

# Actualización Médica Periódica

Número 127

[www.ampmd.com](http://www.ampmd.com)

Diciembre 2011

**ARTÍCULO DE REVISIÓN**  
Dr. Orlando Quesada Vargas F.A.C.P.

**HTA**

**JNC – 8**  
**RAZONES DE SU ATRASO**

## Índice

	Página
Introducción.....	03
1. ¿Cuáles metas?.....	04
2. Tratamiento inicial.....	08
a. Monoterapia versus terapia combinada.....	08
b. ¿Debe mantenerse la hidroclorotiazida?.....	12
c. ¿Una combinación inicial para todos?.....	15
3. Estrategia de los Europeos.....	23

## Introducción

La última edición de las guías JNC – 7 para hipertensión arterial (Joint National Committee), organismo afiliado a los Institutos Nacionales de Salud de EEUU (NIH), como parte del NHLBI (National Heart Lung Blood Institute), se publicó en 2003. La Asociación Europea de Hipertensión Arterial (ESH) publicó las suyas en 2007 y 2 años después las actualizó.

Habiendo asistido a las últimas reuniones anuales de la ASH (American Society of Hypertension), he podido palpar la presión en varios de sus miembros, quienes han estado ligados con el JNC, por el atraso de las guías del JNC-8. Las razones del mismo son múltiples y están ligadas al deseo del comité en preparar recomendaciones basadas en un escrutinio exhaustivo de las evidencias disponibles. Estas estrategias, si bien reducen el juicio subjetivo en la elaboración de las guías, puede verse limitado por las deficiencias de los conocimientos integrales en un tópico tan complejo y multifactorial, como es la hipertensión arterial.

Los norteamericanos han enfocado sus últimas guías a intentar reducir el número de hipertensos sin diagnóstico, tratamiento o control apropiado. Para eso han utilizado metas y clasificaciones basadas en las mismas, las cuales se originan en su mayoría de estudios observacionales y no de ensayos aleatorizados.

Las evidencias disponibles en los últimos 8 años presagian cambios significativos en las guías. Algunas de las probables modificaciones, las presento en esta revisión. Estoy consciente de que representan enfoques que a la luz de los intereses académicos, económicos y culturales, probablemente no van a ser incorporados como se presentan en este artículo.

## ¿Cuáles metas?

El tratamiento de la hipertensión arterial orientado a obtener cifras específicas de presión arterial es controversial y las metas precisas aplicadas a diferentes entidades clínicas, propician un debate permanente en el campo de la hipertensión arterial (1,2).

La meta aceptada por las principales guías aplicables a la gran mayoría de hipertensos señala una cifra menor de 140/90 mmHg, excepto para adultos mayores o para aquellos que requieren un control más intenso al representar mayor riesgo cardiovascular, incluyendo sujetos con diabetes mellitus, nefropatía crónica o enfermedad aterosclerosa establecida (3,4).

Este tema ha sido sin duda uno de los motivos del atraso en la publicación de la octava edición de las guías del JNC. Los principales cambios y que son motivo de controversia latente se relacionan con la carencia de evidencias de cómo enfocar los pacientes con hipertensión arterial sistólica entre 140 y 159 mmHg, los cuales representan a más de la mitad de los hipertensos. La carencia de estudios aleatorizados, adecuadamente diseñados, hace difícil la estructuración de guías aplicables a la práctica diaria. Por otro lado, en el terreno opuesto, los pacientes de mayor riesgo cardiovascular, previamente consignados, y en quienes las guías han aceptado una cifra < 130/80 mmHg, la revisión de las evidencias que respaldan esta recomendación deja una enorme duda, ya que los datos fueron obtenidos de estudios observacionales y o epidemiológicos y no a través de estudios aleatorizados orientados a metas específicas. Existe acuerdo que los pacientes con un presión arterial sistólica superior a 160 mmHg van a obtener protección cardiovascular, si la misma se reduce a un nivel inferior a los 140/90 mmHg.

Es justo recordar, de que no existen evidencias que respalden la existencia de un umbral debajo del cual no se obtenga beneficio en la mayoría de los hipertensos, incluyendo cifras tan reducidas como 115/75 mmHg. Un punto en J puede existir, especialmente en adultos mayores portadores de hipertensión sistólica aislada o en individuos con coronariopatía. A su vez, es importante tener presente la observación de que entre más baja la presión arterial mejor el pronóstico; señalándose que por cada reducción de 20 mm de la presión sistólica o de 10 mm de la presión diastólica, el riesgo de presentar un evento cardiovascular se reduce cerca de un 50% (5).

Algunos meta – análisis, analizando los principales ensayos en hipertensos, han señalado que el beneficio fundamental de la terapia antihipertensiva, en reducir la morbi-mortalidad cardiovascular, se deriva de la reducción de la presión arterial sin importar cuál o cuales agentes fueron empleados (5,6).

En relación con los nefrópatas crónicos, ellos representan un grupo de trascendental importancia. La hipertensión arterial es el condicionante fundamental en la progresión de la nefropatía crónica, a su vez estos pacientes no constituyen una población homogénea y las diversas guías no pueden aplicarse de manera indiscriminada. Estos pacientes presentan un riesgo cardiovascular significativamente elevado, y con esa orientación las guías han señalado una cifra meta de presión arterial < 130/80 mmHg. Es pertinente revisar donde se originó esta recomendación. Desafortunadamente, el análisis de las evidencias, no permite respaldar que tratar estos pacientes con esas metas, reduce la morbimortalidad (1,2).

Ha sido a través de análisis observacionales en que se ha demostrado una relación intensa y directa entre el nivel de presión arterial y progresión de la nefropatía crónica. A su vez, análisis post hoc de algunos estudios indican que la progresión del daño renal crónico puede retardarse con cifras menores de presión arterial, especialmente en aquellos que cursen con niveles significativos de proteinuria (6).

Se han publicado nueve estudios enfocados a evaluar metas de presión arterial empleando objetivos renales, especialmente relacionados con la función renal. Dos de los más importantes ensayos, el MDRD y el AASK fueron discutidos en el capítulo de preguntas y respuestas en esta edición.

En resumen, estos estudios muestran que no existe un beneficio significativo al alcanzar las metas más reducidas de presión arterial en cuanto a cambiar el curso natural de la nefropatía. De hecho, las metas no definen una cifra precisa ni brindan soporte, a las cifras vigentes, orientadas a preservar la filtración glomerular en el paciente con enfermedad renal crónica (1,2).

Sin embargo, el análisis post hoc de algunos estudios, por ejemplo el MDRD muestra que los niveles basales de proteinuria significativa, mayores de 1 g diario, identifican el grupo que se benefició con la meta inferior de presión arterial (7).

Además, en un seguimiento a largo plazo, 12.2 años, en el estudio AASK, se obtiene la información de que existe una importante interacción entre la meta de presión arterial y la proteinuria basal. Por lo tanto, aunque el análisis global de estas metas aporta resultados negativos, existe una reducción significativa de los objetivos primarios en aquellos asignados a las cifras menores de presión arterial cuando esta estrategia se restringe a individuos con proteinuria significativa.

En relación con la enfermedad aterosclerosa sintomática y separando la enfermedad cerebrovascular, la cual claramente se beneficia con las cifras menores alcanzables de presión arterial, diversas entidades se han pronunciado en relación con la meta < 130/80 mmHg. Esta ha sido recomendada por la Asociación Norteamericana del Corazón y la Sociedad Europea de Cardiología y de Hipertensión Arterial para aquellos individuos con enfermedad coronaria o sus equivalentes, incluyendo pacientes sintomáticos con enfermedad carotídea, enfermedad vascular periférica, aneurismas de la aorta abdominal o pacientes de alto riesgo cardiovascular representados por un Score de Framingham a 10 años mayor del 10% (2). A pesar de lo anterior, existen únicamente cuatro ensayos en los que se emplearon diferentes metas de presión arterial para evaluar objetivos primarios cardiovasculares. Estos estudios son el HOT, UKPDS, ACCORD y JATOS discutidos en el capítulo de preguntas y respuestas en esta edición.

Desafortunadamente, la interpretación de esos estudios no permite definir una meta precisa que soporte el concepto de que entre más baja la presión arterial, mayor el beneficio en esta población (1).

