



**MEJORA EN EL MANEJO DE LA  
HIPERTENSIÓN USANDO  
COMBINACIONES A DOSIS FIJA**

**Giuseppe Mancia**

Universidad de Milán-Bicocca  
Milán, Italia

## MEJORA EN EL MANEJO DE LA HIPERTENSIÓN USANDO UNA COMBINACIÓN A DOSIS FIJA

El tratamiento farmacológico contra la hipertensión se caracteriza por una baja adherencia a los tratamientos prescritos. Esto constituye un problema clínico importante, ya que la baja adherencia tiene relación con (y es responsable de) un control deficiente de los valores de la presión arterial (PA) elevados, los cuales están asociados a una alta incidencia de eventos cardiovasculares fatales y no fatales. La baja adherencia al tratamiento se debe a múltiples factores, entre los cuales la naturaleza del tratamiento prescrito desempeña un papel de relevancia. Se ha demostrado que una mejor adherencia al tratamiento acompaña al uso de fármacos con un buen perfil de tolerabilidad, y evidencia recientemente disponible demuestra que, en comparación con la monoterapia inicial, este problema también logra minimizarse con la prescripción inicial de dos agentes antihipertensivos. Existe además fuerte evidencia de que la adherencia se ve afectada negativamente por la complejidad del tratamiento, es decir, que mejora progresivamente a medida que se reduce el número de comprimidos diarios que toma el paciente. Es por esta razón que las recientes guías europeas sobre hipertensión recomiendan, como primer paso del tratamiento, combinaciones iniciales de dos medicamentos en un solo comprimido, pasando a una terapia triple de un solo comprimido en caso de que no se alcance el objetivo de PA. Se espera que al mejorar la adherencia al tratamiento aumentará sustancialmente el control de la PA de la población hipertensa en comparación con la baja tasa actual y, por lo tanto, la hipertensión ya no ocupará el primer lugar como causa de muerte en todo el mundo.

## Necesidades insatisfechas en pacientes hipertensos

Se estima que la hipertensión afecta a más de 1.100 millones de personas en todo el mundo.<sup>1,2</sup> En Europa, se prevé un aumento en la prevalencia de entre un 15% y un 20% para el año 2025.<sup>3</sup> Esta creciente prevalencia se debe al envejecimiento demográfico de la población y a las mayores tasas de exposición a factores de riesgo tales como una dieta poco saludable (que incluye una ingesta alta de sodio y baja de potasio), el aumento de peso y los bajos niveles de actividad física.<sup>4</sup>

El riesgo de enfermedad cardiovascular (tales como infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca y accidente cerebrovascular), muerte cardiovascular y mortalidad por cualquier causas asociada a una PA elevada se puede reducir notablemente mediante el tratamiento con agentes antihipertensivos que proporcionen un control sostenido de la PA y atenúen el daño del órgano target asociado a una PA alta.<sup>5-9</sup> Sin embargo, en la práctica clínica, alcanzar los niveles de PA objetivo exigidos por las guías (conocido como control de la PA) puede constituir un desafío.

### *El problema de lograr el control de la PA*

Si bien se encuentra disponible una gran cantidad y una amplia variedad de fármacos contra la hipertensión, hasta el 60% de los pacientes tienen hipertensión no controlada a pesar de recibir tratamiento con dos agentes antihipertensivos.<sup>10</sup> Además, cerca del 10% de los pacientes con hipertensión tienen enfermedad resistente, la cual se define como falta de control de la presión arterial (PA) a pesar de recibir tratamiento con dosis óptimas de  $\geq 3$  antihipertensivos de diferentes clases de fármacos (incluido un diurético no ahorrador de potasio) o la necesidad de  $\geq 4$  fármacos para lograr el control de la PA.<sup>11,12</sup> Más aún, una pequeña proporción de pacientes tienen hipertensión refractaria, en la que la PA permanece no controlada a pesar del tratamiento con  $\geq 5$  agentes antihipertensivos.<sup>13</sup> Datos del estudio europeo observacional transversal sobre la prevención y el manejo del riesgo cardiovascular en la práctica diaria habitual (EURIKA, por sus siglas en inglés) mostraron que más de la mitad de la totalidad de los pacientes (51,6 %) tenía hipertensión no controlada y el 14,3% tenía hipertensión resistente.<sup>14</sup>

Datos obtenidos de un gran análisis multinacional mostraron que, si bien las tasas de tratamiento farmacológico en pacientes con hipertensión conocida son relativamente altas (88%), sólo una minoría de los pacientes tratados (33%) logró un control adecuado de la PA<sup>15</sup>. Esto tiene especial relevancia en el contexto de los objetivos de PA más bajos exigidos en las últimas guías sobre hipertensión.<sup>16,17</sup> Se ha demostrado que los objetivos de PA más bajos reducen sustancialmente la proporción de pacientes que logran controlar la PA durante la terapia antihipertensiva.<sup>18</sup> Las bajas tasas de control de la PA resaltan una importante necesidad insatisfecha en el manejo de la hipertensión. La expansión y optimización del uso de intervenciones antihipertensivas eficaces se reconoce como una prioridad de salud pública mundial.<sup>19</sup>

