

Recomendaciones de terapia Antihipertensiva: la importancia de las combinaciones

Avalado por la Sociedad Centroamericana y del Caribe de Cardiología

Dr. Daniel Quesada Chaves^{1*}

Dr. Claudia Almonte García²

Dr. Alexander Romero Guerra³

Dr. Andrés Ulate Retana⁴

Dr. Carlos Rodríguez Bolaños⁵

Dr. Jaime Ventura Umanzor⁶

1. Cardiología Hospital San Vicente de Paul Costa Rica • Expresidente Asociación Costarricense Cardiología.
2. Cardióloga de República Dominicana • Jefe de Servicio de Cardiología CEMDOE • Staff MCA • Pasada Presidente de Sodocardio.
3. Cardiología Hospital Santo Tomás Panamá.
4. Cardiólogo Hospital México, Costa Rica • Profesor de grado de medicina y posgrado de cardiología, Universidad de Costa Rica.
5. Cardiólogo Instituto Nacional de Seguros. Costa Rica.
6. Departamento de Cardiología. Instituto Salvadoreño del Seguro Social, San Salvador 1101, El Salvador.

* Correo de contacto drdanielquesada@gmail.com

Recibido 25 de mayo, 2023. • Aceptado 30 de noviembre, 2023.

RESUMEN

El presente trabajo es el resultado de una iniciativa para analizar, resumir y mostrar la evidencia científica más reciente sobre el tema de la hipertensión y la implementación de las mejores terapéuticas disponibles. Este documento fue creado con la colaboración conjunta de médicos especialistas para dar una perspectiva local a la gestión basada en la mejor evidencia científica y en el contexto de la región de Centroamérica y el Caribe. Este artículo cuenta con el respaldo científico y académico de la Sociedad Centroamericana y del Caribe de Cardiología y es el primero de su tipo en abordar el problema y tema de la hipertensión. Se desarrolló a partir de una revisión detallada de la evidencia científica utilizando los principales buscadores médicos, seleccionando los estudios pivotaes y poblacionales con mayor nivel de evidencia disponible. La intención es brindar información sencilla, con recomendaciones fáciles de implementar en el manejo diario de los pacientes con hipertensión arterial. Este documento contó con el apoyo logístico del Laboratorio Servier, tanto con los autores como en su edición; sin embargo, la información clínica presentada no estuvo condicionada por el laboratorio. Este material es responsabilidad de los autores.

Palabras clave: hipertensión arterial, terapia combinada, antihipertensivos, riesgo cardiovascular.

ABSTRACT

Antihypertensive therapy recommendations: the importance of combinations

Endorsed by the Central American and Caribbean Society of Cardiology

The present work is the result of an initiative to analyze, summarize, and show the latest scientific evidence on the subject of hypertension and the implementation of the best available therapeutics. This document was created with the joint collaboration of medical specialists to give a local perspective to the management based on the best scientific evidence and in the context of the Central American and Caribbean region. This paper has the scientific and academic support of the Central American and Caribbean Society of Cardiology and is the first of its kind to address the problem and topic of hypertension. It was developed from a detailed review of the scientific evidence using the main medical search engines, selecting the pivotal and population-based studies with the highest level of evidence available. The intention is to provide simple information, with easy-to-implement recommendations to implement in the daily management of patients with arterial hypertension. This document had the logistic support of Servier Laboratory, both with the authors as well as its editing; however, the clinical information presented was not conditioned by the laboratory. This material is the responsibility of the authors.

Key words: Hypertension, single pill combined therapy, antihypertensives, cardiovascular risk.

Recomendaciones de terapia Antihipertensiva: la importancia de las combinaciones
Avalado por la Sociedad Centroamericana y del Caribe de Cardiología

Dr. Daniel Quesada Chaves, Dr. Claudia Almonte García, Dr. Alexander Romero Guerra, ... & Dr. Jaime Ventura Umanzor.

El presente trabajo nace de una iniciativa con el fin de analizar, resumir y plasmar la última evidencia científica disponible en el tema de la hipertensión arterial y la implementación de la mejor terapéutica disponible. Este documento se creó con la colaboración conjunta por médicos especialistas para darle una perspectiva local al manejo de la hipertensión arterial, basada en la mejor evidencia científica y en el contexto de la región de Centroamérica y el Caribe.

Este escrito tiene el respaldo científico y académico de la Sociedad Centroamericana y del Caribe de Cardiología, y constituye el primero en su tipo en abordar el problema y tema de la hipertensión arterial.

Se desarrolló a partir de la revisión detallada de la evidencia científica mediante los principales buscadores médicos, seleccionando los estudios pivotaes y poblacionales con el mayor nivel de evidencia disponible. La intención es brindar información sencilla, con recomendaciones fáciles de implementar en el diario manejo de los pacientes con hipertensión arterial.

Este documento tuvo el apoyo logístico de Laboratorio Servier, tanto con los autores como con su edición; sin embargo, la información clínica expuesta no fue condicionada por ningún personero del laboratorio. Este material es responsabilidad de sus autores.

INTRODUCCIÓN: ¿CUÁL ES LA REALIDAD? DESAFÍOS POR VENCER

La hipertensión arterial es una enfermedad de alta prevalencia a nivel mundial. Aproximadamente 1,4 mil millones de personas padecen de hipertensión arterial, y es una de las causas principales de morbilidad y mortalidad cardiovascular¹. Se calcula que alcanzará 1.5 mil millones de personas en 2025². Casi 10 millones de personas mueren cada año por una causa atribuible a la hipertensión arterial^{3,4}, mayormente relacionada con cardiopatía isquémica e ictus². La presión arterial tiene una relación directa con la incidencia de eventos cardiovasculares, muerte cardiovascular, fibrilación auricular, enfermedad renal crónica, deterioro cognitivo y otras patologías, y es responsable de al menos 200 millones de años de vida ajustados por discapacidad^{2,3}.

Los factores de riesgo más importantes para la hipertensión son hábitos alimentarios no saludables, sedentarismo, obesidad, tabaquismo y consumo de alcohol⁵. Estos, a su vez, son factores de riesgo importantes para enfermedad cardiovascular, además de que la hipertensión tiende a concurrir con otros detonantes de enfermedad cardiovascular, como diabetes mellitus y dislipidemia². Estos factores de riesgo, no obstante, siguen en aumento, como, por ejemplo, la prevalencia de obesidad que se ha duplicado globalmente en los últimos 40 años⁶.

Para lograr la meta de la Organización Mundial de la Salud (OMS) de reducir la prevalencia de hipertensión un 33 % para el 2030, es necesario incidir sobre los factores de

riesgo de forma oportuna¹. La mayoría de los factores de riesgo para hipertensión arterial son modificables, por lo que un objetivo razonable para limitar la incidencia de la enfermedad es trabajar en disminuir o eliminar los componentes de estilo de vida que contribuyen a la génesis de la hipertensión⁵. Esto se puede lograr tanto a nivel individual (haciendo recomendaciones sobre intervenciones no farmacológicas que previenen la hipertensión) como poblacional (garantizando la disponibilidad de alimentos saludables, regulando la cantidad de sodio contenida en los alimentos empacados, etc.)⁷.

A pesar de todos estos reconocidos hechos, la hipertensión arterial permanece como un importante problema de salud pública en la actualidad. Apenas el 14 % de los pacientes que padecen la enfermedad tienen niveles de presión arterial bajo control¹. Alrededor de la mitad de las personas desconocen que tienen niveles descontrolados¹. Esta es una enfermedad de fácil diagnóstico y seguimiento en instalaciones comunitarias y de atención primaria, por lo que garantizar el acceso oportuno de la atención médica básica a todas las personas podría mejorar significativamente las consecuencias adversas de la hipertensión⁴.

METAS DE TERAPIA SEGÚN LA RECOMENDACIÓN DE LAS GUÍAS

La OMS define la hipertensión arterial como presión arterial sistólica (PAS) mayor o igual a 140 mmHg o presión arterial diastólica (PAD) mayor o igual a 90 mmHg¹. Esta definición coincide con la adoptada por la mayoría de las sociedades internacionales de cardiología, incluyendo la Sociedad Europea de Cardiología (ESC 2018), el Instituto Nacional para la Salud y la Excelencia Clínica (NICE 2019) y la Sociedad Internacional de Hipertensión (ISH 2020)^{2,8,9}. A diferencia de estas, la definición propuesta por la guía de manejo del Colegio Americano de Cardiología (ACC 2017) establece un umbral más bajo para diagnosticar hipertensión, asumiendo como hipertensión sistólica a partir de 130 mmHg y diastólica a partir de 80 mmHg¹⁰.