Se han planteado una serie de explicaciones para justificar estos resultados negativos, los cuales contradicen los datos obtenidos de ensayos observacionales. Una posible explicación es que la presión arterial es meramente un marcador de riesgo cardiovascular y no su causa. Lo anterior pretende concebir la presión arterial como únicamente uno de los múltiples factores involucrados en la patogénesis de la enfermedad vascular y renal. Otra explicación es que estos ensayos se realizan bajo criterios estrictos de inclusión y exclusión, que no representan la

población de hipertensos en la vida real, reduciendo de esta manera la validez y aplicación externa de los resultados. Es posible, que la terapia antihipertensiva conlleve efectos secundarios que contrarresten su beneficio potencial. Estos efectos podrían contribuir al daño vascular, a pesar del beneficio que se obtiene con los mismos reducir la presión arterial. Finalmente, y pienso que de trascendental importancia, estos estudios emplearon la metodología de la medición habitual de la presión arterial a nivel braquial en la clínica y no lo recomendable en la actualidad, cual es el monitoreo domiciliario ambulatorio complementado en algunos pacientes con el monitoreo ambulatorio de presión arterial (8,9).

En conclusión, debemos aceptar que los expertos que emiten las guías, lo hacen basados fundamentalmente en datos observacionales, los cuales representan hallazgos y no necesariamente recomendaciones. Por lo tanto, los pacientes deben ser concebidos de manera individual, tomando en consideración el nivel de presión arterial inicial, el grupo étnico y etario, la estrategia en cuanto a monoterapia o tratamiento combinado, la comorbilidad presente y la tolerabilidad de los pacientes para los diferentes regímenes terapéuticos.

La meta de presión arterial < 130/80 mmHg ha sido aplicada a los pacientes diabéticos. La misma es parte de una controversia, como se ejemplifica en un debate recientemente publicado (10,11) entre el presidente de la Asociación de Diabetes Norteamericana y de la Sociedad de Hipertensión Arterial de ese país. Pienso que la posición del doctor Bakris (ASH) es válida, en el sentido de que no existen datos concluyentes que brinden soporte a relacionar una presión arterial sistólica menor de 140 mmHg con la reducción del riesgo cardiovascular y la progresión de la enfermedad renal en los diabéticos. Los datos que le brindan apoyo a la meta < 130/80 mmHg para alcanzar esos objetivos, son relativamente débiles, en cuanto al diseño de los estudios y únicamente adquieren validez para reducir la incidencia o para retardar la nefropatía en aquellos cuya filtración glomerular sea menor de 45 ml por minuto/1.73 m<sup>2</sup> o aquellos portadores de más de 500 mg de proteinuria. Estas conclusiones se derivan fundamentalmente de los hallazgos del estudio ACCORD (12) discutido en detalle en el capítulo de preguntas y respuestas, preguntas números 4 y 5, en esta edición.

Bakris concluye, que para aquellos individuos que cumplen con los criterios de inclusión del estudio ACCORD, los datos sugieren de que los riesgos inherentes al alcanzar una presión sistólica menor de 120 mm de mercurio, así como los costos de esta estrategia (visitas, exámenes de laboratorio) sumados a la carencia de experiencia por la mayoría de los médicos para alcanzar esa meta, representaría una estrategia difícil de obtener a expensas de una reducción en la incidencia de ictus, de uno en cada 89 pacientes tratados al cabo de cinco años. Sin embargo, esta meta < 120 mmHg podría aplicarse a individuos altamente motivados, relativamente jóvenes que aceptarían un tratamiento agresivo para reducir su riesgo enfermedad cerebrovascular, especialmente diabéticos de inicio reciente y en quienes no exista la presencia de enfermedad aterosclerosa sintomática (11).

En resumen, para la población diabética de acuerdo con los datos disponibles en la actualidad, la cifra meta de presión arterial sistólica puede oscilar entre 130 a 133 mmHg.

## Bibliografia complementaria

1. Filipone EJ, Foy A, Newman EC. Goal – directed antihypertensive therapy: lower may not always be better. *Clev Clin J Med* 2011;78:123-33
2. Cohen DL, Townsend RR. Are the recommended blood pressure goals in high risk patients based on outcome data or opinion? *J Clin Hypertens* 2010;12:879-880.
3. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. National Heart, Lung, and Blood Institute Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 2003;289:2560-2572.
4. Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E, et al. European Society of Hypertension. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. *J Hypertens* 2009;27:2121-2158.
5. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists Collaboration; Turnbull F, Neal B, Ninomiya T, et al. Effects of different regimens to lower blood pressure on major cardiovascular events in older and younger adults: meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 2008;336:1121-1123.
6. Jafar TH, Stark PC, Schmid CH, et al. AIPRD Study Group. Progression of chronic kidney disease: the role of blood pressure control, proteinuria, and angiotensin-converting enzyme inhibition: a patient-level meta-analysis. *Ann Intern Med* 2003;139:244-252.
7. Peterson JC, Adler S, Burkart JM, et al. Blood pressure control, proteinuria, and the progression of renal disease. The Modification of Diet in Renal Disease Study. *Ann Intern Med* 1995;123:754-762.
8. Hänninen MR, Niiranen TJ, Puukka PJ, et al. Comparison of home and ambulatory blood pressure measurement in the diagnosis of masked hypertension. *J Hypertens* 2010;28:709-714.
9. Pickering TG, White WB, Giles TD, et al. When and how to use self (home) and ambulatory blood pressure monitoring. *J Am Soc Hypertens* 2010;4:56-61.
10. Kendall DM. Blood pressure targets in diabetes: is this the time for change? PRO. *J Clin Hypertens* 2011;13:258-62 266-67.
11. Bakris G. Blood pressure treatment goal for patients with diabetes should be < 130/80 mmHg. CON. *J Clin Hypertens* 2011;13:263-65 268-69.
12. ACCORD Study Group, Cushman WC, Evans GW, Byington RP, et al. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010;362:1575-1585.

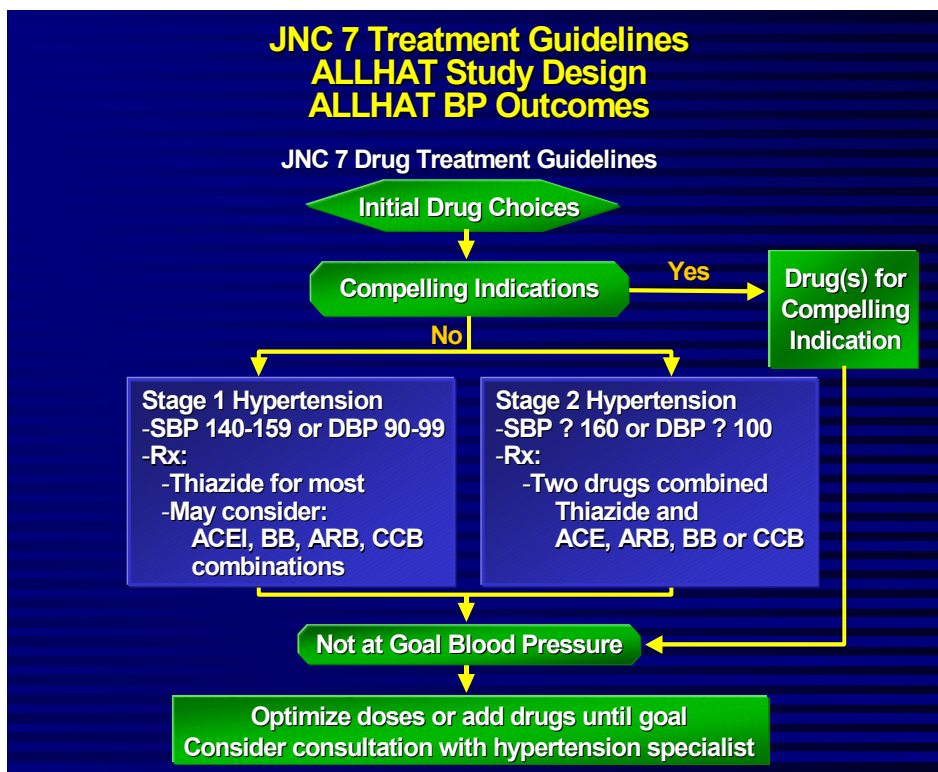
## Tratamiento Inicial de la Hipertensión Arterial

### Monoterapia versus Terapia Combinada

El dilema actual en el tratamiento de la hipertensión arterial, no es el identificar cual es la mejor droga para el inicio de su tratamiento, sino la escogencia de la combinación preferida (1,2).

Es posible, que un factor que haya atrasado la publicación de la octava edición de las guías del JNC, ha sido la estrategia relacionada con el tratamiento inicial de la hipertensión arterial. El enfoque publicado hace ocho años en la séptima edición fue obtener un mejor control global de la hipertensión arterial, empleando el modelo que se consigna en la figura n° 1 (3).