**Lograr el control de la PA es una necesidad insatisfecha importante en pacientes hipertensos<sup>11-13</sup>**

La importancia de lograr el control de la PA durante el tratamiento antihipertensivo fue destacada por un estudio que utilizó datos de la Tercera Encuesta Nacional de Examen de Salud y Nutrición.<sup>20</sup> Los resultados mostraron que los pacientes hipertensos tratados que no lograron el control de la PA tenían tasas significativamente más altas de mortalidad por cualquier causa, por enfermedades cardíacas, cardiovasculares y cerebrovasculares que los individuos con PA normal (cociente de riesgo [CR] [intervalo de confianza (IC) del 95%] valores de 1,62 [1,35–1,95], 2,23 [1,66–2,99], 2,19 [1,57–3,05] y 3,01 [1,91–4,73], respectivamente)<sup>20</sup>. Se puede llegar a la conclusión de que el aumento de la mortalidad cardiovascular en los sujetos tratados en comparación con los no tratados se debe principalmente a los altos niveles de PAS bajo tratamiento; este mayor riesgo puede reducirse drásticamente si se controlan los niveles de PAS. No se observaron diferencias entre el riesgo de mortalidad en los pacientes tratados con PA bien controlada y el de los normotensos.<sup>88</sup>

### *Factores que influyen en el logro del control de la PA*

Existen varios factores que determinan la capacidad de lograr el control de la PA en pacientes hipertensos tratados: el uso limitado del tratamiento con medicamentos combinados a pesar de que existe evidencia de su capacidad superior para

controlar la PA en pacientes con hipertensión difícil de tratar y adherencia a la terapia prescrita.<sup>66</sup> Sin embargo, menos de la mitad de todos los pacientes se adhieren a la terapia antihipertensiva 1 año después de haber comenzado el tratamiento.<sup>22,23</sup> En estudios de monitorización de fármacos que evaluaron los niveles de fármacos en suero u orina como medida del uso de fármacos, del 25% al 65% de los pacientes con hipertensión aparentemente resistente al tratamiento en realidad no adhirieron a la terapia.<sup>24-28</sup> Esta adherencia por debajo del nivel óptimo o esta falta de adherencia a los medicamentos antihipertensivos se ha asociado a tasas más altas de variabilidad de la PA entre visitas, hipertensión no controlada, crisis hipertensiva, rigidez arterial, daño de órganos blanco, y resultados de salud deficientes (incluida la ocurrencia de eventos cardiovasculares y la hospitalización por dichos eventos).<sup>29-40</sup> De manera inversa, el mayor cumplimiento de la renovación de la prescripción de medicamentos antihipertensivos (cobertura de medicamentos) resulta eficaz para la prevención primaria de los resultados cardiovasculares en pacientes con hipertensión.<sup>41</sup>

**Para lograr un adecuado control de la PA, la terapia antihipertensiva debe incluir un número adecuado de agentes y dosificaciones, y los pacientes deben adherir a la terapia<sup>21</sup>**

Se sabe que la complejidad de los regímenes de tratamiento y la polifarmacia son determinantes importantes de la escasa adherencia a la medicación.<sup>23,42-44</sup> Por el contrario, los regímenes que incluyen menos fármacos, por ejemplo las combinaciones a dosis fija (CDF) se asocian sistemáticamente a una mejor adherencia y a tasas más altas de control de la PA (*Figura 1*).<sup>44,45</sup> Dado que en la actualidad existen recomendaciones generalizadas de que la terapia antihipertensiva inicial debe incluir dos agentes diferentes (ver detalles completos más abajo), tanto la complejidad del régimen como la polifarmacia podrían tener un impacto negativo en la adherencia a los regímenes prescritos para el tratamiento de la hipertensión.<sup>46</sup> Esto tiene especial relevancia cuando existen otras comorbilidades, tales como diabetes y enfermedad renal, que son comunes en pacientes con hipertensión y también requieren farmacoterapia, lo que aumenta la carga de comprimidos y la complejidad del tratamiento.<sup>21</sup>

**Figura 1. Características claves de las combinaciones a dosis fija como terapia en primera línea para el tratamiento de la hipertensión**

- ✓ Única dosis diaria
- ✓ Buena eficacia en la disminución de la PA durante todo el intervalo de dosificación de 24 horas<sup>78,79</sup>
- ✓ Altas tasas de control de la PA<sup>77,78,82,83</sup>
- ✓ Efectos beneficiosos sobre los resultados y el riesgo cardiovascular<sup>60-66,79</sup>
- ✓ Niveles altos de persistencia y adherencia a la terapia<sup>30,41,45,47-49</sup>

**El uso de CDF brinda un mejor control de la PA que la monoterapia antihipertensiva y las combinaciones libres<sup>44,45</sup>**

### *El uso de CDF mejora la adherencia*

El uso de CDF es, por lo tanto, un enfoque lógico para mejorar la adherencia a la terapia utilizada para reducir la PA, lo que a su vez mejora la efectividad del tratamiento.<sup>42,45,47</sup> Específicamente, se ha demostrado que el uso de una CDF en pacientes con hipertensión disminuye en un 24% el riesgo de incumplimiento de la medicación frente a las combinaciones libres ( $P < 0,001$ ).<sup>42</sup> Además, los datos obtenidos de un meta-análisis mostraron que el uso de CDF estuvo asociado a un cumplimiento significativamente mejor que los regímenes que contienen combinaciones libres de los mismos agentes (odds ratio 1,21; IC del 95%: 1,03-1,43;  $P = 0,02$ ).<sup>45</sup> La mejora global en el cumplimiento o la persistencia de la terapia con el uso de CDF en pacientes hipertensos en el meta-análisis fue del 29%.<sup>45</sup> Además, en los pacientes recién diagnosticados con hipertensión, el uso de la terapia de combinación (incluidas las CDF) estuvo significativamente asociado a una mejor adherencia al tratamiento después de 6 meses (OR 1,29; IC del 95%: 1,15-1,45;  $P < 0,001$ ).<sup>30</sup> Este es el caso incluso cuando se usan los mismos agentes, las tasas de continuación de la terapia en la práctica clínica fueron más altas cuando se administró amlodipina y perindopril en una CDF frente a una combinación libre de los dos medicamentos o la terapia con un único agente (*Figura 2*).<sup>48</sup> Estos hallazgos están