Todas las sociedades proponen indicar cambios terapéuticos del estilo de vida a los pacientes que padecen hipertensión arterial, pero a pesar de las distintas definiciones, las recomendaciones para inicio de tratamiento farmacológico son relativamente uniformes a través de todas las guías^{1,2,8-10}. El ACC recomienda iniciar medicación antihipertensiva en los pacientes con PAS ≥ 130 mmHg o PAD ≥ 80 mmHg y riesgo cardiovascular estimado a 10 años de al menos 10 % o historia de eventos cardiovasculares, y en todos los pacientes con PAS ≥ 140 mmHg o PAD ≥ 90 mmHg¹⁰. La ESC indica iniciar medicación en los pacientes con PAS ≥ 140 mmHg o PAD ≥ 90 mmHg que tengan historia de eventos cardiovasculares, riesgo cardiovascular elevado, daño orgánico o hipertensión sostenida, a pesar de cambios en el estilo de vida, al igual que considerar tratamiento farmacológico en los pacientes con PAS ≥ 130 mmHg o PAD ≥ 80 mmHg con enfermedad

cardiovascular establecida². Estas recomendaciones son consistentes con las de la OMS, NICE e ISH^{1,8,9}.

Por los hallazgos de ensayos aleatorizados como el estudio SPRINT, se considera que un control intensivo de la presión arterial es lo ideal para reducir el riesgo cardiovascular de los pacientes¹¹. Aun así, la mayoría de las guías de manejo recomiendan controlar la presión según el riesgo basal del paciente. La OMS indica una meta de presión arterial diastólica <140/90 mmHg en los pacientes sin comorbilidades y un objetivo de presión arterial sistólica <130 mmHg en los pacientes con enfermedad cardiovascular establecida, riesgo cardiovascular elevado, diabetes mellitus o enfermedad renal crónica¹. La ESC y la ISH recomiendan reducir la presión inicialmente a <140/90 mmHg, con una meta final de PAS 120-129 mmHg (130-139 mmHg en mayores de 65 años) y PAD <80 mmHg en todos los pacientes^{2,9}. La recomendación general del NICE es reducir a <140/90 mmHg, mientras que el ACC traza una meta de <130/80 mmHg^{8,10}. El resumen de las cifras se puede revisar en la Tabla 1.

Puntos claves

Los factores de riesgo en pacientes hipertensos deben ser evaluados globalmente en todos los pacientes. El umbral de inicio de la terapia se mantiene en la mayoría de las sociedades en >140/90 mmHg.

HIPERTENSIÓN ARTERIAL RESISTENTE

Las sociedades internacionales coinciden en la definición de hipertensión arterial resistente como el control inadecuado de la presión arterial en los pacientes que utilizan la dosis máxima tolerada de tres o más fármacos, siendo uno de ellos un diurético, habiendo descartado falta de adherencia a la medicación e hipertensión secundaria^{2,10}.

Para el tratamiento de esta entidad, se recomiendan las siguientes estrategias: identificar y tratar factores del estilo de vida que contribuyan a la resistencia, reducir o eliminar fármacos que puedan aumentar la presión arterial, adicionar antagonista de receptor de mineralocorticoides y de otros fármacos, como diurético de ASA o un vasodilatador potente, si fuera necesario^{2,10}.

El control de la presión arterial es vital para mantener un riesgo cardiovascular bajo, y lo ideal es una presión arterial lo más baja posible, sin llegar a hipotensión y dependiendo de la edad¹¹. Según el paciente, sus condiciones patológicas y su trasfondo social y cultural, tanto el tratamiento como las metas de este pueden cambiar. La individualización del paciente es fundamental para el manejo de la hipertensión arterial, para así lograr objetivos netamente beneficiosos.

EFFECTOS INDEPENDIENTES DE LA ACCIÓN ANTIHIPERTENSIVA Y DAÑO DE ÓRGANO BLANCO

Múltiples estudios con diferentes combinaciones de antihipertensivos han demostrado que la reducción de las cifras

de presión arterial es el principal objetivo del tratamiento de la hipertensión arterial; sin embargo, existe evidencia acerca de efectos adicionales beneficiosos que reducen el daño de órgano blanco, más allá del descenso de las cifras.

Un ejemplo de ello son los beneficios a nivel renal de los inhibidores del sistema renina angiotensina aldosterona dado por los antagonistas del receptor de la angiotensina (ARA II) y los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), los cuales han demostrado eficacia en la disminución de la microalbuminuria en los pacientes diabéticos tipo 1 y 2 con y sin hipertensión arterial. Por tal razón, son las drogas de primera línea para estos pacientes, independientemente de si tienen o no hipertensión¹²⁻¹⁴.

Los inhibidores del sistema renina angiotensina aldosterona han mostrado utilidad en la insuficiencia cardíaca o en la disfunción ventricular izquierda asintomática. Con el estudio CONSENSUS, el enalapril fue el primer fármaco en demostrar una disminución de la mortalidad por insuficiencia cardíaca, corroborado posteriormente con el estudio SOLVD y así distintos IECA^{15,16}.

A su vez, el estudio HOPE demostró una reducción relativa de eventos cardiovasculares (infarto agudo de miocardio, stroke y muerte cardiovascular) del 22 % en los pacientes con alto riesgo cardiovascular (diabéticos, tabaquistas, dislipidémicos), y dicha disminución excedió el beneficio esperado por la simple reducción modesta de la presión arterial, lo cual indica que los beneficios del tratamiento con IECA en la prevención cardiovascular van más allá del efecto hipotensor¹⁷.

En la cardiopatía isquémica establecida, los IECA, como el perindopril, también han demostrado reducción de muerte cardiovascular, infarto agudo de miocardio y parada cardíaca en los pacientes con enfermedad arterial coronaria estable sin hipertensión arterial, tal como se demostró en el estudio EUROPA¹⁸.

Los inhibidores del ARA II son medicamentos que han demostrado su efectividad clínica y constituyen una estrategia válida para el tratamiento. Muchos de los estudios aleatorizados, sin embargo, no han logrado cumplir los puntos duros de evaluación o su eficacia discreta cuando se comparan con los IECA. Su mayor ventaja está dada por su buena tolerancia clínica y pocos efectos secundarios^{21,65}.

Los diuréticos han sido fundamentales en el tratamiento antihipertensivo desde su introducción en la década de los sesenta. Son eficaces para la prevención de todos los tipos de morbimortalidad cardiovascular, datos que se han validado con estudios clínicos aleatorizados y metanálisis. Tienen una particular efectividad en la prevención de la insuficiencia cardíaca²¹. Estudios clínicos han demostrado que los diuréticos similares a tiazidas (clortalidona e indapamida) tiene una potencia mayor para la reducción de la presión arterial y una evidencia de mayor disminución de eventos cardiovasculares.

Los betabloqueadores son otro grupo de fármacos cuyo valor en la insuficiencia cardíaca ha sido ampliamente demostrado en diversos estudios (MERIT-HF, COPERNICUS, CAPRICORN, etc.), los cuales ejercen sus efectos beneficiosos

Recomendaciones de terapia Antihipertensiva: la importancia de las combinaciones Avalado por la Sociedad Centroamericana y del Caribe de Cardiología

Dr. Daniel Quesada Chaves, Dr. Claudia Almonte García, Dr. Alexander Romero Guerra, ... & Dr. Jaime Ventura Umanzor.



más allá de su potencial modesto como antihipertensivos¹⁰. En cuanto a la disminución de cifras de presión arterial y a la reducción de eventos cerebrovasculares isquémicos, el beneficio de los betabloqueadores es modesto, por lo que deben considerarse solo en casos en los que además se requieran para otras patologías concomitantes, como control de la frecuencia cardíaca, falla cardíaca, infarto de miocardio o fibrilación atrial²¹.

Los calcioantagonistas son un grupo terapéutico que ha demostrado beneficio para reducir eventos cardiovasculares. Su utilidad ha sido más importante en la prevención de eventos cerebrovasculares, con menor eficacia para la prevención de insuficiencia cardíaca²¹.

COMBINACIONES FIJAS AL INICIO DEL TRATAMIENTO

De acuerdo con los datos obtenidos en la mayoría de los estudios clínicos realizados hasta la fecha, el beneficio en eventos cardiovasculares obtenido con el tratamiento de la hipertensión arterial se explica por la reducción de las cifras de presión arterial en sí, más que por los fármacos utilizados para tal propósito; es decir, reducir la presión independientemente del antihipertensivo empleado.

Las guías recientes de la ESH y la AHA, a diferencia de sus versiones anteriores, recomiendan iniciar el tratamiento antihipertensivo con una combinación de dos fármacos de diferente mecanismo de acción (preferiblemente en una sola cápsula), debido al efecto sinérgico que permite potenciar la reducción de cifras de presión arterial, más allá de lo alcanzable con dosis máximas de un único fármaco, y a su vez, limitar los efectos adversos observados a dosis altas de monoterapia^{10, 21}.

