueden ser atribuidos a que no se siguió un estilo de vida que implicaba una vida saludable, la abstención de fumar y la realización moderada de ejercicios".

Puede concluirse entonces que el tratamiento no farmacológico es de suma importancia para la reducción de eventos cardiovasculares y que "la asociación fija de un tratamiento no farmacológico puede tener un gran efecto beneficioso, ya que cumpliría todos los requisitos de una asociación fija":

- Que los mecanismos de acción sean complementarios.
- Que la eficacia antihipertensiva sea mayor que con una "droga individual".
- Que minimice los efectos adversos.
- Que el costo de la asociación resulte menor que las drogas por separado.

Volviendo al problema inicial: la falta de control de la hipertensión arterial

Este mal control puede deberse a numerosas causas: por parte del paciente, a que no se siente enfermo y por lo tanto no percibe una justificación para realizar un tratamiento, al costo de los medicamentos, al temor de sus posibles efectos adversos, a la creencia de que el origen de la hipertensión arterial es "nervioso".

Por otra parte, la actitud de los médicos, como lo demuestra el estudio CardioMonitor realizado en Europa, en el que se observó que en el 82% de los casos los médicos no modificaron el tratamiento de los pacientes hipertensos cuando concurrían a la consulta con su presión arterial elevada. Algo similar ocurrió en otro estudio, realizado en los Estados Unidos, donde Berlowitz y colaboradores (19) revisaron las historias clínicas de 800 pacientes hiper-

tenso y llegaron a la conclusión de que en el 75% de los casos la medicación no se modificaba, a pesar de que estos pacientes concurrían a la consulta con su presión arterial elevada (Figura 3).

¿Qué hacer?

Lo expuesto es para destacar que el problema es grave; ocurre en todas las patologías cardiovasculares y es universal, como lo demuestran los estudios realizados en Europa, en los Estados Unidos y, por supuesto, en nuestro país. De ello surge que la solución es mucho más compleja que "la utilización de monoterapia o asociaciones fijas como tratamiento inicial de la hipertensión arterial".

Puede afirmarse que en la gran mayoría de los casos sabemos qué tiene el paciente y cuál es el tratamiento, pero son escasas las veces que lo indicamos. Falta de tiempo, de conciencia, de conocimiento, no es simple descubrirlo. Pero sí sabemos que en nuestra formación como médicos el esfuerzo estuvo centrado en la realización de un diagnóstico correcto y en un tratamiento adecuado, pero poco y nada hemos aprendido sobre la habilidad necesaria para hacerlo cumplir.

Coincidimos con J. Cleland cuando dice: "El principal problema en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca es la falta de aplicación de nuestros conocimientos actuales". Este concepto podemos aplicarlo al paciente hipertenso.

Durante estos cuarenta años se ha aprendido mucho en el tratamiento del paciente hipertenso. El desafío para el futuro es implementar este conocimiento.

A modo de conclusión

Cuando uno participa en una controversia, le toca defender una posición. En el transcurso de estas líneas fue demostrado que: 1) La monoterapia logró reducir la mortalidad cardiovascular. 2) Que comenzar el tratamiento con un fármaco es apropiado debido a que podremos controlar la presión arterial en la mayoría de los pacientes de grado 1 o leves (que son la mayor parte de los pacientes hipertensos) y en los pacientes de grado moderado o severo es posible utilizar las combinaciones de dos o más fármacos realizadas por el juicio del médico. 3) Que las asociaciones fijas deben ser racionales para que cumplan con su objetivo de controlar la hipertensión arterial. 4) Que ellas aún no han demostrado lo más importante en hipertensión: que reducen la mortalidad cardiovascular.

BIBLIOGRAFIA

1. Tuomilehto J. Hypertension, awareness, treatment and control in the community: Is the "rule of halves" still valid. *J Hum Hypertens* 1997; 11: 213-220.
2. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers S, for the HOT Study Group. Effects of intensive blood pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: Principal result of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. *Lancet* 1998; 351: 1755-1762.
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. Brown M, Palmer C, Castaigne A y col. INSIGHT: Intervention as a goal in hypertension treatment. *Lancet* 2000; 356: 366-372.
5. 1999 World Health Organization - International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension. *J Hypertens* 1999; 17: 151-183.
6. British guidelines on hypertension management issued. *J Hum Hypertens* 1999; 13: 569-592.
7. The Sixth Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Arch Intern Med* 1997; 57: 2413-2446.
8. Nigro D, Bendersky M, Kuschnir E y col. Epidemiología de la hipertensión arterial en la ciudad de Córdoba, Argentina. *Rev Fed Arg Cardiol* 1999; 28: 69-75.
9. Cohen MC, Ruhta KM, Lavery CE. Meta-analysis of the morning excess of acute myocardial infarction and sudden death. *Am J Cardiol* 1997; 79: 1512-1516.
10. Elliot WJ. Circadian variation in the timing of stroke onset: a meta-analysis. *Stroke* 1998; 29: 992-996.
11. Syst-Eur Trial Investigators. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. *Lancet* 1997; 350: 757-764.
12. Hansson L, Lindholm L, Niskanen L y col, for the CAPPP Study Group. Principal results for the Captopril Prevention Project (CAPPP). *Lancet* 1999; 353: 611-616.
13. Australian Mild Hypertension Trial Management Committee. Australian Therapeutic Trial in Mild Hypertension. *Lancet* 1980; VI: 1261-1267.
14. MRC Working Party. Medical research council trial of treatment of hypertension in older adults: Principal results. *Br Med J* 1992; 304: 405-412.
15. Franse L, Pahor M, Di Bari M. Hypokalemia associated with diuretic use and cardiovascular events in the systolic hypertension in the elderly program. *Hypertension* 2000; 35: 1025-1030.
16. Ornish D, Scherwitz L, Billings J. Intensive lifestyle changes for reversal of coronary heart disease. *JAMA* 1998; 289: 2001-2007.
17. Hakim A, Curb D, Petrovich H. Effects of walking on coronary heart disease in elderly men. *Circulation* 1999; 100: 9-13.
18. Stampfer M, Hu F, Manson J. Primary prevention of coronary heart disease in women through diet and lifestyle. *N Engl J Med* 2000; 343: 16-22.
19. Berlowitz D, Ash A, Hickey E. Inadequate management of blood pressure in a hypertensive population. *N Engl J Med* 1998; 339: 1957-1963.