Figura 2. La adherencia aumenta luego de cambiar a una combinación a dosis fija<sup>48</sup> (este estudio retrospectivo de cohorte incluyó datos de 24.020 pacientes en Italia a los que se les prescribió terapia antihipertensiva con perindopril ± amlodipina entre el 1 de enero de 2010 y el 31 de diciembre de 2014; de ese número, 3.597 pacientes cambiaron a una CDF de perindopril/amlodipina)

Mejora en la adherencia con una CDF de perindopril-amlodipina



respaldados por una evaluación de evidencia reciente de datos obtenidos de 29 estudios que muestran que la adherencia y / o la persistencia con la terapia antihipertensiva fueron generalmente más altas cuando la terapia antihipertensiva consistió en una CDF frente a la terapia de combinación libre (Figura 1).<sup>49</sup> Si bien las tasas de adherencia son generalmente mejores con las CDF en comparación con las combinaciones libres, puede existir diferencias entre las distintas CDF, con un análisis que muestra que la adherencia fue más alta cuando la CDF incluyó un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) y un BCC.<sup>50</sup>

gran medida al reconocimiento de que la mayoría de los pacientes probablemente requieran al menos dos fármacos para lograr el control de la PA.<sup>8,54,55</sup> Además, se ha demostrado que al iniciar la terapia antihipertensiva con dos agentes que tienen diferentes (y complementarios) mecanismos de acción facilita que se alcance más rápido y de manera más efectiva la PA objetivo, a menudo con menos eventos adversos, en comparación con la duplicación de la dosis de la monoterapia antihipertensiva (Tabla II).<sup>56,57</sup> Tal vez lo más importante es que los pacientes tratados con una combinación que incluye dos clases de fármacos antihipertensivos tienen una tasa de eventos cardiovasculares y de muerte significativamente menor que los iniciados y mantenidos con monoterapia.<sup>58-60</sup>

La adherencia a la terapia antihipertensiva es mejor cuando se prescribe una CDF  
30,42,45,47

El uso de CDF disminuye de manera efectiva el riesgo cardiovascular en pacientes hipertensos  
59,61-66

Últimas recomendaciones de las guías

Las principales guías internacionales recomiendan iniciar una terapia antihipertensiva con una CDF  
3,16,17,51-53

Si bien aparece en varias guías importantes, una recomendación bien fundamentada para comenzar la terapia antihipertensiva con una CDF proviene de las guías ESC / ESH de 2018.<sup>3</sup> Estas guías recomiendan la terapia de primera línea con una combinación que incluye un agente bloqueador del sistema renina-angiotensina (SRA) más un bloqueador de los canales de calcio (BCC) o un diurético tiazida / tiazida-símil.<sup>3</sup> Se recomienda la combinación de un BCC y un diurético tiazida / tiazida-símil para el tratamiento

Las últimas versiones de varias de las principales guías internacionales sobre hipertensión incluyen un mayor enfoque en el uso de CDF en pacientes hipertensos (Tabla I).<sup>3,16,17,51-53</sup> Esto se debe en

Tabla I. Recomendaciones basadas en las guías para el inicio de una terapia antihipertensiva en pacientes hipertensos

Guías, año	Recomendaciones de CDF	Sugerencias específicas
<b>Hipertensión</b>		
ESC/ESH, 2018 <sup>3</sup>	La terapia antihipertensiva debe iniciarse con una combinación de dos fármacos, preferentemente en una CDF	<ul style="list-style-type: none"> <li>Para la mayoría de los pacientes, los regímenes con múltiples fármacos deben incluir un IECA o un BRA combinado con un BCC y/o un diurético tiazida /tiazida-símil como estrategia central del tratamiento</li> </ul>
ISH, 2020 <sup>16</sup>	La terapia de primera línea para la hipertensión debe idealmente consistir de una CDF	<ul style="list-style-type: none"> <li>Comenzar con un IECA o BRA más un BCC dihidropiridínico</li> <li>Pasar a una terapia CDF triple incluyendo un IECA o BRA más un BCC dihidropiridínico y un diurético tiazida-símil</li> </ul>
ACC/AHA, 2017 <sup>17</sup>	Debe considerarse iniciar la terapia con 2 agentes en pacientes con hipertensión en estadio 2, y el uso de una CDF podría mejorar la adherencia	<ul style="list-style-type: none"> <li>Los regímenes de combinación deben incluir fármacos con mecanismos complementarios</li> </ul>
Canadá, 2020 <sup>63</sup>	La terapia inicial debe consistir de monoterapia o una CDF	<ul style="list-style-type: none"> <li>Las opciones de CDF recomendadas incluyen IECA + BCC, BRA + BCC, IECA o BRA + diurético</li> </ul>
Latinoamérica, 2017 <sup>53</sup>	Se prefiere una CDF como terapia de primera línea para pacientes con hipertensión de Grado 2 ó 3 independiente de la estratificación del riesgo CV, o hipertensión de Grado 1 y riesgo CV alto/muy alto, y también podría considerarse en pacientes con riesgo CV bajo/ Grado 1	<ul style="list-style-type: none"> <li>Se prefiere el uso de una CDF que contenga un IECA o BRA más BCC o diuréticos</li> <li>Los diuréticos deben formar parte de una prescripción de terapia triple</li> <li>El uso de una CDF mejora la adherencia a la terapia</li> </ul>
China, 2020 <sup>51</sup>	Se puede usar una CDF para iniciar la terapia en pacientes con PA $\geq 140/90$ mm Hg, y en aquéllos que no pueden lograr la PA objetivo en monoterapia.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Se debe individualizar la elección de agentes en base a las características u comorbilidades del paciente</li> <li>La decisión de comenzar con monoterapia o combinación debe basarse en la PA basal y en los factores de riesgo CV</li> </ul>

Tabla II. Probabilidad de lograr el control de la presión arterial durante el primer año de la terapia antihipertensiva en base al tipo de régimen antihipertensivo de primera línea (datos de Egan et al, 2012; este estudio retrospectivo fue diseñado para evaluar la efectividad de la monoterapia antihipertensiva inicial, las combinaciones libres y las combinaciones a dosis fija en el control de hipertensos no tratados y no controlados durante su primer año de tratamiento.

