

T ratamiento de la hipertensión arterial

Alejandro de la Sierra¹

Beneficio del tratamiento antihipertensivo

El objetivo del tratamiento antihipertensivo es doble, por una lado la reducción de la mortalidad y morbilidad cardiovascular asociada al aumento de la presión y, por otro, evitar la progresión y conseguir la regresión del daño orgánico subclínico. Para la consecución de dicho objetivo es necesario tratar, además de las cifras de PA, todos y cada uno de los factores de riesgo asociados.

En ensayos frente a placebo, el tratamiento antihipertensivo disminuye la morbimortalidad cardiovascular tanto en pacientes jóvenes con HTA sistólica y diastólica⁽¹⁾ como en pacientes de edad avanzada con HTA sistólica aislada⁽²⁾. El beneficio es evidente tanto en hombres como en mujeres y se ha demostrado con las principales clases terapéuticas de antihipertensivos. El beneficio más importante en la reducción de la PA se observa sobre el accidente vascular cerebral. No obstante, otras formas de enfermedad cardiovascular, como la cardiopatía isquémica, la insuficiencia cardíaca o la vasculopatía periférica se ven también beneficiadas.

Por lo que respecta a las diferencias entre fármacos antihipertensivos, en los ensayos que se han comparado éstos entre sí no se han objetivado, salvo excepciones, diferencias importantes entre las distintas formas de tratamiento⁽³⁾.

Y respecto al efecto de los diferentes tipos de tratamiento sobre la lesión de órgano diana y la progresión de la enfermedad, se ha demostrado un efecto más acusado de los IECA, calcioantagonistas y ARA-II sobre la regresión de la hipertrofia ventricular izquierda, un mayor efecto de los calcioantagonistas en frenar la progresión de la arteriosclerosis carotídea y un mayor efecto beneficioso de IECA y sobre todo de ARA-II sobre la progresión de la enfermedad renal, la disfunción endotelial, el grado de inflamación vascular y la aparición de diabetes.

¿Cuándo iniciar el tratamiento con fármacos?

La toma de decisión para iniciar un tratamiento antihipertensivo está basada en el nivel de elevación de la PA, en la edad del paciente y en la presencia concomitante de otras enfermedades como diabetes, enfermedad renal crónica y, dependiendo de la guía consultada, los que tienen enfermedad cardiovascular establecida. En general, la evidencia disponible es abrumadora por lo que respecta al beneficio del tratamiento en todos los pacientes con HTA de grado 3 (cifras de PAS ≥ 180 o PAD ≥ 110 mmHg o ambas). Asimismo, el tratamiento

farmacológico antihipertensivo debe iniciarse de forma razonablemente rápida en todos los individuos con HTA grado 2 (cifras de PAS ≥ 160 o PAD ≥ 100 mmHg o ambas) y en aquellos sujetos con HTA grado 1 (cifras de PAS ≥ 140 o PAD ≥ 90 mmHg o ambas) considerados de riesgo elevado (3 ó más factores de riesgo cardiovascular añadido, lesión de órgano diana o diabetes). En los sujetos con cifras en la categoría normal-alta (PAS entre 130 y 139 o PAD entre 85 y 89 mmHg o ambas) que además sean diabéticos o tengan enfermedad renal crónica ha existido un amplio debate sobre si la PA debe reducirse a niveles más bajos o no. La mayoría de guías de finales de la pasada década recomendaban el tratamiento en estos pacientes. No obstante, los últimos ensayos clínicos en este sentido no apoyan una ulterior reducción de la PA, aunque muchos de los tratamientos antihipertensivos tienen efectos beneficiosos sobre la enfermedad asociada o sobre la lesión orgánica (albuminuria e hipertrofia cardíaca). En el momento actual, la mayoría de guías son menos intervencionistas y, de forma mayoritaria no recomiendan el tratamiento farmacológico antihipertensivo, excepto si existe otra indicación establecida.

Los individuos con HTA grado 1 de riesgo bajo o moderado (con 2 o menos factores de riesgo cardiovascular añadidos o en ausencia de ellos) han estado, tal como ya se ha comentado, poco representados en los ensayos clínicos, por lo que es difícil basarse en evidencias para la toma de decisiones terapéuticas.