Pese a que las reducciones globales en mortalidad cardiovascular se observan con las cinco clases de fármacos antihipertensivos comúnmente empleados, se debe hacer hincapié en que algunos tienen beneficios adicionales en ciertas patologías, como, por ejemplo, los betabloqueadores en insuficiencia cardíaca, los calcioantagonistas en stroke, los diuréticos en insuficiencia cardíaca, por citar algunos. Además, se deben recordar los potenciales efectos adversos asociados a cada clase de fármacos (tiazídicos: gota e intolerancia a carbohidratos; calcioantagonistas: constipación y edemas, etc.), a la hora de elegir la combinación más adecuada para el paciente.

TERAPIA ESCALONADA MONOTERAPIA

La gran mayoría de los pacientes con diagnóstico de hipertensión arterial sistémica, además de cambios en el estilo de vida, requieren el uso de fármacos antihipertensivos.

El esquema escalonado es una de las estrategias terapéuticas para lograr el control de la presión arterial y consiste en iniciar el tratamiento antihipertensivo con dosis bajas de un fármaco y titularlas hasta las dosis más altas, y solo entonces, si no se logra el objetivo, se añade un segundo fármaco²².

Muchos de los estudios clínicos en hipertensión arterial han utilizado este esquema para comparar la eficacia clínica entre dos o más fármacos.

Los mecanismos fisiopatológicos de la hipertensión arterial son diversos; se sabe que hay distintos sistemas que la regulan, que se interrelacionan y que pueden presentarse de manera más predominante en un paciente que en otro. Se sugiere la evaluación clínica completa para determinar otros factores de riesgo cardiovascular y la presencia o no de daño de órgano blanco en todos los pacientes.

En la actualidad se indican principalmente cinco grupos de fármacos para el tratamiento de la hipertensión arterial: IECA, ARA II, betabloqueadores (BB), bloqueadores de los canales de calcio (BCC) y diuréticos (tiazídicos y similares a tiazidas, como clortalidona e indapamida). Esta recomendación se basa en: a) su eficacia probada para reducir la presión arterial; b) la evidencia en los estudios controlados para reducir las complicaciones cardiovasculares.

Se mencionan además otras clases de fármacos que tienen menor número de ensayos clínicos o se asocian a mayor riesgo de efectos secundarios, como los bloqueadores alfa, los fármacos de acción central y los antagonistas del receptor de mineralocorticoides, que pueden ser útiles cuando no se obtiene el control adecuado de la presión arterial con las combinaciones de los grupos de fármacos ya citados²¹.

Estos fármacos presentan distintos beneficios dependiendo de la presentación clínica del paciente y se deberá de considerar siempre sus contraindicaciones en casos específicos.

Las siguientes son las características ideales de un fármaco antihipertensivo²¹:

- Debe estar respaldado por estudios clínicos con relación a la prevención de morbimortalidad cardiovascular.
- Debe ser de una sola dosis al día y proveer control de la presión arterial por 24 horas.
- Debe ser costo efectivo y accesible a la población.
- Debe ser bien tolerado.
- Debe existir evidencia de su beneficio en la población en la que será utilizado.

La recomendación de las guías para el manejo de la hipertensión arterial sistémica de iniciar el tratamiento farmacológico antihipertensivo en los pacientes con factores de riesgo cardiovascular asociados, como diabetes o enfermedad cardiovascular establecida, a partir de cifras de presión arterial normal-alta se basa en los resultados de estudios que incluyeron a pacientes con estas patologías y cifras «normales» de presión arterial. La mayoría de estos casos «normotensos» fueron pacientes con presión arterial normal-alta y, con frecuencia, fueron evaluados junto con pacientes con hipertensión arterial.

Las diferentes guías recomiendan objetivos de control de cifras de presión arterial aún más bajas (presión arterial tratada de $\leq 130/80$ mmHg para la población general y de $\leq 140/80$ mmHg para los pacientes mayores hipertensos)²³,

Recomendaciones de terapia Antihipertensiva: la importancia de las combinaciones

Avalado por la Sociedad Centroamericana y del Caribe de Cardiología

Dr. Daniel Quesada Chaves, Dr. Claudia Almonte García, Dr. Alexander Romero Guerra, ... & Dr. Jaime Ventura Umanzor.



considerando la monoterapia de inicio en pacientes de bajo riesgo cardiovascular con hipertensión grado 1, ancianos ≤ 80 años y pacientes frágiles²⁶. La monoterapia logra reducciones medias de 9 mmHg en la PAS y de 5 mmHg en la PAD.

La decisión de cuándo y cómo tratar a un paciente deberá ser siempre individualizada, basada en una evaluación clínica completa, una adecuada estratificación del riesgo cardiovascular, con la utilización de fármacos accesibles y con evidencia sólida de su beneficio en la reducción de la morbimortalidad.

DOBLE COMBINACIÓN DE DROGAS ANTIHIPERTENSIVAS. EVIDENCIA DE TRIPLE Y CUÁDRUPLE COMBINACIÓN

Existe una relación directa entre las cifras de presión arterial sistólica y diastólica, y la mortalidad tanto por enfermedad coronaria como por eventos cerebrovasculares, relación que se incrementa conforme aumenta la edad de la población. Se estima que por cada incremento de 20 mmHg en la PAS o 10 mmHg en la PAD, se duplica el riesgo de muerte cardiovascular en individuos de entre 40 y 69 años²⁷.

Los metanálisis de ensayos clínicos controlados aleatorizados que incluyeron a varios cientos de miles de pacientes han demostrado que una reducción de 10 mmHg de la PAS o 5 mmHg de la PAD se asocia a significativas reducciones de las complicaciones cardiovasculares graves (~20 %), mortalidad por todas las causas (10- 15 %), ictus (~35 %), complicaciones coronarias (~20 %) e insuficiencia cardíaca (~40 %)^{3,28}. Estas reducciones relativas del riesgo son constantes, independientemente de los valores basales de presión arterial en la franja de hipertensión arterial, el nivel de riesgo cardiovascular, las comorbilidades (como, por ejemplo, diabetes y enfermedad renal crónica), la edad, el sexo y el grupo étnico^{3,29}.

El lograr alcanzar los objetivos de la presión arterial es fundamental para mejorar el pronóstico del paciente hipertenso. Si bien es cierto que las tasas de control de la presión arterial alrededor del mundo no son óptimas, hay que mencionar que en los últimos años ha existido un incremento notable en el control de la presión arterial, debido, en gran medida, a un mayor uso de terapias combinadas^{30,31}. Las ventajas se basan en la mayor eficacia y rapidez para lograr las cifras de presión arterial objetivo como consecuencia de la utilización de dos o más fármacos con mecanismos de acción diferentes, que pueden ser aditivos o sinérgicos, y que reducen la incidencia de eventos adversos, ya sea por el uso de menor dosis de fármaco o por activar mecanismos de acción compensatorios. Se ha demostrado que el uso de combinaciones de fármacos produce reducciones superiores de la presión arterial que el incremento de la dosis de uno solo³². Las guías clínicas de hipertensión arterial recomiendan el uso de combinaciones fijas en un solo comprimido para el tratamiento en la mayoría de los pacientes con hipertensión^{10,26}.

En la actualidad se cuenta con estrategias de tratamiento probadas científicamente y efectivas, tanto mediante

cambios en el estilo de vida como farmacológicamente. Sin embargo, el control de la presión arterial aún es insuficiente en todo el mundo y podría estar muy lejos de ser satisfactorio, y continúa siendo la mayor causa evitable de enfermedad cardiovascular y de mortalidad por cualquier causa.

El tratamiento indicado sería una combinación de dos fármacos, con uso preferido de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y los fármacos bloqueadores del receptor de la angiotensina II (ARA II), combinados con un bloqueador de los canales de calcio (BCC) y/o diuréticos tiazídicos o un análogo, y el uso de los betabloqueadores (BB) para indicaciones específicas¹⁰.

La evidencia del beneficio de terapia combinada está dada principalmente por la combinación de amlodipina, valsartán e hidroclorotiazida, y la de perindopril, indapamida y amlodipina (estudios PIANIST y PAINT)⁶²⁻⁶⁴. En estos estudios se logró documentar un mejor control de la presión arterial con terapia combinada triple. Aparte de estos ensayos en los que se demostraron las ventajas a largo plazo de la combinación triple a dosis bajas frente a la combinación dual, ningún otro estudio ha investigado los beneficios de la combinación triple a dosis bajas en comparación con las dosis habituales de la asociación de dos fármacos. Se puede extrapolar alguna información adicional de los ensayos que han investigado los beneficios de las asociaciones de dosis bajas triples y cuádruples en comparación con el placebo o la monoterapia. En las tablas 1 y 2 se resume la evidencia de las principales combinaciones.