Se incluyó en el análisis los datos del registro electrónico para 106.621 pacientes hipertensos de 180 centros, y se ajustaron los resultados por edad, sexo, presión arterial basal, índice de masa corporal, diabetes, enfermedad renal crónica, enfermedad cardiovascular, terapia inicial, número final de medicaciones para la presión arterial e inercia terapéutica)<sup>57</sup>

	Monoterapia	Combinación libre	Combinación a dosis fija
Cociente de riesgo (IC del 95%)	Referencia	1,34 (1,31–1,37)	1,53 (1,47–1,58)

IC, intervalo de confianza

de primera línea en pacientes de raza negra,<sup>3</sup> y este enfoque también podría ser adecuado en otros grupos con hipertensión y bajos niveles de renina (por ej., los mayores de 65 años).

Además del control bien documentado de la PA y de los beneficios en el riesgo cardiovascular, iniciar a los pacientes con terapia antihipertensiva dual también podría ayudar a superar la inercia terapéutica (que incluye no iniciar la terapia rápidamente y retrasar la titulación de la dosis o agregar otros agentes cuando esté indicado). En un análisis de datos de >125.000 pacientes que iniciaron una terapia antihipertensiva en Italia, la mayoría de los que comenzaron con un único agente antihipertensivo permanecieron en monoterapia durante el período de seguimiento de 3 años, lo que sugiere que la titulación progresiva fue infrecuente.<sup>59</sup> En oposición a esto, la mayoría de los pacientes que iniciaron la terapia con una combinación de 2 fármacos luego probablemente recibirían una prescripción de múltiples fármacos durante el seguimiento.<sup>59</sup>

Si bien algunas guías se centran en el uso de CDF como terapia inicial en pacientes con hipertensión de alto grado o de alto riesgo en lugar de como un enfoque universal para el tratamiento de primera línea,<sup>17,51,53</sup> existe un fuerte argumento para iniciar la terapia antihipertensiva con una CDF en las primeras etapas de la hipertensión, según lo recomendado por las guías actuales de la Sociedad Europea, Canadiense e Internacional de Hipertensión (*Tabla 1*).<sup>3,16,52</sup> El uso inicial de una CDF dio como resultado una proporción significativamente mayor de pacientes con hipertensión que logran la PA objetivo (<140/90 mm Hg) en comparación con la terapia basada en una versión anterior de las guías canadienses (180 mm Hg al inicio, tasas de control de la PA del 64,7% frente al 52,7%, respectivamente;  $P = 0,026$ , *Figura 1*).<sup>61</sup> Se informaron hallazgos similares en un estudio del mundo real, y las tasas más altas de control de la PA logradas con el uso inicial versus tardío de la terapia combinada se asociaron a una reducción significativa en el riesgo de eventos cardiovasculares o muerte (CR 0,77, IC del 95% 0,61-0,96;  $P = 0,0223$ ).<sup>62</sup> La CDF de perindopril / amlodipina también se asocia a una menor incidencia de edema periférico en comparación con la monoterapia con amlodipina.<sup>63</sup> Un meta-análisis concluyó que el cambio a la terapia con CDF de dosis fija en pacientes con hipertensión aumentó la eficacia de la terapia y disminuyó la aparición de eventos adversos.<sup>64</sup>

Sin embargo, existen algunos pequeños subgrupos de pacientes que podrían ser mejor manejados con monoterapia antihipertensiva inicial, incluidos los frágiles o muy ancianos, quienes a menudo tienen un deterioro en los mecanismos de homeostasis de la PA que pueden desencadenar una hipotensión extrema, contribuyendo potencialmente a caídas.<sup>65,66</sup>

Otro factor importante que debe tenerse en cuenta al seleccionar una CDF es que cada componente de la combinación debe tener una duración de acción suficiente para proporcionar una actividad reductora de la PA durante el intervalo de dosificación de 24 horas.<sup>67</sup> La variedad de combinaciones y concentraciones de dosis en las formulaciones que se encuentran disponibles en la actualidad significa que se puede lograr una titulación y terapia individualizadas manteniendo al mismo tiempo los beneficios de una CDF. La clave es personalizar la elección de la formulación en función de la indicación registrada para cada agente, junto con las características individuales del paciente (por ej., edad, hipertensión con niveles bajos de renina, hipertensión metabólica, presencia de enfermedad arterial coronaria estable). Además, la elección de una combinación doble para la que existe una indicación de CDF de combinación triple que incluye los mismos agentes facilitaría la titulación ascendente en el futuro, en caso que fuera necesario.<sup>67</sup>

### **Evidencia científica que respalda las recomendaciones de las guías de iniciar la terapia antihipertensiva con una CDF**

La inclusión de opciones terapéuticas en las guías sobre hipertensión se basa en su probada capacidad para disminuir de manera efectiva la PA y reducir el riesgo cardiovascular. Si bien las recomendaciones de las guías para iniciar la terapia antihipertensiva con una combinación de agentes son claras, hasta el 40% de los pacientes con hipertensión tratados con terapia combinada están recibiendo combinaciones o dosis de medicamentos inapropiadas.<sup>68</sup> Esto resalta el valor de las CDF a dosis fija (*Figura 1*), y la importancia de adoptar un enfoque basado en la evidencia al momento de optar por un tratamiento. A continuación se resumen los datos publicados que respaldan el uso de CDF en pacientes con hipertensión y su recomendación por las guías internacionales.