Figura n° 1



El algoritmo propuesto en el JNC-7 (ver figura), para el tratamiento inicial de la HTA, se comienza con la exclusión de ciertas condiciones comórbidas, que ameritan tratamiento específico. El resto de los hipertensos, se enfocan dependiendo de las cifras de presión arterial que determinaban el estadio correspondiente. En el estadio I, la recomendación es emplear diuréticos “tiazídicos” para la mayoría y luego otras familias de antihipertensivos. Para aquellos en estadio II se recomienda el inicio con terapia combinada, incluyendo un diurético más uno de los miembros de las familias que se consignan (3). En los artículos de revisión 120 y 126 publicados en este sitio, se presentaron argumentos que respaldan la estrategia de terapia combinada, como la de elección para el inicio del tratamiento en la mayoría de los hipertensos. En el último artículo, se resumió una posición por consenso de la Sociedad Norteamericana de Hipertensión Arterial (ASH), en la cual se recomienda la terapia combinada como estrategia inicial (4,5,6).



La misma se basa en varios factores que incluyen el concepto de que la hipertensión arterial es una entidad multifactorial, que se torna difícil o casi imposible de normalizar si se enfoca uno solo de los mecanismos involucrados (7). Los estudios clínicos de mayor impacto, y que se resumen en varios meta – análisis recientes (1,8), señalan que no es posible alcanzar las metas óptimas de control con un agente aislado en la mayoría de los casos. 75% de los pacientes hipertensos en todos los estadios incluyendo los leves requieren dos o más medicamentos para obtener un control apropiado (1,6). Por lo tanto, no es justificable seguir enfocándose hacia un agente único, especialmente la terapia diurética, como recomendación inicial.

Las excepciones estarían representadas por pacientes de muy bajo riesgo, hipertensos en estadio I en quienes no se les detecte daño en órganos blanco y en quienes cambios en los estilos de vida, sumados a la acción de un fármaco aislado podría alcanzar un control temporal apropiado (6).

Para cumplir con sus objetivos, la terapia combinada inicial debe satisfacer los siguientes requisitos: a) Eficacia, combinar agentes con diferentes mecanismos de acción; b) Tolerabilidad, neutralización mutua de los efectos secundarios; minimizarlos al ameritar dosis menores de cada uno de los fármacos; c) Adherencia, reducir el número de medicamentos y las dosis diarias (8-11); d) Costo, parámetro de enorme importancia en la práctica actual; e) Rapidez, con que se alcance la meta de presión arterial. Del estudio VALUE, se obtienen datos que sugieren que diferencias en el control temprano de la presión arterial se traducen en reducciones significativas en el riesgo de iactus a un seguimiento corto (12).

El concepto de combinar fármacos con acciones complementarias, es aproximadamente cinco veces más efectivo para reducir la presión arterial que el incremento de la dosis de un agente aislado, es de trascendental importancia. Lo anterior por sí solo casi justifica la terapia combinada inicial (8).

### **Cuadro nº 1 HTA**

#### **Terapia combinada (2 fármacos, recomendaciones de ASH)\***

- **Preferidas:**

- IECAs + D
- ARA – 2 + D
- IECA + CA
- ARA – 2 + CA

- **Aceptables:**

- BB + D
- CA dihidropiridínico (amlodipina, nifedipina acción prolongada) + BB
- IDR + D
- IDR + ARA – 2
- Tiazídico + diurético ahorrador de potasio
- CA + D

- **Menos efectivas**

- IECA + ARA – 2
- IECA + BB
- ARA – 2 + BB
- CA dihidropiridínico (verapamil, diltiazem) + BB
- BB + agonista central

\*ASH: Am Society of Hypertension (6), ver cuadro abreviaciones

### **Cuadro nº 2 Abreviaciones empleadas**

TA = tensión arterial
HTA = hipertensión arterial
HTAR = hipertensión arterial resistente
APR = actividad plasmática de renina
SNS = sistema nervioso simpático
D = diurético (s)
BB = beta bloqueador (es)
CA = calcio antagonista (s)
IECAS = inhibidor (es) de la enzima de conversión de angiotensina I
ARA2 = antagonista (s) del receptor de angiotensina II
SRAA = sistema renina angiotensina aldosterona
IDR = inhibidor directo de renina
HCTZ = hidroclorotiazida
AML = amlodipina

En el cuadro nº 1 se señalan las combinaciones recomendadas en el pronunciamiento oficial de la Sociedad Norteamericana de Hipertensión Arterial, incluyendo aquellos agentes considerados preferidos, aceptables y menos efectivos. Las abreviaciones empleadas en este texto, se consignan en el cuadro nº 2.

Las combinaciones recomendadas en la última actualización de la Asociación Europea de Hipertensión Arterial se señalan en el capítulo nº 3.

## Bibliografía complementaria

1. Wald DS, Law M, Morris JK, et al. Combination therapy versus monotherapy in reducing blood pressure. Meta-analysis on 11,000 participants in 42 trials. *Am J Med* 2009;122:290-300.
2. Jamerson KA, Nwose O, Jean-Louis L, et al. Initial angiotensin-converting enzyme inhibitor/calcium channel blocker combination therapy achieves superior blood pressure control compared with calcium channel blocker monotherapy in patients with stage 2 hypertension. *Am J Hypertens* 2004;17:495-501.
3. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. The seventh report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. The JNC 7 Report. *JAMA* 2003;289:2560-72.
4. Quesada O. HTA. Terapia combinada. Énfasis en hipertensión resistente. Artículo de Revisión nº 120, [ampmd.com](http://ampmd.com); mayo 2011
5. Quesada O. Hipertensión arterial (HTA). Terapia combinada. Avances 2011. Artículo de Revisión nº 126, [ampmd.com](http://ampmd.com); noviembre 2011
6. Gradman AH, Basile JN, Carter BL, et al. ASH Position Article. Combination therapy in hypertension. *J Am Soc Hypertens* 2010;4:42-50.
7. Gradman AH. Rationale por triple combination therapy for management of high blood pressure. *J ClinHypertens* 2010;12:869-81.
8. Bangalore S, Kamalakkannan G, Parkar S, et al. Fixed-dose combinations improve medication compliance: a meta-analysis. *Am J Med* 2007;120:713-9.
9. Gupta AK, Arshad S, Poulter NR. Compliance, safety, and effectiveness of fixed-dose combinations of antihypertensive agents. A meta-analysis. *Hypertension* 2010;55:399-407.
10. Corrao G, Parodi A, Zambon A, et al. Reduced discontinuation of antihypertensive treatment by two-drug combination as first step. Evidence from daily life practice. *J Hypertens* 2010;25:1584-90.
11. Erdine S. Compliance with treatment of hypertension: the potential of combination therapy. *J Clin Hypertens* 2010;12:40-46.
12. Julius S, Kjeldsen SE, Weber M, et al. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomized trial. *Lancet* 2004;363:2022-31.

## ¿Debe mantenerse la hidroclorotiazida?

Desde la publicación de su primer reporte en 1977, el Joint National Committee (JNC) recomendó los diuréticos “tiazídicos” como agentes de primera elección para el tratamiento inicial de la hipertensión arterial. Esta recomendación fue reiterativa en los reportes 2-7. Tradicionalmente, como lo menciona Messerli et al en una publicación reciente, tiazídicos es sinónimo de hidroclorotiazida (HCTZ) (1). Basado en lo anterior, no sorprende que este fármaco represente el medicamento mayormente prescrito como antihipertensivo en los Estados Unidos de Norteamérica y en muchos países alrededor del mundo. Más de 135 millones de prescripciones anuales de HCTZ se hacen en ese país, la gran mayoría han sido para formulaciones que contienen 12.5 a 25 mg para administración diaria; menos del 3% las prescripciones de HCTZ exceden 25 miligramos (2).

Basado en una serie de argumentos, que él presenta como propuestas, se publica una revisión reciente en la cual se pretende cuestionar si la HCTZ debe mantenerse como terapia diurética, incluida la monoterapia o como el agente diurético para acompañar otras familias de antihipertensivos en la terapia combinada. En vista del impacto que este fármaco ha tenido, es difícil que el JNC en las normas futuras, vaya a modificar drásticamente sus recomendaciones. La terapia diurética será uno de los elementos críticos y que probablemente han contribuido a retrasar la emisión de la octava edición (ver cuadro nº 1).