EVIDENCIA SOBRE EVENTOS CARDIOVASCULARES Y CEREBROVASCULARES

La evidencia de disminución de los eventos cardiovasculares y cerebrovasculares no proviene principalmente de estudios con combinaciones fijas, sino de terapia combinada.

El estudio INTERHEART mostró que la hipertensión representa el 25 % del riesgo atribuible¹⁰. A continuación, se detallan los estudios con mayor evidencia en reducción de eventos cardiovasculares y cerebrovasculares con terapia combinada.

El estudio ADVANCE analizó pacientes con diabetes mellitus de base, de alto riesgo cardiovascular con un evento clínico previo o más de un factor de riesgo. Se los aleatorizó a perindopril e indapamida versus placebo^{24,33}. Dentro de la cohorte del estudio ADVANCE CCB, había un grupo de pacientes que estaba tomando calcioantagonistas (30 % del total). En los pacientes con indapamida, perindopril y calcioantagonistas, hubo una reducción del 28 % (10 %-43 %) del riesgo relativo de muerte, comparado con el 5 % (-12 %-20 %) de los que no tenían calcioantagonistas y el 14 % (2 %-25 %) de toda la población. Hubo reducciones en los eventos y en la mortalidad cardiovascular total, pero no significativas. El estudio no fue aleatorizado al uso de calcioantagonistas, por lo que los grupos tenían diferencias en sus características³³. Incluso una rama del ASCOT-LLA (perindopril, amlodipina y atorvastatina) evaluó el uso de estatinas logrando disminuir

Recomendaciones de terapia Antihipertensiva: la importancia de las combinaciones
Avalado por la Sociedad Centroamericana y del Caribe de Cardiología

Dr. Daniel Quesada Chaves, Dr. Claudia Almonte García, Dr. Alexander Romero Guerra, ... & Dr. Jaime Ventura Umanzor.



Tabla 1

Principales combinaciones de fármacos utilizadas en ensayos sobre tratamiento antihipertensivo con estrategia de aumento gradual o en combinación aleatorizada (combinaciones frente a placebo o monoterapia)¹⁰.

Estudio	Comprador	Tipo de pacientes	Diferencias de PA (Mmhg)	Resultados (cambios en riesgo relativo)
Combinación de un IECA y un diurético				
PROGRESS	Placebo	ACV o AIT previo	-9,0	-28 % de ictus ($p<0,001$)
ADVANCE	Placebo	Diabetes	-5,6	-9 % eventos microvasculares y macrovasculares ($p=0,04$)
HYVET	Placebo	Hipertensos; ≥ 80 años	-15,0	-34 % eventos CV ($p<0,001$)
Combinación de un ARA II y un diurético				
SCOPE	Diurético + placebo	Hipertensos; ≤ 70 años	-3,2	-28 % de ACV no mortal ($p=0,04$)
Combinación de un BCC y un diurético				
FEVER	Diurético + placebo	Hipertensos	-4,0	-27 % eventos CV ($p<0,001$)
Combinación de un IECA y un BCC				
Syst-Eur	Placebo	Mayores y HSA	-10,0	-31 % eventos CV ($p<0,001$)
Syst-China	Placebo	Mayores y HSA	-9,0	-37 % eventos CV ($p<0,004$)
Combinación de un BB y un diurético				
Coope y Warrender	Placebo	Mayores hipertensos	-18,0	-42 % de ACV ($p<0,03$)
SHEP	Placebo	Mayores y HSA	-13,0	-36 % de ACV ($p<0,001$)
STOP-H	Placebo	Mayores hipertensos	-23,0	-40 % eventos CV ($p=0,003$)
STOP-H2	IECA o TAHC	Hipertensos	0,0	Diferencia NS en eventos CV
Combinación de 2 bloqueadores del SRA/IECA + ARA II o un bloqueador del SRA + un inhibidor de la renina				
ONTARGET	IECA o ARA II	De alto riesgo		Más eventos renales
ALTITUDE	IECA o ARA II	Diabéticos de alto riesgo		Más eventos renales

ACV: accidente cerebrovascular; AIT: accidente isquémico transitorio; ARA II: antagonistas del receptor de la angiotensina II; BB: betabloqueadores; BCC: bloqueadores de los canales del calcio; CV: cardiovascular; HSA: hipertensión sistólica aislada; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina; NS: no significativa; PAS: presión arterial sistólica; SRA: sistema renina angiotensina; TAHC: tratamiento antihipertensivo convencional.

los eventos clínicos mayores, reforzando el concepto de riesgo cardiovascular total.

Por su parte, el estudio HYVET evaluó a pacientes adultos mayores hipertensos en dos grupos: indapamida o perindopril e indapamida. Se evidenció una reducción del 21 % (IC 95 %, 4-35; $p=0,02$) de la tasa de muerte y del 39 % en la tasa de accidente cerebrovascular fatal (IC 95 %, 1-62; $p=0,05$). La reducción en insuficiencia cardíaca fatal o no fatal fue del 64 % (IC 95 %, 42-78; $p<0,001$). La muerte por causas cardiovasculares no se redujo de manera significativa³⁴.

En el estudio PROGRESS se evaluaron pacientes con historia previa de un evento cerebrovascular. Fueron aleatorizados en dos ramas: perindopril y se añadía indapamida según necesidad versus placebo. El punto primario fue la reducción de ACV fatal o no fatal, con reducción del riesgo relativo del 28 % (IC 95 %, 17-38 %; $p<0,0001$). Los pacientes con el fármaco activo tuvieron ACV menos severos; en cambio, aquellos del brazo de tratamiento activo tuvieron menos eventos de infarto agudo no fatal, aunque los eventos de muerte vascular no fueron significativos. Al analizar los datos según monoterapia versus terapia combinada, se evidenció que la terapia combinada fue la que más se asoció con disminución de eventos cerebrovasculares y por cualquier evento vascular mayor³⁵.

El estudio FEVER, multicéntrico, de población china principalmente y con al menos factor de riesgo cardiovascular, aleatorizó a los pacientes en dos ramas: felodipina y placebo

versus felodipina e hidroclorotiazida. El punto primario de ACV fatal y no fatal se redujo el 27 % ($p=0,001$). Los puntos secundarios de reducción de eventos cardiovasculares se redujeron en el 27 % ($p<0,001$), eventos coronarios en el 32 % ($p=0,024$), insuficiencia cardíaca en el 30 % ($p=0,239$) y muerte cardiovascular en el 33 % ($p=0,019$)³⁶.

El estudio ACCOMPLISH evaluó la combinación de benazepril más amlodipina versus benazepril más hidroclorotiazida en pacientes de alto riesgo cardiovascular, muchos de ellos con eventos previos. Se demostró una reducción del riesgo relativo del 19,6 % (HR: 0,80; IC 95 %, 0,72-0,90; $p<0,001$), a favor de la combinación de IECA y calcioantagonista³⁷.

Los otros estudios publicados no muestran una diferencia significativa en cuanto a puntos duros cardiovasculares o su diseño no incluye una terapia combinada.

EFFECTO DE LA ESTRATEGIA TERAPÉUTICA COMBINADA SOBRE LA POBLACIÓN DIABÉTICA

La prevalencia de hipertensión arterial en los pacientes con diabetes mellitus es alta. Se han documentado cifras de presión arterial mayores a 140/90 mmHg hasta en el 68,4 % de la población diabética³⁸. El riesgo cardiovascular en los pacientes con hipertensión arterial y diabetes mellitus es cuatro veces superior en comparación a individuos de la misma edad normotensos no diabéticos³⁹.

Recomendaciones de terapia Antihipertensiva: la importancia de las combinaciones

Avalado por la Sociedad Centroamericana y del Caribe de Cardiología

Dr. Daniel Quesada Chaves, Dr. Claudia Almonte García, Dr. Alexander Romero Guerra, ... & Dr. Jaime Ventura Umanzor.



Tabla 2

Principales combinaciones de fármacos utilizadas en ensayos sobre tratamiento antihipertensivo con estrategia de aumento gradual o en combinación aleatorizada (combinaciones frente a otras combinaciones)⁸.