### Disminución de la PA

Se ha demostrado que las CDF duales que contienen un bloqueador del SRA más un diurético o un BCC más un diurético, y las CDF triples que consisten en un bloqueador del SRA con un BCC y un diurético, disminuyen eficazmente la PA y facilitan el logro de altas tasas de control de la PA en pacientes con hipertensión.<sup>62,75-78</sup>

### Terapia dual con CDF

El tratamiento con la combinación de inhibidor de la ECA-BCC perindopril-amlodipina durante 6 meses en pacientes con hipertensión y enfermedad arterial coronaria estable redujo la PA media en el consultorio de  $157,5 \pm 12,9 / 92,9 \pm 8,6$  mm Hg a  $130,3 \pm 8,3 / 79,8 \pm 6,1$  mm Hg ( $P < 0,0001$ ).<sup>74</sup> Además de reducir eficazmente la PA en el consultorio, la misma CDF también redujo significativamente la variabilidad de la PA en pacientes de alto riesgo cardiovascular con hipertensión no controlada.<sup>75</sup>

En el estudio clínico que evaluó cómo evitar eventos cardiovasculares mediante terapia combinada en pacientes que viven con hipertensión sistólica (ACCOMPLISH por sus siglas en inglés), el tratamiento con terapia CDF que incluyó un inhibidor de la ECA + BCC o un inhibidor de la ECA + diurético permitió que más del 70% de los pacientes alcanzaran el objetivo de PA de  $<140 / 90$  mm Hg.<sup>70</sup> Luego de 12 semanas de tratamiento con un inhibidor de la ECA diferente + una combinación de diuréticos (perindopril-indapamida, 10 mg a 2,5 mg) en pacientes con hipertensión no controlada, la PAS media disminuyó en 42 mm Hg en comparación con el valor basal (de  $171,0 \pm 13,3$  a  $148,6 \pm 13,4$  mm Hg), y el 84% de los pacientes había alcanzado la PA objetivo.<sup>71</sup> En otro estudio de pacientes con hipertensión no controlada, la PAS había caído a  $132,9 \pm 9,8$  mm Hg luego de 3 meses de tratamiento con perindopril-indapamida, una reducción de  $18,6 \pm 15,5$  mm Hg desde el valor basal; ( $P < 0,001$ ). La proporción de pacientes que lograron el control de la PA ( $<140/90$  mm Hg) fue del 67,3%, y los beneficios asociados al tratamiento se observaron en pacientes con todos los grados de hipertensión.<sup>69</sup>

De manera similar, se han documentado altas tasas de control de la PA en pacientes tratados con una CDF de BCC-diurético. En un estudio internacional en fase III, el tratamiento con indapamida de liberación sostenida (LS) -amlodipina durante 12 semanas redujo la PAS en 20 mm Hg desde el valor basal, y el 69% de los pacientes logró el control de la PA.<sup>76</sup> El tratamiento con una CDF que contenía indapamida y amlodipina también demostró eficacia en el control de la PA en pacientes hipertensos mayores de 55 años.<sup>77</sup> En este estudio observacional, la PAS media cayó de 161,7 mm Hg al inicio del estudio a 141,5 mm Hg luego de 2 semanas de tratamiento, y se ubicó dentro del rango objetivo especificado en las guías europeas<sup>3</sup> al mes ( $P < 0,01$  frente a el valor basal); también se observó una tendencia descendente significativa similar para la PAD.<sup>77</sup> Un impresionante 79,5% de los pacientes alcanzaron el nivel de PA objetivo ( $<135/85$  mm Hg) durante el tratamiento con indapamida-amlodipina.<sup>77</sup> Se informó una tasa de control de PA aún mayor del 85% durante el tratamiento con indapamida de LS-amlodipina en pacientes no controlados previamente en monoterapia con BCC o con hipertensión de grado 2 ó 3 en el estudio que evaluó los efectos de una combinación fija de indapamida de liberación sostenida con amlodipina sobre la presión arterial en hipertensión (EFFICIENT por sus siglas en inglés).<sup>78</sup>

### Terapia triple con CDF

Un subconjunto de pacientes con hipertensión no pudo lograr el control de la PA con dos agentes antihipertensivos y logró beneficiarse al cambiar a una terapia triple con CDF. El cambio a perindopril-amlodipina-indapamida redujo significativamente la PAS media a 127,6 mm Hg (de 165,0 mm Hg en el valor basal), alcanzando así los objetivos de PA exigidos por las guías en el transcurso de los 3 meses posteriores al cambio en la terapia.<sup>79</sup> También se han documentado los efectos beneficiosos de la terapia triple con CDF de perindopril-amlodipina-indapamida mediante la monitorización ambulatoria de la PA.<sup>80</sup> La PA media de 24 horas disminuyó de  $155,51 \pm 17,43 / 85,28 \pm 11,48$  mm Hg en el valor basal a  $134,63 \pm 12,51 / 77,83 \pm 8,99$  mm Hg luego de 3 meses de tratamiento ( $P < 0,0001$ ).<sup>80</sup>