La decisión tiene mucho de empírica. En general el consenso sugiere que estos pacientes deberían recibir tratamiento antihipertensivo farmacológico si tras varios meses (6 meses podría ser un límite aceptable) de modificaciones de estilo de vida no se consigue normalizar sus cifras de PA. Una adaptación de las recomendaciones actuales de las sociedades europeas de hipertensión y cardiología se representa en la tabla 1.

Un elemento adicional en la decisión del inicio del tratamiento está basado en la edad. Así, las escasas evidencias en HTA grado 1 no alcanzan a los individuos de edad avanzada con HTA sistólica aislada, la forma más común de HTA en esta franja de población. La tabla 1 resume los criterios contenidos en las distintas guías sobre las recomendaciones de inicio del tratamiento en función de los factores de riesgo.

Objetivos de control de la presión arterial

De un modo general, en la población hipertensa se recomienda reducir la PA por debajo de 140/90 mmHg. No

¹ Profesor Titular de Medicina. Universidad de Barcelona. Jefe de Departamento de Medicina Interna. Hospital Universitario Mutua Terrasa (Barcelona) España.

Tabla I
Adaptación del esquema de tratamiento propuesto por las sociedades europeas de hipertensión y cardiología

	HTA grado 1 PAS 140 -159 y/o PAD 90-99	HTA grado 2 PAS 160-179 y/o PAD 100-109	HTA grado 3 PAS ≥ 180 o PAD ≥ 110
Sin otros FR	Cambios de estilo de vida (hasta 6 meses). Después añadir tratamiento.	Cambios de estilo de vida (hasta 6 semanas). Después añadir tratamiento farmacológico.	Cambios de estilo de vida y tratamiento farmacológico inmediato.
1-2 FR	Cambios de estilo de vida (hasta 6 semanas). Después añadir tratamiento farmacológico.	Cambios de estilo de vida (hasta 6 semanas). Después añadir tratamiento farmacológico.	Cambios de estilo de vida y tratamiento farmacológico inmediato.
≥ 3	Cambios de estilo de vida (hasta 6 semanas). Después añadir tratamiento farmacológico.	Cambios de estilo de vida y tratamiento farmacológico.	Cambios de estilo de vida y tratamiento farmacológico inmediato.
Diabetes, ERC estadio 3 o LOD	Cambios de estilo de vida y tratamiento farmacológico.	Cambios de estilo de vida y tratamiento farmacológico.	Cambios de estilo de vida y tratamiento farmacológico inmediato.
ECV o ERC estadios 4-5 o diabetes con LOD o FR	Cambios de estilo de vida y tratamiento farmacológico.	Cambios de estilo de vida y tratamiento farmacológico.	Cambios de estilo de vida y tratamiento farmacológico inmediato.

FR: factores de riesgo; ERC: enfermedad renal crónica; LOD: lesión de órgano diana; ECV: enfermedad cardiovascular

obstante, y al igual que sucede con el inicio del tratamiento, ha existido un amplio debate sobre la necesidad de modificar dichos objetivos en función de la edad y de la presencia de comorbilidades, especialmente diabetes o enfermedad renal crónica.

La mayoría de recomendaciones de las sociedades científicas a finales de la pasada década establecían objetivos terapéuticos más estrictos en los pacientes diabéticos, con enfermedad renal crónica o con antecedentes de episodios cardiovasculares. Los elementos definitivos procedieron del estudio ACCORD⁽⁴⁾, en diabéticos, en los que una reducción de PA por debajo de 120/80 mmHg (el valor considerado como PA óptima en los estudios epidemiológicos) no consiguió demostrar un mayor beneficio que un objetivo menos estricto de reducir por debajo de 140/90 mmHg; existe una cierta discrepancia entre las diferentes guías, aunque todas ellas son consecuentes con las decisiones de iniciar el tratamiento.

