

Tratamiento farmacológico combinado en el manejo de la hipertensión arterial crónica esencial

V. Giner Galvañ, M. J. Esteban Giner, M. J. Forner Giner y J. Redón i Mas

Unidad HTA. Servicio de Medicina Interna. Hospital Clínico Universitario. Universidad de Valencia. España

A pesar de la demostrada eficacia del abundante arsenal farmacológico disponible hoy día para el tratamiento de la hipertensión arterial crónica, las tasas de control siguen siendo bajas, si bien existe una lenta y progresiva mejoría. Las causas de esta falta de control son múltiples, pudiendo citar como principales la escasa adherencia por parte de los pacientes y la actitud conservadora de muchos médicos a la hora de medicar. Ello entra en franca discrepancia con lo que desde las principales guías sobre hipertensión se propugna en el sentido de buscar objetivos más estrictos de presión arterial. Dada la ausencia de nuevos fármacos a aparecer en un futuro inmediato, la estrategia antihipertensiva con asociación temprana de antihipertensivos aparece como la forma más inmediata de optimizar el tratamiento antihipertensivo. Aunque la información al respecto de las asociaciones de antihipertensivos son consecuencia de la extrapolación de estudios realizados con monoterapia. A la espera de ensayos específicos comparativos entre monoterapia y asociación y entre asociaciones, la lógica fisiopatológica debe guiar nuestra actuación. La combinación de antihipertensivos debe basarse en la búsqueda de la complementariedad de mecanismos antihipertensivos que permita el empleo de dosis menores sin merma en la eficacia antihipertensiva y consecuente mejora de tolerabilidad. La elección final de la terapia combinada determinada ante un hipertenso concreto deberá seguir los mismos principios de individualización que rigen la elección de la monoterapia. Para un futuro inmediato cabe plantear la asociación con fármacos no directamente antihipertensivos pero con efectos potenciadores de los antihipertensivos como estatinas y glitazonas, y tal vez antioxidantes y antiagregantes, así como de estrategias como la cronoterapia y la farmacogenética como una forma de optimizar el tratamiento de combinación.

Palabras clave: hipertensión arterial, control, cumplimiento, combinación, estrategias antihipertensivas.

Combination drug-treatment in the management of chronic essential hypertension

In spite of the demonstrated efficacy of a wide range of drugs currently being used in the treatment of chronic essential hypertension, and while there is evidence of a slow but steady improvement, overall blood pressure (BP) control continues to be poor. There are many reasons for this principal among them being inadequate patient adherence to drug regimes and conservative attitudes of many doctors in prescribing medication. This would seem to undermine those basic hypertension guidelines which promote the setting of stricter goals regarding BP. Given the absence of any new drugs appearing in the near future, it seems that the most optimal antihypertensive strategy would be one which stresses the earliest possible use of drugs in combination. Unfortunately, information regarding antihypertensive drug combinations are extrapolations from monotherapeutic studies. Waiting for studies comparing not only monotherapy versus combination therapy, but also different combination therapies, sound physiopathological decisions should be taken. Antihypertensive drug combinations should be selected with a view toward complementing antihypertensive mechanisms which allow the use of small doses, without any reduction in antihypertensive efficacy and with increasing tolerability. The final selection of a particular hypertensive patient's combination therapy should adhere to those tenets regarding individualized treatment which would govern the choice of a monotherapy. For the near future, it would be necessary to consider combinations employing those drugs not directly antihypertensive but with effects potentiating the antihypertensive ones. Statins and glitazones are examples of such drugs, as well as perhaps antioxidants and antiagregants. The employment of strategies such as chronotherapy and pharmacogenetics as methods of optimizing combination treatment would be also necessary.

Key words: hypertension, control, compliance, combination, antihypertensive strategies.

Correspondencia:
V. Giner Galvañ.
Unidad de HTA. Servicio de Medicina Interna.
Hospital Clínico Universitario.
Avda. Blasco Ibáñez, 10.
46010 Valencia.
Correo electrónico: giner_vicgal@gva.es
Recibido: 23 de enero de 2004.
Aceptado: 2 de febrero de 2004.