El enfoque de la terapia triple con CDF también resulta útil para pacientes hipertensos de alto riesgo. En pacientes con hipertensión moderada a grave y obesidad abdominal, la proporción de pacientes que logró la PA objetivo luego de 3 meses de terapia fue mayor en los tratados con una CDF de perindopril-indapamida-amlodipina que en aquellos que recibieron los mismos agentes en combinación libre (80% vs 58%;  $P < 0,05$ ).<sup>72</sup> Los porcentajes de adherencia también fueron significativamente mejores en el grupo de CDF versus el grupo de combinación libre (82% vs 64% a los 3 meses;  $P < 0,05$ ).<sup>72</sup> Otro grupo de alto riesgo son aquellos con hipertensión y diabetes. Un estudio prospectivo que incluyó a pacientes con hipertensión de grado 3 y diabetes tipo 2 mostró que el tratamiento de 3 meses con una dosis completa de CDF de perindopril-indapamida-amlodipina 12 / 2,5 / 10 mg redujo significativamente la presión arterial en comparación con el valor basal ( $P < 0,01$ ).<sup>73</sup> Además, la proporción de pacientes que alcanzaron la PA objetivo fue alta (86%).<sup>73</sup>

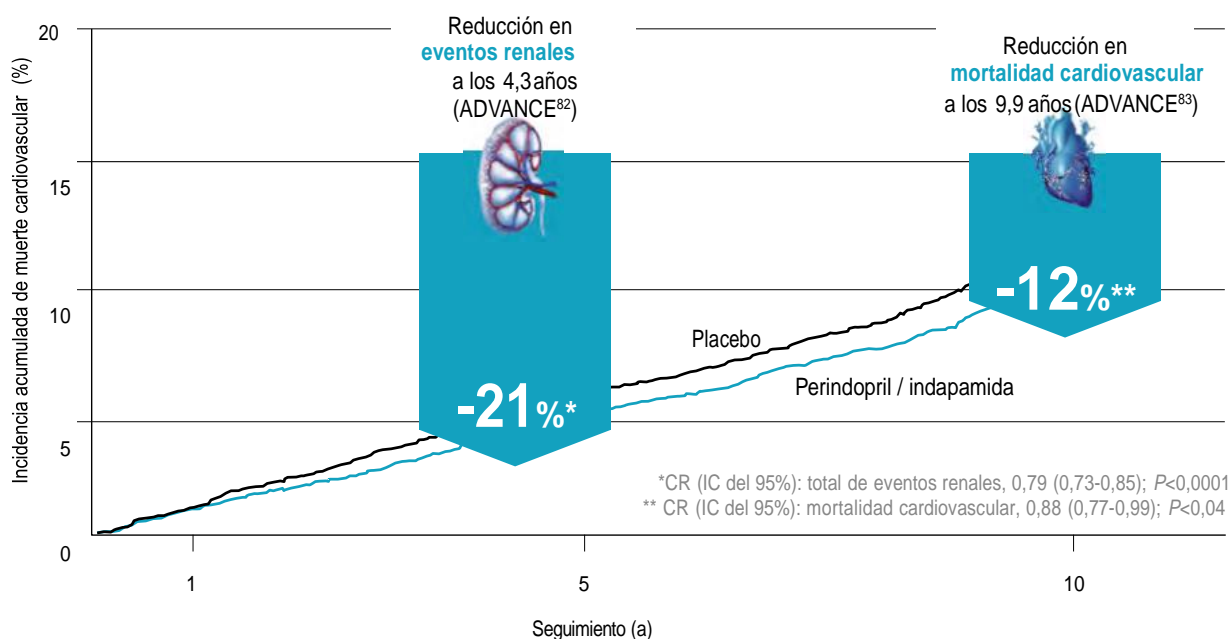
### Riesgo cardiovascular y daño del órgano blanco

Varios grandes estudios clínicos randomizados controlados han documentado los efectos beneficiosos de las combinaciones de agentes antihipertensivos, incluidas las formulaciones de CDF, sobre el riesgo cardiovascular.

El estudio randomizado, doble ciego de protección con Perindopril contra accidentes cerebrovasculares recurrentes (PROGRESS por sus siglas en inglés) incluyó a pacientes con antecedentes de accidente cerebrovascular o ataque isquémico transitorio, con o sin hipertensión, y se diseñó para resolver la incertidumbre clínica sobre la eficacia y la seguridad de la terapia de rutina utilizada para reducir la PA en este grupo de pacientes.<sup>81</sup> En el grupo de tratamiento activo, el 58% de los pacientes recibieron terapia combinada con perindopril e indapamida y el 42% recibió indapamida en monoterapia. El objetivo primario fue el accidente cerebrovascular fatal o no fatal. La terapia combinada redujo la PA en 12/5 mm Hg y el riesgo de accidente cerebrovascular en un 43% en comparación con el grupo de placebo, mientras que la monoterapia no tuvo un efecto significativo sobre el riesgo de accidente cerebrovascular.<sup>81</sup> También se han demostrado efectos cardioprotectores con otra combinación de inhibidor de la ECA y BCC. En pacientes con hipertensión ± cardiopatía isquémica, el tratamiento con perindopril-amlodipina durante 6 meses mejoró el estado funcional, la capacidad de ejercicio y los parámetros metabólicos en comparación con los valores basales.<sup>74</sup>

El estudio clínico multinacional Acción en diabetes y enfermedad vascular: Preterax® y Diamicon® evaluación controlada de la liberación modificada (ADVANCE por sus siglas en inglés), controlado con

Figura 3. Reducción del riesgo cardiorenal con perindopril-indapamida<sup>82,83</sup>