El JNC VIII recomienda alcanzar cifras inferiores a 150 mmHg en los mayores de 60 años, excepto en diabéticos o pacientes con enfermedad renal crónica, en los que esta cifra desciende a 140 mmHg⁽⁵⁾. La guía conjunta de las sociedades europeas de hipertensión y cardiología⁽⁶⁾, nuevamente introduce más matices y recomienda valores por debajo de 160 mmHg en los mayores de 80 años, mientras que opta por individualizar en los pacientes entre 60 y 80 años en función de sus condiciones físicas o de dependencia, y de la tolerabilidad del tratamiento.

En contraste con estas recomendaciones más conservadoras, los resultados recientes del estudio SPRINT, que ha incluido a más de 9000 pacientes hipertensos mayores de 50 años con factores de riesgo adicionales (incluyendo como tal la edad superior a 75 años) pero sin diabetes ni enfermedad cerebrovascular previa, indican que una reducción de la presión sistólica hasta 120 mmHg tiene impacto positivo en la reducción de la mortalidad de causa cardiovascular y la progresión de la insuficiencia cardíaca. Estos resultados han vuelto a poner en el disparadero los objetivos de control de la presión arterial y, especialmente los objetivos conservadores en pacientes de edad avanzada que se habían postulado en las guías más recientes. Aunque la ausencia de pacientes diabéticos en el estudio SPRINT crea dudas sobre qué pacientes de alto riesgo meritan un tratamiento más intenso, no cabe duda que el beneficio tan importante observado en dicho estudio especialmente en pacientes de edad avanzada sugiere un mayor descenso de la presión arterial sistólica puede ser más beneficioso.

Tratamiento no farmacológico

Las medidas no farmacológicas van dirigidas a cambiar el estilo de vida y deben ser instauradas en todos los pacientes hipertensos y también en individuos con PA normal-alta si tienen factores de riesgo añadido, bien sea como tratamiento de inicio, bien complementando el tratamiento farmacológico antihipertensivo. El propósito de dichas medidas es el de

Tabla 2

Cambios de estilo de vida con efectos positivos sobre la PA o sobre el riesgo cardiovascular

- Restringir la ingesta de sal por debajo de 5 - 6 g diarios.
- Moderar el consumo de alcohol por debajo de 30 g/día en los varones y por debajo de 20 g/día en las mujeres. No estimular el consumo de alcohol en ningún caso en los previamente abstemios.
- Reducir el peso intentando conseguir un IMC sobre 25 Kg/m² y un perímetro de cintura inferior a 102 cm en varones y a 88 cm en mujeres.
- Practicar ejercicio físico de forma regular, al menos 30 minutos diarios, preferentemente todos los días.
- Ofrecer consejo para dejar de fumar.
- Promover cambios en la dieta incrementando la cantidad de frutas y verduras, así como productos lácteos bajos en grasa. El consumo de frutos secos y de aceite de oliva virgen tienen igualmente impacto positivo sobre el riesgo.

reducir la PA y prevenir el desarrollo de la enfermedad cardiovascular (Tabla 2).

Varios meta-análisis han puesto de manifiesto una reducción sustancial de la PA con la restricción en la ingesta de sal, la práctica regular de ejercicio físico, la reducción del consumo de alcohol y el aumento en el consumo de alimentos frescos como frutas y verduras, ricos en potasio. Estas medidas tienen efectos beneficiosos sobre otros factores de riesgo adicionales, como la obesidad, dislipidemia, diabetes o gota. La tabla 2 muestra las principales recomendaciones sobre las modificaciones del estilo de vida.

Fármacos antihipertensivos ⁽⁷⁾

Diuréticos

Los diuréticos son los fármacos de primera línea más antiguos y de los que se ha generado mayor evidencia en cuanto a su capacidad protectora. Existen tres subgrupos diferentes de diuréticos: las tiazidas han demostrado de forma clara un beneficio inequívoco en la prevención cardiovascular en los pacientes hipertensos. Actúan principalmente en la porción proximal del túbulo contorneado distal, inhibiendo el cotransporte Na⁺-Cl⁻ y aumentando la excreción urinaria de estos iones, así como secundariamente la de K⁺. Su efecto se reduce y tiende a desaparecer con el deterioro de la función renal. Las tiazidas y derivados más utilizados son la hidroclorotiazida, la clortalidona y la indapamida.