### Cuadro nº 1

- 1. HCTZ es un antihipertensivo menos eficaz.**
- 2. HCTZ a la dosis usual no ha mostrado reducir la morbimortalidad cardiovascular en hipertensos.**
- 3. No todos los diuréticos llamados “tiazídicos” fueron creados igual.**
- 4. Aún combinada con un IECA (inhibidor en la enzima de conversión de angiotensina I), HCTZ es inferior a un calcio antagonista.**
- 5. La adherencia a los diuréticos en la más baja entre los antihipertensivos.**
- 6. HCTZ ha sido inapropiadamente promocionada.**

Adaptado de 1

### **Propuesta 1**

La misma se relaciona con cuestionar la eficacia de la HCTZ; se presenta en el entendido de que la mayoría de los médicos la concibe como segura y efectiva.

En un análisis llevado a cabo por los autores del artículo, enfocado a estudios aleatorizados empleando monitoreo ambulatorio de 24 horas, en pacientes que recibieron HCTZ y comparándose con otras familias de antihipertensivos, se documentó una clara inferioridad de la misma con respecto los otros agentes antihipertensivos. Se revisaron 19 ensayos que abarcaron más de 1400 pacientes (3). A la dosis habitual de 12.5 – 25 mg diarios, HCTZ disminuyó la presión arterial a través del monitoreo ambulatorio en un promedio de 6.5/4.5 mmHg. Esta disminución es inferior comparada con otras familias incluyendo inhibidores de la

enzima de conversión de angiotensina I, bloqueadores del receptor de angiotensina II, beta bloqueadores y calcio antagonistas, alcanzando una inferioridad en algunos casos mayor del 100%.

### ***Propuesta 2***

La misma se relaciona con un aspecto trascendental, cual es el efecto sobre la morbimortalidad cardiovascular de este fármaco. En la revisión aludida, los datos muestran que HCTZ a la dosis de 12.5 – 25 mg diarios no reduce los eventos cardiovasculares mayores (4). Los estudios que arrojaron resultados positivos fueron llevados a cabo con dosis superiores o a través de combinaciones fijas con diuréticos ahorradores de potasio.

En los estudios en que se emplearon dosis superiores a 25 mg diarios, hubo un incremento en la incidencia de muerte súbita (5). Así, la dosis de 50 mg diarios, en comparación con la de 25 mg aumenta la posibilidad de muerte súbita, OR 1.7 (6,7).

### ***Propuesta 3***

Se enfoca el concepto de que no todos los tiazídicos representan fármacos idénticos y que los principales estudios empleando terapia diurética, con la cual se obtuvieron resultados positivos, se empleó clortalidona y no HCTZ. Tal es el caso del estudio SHEP (8) y el ALLHAT (9), en el estudio HYVET adultos mayores el diurético empleado fue indapamida (10). Por lo tanto, una extrapolación de datos de estos diuréticos hacia HCTZ no es aceptable.

Para respaldar su propuesta los autores mencionan datos del estudio MRFIT, en el cual los pacientes que recibieron HCTZ presentaron un incremento del 46% en la mortalidad cardiovascular comparado con el grupo control (11). En contraste, aquellos que recibieron clortalidona tuvieron un 58% de disminución de la mortalidad.

Que no todos los diuréticos fueron creados igual, se respalda en las acciones pleotrópicas descritas con clortalidona, incluyendo disminución de la agregación plaquetaria, permeabilidad vascular y una promoción de la angiogénesis (12).

### ***Propuesta 4***

Existe poca duda de que los tiazídicos en combinación con inhibidores del sistema renina angiotensina incrementan su eficacia antihipertensiva. El principal estudio comparando terapia combinada, el ensayo ACCOMPLISH (13) evaluó la combinación de benazepril/HCTZ comparado con el mismo IECA más amlodipina en más de 11,000 pacientes de alto riesgo; el estudio fue detenido prematuramente, al mostrarse una reducción del 20% en la reducción de morbilidad y mortalidad a favor del grupo con amlodipina. Es de llamar la atención, que en este ensayo la presión arterial se redujo en la misma magnitud en los dos brazos, documentada a través de monitoreo ambulatorio de la presión arterial.

### ***Propuesta 5***

La misma se refiere a la adherencia a los tiazídicos. En ese sentido la terapia diurética se acompaña de la adherencia más pobre en comparación con otras familias de fármacos (14). Los autores especulan que los efectos adversos a los diuréticos, incluyendo poliuria, disfunción eréctil, fatiga, calambres, entre otras, son responsables de esta pobre adherencia. Un reporte

de Mancía y colaboradores y con un seguimiento a un año, únicamente 39% de pacientes que fueron iniciados con terapia diurética permanecían en tratamiento activo (15).

### **Propuesta 6**

Para finalizar, se presentan datos en relación a la promoción inapropiada a que estos fármacos han sido sometidos. En las siete ediciones del JNC, se les ha propuesto como fármacos preferidos de primera línea y esto ha condicionado que un 99.9% de los médicos en la práctica diaria acepten esta recomendación, en el entendido que se refiere a HCTZ y no a clortalidona o indapamida. Con base a los estudios aludidos, las recomendaciones anteriores relacionadas con la terapia diurética deben ser consideradas como inapropiadas y sujetas a modificación en la versión siguiente.

Los autores concluyen que HCTZ no es un agente apropiado de primera línea para el tratamiento de hipertensión arterial. Basados en el arsenal presente, disponiendo de muchos fármacos efectivos y bien tolerados, es justo vislumbrar algún cambio en la recomendación siguiente de estas importantes guías.

### **Bibliografía complementaria**

1. Messerli FH, Bangalore S. Half a century of hydrochlorothiazide: facts, fads, fiction, and follies. *Am J Med* 2011;124:896-899.
2. IMS Health, National Prescription Audit Plus™, Year 2008 [database on the Internet]. Available from: [http://us.imshealth.com/nextgen/enh\\_NPA.htm](http://us.imshealth.com/nextgen/enh_NPA.htm). Accessed March 2009.
3. Messerli FH, Makani H, Benjo A, et al. Antihypertensive efficacy of hydrochlorothiazide as evaluated by ambulatory blood pressure monitoring: a meta-analysis of randomized trials. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:590-600.
4. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 2003;289:2560-2572.
5. Siscovick DS, Raghunathan TE, Psaty BM, et al. Diuretic therapy for hypertension and the risk of primary cardiac arrest. *N Engl J Med* 1994;330:1852-1857.
6. MRC trial of treatment of mild hypertension: principal results. Medical Research Council Working Party. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1985;291:97-104.
7. Medical Research Council trial of treatment of hypertension in older adults: principal results. MRC Working Party. *BMJ* 1992;304:405-412.
8. 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). SHEP Cooperative Research Group. *JAMA* 1991;265:3255-3264.
9. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2002;288:2981-2997.
10. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, et al. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med* 2008;358:1887-1898.
11. Mortality after 11/2 year for hypertensive participants in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Circulation*. 1990;82:1616-1628.
12. Woodman R, Brown C, Lockette W. Chlorthalidone decreases platelet aggregation and vascular permeability and promotes angiogenesis. *Hypertension* 2010;56:463-470.
13. Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, et al. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N Engl J Med* 2008;359:2417-2428.
14. Kronish IM, Woodward M, Sergie Z, et al. Meta-analysis: impact of drug class on adherence to antihypertensives. *Circulation*. 2011;123:1611-1621.
15. Mancía G, Seravalle G, Gassi G. Tolerability and treatment compliance with angiotensin II receptors antagonists. *Am J Hypertens* 2008;16:1066-73

## ¿Una combinación inicial para todos?

Es difícil esperar que los miembros del JNC emitan en las próximas guías, una recomendación que no sólo se aparte de una escogencia inicial basada en monoterapia, sino que a su vez se pronuncien por una combinación ideal para ser implementada como terapia inicial en todos los hipertensos. Motivos de diversa índole atentan contra una recomendación en ese sentido, aunque quizás ésta represente la estrategia más atractiva para mejorar el control de la hipertensión arterial a nivel mundial (1-8).