Estudio	Comprador	Tipo de pacientes	Diferencias de PA (Mmhg)	Resultados (cambios en riesgo relativo)
CAPPP335	BB + diurético	Hipertensos	+3,0	+5 % de eventos (NS)
ACCOMPLISH	IECA + BCC	Hipertensos con FR	+1,0	+21 % de eventos CV ($p<0,001$)
Combinación de un ARA II y un diurético				
LIFE	BB + diurético	Hipertensos con HVI	-1,0	-26 % de ACV ($p<0,001$)
Combinación de un BCC y un diurético				
ELSA	BB + diurético	Hipertensos	00	Diferencia NS en eventos CV
CONVINCE	BB + diurético	Hipertensos con FR	0,0	Diferencia NS en eventos CV
VALUE	ARA II + diurético	Hipertensos con AR	-2,2	-3 % reducción de eventos CV ($p=NS$)
COPE	BCC + BB	Hipertensos	+0,7	Diferencias NS en eventos CV o ACV
Combinación de un IECA y un BCC				
NORDIL	BB + diurético	Hipertensos	+3,0	Diferencia NS en eventos CV
INVEST	BB + diurético	Hipertensos	0,0	Diferencia NS en eventos CV
ASCOT	BB + diurético	Hipertensos con FR	-3,0	-16 % de eventos CV ($p<0,001$)
ACCOMPLISH	IECA + diurético	Hipertensos con FR	-1,0	-21 % de eventos CV ($p<0,001$)
Combinación de un ARA II y un BCC				
COPE	BCC + diurético	Hipertensos	-0,7	Diferencia NS en eventos CV o ACV
COPE	BCC + BB	Hipertensos	-0,8	Diferencia NS en eventos CV o ACV
COLM	ARA II + diurético	Hipertensos mayores	0	Diferencia NS en eventos CV
CAPPP	IECA + diurético	Hipertensos	-30	-5 % de eventos CV ($p=NS$)
Combinación de un BB y un diurético				
CAPP	IECA + diurético	Hipertensos	-3,0	-5 % de eventos CV ($p=NS$)
LIFE	ARA II + diurético	Hipertensos con HVI	+1,0	+26 % de ACV ($p<0,001$)
ALLHAT	IECA + BB	Hipertensos con FR	-2,0	Diferencia NS en eventos CV
ALLHAT	BCC + BB	Hipertensos con FR	-1,0	Diferencia NS en eventos CV
CONVINCE	BCC + diurético	Hipertensos con FR	0,0	Diferencia NS en eventos CV
NORDIL	IECA + diurético	Hipertensos	-3,0	Diferencia NS en eventos CV
INVEST	IECA + BCC	Hipertensos con EC	0	Diferencia NS en eventos CV
ASCOT	IECA + BCC	Hipertensos con FR	+3,0	+16 % de eventos CV ($p<0,001$)
Combinación de un BB y un BCC				
COPE	ARA II + BCC	Hipertensos	+0,8	Diferencia NS en eventos CV o ACV

ACV: accidente cerebrovascular; ARA II: antagonistas del receptor de la angiotensina II; BB: betabloqueadores; BCC: bloqueadores de los canales del calcio; CV: cardiovascular; EC: enfermedad coronaria; HVI: hipertrofia ventricular izquierda; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina; NS: no significativa; PAS: presión arterial sistólica; FR: Factores de riesgo; AR: alto riesgo.

Los pacientes con diabetes se presentan comúnmente con hipertensión arterial sistólica y son más resistentes al tratamiento. El alcance de las cifras metas de presión arterial se ha reportado solo en el 54 % de los individuos⁴⁰.

Hay varios procesos fisiopatológicos que comparten ambas patologías, como la resistencia a la insulina, la hiperinsulinemia, la hiperactivación del sistema renina angiotensina aldosterona, el manejo anormal del sodio a nivel renal, la inflamación, el estrés oxidativo, la disfunción endotelial y la disautonomía⁴¹. Existen otras particularidades en el perfil del paciente diabético con hipertensión arterial y neuropatía autonómica, como el menor descenso nocturno de la presión arterial, la frecuencia cardíaca basal más elevada y la mayor variabilidad de la presión arterial⁴².

La reducción de la presión arterial en los pacientes diabéticos disminuye el riesgo cardiovascular⁴³; sin embargo, la meta es controversial. En general, el objetivo es menor de 130/80 mmHg (140/90 mmHg en paciente adulto mayor)^{10,21,26}.

En cuanto a la estrategia terapéutica, se recomienda el inicio con terapia combinada^{10,21,27}. En la Figura 1 se muestra una recomendación de abordaje.

Los medicamentos con inhibición del sistema renina angiotensina tienen una posición prioritaria porque se ha demostrado su efecto protector a nivel renal; sin embargo, no se deberían combinar fármacos de este mismo tipo (IECA, ARA II, bloqueadores de renina). Se pueden asociar a calcioantagonistas y a diuréticos tipo tiazida. De este último grupo,



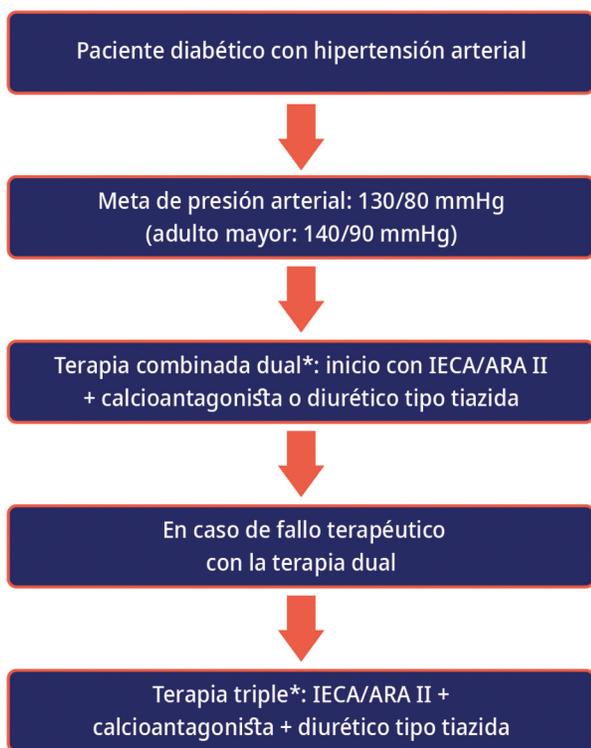


Figura 1. Flujograma de abordaje farmacológico del paciente diabético con hipertensión arterial. *Preferiblemente terapia combinada en una sola píldora.

cabe mencionar que la elección recaería sobre clortalidona o indapamida antes que hidroclorotiazida, debido a la evidencia de múltiples estudios clínicos que han demostrado su eficacia en protección vascular, vida media más larga y perfil metabólico más favorable^{10, 21, 26}.

Existen múltiples opciones para realizar estas combinaciones de dos y tres medicamentos. La alternativa de combinación fija en una sola píldora ofrece la ventaja de facilitar la adherencia, eficacia y seguridad del tratamiento^{10, 21, 26}. En particular, en los pacientes diabéticos con hipertensión arterial, la opción de perindopril más indapamida ha demostrado de forma consistente en estudios clínicos ofrecer un beneficio en la reducción de las cifras de presión arterial asociada a disminución de eventos clínicos adversos cardiovasculares mediante el uso de terapia combinada en una sola píldora^{33, 44, 45}.

EFFECTO DE LA ESTRATEGIA TERAPÉUTICA COMBINADA EN ENFERMEDAD RENAL

La hipertensión arterial es un factor de riesgo para el desarrollo y la progresión de albuminuria y enfermedad renal crónica. La caída en la tasa de filtración glomerular se asocia a hipertensión arterial resistente, hipertensión arterial enmascarada y cifras de presión arterial elevadas durante el período nocturno²⁶.

En cuanto a los pacientes con enfermedad renal crónica establecida, la hipertensión arterial representa la principal comorbilidad, con una asociación de hasta el 72 %-92 % de los individuos. La presencia de hipertensión arterial acelera el deterioro de la función renal, y este empeoramiento a su vez provoca incrementos en la presión arterial. La enfermedad renal crónica se asocia a un aumento en el riesgo cardiovascular¹⁰.

Los efectos de los medicamentos antihipertensivos sobre la albuminuria y la función renal se disocian de aquellos sobre el sistema cardiovascular²⁶.

El tratamiento de la hipertensión arterial en este grupo de pacientes se enfoca en el uso de inhibidores del sistema renina^{10, 21, 26, 46}, ya que ofrecen protección en la albuminuria además del control de la presión arterial, preferiblemente IECA. En caso de intolerancia, se usarían los ARA II. Otros medicamentos que se pueden agregar son los calcioantagonistas y los diuréticos. Un metanálisis reciente concluyó que la combinación IECA/ARA II con calcioantagonista ofrece una mejor protección que IECA/ARA II con diurético en cuanto al mantenimiento de la función renal, no así en parámetros de albuminuria⁴⁷. Si la tasa de aclaramiento es menor a 30 cc/min/1,73 m², se eligen diuréticos de ASA^{10, 21}.