Las tiazidas a dosis bajas, solas o en asociación con diuréticos ahorradores de potasio, constituyen un tratamiento de primera línea en la HTA no complicada ^(8,9). Los diuréticos del asa (furosemida) deben reservarse para los pacientes con insuficiencia renal o cardíaca asociadas. En general, los diuréticos tiazídicos constituyen una buena terapia de asociación, especialmente con IECA o ARA-II, al presentar mecanismos de acción complementarios y disminuir la

incidencia de algunos efectos adversos. Aunque su asociación con betabloqueantes ha sido una de las más utilizadas durante muchos años, se favorece el desarrollo de diabetes tipo 2.

Los efectos secundarios de los diuréticos son relativamente frecuentes. El más importante es sin duda la hipopotasemia. La aparición de hipopotasemia puede compensar su efecto beneficioso en la morbimortalidad cardiovascular y está posiblemente en la génesis de su efecto diabetogénico. Otros efectos secundarios del tratamiento con tiazidas son la hiponatremia, especialmente en personas de edad avanzada, la hiperpotasemia con la utilización de antialdosterónicos, especialmente en pacientes con deterioro de la función renal, la hipomagnesemia, la hiperuricemia, la hiperglucemia, la hiperlipidemia, la impotencia y la disminución de la libido.

Antagonistas del calcio

Existen tres grupos principales de calcioantagonistas: las fenilalquilaminas (verapamilo), las benzotiazepinas (diltiazem) y las dihidropiridinas (nifedipino, nitrendipino, amlodipino, felodipino). El mecanismo de acción de estos fármacos consiste en la inhibición de los canales de calcio dependientes del potencial de membrana y en el consecuente bloqueo de la entrada de calcio al interior celular. El descenso de la concentración de calcio libre citosólico en las células musculares lisas arteriales condiciona la disminución del tono contráctil, de la resistencia vascular y de las cifras de presión arterial.

Las dihidropiridinas producen vasodilatación arteriolar que es la causa del descenso de la PA. Su mayor desventaja consiste en la frecuente aparición de efectos secundarios en casi una cuarta parte de los pacientes. Dichos efectos secundarios son derivados de la vasodilatación cutánea y se manifiestan principalmente por edemas maleolares. El verapamilo y el diltiazem tienen una acción vasodilatadora periférica inferior a

la de las dihidropiridinas. Son mejor tolerados, aunque la potencia antihipertensiva de verapamilo parece ser menor y el nivel de evidencia no es tan abrumador como con las dihidropiridinas, especialmente amlodipino. Estos dos fármacos actúan también a nivel cardíaco inhibiendo la actividad del nódulo sinusal y la conducción auriculoventricular, por lo que están contraindicados en pacientes con trastornos de la conducción. Además, en pacientes con insuficiencia cardíaca el verapamilo y el diltiazem están desaconsejados por sus efectos inotrópicos negativos. Asimismo, es desaconsejable su asociación con betabloqueantes por la sinergia de sus efectos cronotropos.

Los calcioantagonistas constituyen una de las mejores opciones en cuanto a la terapia de combinación. Tienen efectos beneficiosos especialmente cuando se combinan con bloqueantes del sistema renina-angiotensina (IECA o ARA-II) y, en el caso de las dihidropiridinas, con betabloqueantes. En ambos casos otorgan una potencia antihipertensiva complementaria evitando los efectos metabólicos de los diuréticos.

Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina

El mecanismo de acción de los IECA es debido a la inhibición de la formación de angiotensina II a partir de la angiotensina I. Los IECA producen, asimismo, una disminución de la secreción de aldosterona inducida por la angiotensina II e impiden la degradación de bradiquinina, aumentando los niveles de dicho péptido vasodilatador. Los IECA son actualmente considerados fármacos de primer escalón en el tratamiento de la HTA y han demostrado capacidad de prevenir eventos cardiovasculares en pacientes hipertensos no complicados, de forma similar al de otros grupos⁽¹⁰⁾. En terapia combinada son especialmente eficaces en asociación con diuréticos tiazídicos o del asa, ya que previenen la formación de angiotensina II inducida por la activación de la secreción de renina producida por los diuréticos. La asociación con calcioantagonistas es asimismo eficaz, dado que bloquean el aumento reflejo en la actividad del SRA que inducen muchos calcioantagonistas, especialmente de la familia de las dihidropiridinas. Existe un gran número de moléculas comercializadas (captopril, enalapril, quinapril, lisinopril, ramipril, perindopril, cilazapril, benazepril, trandolapril).

Una de las mayores ventajas que poseen los IECA es que pueden administrarse de manera segura en la mayoría de situaciones en las que la HTA va acompañada de otras patologías asociadas. Los IECA alargan la supervivencia y reducen las complicaciones de los pacientes con infarto de miocardio y disfunción ventricular⁽¹¹⁾. Asimismo son fármacos obligados en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca⁽¹²⁾ y de la enfermedad renal crónica que cursa con proteinuria, demostrando una mejoría de la supervivencia y enlentecimiento en la progresión de la enfermedad⁽¹³⁾. Finalmente, los IECA están especialmente indicados en la HTA asociada a la diabetes mellitus, dada su capacidad de prevención de las complicaciones micro y macrovasculares, de la enfermedad coronaria y de la progresión de la nefropatía⁽¹⁴⁾.

Los IECA están contraindicados durante el embarazo y la lactancia y deben utilizarse con extremas precauciones en la HTA vasculorrenal, dado que pueden precipitar insuficiencia renal aguda en individuos monorrenos o con estenosis bilateral de la arterial renal. Los efectos secundarios de los IECA son principalmente la aparición, en algunos pacientes, de tos seca no productiva. También se han descrito casos aislados de angioedema, el cual aparece con las primeras dosis y refleja, probablemente, un fenómeno de hipersensibilidad.

Antagonistas del receptor de la angiotensina II (ARA-II)

Son fármacos que producen, al igual que los IECA, una inhibición del sistema renina-angiotensina (SRA), mediante el antagonismo específico del receptor AT1 de la angiotensina II. La importancia de dicho sistema en el desarrollo de la enfermedad cardiovascular y sus complicaciones futuras ha hecho de ambos grupos terapéuticos elementos clave para el tratamiento no solo de la HTA, sino de la mayoría de sus complicaciones cardiovasculares y renales. Los ARA-II disponibles son losartan, valsartan, irbesartan, candesartan, telmisartan y olmesartan. Sus ventajas con respecto a los IECA hacen referencia a su mejor tolerabilidad, con una tasa de acontecimientos adversos observada en los ensayos clínicos similar a la de placebo.

Los resultados obtenidos en pacientes con cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedad renal crónica o diabetes de alto riesgo no han demostrado una mejoría del pronóstico respecto a los IECA, aunque representan claramente una alternativa cuando existe mala tolerancia de estos últimos. Por su parte, los estudios frente a otros grupos farmacológicos en pacientes con HTA sugieren un efecto de protección mayor frente al ictus en pacientes con hipertrofia ventricular izquierda⁽¹⁵⁾ o con un ictus previo⁽¹⁶⁾. Al igual que los IECA, se encuentran contraindicados en mujeres embarazadas o lactantes. Aunque la posibilidad de administrar de forma conjunta dos sustancias que bloquean el SRA ha generado gran interés por los resultados positivos sobre la evolución de algunos biomarcadores, especialmente la proteinuria, los resultados de los ensayos clínicos, han demostrado no solo que dicha asociación es fútil en términos de protección, sino que ocasiona con elevada frecuencia efectos secundarios potencialmente graves, por lo que su combinación no se recomienda en ninguna circunstancia.