Introducción

De todos es conocida la importancia que en la génesis de la enfermedad cardiovascular tiene la elevación de la presión arterial (PA). Reconocimiento explícito de esa importancia es la evolución que en las distintas ediciones de las principales guías en hipertensión han presentado

las cifras consideradas como de control adecuado, cada vez más exigentes^{1, 2}. Del impacto poblacional que la hipertensión arterial (HTA) tiene, baste recordar que en nuestro país cabe atribuirle un 44 % de la mortalidad de causa cardiovascular (46,4% y 42 % de mortalidad por accidente vascular cerebral [AVC] y enfermedad coronaria, respectivamente) y 25,5 % de la mortalidad total³. El riesgo se relaciona más con los valores de PA obtenidos tras el tratamiento que con los valores basales, de tal manera que cuanto más cercanos sean éstos a la normotensión mejor será el pronóstico individual⁴. Da idea de ello un reciente metaanálisis de 61 estudios observacionales prospectivos con cerca de un millón de participantes (120.000 muertes totales; de ellas, 34.000 por causa coronaria y 12.000 por AVC). En él se demuestra que por cada descenso de los valores de presión arterial sistólica/presión arterial diastólica (PAS/PAD) de 20/10 mmHg se lograría reducir a la mitad la mortalidad cardiovascular, y ello a partir de valores de PAS/PAD tan bajos como 115/75 mmHg⁵.

A pesar del reconocido valor del control de los valores de PA y su potencial benéfico, los datos con que contamos en España son desalentadores, ya que en el estudio Controlprés 2001⁶, realizado sobre una muestra de 3.085 hipertensos seguidos en el ámbito de la Atención Primaria, se objetiva que tan sólo el 28,8 % de los hipertensos tratados presentaba PAS < 140 mmHg y PAD < 90 mmHg, lo que permite estimar en un 13,6 el porcentaje de hipertensos españoles adecuadamente controlados. Si bien los datos publicados hasta la fecha situaban las tasas de control en nuestro país a la altura de otros países de nuestro ámbito, incluido Estados Unidos⁷⁻¹⁰, un estudio comparativo entre Estados Unidos, Canadá y 5 países europeos (Gran Bretaña, Alemania, Italia, Suecia y España) sitúa a nuestro país entre las tasas de control más bajas (fig. 1)¹¹.

Si bien las tasas de control de la HTA en España son bajas, cuando analizamos la tendencia temporal vemos cómo está experimentando desde 1995 una progresiva y significativa mejoría pasando del 13 % al 16,3 % y 28,8 % en los años 1995, 1998 y 2001⁶, incremento mayor incluso que el registrado en Estados Unidos. En este país, según datos del NHANES III, la proporción de hipertensos controlados aumentó un 6,3 % entre 1998 y 2000, pasando de menos del 25 % al 31 %, muy lejano, sin embargo, del 50 % que para el año 2000 se había propuesto el Departamento Norteamericano de la Salud¹⁰.

¿A qué cabe atribuir estos pobres resultados? La respuesta es compleja y son diversos los responsables, tantos como factores y elementos intervienen en el acto médico¹². De entre los que atañen al paciente, el principal es el cumplimiento terapéutico, que en España es bajo, ya que cuando se valora mediante entrevista se comprueba una tasa de cumplidores del 55,5 %, porcentaje que pasa a ser del 46,4 % cuando se recurre al conteo de comprimidos¹³. La ausencia de mecanismos evaluadores, la escasez de programas de intervención y la prescripción inadecuada han sido considerados como algunas de las causas de tan pobre cumplimentación en nuestro país¹⁴. El otro elemento a considerar es el médico, y la evidencia nos dice que es probablemente donde más se puede incidir. Así, el estudio Controlprés 2001 muestra que el 86 % de médicos españoles de Atención Primaria no modifican las pautas terapéuticas de sus hipertensos a pesar de que muestren cifras elevadas de PA⁶. Y lo peor es comprobar que esta actitud no se ha modificado en las evaluaciones de 1995, 1998 y 2001. No debería consolarnos el comprobar que nuestra actuación no difiere mucho con la objetivada en otros países. En una encuesta entre 1.200 médicos de Atención Primaria norteamericanos se vio que un 33 % iniciaba tratamiento antihiper-