El número absoluto de hipertensos sin control apropiado ha crecido en los últimos años, a la luz de un aumento en la prevalencia de esta enfermedad, asociado con lo que se ha denominado inercia por parte de los médicos y a la pobre adherencia de los pacientes a las recomendaciones emitidas en el pasado. Es bien conocido que los enfoques sencillos acarrearán un mejor resultado en la práctica diaria en relación con los algoritmos complejos basados en estrategias escalonadas (1,8). La tendencia de las guías a continuar identificando un agente de elección para la terapia inicial, no es respaldada al revisar las evidencias disponibles (3,4). Se consignó en el capítulo 2a, a las ventajas del tratamiento inicial combinado en relación con la monoterapia para la reducción de la presión arterial, la rapidez de su descenso, la adherencia de los pacientes y la protección cardiovascular a través de marcadores intermedios y analizando la tasa de eventos cardiovasculares. Los autores de la propuesta de una combinación única inicial para todos los pacientes hipertensos, publicaron su recomendación en la revista de la Sociedad Norteamericana de Hipertensión Arterial (1). Ellos se basan en los resultados del estudio ACCOMPLISH, el mejor ensayo comparativo de terapia combinada para pacientes de riesgo moderado a alto, y que mostró como una combinación basada en amlodipina (AML) y un IECA fue superior al mismo IECA más hidroclorotiazida, en la protección global cardiovascular (5). Los resultados del estudio motivaron la suspensión temprana del mismo. En ese ensayo, el número de pacientes necesario de ser tratados para obtener beneficio fue tan sólo de 45, basado en la reducción del riesgo absoluto de 2.2%. El mismo, en detalle se presentó en el capítulo de preguntas y respuestas, (preguntas nº 2 y 3) en esta edición. Beneficios similares se observaron en varios subgrupos, incluyendo los diabéticos. Contrario a las sugerencias de algunos meta – análisis y del estudio ALLHAT (2) la tasa de insuficiencia cardíaca no fue mayor en el grupo asignado a amlodipina. Igualmente el temor de que la protección renal sería inferior no fue documentado; más bien, los objetivos renales se redujeron con la combinación IECA – AML en un 48% (6). Se requiere confirmar estos resultados en aquellos pacientes que cursan con una proteinuria basal significativa (5,6).

La escogencia inicial se basa en el hecho de que no existen datos que muestren una superioridad de clortalidona y un IECA, sobre este último con hidroclorotiazida a un mismo nivel de presión arterial; además, no se dispone de tabletas que contengan la primera combinación.

Además de los resultados del estudio ACCOMPLISH los autores de la propuesta se basaron en el ensayo ASCOT – BPLA, resumido en el capítulo de preguntas y respuestas (pregunta nº 7) en esta edición. Los resultados globales señalaron una superioridad de la combinación IECA + AML, especialmente al alcanzar una reducción significativa en la incidencia de ictus y en la mortalidad global.

Una combinación única para tratamiento inicial de todos los pacientes hipertensos, pretende la administración de un régimen de una tableta diaria conteniendo los 2 fármacos. La única formulación disponible de amlodipina con benazepril es genérica; sin embargo, cada componente puede prescribirse por separado, si lo anterior se traduce en una mejor relación de costo – beneficio (1).



En los cuadros nº 1 – 3 se resumen los beneficios confirmados, los potenciales y las limitaciones posibles de esta propuesta. El algoritmo operativo se muestra en la figura. Esta combinación representaría la terapia inicial para todos los hipertensos sin importar el estadio de la misma ni la morbilidad asociada, implicando una simplificación del enfoque terapéutico a nivel global, especialmente en lo referente a la atención primaria. Ellos conciben que con las evidencias disponibles, el mismo sería efectivo y seguro; las manifestaciones secundarias, incluyendo hipotensión arterial serían poco significativas, si se siguen meticulosamente las indicaciones consignadas en el algoritmo. Reconocen que otras combinaciones serían viables, por ejemplo un ARA – 2 con amlodipina. Este régimen puede ser tan efectivo como el de IECA más amlodipina, pero no cuenta con el mismo respaldo de estudios basados en reducción de la tasa de eventos clínicos y su costo probablemente sea mayor. El mismo sería aplicable en casos de pacientes intolerantes a los IECAs. De acuerdo con un meta – análisis reciente y con los estudios clínicos comparativos, se sugiere que los IECAs y los ARA – 2 poseen una efectividad similar en prevenir las eventos cardiovasculares, incluyendo el infarto del miocardio (objetivo cuestionado en el pasado) (7).

**Figura nº 1**  
**“Una Combinación para Todos”**  
**Algoritmo inicial**

– HTA clínica confirmada*
– <u>&lt;10/5 mmHg sobre la meta</u> : Iniciar tableta combinada de AML/benazepril (2.5 mg/10 mg) diarios <sup>⊕</sup>
– <u>&gt;10/5 mmHg sobre la meta</u> : Iniciar tableta combinada AML/benazepril (5 mg/20 mg) diarios <sup>⊕</sup>
– <u>&gt;20/10 mmHg sobre la meta</u> : Considerar AML/benazepril (10 mg/40 mg) ó (5 mg/20 mg) diarios <sup>⊕</sup>
– Seguimiento con exámenes de laboratorio y T.A en la clínica (con niveles domiciliarios si fuese necesario en 2 – 4 semanas)**
– <u>T.A en la meta</u> : seguir con monitoreo clínico y domiciliario de T.A.
– <u>T.A sobre la meta</u> : ajustar 1 o ambos componentes cada 2 semanas hasta alcanzar la meta o dosis máxima (arriba de 10 mg/40 mg) <sup>⊕⊕</sup>
– Chequear T.A en la clínica y laboratorio básico (si la dosis de benazepril cambia) después de cada periodo de 2 – 4 semanas.
– Seguimiento con T.A en la clínica después de 2 – 4 semanas una vez alcanzada la dosis máxima (tolerada) **
– 61% de pacientes con un estadio II inicial o hipertensión más severa alcanzarán una T.A < 140/90 mmHg (2).
– Entre 60 – 100% de pacientes con hipertensión estadio I se estima que alcanzarán una T.A. < 140/90 mmHg (8)
– 15 – 20% de pacientes requiere terapia triple (3)
– T.A > meta: agregar diurético según función renal como tercera droga en la mayoría de circunstancias.
– Seguir con laboratorio básico y control de TA en 2 – 4 semanas**
– T.A > meta, considerar:
– Agregar betabloqueador
– Cambiar diurético o agregar espironolactona, debido a su eficacia en casos refractarios
– Evaluar por hipertensión secundaria y hacer ajustes de régimen si es necesario

(Abreviaciones ver pag nº 10)

adaptada de 1



\*Limitaciones potenciales: cada medicamento puede prescribirse de manera individual por razones de costo. Al iniciar este algoritmo, se asume que no hay contraindicaciones o intolerancia a los IECAs (por ejemplo: embarazo, angioedema, tos) o a la amlodipina. En el caso de los IECAs, dosis farmacodinámicamente equivalente de un ARA – 2 puede considerarse, ya que su tolerancia es aceptable, aún con antecedentes de efectos secundarios serios a los IECAs. En hipertensos que ameriten el empleo de beta bloqueadores (por ejemplo: disfunción sistólica, historia de infarto del miocardio, control de angina de pecho, entre otros), el mismo puede agregarse en una etapa temprana del tratamiento. Sin embargo, no sería contraindicación para iniciar el algoritmo ante esos escenarios, los cuales ameritan a su vez del empleo de un IECA para reducir las complicaciones cardiovasculares y tampoco representaría una contraindicación para emplear amlodipina. En algunas circunstancias, como por ejemplo cuando se requiere control de la frecuencia cardíaca (fibrilación atrial), no sería apropiada iniciar con el algoritmo. En estos casos podría considerarse un calcioantagonista no dihidropiridínico con el IECA. No hay grado de insuficiencia renal que impida el uso cuidadoso de este esquema; sin embargo en pacientes con proteinuria severa, > 1g/24 horas, se podrían beneficiar al agregar otros agentes (por ejemplo, un inhibidor directo de renina, un ARA – 2 o espironolactona) temprano en el curso del tratamiento si la proteinuria persiste.

⊕ Las dosis seleccionadas en este algoritmo fueron las empleadas en estudios clínicos para alcanzar las metas de presión arterial; 2.5 – 10 mg de amlodipina y 10 – 20 mgs de benazepril, incluyendo hipertensos en estadio II (5).

⊕⊕ En escenarios clínicos donde la HTA es volumen dependiente, tal como la insuficiencia renal o ante una sobre actividad del sistema simpático (taquicardia de base o HTA neurogénica), un diurético apropiado o un beta bloqueador respectivamente, pueden considerarse oportunamente, previo a conseguir las dosis máximas de amlodipina y benazepril.

\*\* Pacientes que presenten un riesgo mayor del usual para elevar su creatinina o el potasio (insuficiencia renal o elevaciones basales de los mismo), puede ameritar un seguimiento inicial más frecuente, especialmente al incrementar la dosis del IECA. Aquellos con mayor riesgo de presentar efectos, adversos (hipotensión) como los adultos mayores pueden beneficiarse con la misma medida y o el monitoreo domiciliario o ambulatorio de la presión arterial.