Bloqueadores de los receptores betaadrenérgicos

Aunque por antigüedad les correspondería un lugar más destacado en el arsenal terapéutico, su utilidad como fármacos de primera línea ha sido recientemente cuestionada y han desaparecido de dicha posición en prácticamente todas las guías terapéuticas, excepto la publicada por las sociedades europeas de hipertensión y cardiología⁽⁶⁾. Los principales compuestos utilizados son el atenolol, bisoprolol, carvedilol, labetalol, metoprolol, nebivolol y propranolol. Los betabloqueantes reducen la presión arterial en pacientes hipertensos,

aunque su mecanismo de acción no está claro. Se ha implicado la disminución del gasto cardíaco, la inhibición de la secreción de renina en el aparato yuxtaglomerular, efectos sobre el sistema nervioso central, un incremento de la sensibilidad de los barorreceptores, un aumento de la secreción de prostaglandinas y otros péptidos vasodilatadores, así como la disminución del calcio libre citosólico. Son relativamente más eficaces que los diuréticos en la prevención de la enfermedad coronaria, especialmente en sujetos jóvenes o de mediana edad, han sido los primeros fármacos que han demostrado una prevención clara del reinfarcto en pacientes con cardiopatía isquémica y aumentan la supervivencia en los pacientes con insuficiencia cardíaca. Por el contrario, su capacidad preventiva frente al ictus o en pacientes de edad avanzada no está del todo demostrada. Los betabloqueantes pueden tener indicaciones adicionales en el hipertenso que cursa con taquiarritmias, ansiedad, migraña o hipertiroidismo. Los betabloqueantes pueden emplearse asociados a dihidropiridinas, pero no a verapamil o diltiazem por ser braedocardizantes. Igualmente, su asociación con diuréticos se ve limitada dado que se incrementa el riesgo de desarrollo de diabetes, especialmente en sujetos predisuestos.

Los betabloqueantes no están exentos de efectos secundarios que limitan su uso. Los más importantes se derivan de su acción sobre el corazón, es decir, la bradicardia y la depresión de la conducción auriculoventricular, y su efecto inotrope negativo que puede empeorar los síntomas de la insuficiencia cardíaca al inicio del tratamiento, a pesar de que a la larga el efecto es beneficioso. A nivel pulmonar pueden provocar broncoespasmo en pacientes asmáticos o con enfermedad pulmonar obstructiva crónica e hiperreactividad por bloqueo de los receptores β_2 bronquiales. En el nivel vascular periférico, el bloqueo de los receptores β_2 de la pared vascular causa vasoconstricción, por lo que pueden causar frialdad de extremidades o empeorar una enfermedad de Raynaud o una claudicación intermitente preexistente. Los betabloqueantes deben administrarse con cautela a enfermos con diabetes mellitus, dado que pueden bloquear la descarga catecolamínica que se produce en las hipoglucemias agravándola y enmascarando su clínica. Aunque la evidencia es escasa, algunos betabloqueantes de nueva generación como el nebivolol han minimizado todos estos efectos secundarios al tener propiedades vasodilatadoras que contrarrestan el betabloqueo a nivel periférico.

Otros fármacos antihipertensivos de segunda línea

Además de estos cinco grupos farmacológicos, existen otras clases de fármacos con capacidad demostrada de reducir la PA, si bien no se consideran como grupos de primera línea, al no existir estudios de intervención que demuestren su capacidad de reducir la morbimortalidad cardiovascular. Se recomienda su utilización en terapia combinada, especialmente cuando existen contraindicaciones de alguno de los 5 grupos principales. Los grupos actualmente aprobados para el tratamiento de la HTA son los antialdosterónicos, alfabloqueantes, los antihipertensivos de acción central, los vasodilatadores y los inhibidores directos de la renina.

La espironolactona y eplerenona son antagonistas del receptor de aldosterona. La espironolactona se ha utilizado desde hace muchos años en asociación con otros diuréticos tiazídicos para potenciar la pérdida de sodio y equilibrar la de potasio. No obstante, asociados al tratamiento de base mejoran el pronóstico de pacientes con insuficiencia cardíaca^(17,18) o con dilatación ventricular post-infarto⁽¹⁹⁾. En la actualidad solo espironolactona está aprobada para el tratamiento de la HTA y se utiliza generalmente en pacientes con HTA resistente que, por definición, ya reciben otros diuréticos. Sus principales efectos secundarios son la hiperpotasemia, especialmente en pacientes con deterioro de la función renal o que ya reciben bloqueantes del SRA. En el varón la espironolactona y, en mucha menor medida, la eplerenona, pueden producir ginecomastia y disminución de la líbido.