La meta de la presión arterial es de 130/80 mmHg^{10, 21, 46}, objetivo que fue respaldado por los resultados del estudio SPRINT, incluso en los pacientes de edad avanzada⁴⁸.

Es importante indicar que se puede observar un aumento del 30 % en la creatinina sérica al inicio del tratamiento^{10, 21}.

No se recomienda el uso combinado de IECA con ARA II, al igual que la combinación de estos con un inhibidor directo de la renina, debido a los efectos negativos asociados y a la falta de un efecto beneficioso demostrado^{10, 21, 27, 46}.

En cuanto al uso adicional de antagonistas de aldosterona asociado a IECA o ARA II, un metanálisis indicó que el efecto en cuanto a riesgo de muerte, eventos cardiovasculares mayores y falla renal en los pacientes con enfermedad renal crónica es incierto. Se puede observar una reducción de la proteinuria, la tasa de filtración glomerular y la presión arterial sistólica en adultos con enfermedad renal crónica leve a moderada, pero puede incrementar el riesgo de hiperkalemia, falla renal aguda y ginecomastia⁴⁹.

Sin embargo, posteriormente a este metanálisis, se publicaron dos estudios clínicos sobre el uso de finerenona (antagonista de aldosterona no esteroideo) agregado a IECA o ARA II en los pacientes con enfermedad renal crónica y albuminuria, que demostraron una reducción de eventos cardiovasculares (muerte cardiovascular, infarto de miocardio no fatal, evento cerebrovascular no fatal, hospitalización por falla cardíaca), así como una disminución en el riesgo de progresión de la enfermedad renal crónica. Hubo un ligero aumento en los casos de hiperkalemia respecto al uso de placebo^{26, 50, 51}.

En cuanto al seguimiento del paciente con enfermedad renal crónica, se recomienda el monitoreo periódico de electrolitos y función renal^{10, 21}.



COMBINACIONES EN POBLACIÓN ADULTA MAYOR

La hipertensión arterial es una entidad prevalente hasta en el 60 % de la población adulta mayor⁵². Es un factor de riesgo independiente para cardiopatía isquémica, evento vascular cerebral e insuficiencia cardíaca²⁸. Debido a la presencia de comorbilidades e interacciones medicamentosas, así como a la posibilidad de hipertensión arterial secundaria, lograr cifras metas de presión arterial en este grupo etario es un reto para el clínico.

Por muchas décadas se consideró a la hipertensión sistólica aislada como un hallazgo clínico propio del envejecimiento vascular en los pacientes mayores de 65 años. Los ensayos clínicos *Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP)*⁵³, *Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur)*⁵⁴ e *Hypertension in the Very Elderly Trial (HYVET)*³⁷ demostraron beneficios cardiovasculares significativos con la reducción de la presión arterial sistólica en los pacientes con hipertensión sistólica aislada. Un metanálisis que incluyó ensayos clínicos con personas mayores de 60 años e hipertensión sistólica aislada mostró que el tratamiento antihipertensivo redujo la mortalidad global en el 13 %, la muerte cardiovascular en el 18 % y los eventos cardiovasculares en el 26 %, con significancia estadística⁵⁵.

Las guías americana y europea de hipertensión sugieren metas de presión arterial de <150/90 mmHg en los pacientes mayores de 65 años con monoterapia o terapia combinada, utilizando inhibidores de la ECA o calcioantagonistas o diuréticos tiazídicos^{10,21}. A pesar de la evidencia clínica convincente del beneficio del tratamiento antihipertensivo en los pacientes mayores de 65 años, también hay que mencionar la mayor vulnerabilidad a desarrollar complicaciones asociadas al tratamiento antihipertensivo, como ortostatismo, caídas y disfunción renal.

El abordaje no farmacológico de la hipertensión arterial en los pacientes mayores de 65 años es esencial para lograr cifras metas. La reducción de la ingesta de sodio hasta 1000-1200 mg diario y la reducción del peso corporal son mecanismos efectivos para mejorar la presión arterial. La actividad física recomendada incluye ejercicios aeróbicos de intensidad moderada, a razón de 90-150 minutos por semana, así como ejercicios de resistencia para prevenir sarcopenia^{10,21}.

El abordaje farmacológico de la hipertensión arterial en los pacientes mayores de 65 años debe ir más allá de las alteraciones farmacocinéticas y farmacodinámicas de los antihipertensivos, y debe contemplar todos los aspectos biopsicosociales del envejecimiento, como el deterioro cognitivo, la polifarmacia, la fragilidad, la incontinencia urinaria y los trastornos psicoafectivos, entre otros^{10,21}.

BENEFICIOS SOBRE LA ADHERENCIA A LA COMBINACIÓN DE DROGAS

Uno de los principales problemas de salud pública relacionados con la hipertensión arterial es lograr el control de las cifras de presión arterial en valores metas. El estudio

CARMELA, realizado en siete ciudades latinoamericanas, describió que solo el 24 % de los pacientes hipertensos lograron cifras de presión arterial <140/90 mmHg⁵⁶.

Se ha postulado el grado de adherencia como factor determinante en el control de la presión arterial. Un metanálisis que incluyó ensayos clínicos diseñados para evaluar la adherencia de siete fármacos para prevención primaria y secundaria de enfermedades cardiovasculares, mostró que la adherencia fue solo del 57 % en una mediana de seguimiento de dos años. En este metanálisis se evaluaron cinco clases de antihipertensivos y se sugiere una relación de pobre adherencia con bajo control de la presión arterial⁵⁷. Sin embargo, si se consideran aspectos metodológicos, es difícil demostrar evidencia sobre la relación entre falta de adherencia y bajo control de la presión arterial.

Se ha postulado el grado de adherencia como factor determinante en el desarrollo de eventos cardiovasculares del paciente con hipertensión arterial. Una tasa alta de adherencia se ha asociado a una reducción de hospitalización por enfermedades cardiovasculares, así como de morbilidad cardiovascular. Por su parte, el estudio de Mazzaglia y colaboradores describió una reducción del riesgo de eventos cardiovasculares del 38 % en los pacientes con tasa alta de adherencia⁵⁸.

Es conocida la relación inversa entre el número de fármacos antihipertensivos y el cumplimiento del tratamiento antihipertensivo. La solución a este problema está en el uso de combinaciones fijas en un comprimido. Uno de los aspectos más destacados en las recomendaciones de las guías americana y europea de hipertensión es la posición a favor de combinaciones fijas en un comprimido que comprende dos fármacos antihipertensivos de primera línea en la mayoría de los pacientes con hipertensión arterial⁵⁹.

Recientemente, la OMS agregó por primera vez antihipertensivos de combinación fija en un comprimido a la Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la Organización Mundial de la Salud y reconoció que el uso de combinaciones fijas en un comprimido es la mejor práctica emergente para el control de la hipertensión arterial en el mundo⁶⁰.

CONCLUSIONES

La hipertensión arterial continúa siendo una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en el mundo, y la población centroamericana y del Caribe no escapa a esta situación.

Existe un reto grande en el diagnóstico de la enfermedad, así como en el cumplimiento de metas de tratamiento. La terapia de combinación fija ha demostrado ser más efectiva en el control de la presión arterial, en la disminución de eventos clínicos cardiovasculares y cerebrovasculares, y eventualmente en la mejora de la adherencia. Ante la gran gama de opciones terapéuticas para el control de la presión arterial, es importante elegir aquellas que brinden las mejores herramientas de control y las mayores ventajas clínicas. Es

Recomendaciones de terapia Antihipertensiva: la importancia de las combinaciones
Avalado por la Sociedad Centroamericana y del Caribe de Cardiología

Dr. Daniel Quesada Chaves, Dr. Claudia Almonte García, Dr. Alexander Romero Guerra, ... & Dr. Jaime Ventura Umanzor.



clave que la selección de medicamentos garantice una cobertura de 24 horas, con evidencia clara de reducción de eventos cardiovasculares.

Dentro de este arsenal terapéutico, es de gran importancia el uso de medicamentos que actúen sobre el sistema renina angiotensina aldosterona, dado su perfil clínico, el efecto sobre la fisiopatología de la enfermedad y la accesibilidad que se tiene a estos.