### Cuadro nº 1

#### Tratamiento de la HTA Una combinación inicial para todos Beneficios confirmados

- Efectiva, buena tolerancia a única tableta combinada para bajar la T.A
- Pocas contraindicaciones al utilizar combinación AML + IECA(9). Mayor logro de metas de T.A comparado con monoterapia inicial(10), 75%.
- Terapia combinada es 5 veces más efectiva para bajar la T.A que duplicar la dosis de un agente único (12) para lograr la meta de T.A (11).
- Confirmación de reducción del riesgo cardiovascular relativo en estudios clínicos versus betabloqueador + diurético (ASCOT-BPLA) (13) y IECA + hidroclorotiazida (ACCOMPLISH) (5). Exacerbación de insuficiencia cardíaca consecuente fue neutral, mientras que la enfermedad renal fue superior con AML + IECA (6).
- Resultados beneficiosos comprobados en pacientes diabéticos (14) y no diabéticos (5) y en aquellos con enfermedad coronaria previa (ACCOMPLISH) (5).
- No hay contraindicación en pacientes con enfermedad renal y no se corroboró que AML fuera menos nefroprotector que un IECA + diurético en ACCOMPLISH (6).
- Es más rápido y seguro el logro de T.A meta en relación con monoterapia (10). Reducción rápida de T.A lleva a disminuir el riesgo de ictus y eventos cardiovasculares a los 6 meses en pacientes de alto riesgo (15,16).
- La combinación AML + IECA tiene menos efectos adversos (↓ tasa de edemas) a pesar de un mejor logro de T.A en relación a monoterapia con AML (10).
- Iniciar con una tableta única combinada produce mejor adherencia y persistencia en relación a monoterapia (17).
- No hay contraindicaciones para el uso del componente de AML (incluye pacientes con indicaciones precisas de medicamentos como aquellos con enfermedad renal o insuficiencia cardíaca (9).
- El componente IECA del regimen se provee cuando esta clase de fármaco tiene una indicación precisa en las guías (diabetes, enfermedad renal, proteinuria, insuficiencia cardíaca) (2).
- El componente AML puede proveer la mejor protección contra ictus (meta – análisis) (18). El componente IECA puede proveer la mejor protección contra infarto al miocardio y tal vez para promover regresión de hipertrofia de ventrículo izquierdo (meta – análisis) (18).

Adaptado de 1

## Cuadro nº 2

### Tratamiento de la HTA Una combinación inicial para todos Beneficios potenciales

- Los IECAs son metabólicamente beneficiosos o neutrales (ej: metabolismo de la glucosa), agregar un diurético al bloqueador del sistema renina angiotensina mitiga este beneficio metabólico, mientras que AML es igualmente neutral (19,20,21).
- Los IECA benefician la reducción en la inflamación sistémica (ej: proteína C reactiva), AML es similarmente neutral (22). Al agregar un diurético al bloqueador del sistema renina angiotensina mitiga este beneficio antiinflamatorio, mientras AML sería neutral (23).
- Control ambulatorio de T.A en 24 horas es superior comparado con monoterapia.
- El componente AML de acción prolongada también provee un buen control de la T.A en días que se olvidan las dosis y durante períodos tempranos en la mañana, que puede ayudar a prevenir eventos cardiovasculares (24).
- El componente AML reduce la variabilidad de la T.A individual mejor que otros medicamentos, la cual ha sido asociada con reducción en el riesgo de ictus independiente de la T.A media (25).
- Mejor control de la presión central aórtica en comparación con beta bloqueadores tradicionales (13).
- No incluye beta bloqueadores que poseen protección inferior para ictus comparado con otros agentes antihipertensivos (meta – análisis) (27).
- Combinación inicial conlleva a menor posibilidad de mala respuesta en relación con agente único, que tendría solo un 50% de posibilidad de éxito. Además la combinación inicial se asocia a menor posibilidad de aumento paradójico en la TA (5 – 15% de los casos al iniciar agente único) (26).
- Acción de protección complementaria cardiaca y vascular. Mejoría en mayor grado en relación con monoterapia en hipertrofia ventricular izquierda, función endotelial, compliance arterial, engrosamiento de la íntima – media y función y estructura microvascular (28,29).
- Acciones protectoras complementarias con respecto al balance fibrinolítico (30).
- T.A central aórtica se reduce más efectivamente cuando un bloqueador renina angiotensina (valsartán) de preferencia, es empleado en lugar de un beta bloqueador combinado con AML (31).
- Las propiedades antianginosas con AML (31), anti – vasospasmo de la AML pueden ser útiles en pacientes con enfermedad coronaria obstructiva y vasoespástica respectivamente (combinación de un diurético y un IECA no provee esos beneficios potenciales o control adicional sintomático) (32).

Adaptado de 1

### Cuadro nº 3

#### Tratamiento de la HTA Una combinación inicial para todos Limitaciones

- No estaría indicado ante efectos adversos previos o contraindicaciones para un IECA (embarazo, tos, angioedema, hiperkalemia severa o azotemia, estenosis arterial renal bilateral (9)).
- No estaría recomendada con efectos adversos de intolerabilidad a AML (edema, cefalea) (9) (aunque el edema puede reducirse con una combinación IECA + AML comparado en AML solo).
- Una minoría de pacientes pueden ser capaces de alcanzar la meta de presión arterial evitando un “sobre tratamiento teórico” (usando una combinación de drogas) (3).
- Puede haber una respuesta del 50% para cualquier monoterapia (26)
- A pesar de ser una presentación genérica, conteniendo ambos componentes puede ser más costosa que el regimen alternativo de dos tabletas separadas o la combinación de HCTZ + IECA (9).
- La combinación de un IECA con diurético puede prevenir albuminuria mejor que AML con IECA. Sin embargo, el significado clínico de este marcador surrogado no fue apoyado por los resultados del estudio ACCOMPLISH (6). Pacientes que requieran un diurético por volumen y/o control de T.A (ej: enfermedad renal crónica, insuficiencia cardiaca) pueden no recibir tratamiento temprano óptimo si siguen el algoritmo. La adición temprana de un diurético puede requerirse.
- Iniciando la combinación AML y IECA no se ha probado con un estudio aleatorizado ser más efectiva para la reducción de riesgo cardiovascular que la monoterapia (especialmente clortalidona) y con pacientes en estadio I de hipertensión.  
  
A la luz de nuestros hallazgos, esta última limitación amerita un estudio clínico porque la mayoría de pacientes con HTA con o sin medicamentos (38.3%) tienen estadio I de hipertensión (4).

Adaptada de 1

Para finalizar y como los autores admiten con su propuesta, la misma puede resultar en un porcentaje cercano al 20 a 25% los pacientes que terminarían recibiendo tratamiento combinado, cuando una sola droga pudo haberlos controlado. Lo anterior, no implicaría una menor protección cardiovascular ni una mayor exposición a los efectos secundarios, por las razones comentadas en los cuadros. La implementación de dosis progresivas depende de la severidad de la presión inicial, y de la respuesta a dosis menores. Estos inconvenientes se verían contrarrestadas por un número significativamente mayor de pacientes que llegarían a las metas correspondientes, y contribuir a reducir el número absoluto de pacientes sin control en la actualidad (4). Lo anterior, incluye pacientes hipertensos en estadio I que permanecen a través de meses o años, sin un control ideal con el empleo de las guías vigentes.