La alfametildopa, ejerce su acción mediante la estimulación de los receptores alfa2-adrenérgicos en el sistema nervioso central, reduciendo el tono simpático periférico. Su indicación se ha restringido prácticamente a la hipertensión del embarazo y preeclampsia.

El último de los grupos farmacológicos añadidos al arsenal terapéutico antihipertensivo reciente es el de los inhibidores directos de la renina. El único representante hasta el momento de dicha clase, aliskiren, inactiva la renina impidiendo la hidrólisis del angiotensinógeno, por lo que puede considerarse también un bloqueante del SRA, en este caso, en el inicio de la cascada. Su eficacia antihipertensiva es similar a la de otros grupos y su tolerabilidad es buena, equiparable a la de los ARA-II.

Combinaciones terapéuticas

El tratamiento con un solo antihipertensivo no es capaz de controlar las cifras de presión en la mayoría de pacientes, por lo que la terapia de combinación se hace necesaria en muchos casos, especialmente en los que presentan cifras más elevadas, mayor tiempo de evolución, diabéticos o con enfermedad vascular más avanzada. El tratamiento farmacológico combinado produce reducciones de la PA superiores a las obtenidas con cualquiera de los grupos de fármacos utilizados de forma aislada. Además, las asociaciones alargan la duración del efecto antihipertensivo y permiten la utilización de dosis más reducidas lo que minimiza la incidencia de efectos secundarios si estos son dependientes de la dosis, y mejora el cumplimiento terapéutico. Aunque muchas asociaciones se han utilizado con éxito en los ensayos clínicos, las combinaciones que incluyen un bloqueante del SRA (IECA o ARA-II) con un diurético y, sobre todo con un calcioantagonista son las que presentan mayores ventajas⁽²⁰⁾. Aunque la asociación de diuréticos con betabloqueantes se ha utilizado igualmente de forma amplia en los ensayos clínicos, el poder diabetogénico de dicha combinación es relativamente elevado, por lo que debería evitarse, especialmente en pacientes con elevado riesgo de desarrollar diabetes.

Se ha demostrado que la asociación de un IECA con un calcioantagonista previene de forma más eficaz la enfermedad

cardiovascular y la progresión de la enfermedad renal en comparación con la combinación de un IECA y un diurético. Finalmente, en los pacientes en los que es necesaria la triple terapia (hasta un 30%) la combinación de un bloqueante del SRA con un diurético y un calcioantagonista parece la solución más lógica.

¿Es posible una simplificación de las recomendaciones sobre el inicio y la continuación del tratamiento anti-hipertensivo?

En la sección anterior se han mencionado varias clases terapéuticas, sus ventajas e inconvenientes y algunas circunstancias que favorecen su uso. No obstante, es difícil establecer algoritmos de decisión que tengan en cuenta la elección de los fármacos o grupos farmacológicos. La razón que se esgrime para ello es que los estudios comparativos entre fármacos en general no demuestran superioridad de uno frente a otros a igualdad de descenso tensional. Las diferentes guías abordan esta elección también de diferentes maneras y establecen recomendaciones más o menos precisas. Los elementos que influyen en dicha decisión son la edad y la presencia de diabetes o de enfermedad renal crónica.

Salvo algunas contraindicaciones (mujeres en edad fértil que no utilicen un método anticonceptivo adecuado o pacientes con enfermedad renal crónica muy avanzada con riesgo de hiperpotasemia), el inicio del tratamiento con un IECA o con un ARA-II parece una opción adecuada. En el momento de escoger entre ambos grupos y sin tener en cuenta otras consideraciones, no hay diferencias en la eficacia protectora entre IECA y ARA-II. Por el contrario, las únicas diferencias se sitúan en el terreno de la tolerabilidad, donde los ARA-II son claramente ganadores⁽²¹⁾.