Se recomienda la terapia individualizada en todos los casos. El manejo de las subpoblaciones es clave para disminuir el impacto clínico de la hipertensión arterial.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. World Health Organization. (2021). Guideline for the pharmacological treatment of hypertension in adults. <https://apps.who.int/iris/bits-tream/handle/10665/344424/9789240033986-eng.pdf>.
2. Grupo de trabajo de la SEC para la guía ESC/ESH 2018 sobre la hipertensión arterial. Comentarios a la guía ESC/ESH 2018 sobre el diagnóstico y tratamiento de la hipertensión arterial. *Rev Esp Cardiol*. 2019;72(2):104-108. DOI: 10.1016/j.recesp.2018.11.022.
3. Ettehad, D., Emdin, C., Kiran, A., Anderson, S., Callender, T., Emberson, J., et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. 2016;387(10022):957-967. DOI:10.1016/S0140-6736(15)01225-8.
4. Zhou, B., Carrillo-Larco, R., Danaei, G., Riley, L., Paciorek, C., Stevens, G., et al. Worldwide trends in hypertension prevalence and progress in treatment and control from 1990 to 2019: a pooled analysis of 1201 population-representative studies with 104 million participants. *Lancet*. 2021;398(10304):957-980. DOI:10.1016/S0140-6736(21)01330-1.
5. Mahmood, S., Shah, K., Khan, T., Nawaz, S., Rashid, H., Baqar, S., et al. Non-pharmacological management of hypertension: in the light of current research. *Ir J Med Sci*. 2018;188(2):437-452. DOI:10.1007/s11845-018-1889-8.
6. Health effects of overweight and obesity in 195 countries over 25 years. *N Engl J Med*. 2017;377(1):13-27. DOI:10.1056/NEJMoa1614362.
7. Zhou, B., Perel, P., Mensah, G., Ezzati, M. Global epidemiology, health burden and effective interventions for elevated blood pressure and hypertension. *Nat Rev Cardiol*. 2021;18(11):785-802. DOI:10.1038/s41569-021-00559-8.
8. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Hypertension in adults: diagnosis and management. 2019. (Clinical guideline [NG136]). <https://www.nice.org.uk/guidance/ng136>.
9. Verdecchia, P., Reboldi, G., Angeli, F. The 2020 International Society of Hypertension global hypertension practice guidelines - key messages and clinical considerations. *Eur J Intern Med*. 2020;82:1-6. DOI:10.1016/j.ejim.2020.09.001.
10. Whelton, P., Carey, R., Aronow, W., Casey, D., Collins, K., Dennison Himmelfarb, C., et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APHA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension*. 2018;71(6):1269-1324. DOI:10.1161/HYP.0000000000000066.
11. The SPRINT Research Group. Final report of a trial of intensive versus standard blood-pressure control. *N Engl J Med*. 2021;384(20):1921-1930. DOI:10.1056/NEJMoa1901281.
12. Kobori, H., Mori, H., Masaki, T., Nishiyama, A. Angiotensin II blockade and renal protection. *Curr Pharm Des*. 2013;19(17):3033-3042. DOI:10.2174/1381612811319170009.
13. Brenner, B., Cooper, M., de Zeeuw, D., Keane, W., Mitch, W., Parving, H., et al. RENAAL Study Investigators. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med*. 2001;345(12):861-9. DOI:10.1056/NEJMoa011161
14. Lewis, E., Hunsicker, L., Clarke, W., Berl, T., Pohl, M., Lewis, J., et al. Collaborative Study Group. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2001; 345(12):851-60. DOI:10.1056/NEJMoa011303.
15. The CONSENSUS Trial Study Group. Effect of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. *N Engl J Med*. 1987;316:1429-1435. DOI:10.1056/NEJM198706043162301.
16. Yusuf, S., Pitt, B., Davis, C., Hood, W., Cohn, J. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med*. 1991;325(5):293-302. DOI:10.1056/NEJM199108013250501.
17. Yusuf, S., Sleight, P., Pogue, J., Bosch, J., Davies, R., Dagenais, G. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med*. 2000;342(3):145-53. DOI:10.1056/NEJM200001203420301.
18. The EUROpean trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery Disease Investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet*. 2003;362(9386):782-8. DOI:10.1016/S0140-6736(03)14286-9.
19. Mann, D., Zipes, D., Libby, P., Bonow, R. Braunwald's heart disease: a textbook of cardiovascular medicine. Philadelphia, PA: Elsevier/Saunders, 2019.
20. Dahlöf, B., Sever, P., Poulter, N., Wedel, H., Beevers, D., Caulfield, M., et al., ASCOT Investigators. 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 multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2005;366(9489):895-906. DOI:10.1016/S0140-6736(05)67185-1.
21. Williams, B., Mancia, G., Spiering, W., Agabati Rosei, E., Azizi, M., Burnier, M., et al. ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension *Eur Heart J*. 2018;39(33):3021-3104. DOI:10.1093/eurheartj/ehy339.
22. Martell Claros, N., Prieto Díaz, M.A. ¿Cuándo y por qué iniciar el tratamiento farmacológico con doble terapia? *Semergen*. 2012;38(7):445-451.
23. Zanchetti, A., Grassi, G., Mancia, G. ¿Cuándo debe iniciarse el tratamiento antihipertensivo y hasta qué niveles debe disminuirse la presión arterial? *J Hypertens*. 2009;27:923-34.
24. Patel, A., et al., ADVANCE Collaborative Group. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE

Recomendaciones de terapia Antihipertensiva: la importancia de las combinaciones
Avalado por la Sociedad Centroamericana y del Caribe de Cardiología

Dr. Daniel Quesada Chaves, Dr. Claudia Almonte García, Dr. Alexander Romero Guerra, ... & Dr. Jaime Ventura Umanzor.