## Bibliografia complementaria

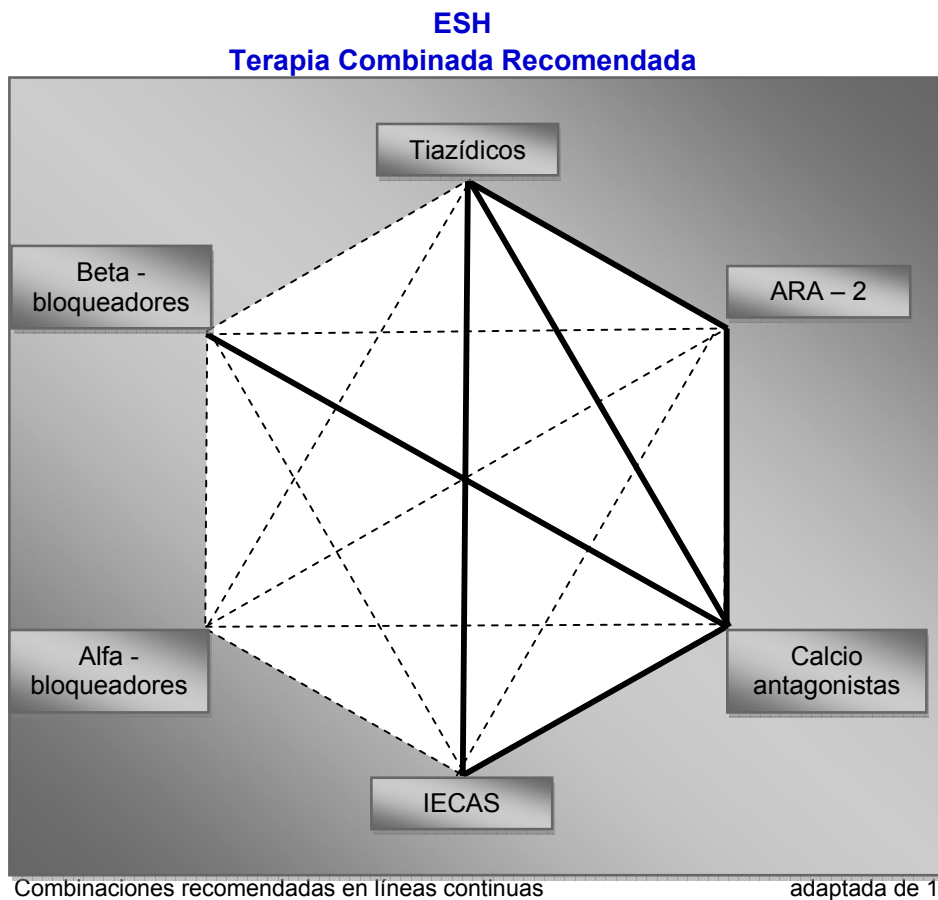
1. Brook RD, Weder AB. Initial hypertension treatment: one combination fits most?. *J Am Soc Hypertens* 2011;5:66-75.
2. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. The seventh report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. The JNC 7 Report. *JAMA* 2003;289:2560-72.
3. Law MR, Morris JK, Wald NJ. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomized trials in the context of expectation from prospective epidemiological studies. *BMJ* 2009;338:b1665.
4. Egan BM, Zhao Y, Axon RN. US trends in prevalence, awareness, treatment and control of hypertension, 1988-2008. *JAMA* 2010;303:2043-50.
5. Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, et al. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N Engl J Med* 2008;359:2417-28.
6. Bakris GL, Sarafidis PA, Weir MR, et al. Renal outcomes with different fixed-dose combination therapies in patients with hypertension at high risk for cardiovascular events (ACCOMPLISH): a prespecified secondary analysis of a randomized controlled trial. *Lancet* 2010;375:1173-81.
7. Volpe M, Tocci G, Sciarretta S, et al. Angiotensin II receptor blockers and myocardial infarction: an updated analysis of randomized clinical trials. *J Hypertens* 2009;27:941-6.
8. Egan BM. Fixed-dose combinations and hypertension control in community-based practices. Application of the "keep-it-simple" principal. *Hypertension* 2009;53:589-99.
9. Lotrel. <http://www.drugs.com/pro/lotrel.html>. Accessed Sep. 27,2010.
10. Jamerson KA, Nwose O, Jean-Louis L, et al. Initial angiotensin-converting enzyme inhibitor/calcium channel blocker combination therapy achieves superior blood pressure control compared with calcium channel blocker monotherapy in patients with stage 2 hypertension. *Am J Hypertens* 2004;17:495-501.
11. Gradman AH, Basile JN, Carter BL, et al. ASH Position Article. Combination therapy in hypertension. *J Am Soc Hypertens* 2010;4:42-50.
12. Wald DS, Law M, Morris JK, et al. Combination therapy versus monotherapy in reducing blood pressure: meta-analysis on 11,000 participants from 42 trials. *Am J Med* 2009;122:290-300.
13. Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR, et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicenter randomized controlled trial. *Lancet* 2005;366:895-906.
14. Weber MA, Bakris GL, Jamerson KA, et al. Cardiovascular events in patient with diabetes and hypertension receiving renin-angiotensin system blockade plus a diuretic or a calcium channel blocker. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:77-85.
15. Berlowitz DR, Franklin S. The clock is ticking: the case for achieving more rapid control of hypertension. *J Clin Hypertens* 2010;12:323-7.
16. Julius S, Kjeldsen SE, Weber M, Brunner HR, et al. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomized trial. *Lancet* 2004;363:2022-31.
17. Bangalore S, Kamalakkannan G, Parkar S, et al. Fixed-dose combinations improve medication compliance: a meta-analysis. *Am J Med* 2007;120:713-9.
18. Staessen JA, Richart T, Wang Z et al. Implications of recently published trials of blood pressure-lowering drugs in hypertension or high-risk patients. *Hypertension* 2010;55:819-31.
19. Elliott WJ, Meyer PM. Incident diabetes in clinical trials of antihypertensive drugs: a network meta – analysis. *Lancet* 2007;369:201-7.
20. Bakris G, Molitch M, Hewkin A, et al. Differences in glucose tolerance between fixed-dose antihypertensive drug combinations in people with metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2006;29:2592-7.
21. Kjeldsen SE, Julius S, Mancia G, et al. Effects of valsartan compared to amlodipine in preventing type 2 diabetes in high-risk hypertensive patients: the VALUE study. *J Hypertens* 2006;24:1405-12.
22. Fulop T, Rule AD, Schmidt DW, et al. C-reactive protein among community-dwelling hypertensives on single-agent antihypertensive treatment. *J Am Soc Hypertens* 2009;3:260-6.
23. Ridker PM, Danielson E, Rifai N, et al. Valsartan blood pressure reduction, and C-reactive protein. Primary report of the VAL-MARC trial. *Hypertension* 2006;48:1-7.
24. Li Y, Thijs L, Hansen TW, et al. Prognostic value of the morning blood pressure surge in 5645 subjects from 8 populations. *Hypertension* 2010;55:1040-8.
25. Webb AJS, Fischer U, Mehta Z, et al. Effects of antihypertensive-drug class on interindividual variation in blood pressure and risk of stroke: a systemic review and meta-analysis. *Lancet* 2010;375:906-15.
26. Alderman MH, Cohen WH, Sealey JE, et al. Pressor responses to antihypertensive drug types. *Am J Hypertens* 2010;23:1031-7.

27. Bangalore S, Messerli FH, Kostis JB, et al. Cardiovascular protection using beta-blockers. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:563-72.
28. Siragy HM. Improving vascular function in hypertension: potential benefits of combination therapy with amlodipine and renin-angiotensin-aldosterone system blockers. *J Hypertens* 2010;28:2-8.
29. Reichek N, Devereux RB, Rocha RA, et al. Magnetic resonance imaging left ventricular mass reduction with fixed-dose angiotensin converting enzyme inhibitor-based regimens in patients with high-risk hypertension. *Hypertension* 2009;54:731-7.
30. Fogari R, Zoppa A. Antihypertensive drugs and fibrinolytic function. *Am J Hypertens* 2006;19:1293-9.
31. Boutouyrie P, Achouba A, Trunet P, et al. Amlodipine-valsartan combination decreases central systolic blood pressure more effectively than the amlodipine-atenolol combination. The EXPLOR study. *Hypertension* 2010;55:1314-22.
32. Mason RP. Mechanisms of plaque stabilization for the dihydropyridine calcium channel blocker amlodipine: review of the evidence. *Atherosclerosis* 2002;165:191-9.

## Estrategia de los Europeos

Las guías de la Sociedad Europea de Hipertensión Arterial en última versión publicada en 2007 y actualizada en el 2009 (1,2), basa sus decisiones clínicas tomando en consideración una serie de factores de riesgo concomitantes y no solamente la historia de eventos previos y los factores reconocidos que ensombrecen el pronóstico cardiovascular integral. Ellos intentan implementar un enfoque con bases científicas e incorporan un concepto holístico que incluye las modificaciones en el estilo de vida, como enfoque inicial del paciente hipertenso en estadio I; delegan la farmacoterapia para ser introducida en aquellos pacientes con eventos previos o que presenten marcadores del daño clínico evidenciados por la presencia de microalbuminuria, hipertrofia ventricular izquierda o pérdida de elasticidad de los grandes vasos, entre otros. Recordemos que las guías norteamericanas son más concisas y recomiendan la farmacoterapia en todos los estadios de la hipertensión arterial (3).