IC, intervalo de confianza; CR, cociente de riesgo

placebo, investigó los efectos de la CDF de perindopril-indapamida en pacientes con diabetes, independientemente de la PA inicial.<sup>82</sup> Los resultados del estudio ADVANCE<sup>82</sup> y del post-ensayo de seguimiento a 6 años del estudio ADVANCE (ADVANCE-ON)<sup>83</sup> mostraron reducciones significativas y persistentes en el riesgo de complicaciones renales y eventos cardiovasculares en comparación con placebo (Figura 3). Además, un análisis reciente del modelo de Cox mostró que la disminución intensiva de la PA con perindopril-indapamida redujo de forma segura la mortalidad por cualquier causa y los eventos vasculares en pacientes con diabetes mellitus, independientemente de la PA basal o del riesgo de enfermedad cardiovascular aterosclerótica a 10 años.<sup>84</sup>

Un documento de toma de posición de la Sociedad Latinoamericana de Hipertensión destacó el beneficio del manejo de la hipertensión con dos agentes en comparación con el placebo.<sup>85</sup> En este análisis, los hallazgos combinados del estudio clínico ADVANCE<sup>82</sup> y el estudio clínico PROGRESS<sup>81</sup> demostraron reducciones significativas en la mortalidad por cualquier causa con el uso de una combinación de perindopril-indapamida en comparación con placebo.<sup>85</sup> Además, se prefirió una CDF que contenga un inhibidor de la ECA y un BCC,<sup>85</sup> en base a las mayores reducciones en el riesgo cardiovascular con una combinación de inhibidor de la ECA-BCC versus inhibidor de la ECA-diurético en el estudio ACCOMPLISH.<sup>70</sup> Esto muestra el potencial de la prescripción de una CDF con comprobada protección cardiovascular para salvar vidas.

Los beneficios cardiovasculares de la terapia con CDF en estudios clínicos están respaldados por evidencia del mundo real. Utilizando registros de una base de datos sobre el uso de la atención médica en Italia, los investigadores demostraron que los pacientes que comenzaron la terapia antihipertensiva inicial con una CDF tuvieron un riesgo de hospitalización relacionada con enfermedades cardiovasculares (-21%;  $P < 0,01$ ) y una tasa de eventos cardiovasculares (-56%;  $P < 0,01$ ) significativamente menores en comparación con los que comenzaron con un antihipertensivo.<sup>60</sup>

La reducción en el daño a órganos blanco es un mecanismo mediante el cual las CDF de antihipertensivos podrían mejorar los resultados cardiovasculares. El tratamiento con una CDF de perindopril-arginina-indapamida en pacientes con

hipertensión y enfermedad renal crónica moderada se asoció a mejoras en las medidas de rigidez arterial y reducciones significativas en la PA central media.<sup>86</sup> También se han reportado mejoras en la rigidez arterial en pacientes de alto riesgo cardiovascular con hipertensión durante el tratamiento con perindopril-amlodipina.<sup>75</sup> Varios marcadores del daño de órganos target (rigidez arterial, función diastólica del ventrículo izquierdo, nivel de albuminuria, hipertrofia del ventrículo izquierdo y tamaño de la aurícula izquierda) también mostraron una mejora significativa durante el tratamiento con perindopril-amlodipina en pacientes hipertensos con o sin cardiopatía isquémica.<sup>87</sup> En otro estudio, una CDF triple que contenía perindopril-indapamida-amlodipina también tuvo efectos beneficiosos sobre los marcadores de daño en órganos blanco (IMVI) y la función diastólica.<sup>73</sup> El tratamiento fue bien tolerado y el bienestar del paciente calificado por el médico al final del estudio fue excelente en el 53,6 % de los pacientes, mejoró en el 35,7% y fue adecuado en el 10,7%.<sup>73</sup>

## Conclusiones

Existe sólida evidencia que respalda las recomendaciones de las guías<sup>3,16,17,51-53</sup> para iniciar la terapia antihipertensiva con una CDF en la mayoría de los pacientes con hipertensión. Este enfoque presenta una serie de ventajas importantes sobre la monoterapia antihipertensiva y las combinaciones libres, incluida una mejor eficacia en términos de control de la PA y protección cardiovascular, y una mejor adherencia y persistencia con la terapia. Por lo tanto, el uso temprano y continuo de la CDF en pacientes con hipertensión mejorará los resultados de los pacientes y reducirá el impacto de las enfermedades cardiovasculares en los sistemas de salud. El inicio de la terapia antihipertensiva con una CDF, de acuerdo con las guías internacionales,<sup>3,16,17,51-53</sup> es una estrategia clave para abordar la importante carga de la hipertensión en la salud pública.

## Referencias

1. World Health Organization. Available at: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hypertension> Accessed 17 Jul 2020
2. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). *Lancet*. 2017;389:37-55.
3. Williams B et al. *Eur Heart J*. 2018;39:3021-3104.
4. Mills KT et al. *Circulation*. 2016;134:441-450.
5. Turnbull F. *Lancet*. 2003;362:1527-1535.
6. Ettehad D et al. *Lancet*. 2016;387:957-967.
7. Neal B et al. *Lancet*. 2000;356:1955-1964.
8. Hansson L et al. *Lancet*. 1998;351:1755-1762.
9. UK Prospective Diabetes Study Group. *BMJ*. 1998;317:703-713.
10. Thoenes M et al. *J Hum Hypertens*. 2010;24:336-344.
11. Persell SD. *Hypertension*. 2011;57:1076-1080.
12. Sim JJ et al. *Mayo Clin Proc*. 2013;88:1099-1107.
13. Calhoun DA et al. *Hypertension*. 2014;63:451-458.
14. Borghi C et al. *Int J Cardiol*. 2016;218:83-88.
15. Chow CK et al. *JAMA*. 2013;310:959-968.
16. Unger T et al. *J Hypertens*. 2020;38:982-1004.
17. Whelton PK et al. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71:2199-2269.
18. Garies S et al. *JAMA Network Open*. 2019;2:e190406-e190406.
19. Mills KT et al. *Nat Rev Nephrol*. 2020;16:223-237.
20. Zhou D et al. *Sci Rep*. 2018;8:9418.
21. Burnier M et al. *Circ Res*. 2019;124:1124-1140.
22. Vrijens B et al. *BMJ*. 2008;336:1114-1117.
23. Hill MN et al. *J Am Soc Hypertens*. 2011;5:56-63.
24. Brinker S et al. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:834-835.
25. Ceral J et al. *Hypertens Res*. 2011;34:87-90.
26. Jung O et al. *J Hypertens*. 2013;31:766-774.
27. Strauch B et al. *J Hypertens*. 2013;31:2455-2461.
28. Tomaszewski M et al. *Heart*. 2014;100:855-861.
29. Kronish IM et al. *Hypertension*. 2016;68:39-45.
30. Mazzaglia G et al. *Circulation*. 2009;120:1598-1605.
31. Abegaz TM et al. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96:e5641.
32. Butler MJ et al. *J Am Soc Hypertens*. 2017;11:581-588.e585.
33. Breekeveldt-Postma NS et al. *Curr Med Res Opin*. 2008;24:1025-1031.
34. Saguner AM et al. *Am J Hypertens*. 2010;23:775-780.