- trial): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2007;370(9590):829- 840. DOI:10.1016/S0140-6736(07)61303-8.
25. Arima, H., Chalmers, J., Woodward, M., Anderson, C., Rodgers, A., Davis, S., et al. PROGRESS Collaborative Group. Lower target blood pressures are safe and effective for the prevention of recurrent stroke: the PROGRESS trial. *J Hypertens*. 2006;24(6):1201-1208. DOI:10.1097/01.hjh.0000226212.34055.86.
 26. Zanchetti, A., Grassi, G., Mancia, G. ¿Cuándo debe iniciarse el tratamiento antihipertensivo y hasta qué niveles debe disminuirse la presión arterial? *J Hypertens*. 2009;27:923-34.
 27. Unger, T., Borgi, C., Charchar, F., Khan, N., Poulter, N., Prabhakaran, D., et al. 2020 International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines. *Hypertension*. 2020;75(6):1334-1357. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15026.
 28. Lewington, S., Clarke, R., Qizilbash, N., Peto, R., Collins, R. Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet*. 2002;360(9349):1903-13. DOI:10.1016/S0140-6736(02)11911-8.
 29. Ettehad, D., Emdin, C., Kiran, A., Anderson, S., Callender, T., Emberson, J., et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. 2016;387(10022):957-967. DOI:10.1016/S0140-6736(15)01225-8.
 30. Thomopoulos, C., Parati, G., Zanchetti, A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension. 1. Overview, meta-analyses, and meta-regression analyses of randomized trials. *J Hypertens*. 2014;32(12):2285-2295. DOI:10.1097/HJH.0000000000000378.
 31. Brunström, M., Carlberg, B. Association of blood pressure lowering with mortality and cardiovascular disease across blood pressure levels: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Intern Med*. 2018;178(1):28-36. DOI:10.1001/jamainternmed.2017.6015.
 32. Barrios, V., Escobar, C. Letter from Barrios and Escobar regarding article "Trends in antihypertensive medication use and blood pressure control among United States adults with hypertension: the national health and nutrition examination survey, 2001 to 2010". *Circulation*. 2013;127(24):e859. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.112.153338.
 33. Mills, K., Bundy, J., Kelly, T., Reed, J., Kearney, P., Reynolds, K., et al. Global disparities of hypertension prevalence and control: a systematic analysis of population-based studies from 90 countries. *Circulation*. 2016;134(6):441-450. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.115.018912.
 34. Wald, D., Law, M., Morris, J., Bestwick, J., Wald, N. Combination therapy versus monotherapy in reducing blood pressure: meta-analysis on 11,000 participants from 42 trials. *Am J Med*. 2009;122(3):290-300. DOI:10.1016/j.amjmed.2008.09.038
 35. Unger, T., Borgi, C., Charchar, F., Khan, N., Poulter, N., Prabhakaran, D., et al. 2020 International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines. *Hypertension*. 2020;75(6):1334-1357. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15026.
 36. Chalmers, J., Arima, H., Woodward, M., Mancia, G., Poulter, N., Hirakawa, Y., et al. Effects of combination of perindopril, indapamide, and calcium channel blockers in patients with type 2 diabetes mellitus: results from the Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon Controlled Evaluation (ADVANCE) trial. *Hypertension*. 2014;63(2):259-264. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.02252.
 37. Beckett, N., Peters, R., Fletcher, A., Staessen, J., Liu, L., Dumitrascu, D., et al. HYVET Study Group. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med*. 2008;358(18):1887-1898. DOI:10.1056/NEJMoa0801369.
 38. Fransen M, Anderson C, Chalmers J, Chapman N, Davis S, MacMahon S, et al. Effects of a perindopril-based blood pressure-lowering regimen on disability and dependency in 6105 patients with cerebrovascular disease: a randomized controlled trial. *Stroke*. 2003;34(10):2333-2338. DOI:10.1161/01.STR.0000091397.81767.40.
 39. Liu, L., Zhang, Y., Liu, G., Li, W., Zhang, X., Zanchetti, A. The Felodipine Event Reduction (FEVER) Study: a randomized long-term placebo-controlled trial in chinese hypertensive patients. *J Hypertens*. 200523(12):2157-2172. DOI:10.1097/01.hjh.0000194120.42722.ac.
 40. Jamerson, K., Weber, M., Bakris, G., Dahlöf, B., Pitt, B., Shi, V., et al. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N Engl J Med*. 2008;359(23):2417-2428. DOI:10.1056/NEJMoa0806182.
 41. Centers for Disease control and Prevention. National Diabetes Statistics Report website, 2020. <https://www.cdc.gov/diabetes/data/statistics-report/index.html>
 42. Khangura, D., Kurukulasuriya, L., Whaley-Connell, A., Sower, J. Diabetes and hypertension: clinical update. *Am J Hypertension*. 2018;31(5):515-521. DOI:10.1093/ajh/hpy025.
 43. Gyberg, V., De Bacquer, D., De Backer, G., Jennings, C., Kotseva, K., Mellbin, L., et al. Patients with coronary artery disease and diabetes need improved management: a report from the EUROASPIRE IV survey: a registry from the EuroObservational Research Programme of the European Society of Cardiology. *Cardiovasc Diabetol*. 2015;14:133. DOI:10.1186/s12933-015-0296-y.
 44. Yildiz, M., Esenboga, K., Oktay, A. Hypertension and diabetes mellitus: highlights of a complex relationship. *Curr Opin Cardiol*. 2020;35(4):397-404. DOI:10.1097/HCO.0000000000000748.
 45. Grossman, A., Grossman, E. Blood pressure control in type 2 diabetic patients. *Cardiovasc Diabetol*. 2017;16(81):3. DOI:10.1186/s12933-016-0485-3.
 46. Hansson, L., Zanchetti, A., Carruthers, S., Dahlöf, B., Elmfeldt, D., Julius, S., et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. HOT Study Group. *Lancet*. 1998;351(9118):1755-62. DOI:10.1016/S0140-6736(98)04311-6.
 47. Farsang, C. Efficacy and tolerability of fixed-dose combination of perindopril/indapamide in type 2 diabetes mellitus: PICASSO trial. *Adv Ther*. 2014;31(3):333-44. DOI:10.1007/s12325-014-0107-y.
 48. Netchessova, T., Shepelkevich, A., Gorbat, T. NIKA Study Group. Efficacy of single-pill perindopril/indapamide in patients with hypertension and type 2 diabetes. *High Blood Press Cardiovasc Prev*. 2014;21(1):63-9. DOI:10.1007/s40292-013-0036-x
 49. Taler, S., Agarwal, R., Bakris, G., Flynn, J., Nilsson, P., Rahman, M., et al. KDOQI US commentary on the 2012 KDIGO clinical practice guideline for management of blood pressure in CKD. *Am J Kidney Dis*. 2013;62(2):201-213. DOI:10.1053/j.ajkd.2013.03.018.
 50. Cheng, Y., Huang, R., Kim, S., Zhao, Y., Li, Y., Fu, P. Renoprotective effects of renin-angiotensin system inhibitor combined with calcium channel blocker or diuretic in hypertensive patients. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(28):e4167. DOI:10.1097/MD.00000000000004167.
 51. The SPRINT Research Group. A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control. *N Engl J Med*. 2015;373:2103-2116. DOI:10.1056/NEJMoa1511939.

Recomendaciones de terapia Antihipertensiva: la importancia de las combinaciones Avalado por la Sociedad Centroamericana y del Caribe de Cardiología

Dr. Daniel Quesada Chaves, Dr. Claudia Almonte García, Dr. Alexander Romero Guerra, ... & Dr. Jaime Ventura Umanzor.



52. Chung, E., Ruospo, M., Natale, P., Bolignano, D., Navaneethan, S., Palmer, S., Strippoli, G. Aldosterone antagonists in addition to renin angiotensin system antagonists for preventing the progression of chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;10(1):CD007004. DOI:10.1002/14651858.CD007004.pub4.
53. Pitt, B., Filippatos, G., Agarwal, R., Anker, S., Bakris, G., Rossing, P., et al. Cardiovascular events with finerenone in kidney disease and type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2021;385(24):2252-2263. DOI:10.1056/NEJMoa2110956.
54. Bakris, G., Agarwal, R., Anker, S., Pitt, B., Ruilope, L., Rossing, P., et al. Effect of finerenone on chronic kidney disease outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2020;383:2219-2229. DOI:10.1056/NEJMoa2025845.
55. Fagard, R.H. Epidemiology of hypertension in the elderly. *Am J Geriatr Cardiol.* 2002;11(1):23-8. DOI:10.1111/j.1076-7460.2002.00856.x.
56. Lewington, S., Clarke, R., Qizilbash, N., Peto, R., Collins, R. Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a metaanalysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet.* 2002;360(9349):1903-13. DOI:10.1016/s0140-6736(02)11911-8.
57. SHEP Cooperative Research Group. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. Final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). *JAMA.* 1991;265(24):3255-3264.
58. Staessen, J., Fagard, R., Thijs, L., Celis, H., Arabidze, G., Birkenhäger, W., et al. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. The Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) trial investigators. *Lancet.* 1997;350(9080):757-764. DOI:10.1016/s0140-6736(97)05381-6.
59. Staessen, J., Gasowski, J., Wang, J., Thijs, L., Den Hond, E., Boissel, J., et al. Risk of untreated and treated isolated systolic hypertension in the elderly: meta-analysis of outcome trials. *Lancet.* 2000;355(9207):865-872. DOI:10.1016/s0140-6736(99)07330-4.
60. Hernández-Hernández, R., Silva, H., Velasco, M., Pellegrini, F., Macchia, A., Escobedo, J., et al. Hypertension in seven Latin American cities: the Cardiovascular Risk Factor Multiple Evaluation in Latin America (CARMELA) study. *J Hypertension.* 2010;28(1):24-34. DOI:10.1097/HJH.0b013e328332c353
61. Naderi, S., Bestwick, J., Wald, D. Adherence to drugs that prevent cardiovascular disease: meta-analysis on 376,162 patients. *Am J Med.* 2012;125(9):882-887. DOI:10.1016/j.amjmed.2011.12.013
62. Mazzaglia, G., Ambrosioni, E., Alacqua, M., Filippi, A., Sessa, E., Immordino, V., et al. Adherence to antihypertensive medications and cardiovascular morbidity among newly diagnosed hypertensive patients. *Circulation.* 2009;120(16):1598-1605. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.108.830299.
63. Persu, A., López-Sublet, M., Algharably, E., Kreutz, R. Starting antihypertensive drug treatment with combination therapy. *Hypertension.* 2021;77(3):800-805. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.12857.
64. Benjamin, I., Kreutz, R., Olsen, M., Schutte, A., López-Jaramillo, P., Frieden, T., et al. Fixed-dose combination antihypertensive medications. *Lancet.* 2019;394(10199):637-638. DOI:10.1016/S0140-6736(19)31629-0.
65. Bangalore, S., Fakheri, R., Toklu, B., Ogedegbe, G., Weintraub, H., Messerli, F. Angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin receptor blockers in patients without heart failure? Insights from 254,301 patients from randomized trials. *Mayo Clin Proc.* 2016;91(1):51-60. DOI:10.1016/j.mayocp.2015.10.019.
66. Páll, D., Szántó, I., Szabó Z. Triple combination therapy in hypertension: the antihypertensive efficacy of treatment with perindopril, amlodipine, and indapamide SR. *Clin Drug Investig.* 2014;34:701-708. DOI:10.1007/s40261-014-0223-0.
67. Tóth, K., PIANIST Investigators. Antihypertensive efficacy of triple combination perindopril/indapamide plus amlodipine in high-risk hypertensives: results of the PIANIST study (Perindopril-Indapamide plus Amlodipine in high risk hypertensive patients). *Am J Cardiovasc Drugs.* 2014;14(2):137-145. DOI:10.1007/s40256-014-0067-2.
68. Lacourcière, Y., Crikelair, N., Glazer, R., Yen, J., Calhoun, D. 24-Hour ambulatory blood pressure control with triple-therapy amlodipine, valsartan and hydrochlorothiazide in patients with moderate to severe hypertension. *J Hum Hypertens.* 2011;25(10):615-622. DOI:10.1038/jhh.2010.115.