Las guías de la ESH reconocen el pobre control que se consigue en la práctica diaria y recomiendan el uso de terapia combinada, con el fin de mejorar este parámetro trascendental. Ellos señalan, que la mayoría de los pacientes van a requerir terapia combinada con el fin de conseguir las metas deseadas y consignan una serie de combinaciones que se esquematizan en la figura. Estas combinaciones incluyen IECAs o ARA – 2 combinadas con diurético, beta bloqueador más calcio antagonista, calcio antagonista más diurético tiazídico y calcio antagonista con ARA – 2 o IECAs.



La incertidumbre radica en el manejo de los pacientes que pertenecen al estadio I, con rangos de 140-159/90-99 mmHg de presión arterial, en el sentido de no poderse dilucidar el beneficio obtenido con la farmacoterapia. Como se mencionó, los expertos europeos toman en cuenta el riesgo cardiovascular integral con el fin de tomar una decisión. Este constituye el grupo más numeroso de hipertensos, y muchos pacientes en estadio I presentan la hipertensión arterial como su hallazgo predominante (3).

Las principales recomendaciones de las guías europeas relacionadas con el inicio la terapia, las metas y la escogencia de los antihipertensivo se esquematizan en los cuadros nº 1 – 3.

### **Cuadro nº 1**

#### **ESH\* Tratamiento Inicial**

Aunque las evidencias provenientes de estudios clínicos son escasas, parece razonable recomendar a hipertensos en estadio I (TA sistólica 140-159 mmHg) con riesgo global bajo a moderado, iniciar la farmacoterapia después de un periodo de ajuste en el estilo de vida. La terapia farmacológica estaría indicada para el estadio I asociado con un alto riesgo global o para aquellos con estadios 2 o 3.

En aquellos con presión arterial normal alta (presión sistólica 130-139 mmHg) o diastólica 85-89 mmHg no complicada por diabetes o eventos cardiovasculares previos, no existe evidencia proveniente de estudios clínicos, excepto para la prevención del inicio de HTA.

El inicio con terapia antihipertensiva en pacientes con presión arterial normal alta, no esta respaldado por evidencias de ensayos prospectivos. Parece prudente en estos casos, recomendar el inicio de la farmacoterapia si se detecta daño subclínico en órganos blanco (particularmente microalbuminuria o proteinuria).

En general, la terapia temprana para reducir la presión, previa al daño en los órganos blanco y o a los eventos cardiovasculares, parece una recomendación prudente para hipertensos de alto riesgo. En ellos, aún la terapia a dosis plenas, aunque beneficiosa, no revierte el riesgo cardiovascular global bajo el umbral de alto riesgo.

\*ESH Sociedad Europea de Hipertensión Arterial

Adaptado de 1

### **Cuadro nº 2**

#### **ESH Metas de Presión Arterial**

Existen evidencias para recomendar que la presión arterial sistólica se descienda a < 140 mmHg (y la diastólica < 90 mmHg) en todos los hipertensos; lo anterior es válido para aquellos con riesgo global bajo – moderado y los de alto riesgo. No se dispone de evidencias en el adulto mayor hipertenso, en quienes el beneficio de reducir la presión sistólica < 140 mmHg no ha sido demostrado en estudios aleatorizados.

Las recomendaciones de las guías previas, para alcanzar una meta de presión sistólica < 130 mmHg en diabéticos hipertensos y en pacientes de muy alto riesgo global cardiovascular, pueden ser válidas, pero no están respaldadas con las evidencias disponibles. En ningún estudio de esta naturaleza en diabéticos, la presión sistólica se ha disminuído a ese nivel asociado con beneficios; esta meta en pacientes con eventos cardiovasculares previos se ha asociado con resultados inconsistentes.



A pesar de sus limitaciones y su menor poder como evidencia, análisis post – hoc de algunos estudios señalan una reducción progresiva de eventos cardiovasculares al disminuir la presión sistólica < 120 mmHg y la diastólica < 75 mmHg, aunque el beneficio adicional con estos niveles es poco significativo. Un fenómeno J es improbable que ocurra asociado a estas metas excepto en pacientes con aterosclerosis avanzada. Debe tenerse precaución al analizar datos provenientes de análisis post – hoc.

Adaptado de 1

### Cuadro nº 3

#### ESH

#### Escogencia de antihipertensivos

Meta – análisis en gran escala con los datos disponibles confirman que todas las familias de antihipertensivos no difieren significativamente en su capacidad global para reducir la presión arterial en hipertensos.

Tampoco se dispone de evidencias concluyentes, para aceptar diferencia entre las principales familias de antihipertensivos y su capacidad para proteger contra el riesgo cardiovascular global o eventos específicos, tales como infarto del miocardio o ictus. Se confirma la recomendación de las guías del ESH del 2007, aceptando a los diuréticos, IECAs, calcio antagonistas, ARA-2 y beta bloqueadores para el inicio de la terapia anti – hipertensiva, así como para su mantenimiento.

En vista de que el porcentaje de pacientes que responden a cualquiera de las familias de fármacos, es limitado, y aquellos que responden a una droga no responden a otra, esta justificado mantener un número importante de opciones. Lo anterior es importante, ya que la protección cardiovascular de la terapia antihipertensiva depende fundamentalmente en la reducción per se de la presión arterial, sin importar la estrategia empleada.

Cada familia de fármacos posee ventajas y desventajas en escenarios clínicos específicos. La escogencia debe hacerse de acuerdo con las evidencias disponibles. El enfoque tradicional de clasificar los antihipertensivos en drogas de primera, segunda o tercera elección, aplicable al paciente promedio tiene poca justificación científica o práctica y debe evitarse.

Drogas que actúen a través de una inhibición directa de renina son agentes novedosos disponibles recientemente para el uso clínico.

Adaptado de 1

#### Bibliografía complementaria

1. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, et al. Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2007;25:1105-1187.
2. Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E, et al. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. *J Hypertens*. 2009;27:2121-2158.
3. Neber MA, Materson BJ. Hypertension Guidelines: a major reappraisal critically examines the available evidence. *J Clin Hypertens* 2010;12:229-36.
4. Erdine S. Compliance with the Treatment of Hypertension: The potential of combination therapy. *J Clin Hypertens* 2010;12:40-40.

## Palabras claves

cardiología nefrología HTA hipertensión JNC 7 JNC 8 ASH ESH hidroclorotiazida HCTZ clortalidona indapamida SHEP ALLHAT HYVET MRFIT hipokalemia combinada inicial metas AASK MDRD HOT UKPDS ACCORD JATOS J diabetes nefropatía proteinuria ONTARGET ictus albuminuria benazepril amlodipina AML IECA VALUE ACCOMPLISH variabilidad propuesta adherencia combinaciones hexagono ARA – 2 ASCOT monoterapia CA ASCOT algoritmo

## Autoevaluación

1. ¿En cuáles estudios se evaluaron metas de presión arterial empleando objetivos cardiovasculares?; señale el enunciado falso:
  - a. HOT
  - b. UKPDS
  - c. ACCOMPLISH
  - d. ACCORD
  - e. JATOS
2. ¿De acuerdo con el estudio ACCORD, cuál parece ser la meta de presión sistólica para la mayoría de los diabéticos?
  - a. 105 – 110 mmHg
  - b. 110 – 120 mmHg
  - c. 130 – 133 mmHg
  - d. 100 – 145 mmHg
  - e. 145 – 150 mmHg
3. La propuesta de una combinación única para el tratamiento inicial de todos los hipertensos, a base de amlodipina y benazepril se base en los resultados de ¿cuál estudio?; señale el enunciado verdadero:
  - a. ONTARGET
  - b. ACCORD
  - c. HYVET
  - d. ACCOMPLISH
  - e. LIFE
4. De acuerdo con las ESH (Sociedad Europea de Hipertensión Arterial); ¿cuáles son las combinaciones de fármacos recomendadas para el tratamiento inicial de la HTA; señale el enunciado falso:
  - a. ARA – 2 + diuréticos
  - b. ARA – 2 + calcio antagonistas
  - c. IECA + calcio antagonistas
  - d. IECA + diuréticos
  - e. IECAS + beta bloqueador

5. ¿En cuál estudio observacional empleando una muestra muy significativa, hidroclorotiazida se asoció con un incremento en la tasa de muerte súbita?
- a. MRFIT
  - b. FRAMINGHAM
  - c. PROCAM
  - d. MRC
  - e. SHEP

**Respuestas correctas**

- 1. c
- 2. c
- 3. d
- 4. e
- 5. a