35. Berni A et al. *Eur J Intern Med.* 2011;22:93-98.
36. Bruno A et al. *Clin Exp Hypertens.* 2017;39:502-504.
37. Kim YS et al. *Hypertens Res.* 2013;36:807-823.
38. Herttua K et al. *Eur Heart J.* 2013;34:2933-2939.
39. Yang Q et al. *J Am Heart Assoc.* 2017;6:e006056.
40. Pittman DG et al. *Am J Manag Care.* 2010;16:568-576.
41. Corrao G et al. *J Hypertens.* 2011;29:610-618.
42. Bangalore S et al. *Am J Med.* 2007;120:713-719.
43. Burnier M. *Pharmacol Res.* 2017;125:142-149.
44. Osterberg L et al. *N Engl J Med.* 2005;353:487-497.
45. Gupta AK et al. *Hypertension.* 2010;55:399-407.
46. Xie L et al. *Curr Med Res Opin.* 2014;30:2415-2422.
47. Gerbino PP et al. *Am J Health Syst Pharm.* 2007;64:1279-1283.
48. Degli Esposti L et al. *Curr Med Res Opin.* 2018;34:1571-1577. \*
49. Tsioufis K et al. *J Hypertens.* 2020;38:1016-1028.
50. Simonyi GA et al. *Eur Heart J.* 2019;40:ehz745.0952.
51. Joint Committee for Guideline Revision. *J Geriatr Cardiol.* 2019;16:182-241.
52. Rabi DM et al. *Can J Cardiol.* 2020;36:596-624.
53. Task Force of the Latin American Society of Hypertension. *J Hypertens.* 2017;35:1529-1545.
54. The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. *JAMA.* 2002;288:2981-2997.
55. Wright JT, Jr. et al. *N Engl J Med.* 2015;373:2103-2116.
56. Wald DS et al. *Am J Med.* 2009;122:290-300.
57. Egan BM et al. *Hypertension.* 2012;59:1124-1131.
58. Corrao G et al. *Hypertension.* 2011;58:566-572.
59. Rea F et al. *Hypertension.* 2018;72:846-853.
60. Rea F et al. *Eur Heart J.* 2018;39:3654-3661.
61. Feldman RD et al. *Hypertension.* 2009;53:646-653.
62. Gradman AH et al. *Hypertension.* 2013;61:309-318.
63. Shirley M et al. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2015;15:363-370.
64. Law MR et al. *BMJ.* 2003;326:1427.
65. Mancia G et al. *Cardiovasc Drugs Ther.* 1990;4:1223-1228.
66. Mancia G et al. *Cir Res.* 2019;124:1113-1123.
67. Shao L et al. *Curr Med Res Opin.* 2019;35:113-115.

68. Petrák O et al. *J Human Hypertens.* 2016;30:35-39.
69. Dézsi CA et al. *Adv Ther.* 2020;1-16.\*
70. Jamerson K et al. *N Engl J Med.* 2008;359:2417-2428.
71. Karpov YA. *Clin Drug Investig.* 2017;37:207-217.\*
72. Koval SM et al. *Biomed Res Ther.* 2019;6:3501-3512.\*
73. Popescu L et al. *J Hypertens.* 2019;37 (suppl 1):e174.\*
74. Forster T et al. *Adv Ther.* 2016;33:1771-1781.\*
75. Nagy V et al. *J Hypertens.* 2016;34:e211.\*
76. Bricout-Hennel S et al. *J Hypertens.* 2018;36:e45.\*
77. Kobalava ZD et al. *Russ J Cardiol.* 2018;12:64-74.\*
78. Jadhav U et al. *PLoS One.* 2014;9:e92955.\*
79. Kobalava ZD et al. *Kardiologija.* 2018;58:21-30.\*
80. Privalova EV et al. *Kardiologija.* 2018;58:63-71.\*
81. PROGRESS Collaborative Group. *Lancet.* 2001;358:1033-1041.\*
82. Patel A et al. *Lancet.* 2007;370:829-840.\*
83. Zoungas S et al. *N Engl J Med.* 2014;371:1392-1406.\*
84. Rahman F et al. *Hypertension.* 2019;73:1291-1299.\*
85. Coca A et al. *J Hypertens.* 2018;36:208-220.
86. Chernomorets V et al. *J Hypertens.* 2019;37 (suppl 1):e174.\*
87. Radchenko GD et al. *Vasc Health Risk Manag.* 2018;14:265-278.\*
88. Benetos A et al. *J Hypertens.* 2003;21:1-6.