La adición de un segundo fármaco en los casos necesarios (un elevado porcentaje de pacientes, tal como ya se ha comentado, no consiguen el control tensional con un solo fármaco), debería decantarse hacia un calcioantagonista dihidropiridínico, la mayor evidencia disponible es con amlodipino^(22,23). Si existen problemas de tolerabilidad (hasta un 10% de los pacientes presentan edemas maleolares con relevancia clínica), otras dihidropiridinas de aparición más reciente, calcioantagonistas no dihidropiridínicos (diltiazem o verapamil) o diuréticos tiazídicos, podrían ser las opciones alternativas. El diurético tiazídico sería la tercera opción ideal si no se ha utilizado antes. Los pacientes que no consiguen el control tensional con esta combinación triple y siempre que podamos garantizar un buen cumplimiento entrarían en la categoría de *HTA resistente*.

Referencias bibliográficas

- Collins R, Peto R, MacMahon S, Hebert P, Fiebach NH, Eberlein KA, et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 2, short-term reductions in blood pressure: overview of randomised drug trials in their epidemiological context. *Lancet* 1990;335:827-838.
- Staessen JA, Gasowski J, Wang JG, Thijs L, Hond ED, Boissel JP, et al. Risks of untreated and treated isolated systolic hypertension in the elderly: meta-analysis of outcome trials. *Lancet* 2000;355:865-872.
- De la Sierra A. Renin angiotensin system blockade and reduction of cardiovascular risk: future perspectives. *Exp Rev Cardiovasc Ther* 2011;9:1585-1591.
- Cushman WC, Evans GW, Byington RP, Goff DC, Grimm RH, Cutler JA, et al. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010;362:1575-1585.
- James PA, Oparil S, Carter BL, Cushman WC, Dennison-Himmelfarb C, Handler J, et al. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA* 2014; 311:507-520.
- Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Bohm M, et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2013;31:1281-1357.
- De la Sierra A. Hipertensión arterial. En C. Rozman, ed. *Farreras-Rozman Medicina Interna*. Decimoséptima edición. Elsevier, Barcelona 2012.
- SHEP Collaborative Research Group. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension: final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). *JAMA* 1991;265:3255-3264.
- The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic. *JAMA* 2002;288:2981-2997.
- Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomised trials. *Lancet* 2003;362:1527-1535.
- Flather MD, Yusuf S, Kober L, Pfeffer M, Hall A, Murray G, et al. Long-term ACE-inhibitor therapy in patients with heart failure or left-ventricular dysfunction: a systematic overview of data from individual patients. *Lancet* 2000;355:1575-1581.
- Garg R, Yusuf S. Overview of randomized trial of angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality and morbidity in patients with heart failure. *JAMA* 1995;273:1450-1456.
- Kunz R, Friedrich C, Wolbers M, Mann JF. Meta-analysis: effect of monotherapy and combination therapy with inhibitors of the renin angiotensin system on proteinuria in renal disease. *Ann Intern Med* 2008;148:30-48.
- 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;342:145-153.
- Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE, Julius S, Beevers G, de Faire U, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the losartan intervention for endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002;359:995-1003.
- Schrader J, Lüders S, Kulschewski A, Hammersen F, Plate K, Berger J, et al. Morbidity and mortality after stroke, eprosartan compared with nitrendipine for secondary prevention. Principal results of a prospective randomized controlled study (MOSES). *Stroke* 2005;36:1218-1226.
- Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Pérez A, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *N Engl J Med* 1999;341:709-717.
- Zannad F, McMurray JJ, Krum H, van Veldhuisen DJ, Swedberg K, Shi H, et al. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med* 2011;364:11-21.
- Pitt B, Remme W, Zannad F, Neaton J, Martinez F, Roniker B, et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003;348:1309-1321.
- Gorostidi M, De la Sierra A. Combination therapy in hypertension. *Adv Ther* 2013;30:320-336.
- The ONTARGET Investigators. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med* 2008;358:1547-1559.
- Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR, Wedel H, Beevers DG, Caulfield M, 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 multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366:895-906.
- Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, Dahlöf B, Pitt B, Shi V, et al. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N Engl J Med* 2008;359:2417-2428.