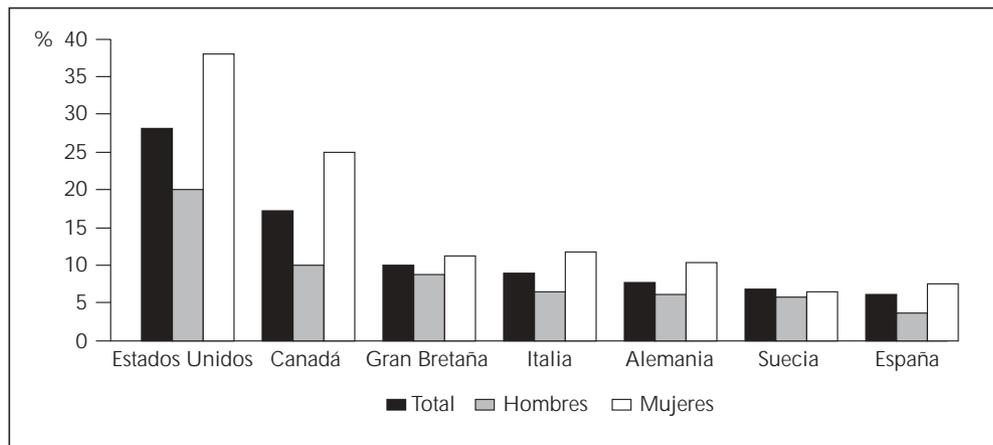


Fig. 1. Tasas de control de la presión arterial (PAS/PAD < 140/90 mmHg) en España y principales países occidentales. Modificada de Wolf-Maier et al¹¹.

tensivo sólo con valores de PAD > 95 mmHg, y un 43 % sólo con PAS > 160 mmHg, que ante un paciente con PAD = 94 mmHg, un 25 % de médicos no modificaba el tratamiento, porcentaje que era del 33 % ante PAS = 158 mmHg¹⁵. Tanto entre médicos españoles como norteamericanos la abstención terapéutica fue mayor al considerar hipertensos ancianos o hipertensión sistólica aislada, dos situaciones donde el riesgo cardiovascular está incrementado y en donde precisamente se objetiva una mayor ausencia de control tensional^{6, 16}. Un tercer elemento a considerar es el de la efectividad de las medidas terapéuticas disponibles, en nuestro caso los fármacos antihipertensivos, lo que lleva a plantear si los fármacos antihipertensivos disponibles tienen la potencia suficiente para alcanzar los objetivos de PA más actuales. Un reciente metaanálisis con 354 ensayos clínicos con tiazidas, inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA), calcioantagonistas (CaAntg) y antagonistas del receptor de la angiotensina II (ARA II) frente a placebo ha confirmado reducciones medias de PA de 9,1 mmHg para PAS y 5,5 mmHg para PAD, sin diferencias significativas entre las distintas familias farmacológicas, siendo además la reducción proporcional a los valores de PA previas al tratamiento, de tal manera que por cada 10 mmHg más de estos valores se obtenía una reducción adicional de 1 mmHg y 1,1 mmHg para PAS y PAD, respectivamente¹⁷. Teniendo en cuenta que más de la mitad de muertes de origen cardiovascular acontecen en población con HTA estadio I y que cerca de un tercio de la población española presenta valores de PA correspondientes a esta categoría³, podemos concluir que los fármacos antihipertensivos son potencialmente eficaces para alcanzar reducciones de PA que supongan un suficiente impacto individual y, sobre todo, poblacional. Es posible, por tanto, que los médicos no estemos explotando adecuadamente todo el potencial de los antihipertensivos disponibles actualmente.

Probablemente sea la formación tanto del personal sanitario como de la opinión pública la forma de optimizar los dos primeros elementos aludidos. Pero, respecto a los fármacos, ¿es posible hacer algo más?, ¿debemos esperar a fármacos más potentes?, ¿podemos optimizar el uso de los fármacos disponibles?, ¿debemos emplearlos de forma distinta a como hemos venido haciéndolo?

Abordajes para la mejora del control de la presión arterial

Estrategias terapéuticas

Partiendo de la base de que son numerosos los fármacos con que actualmente contamos y que

no parece que en los próximos años vayan a aparecer nuevas familias farmacológicas, las opciones más inmediatas pasan por la optimización del empleo de los fármacos antihipertensivos ya existentes¹⁸. La postura tradicional ha sido la defensa de la terapia basada en el empleo de un solo fármaco a la dosis mínima eficaz, siendo el principal factor para la defensa de este abordaje la evitación de efectos secundarios y mejoría del cumplimiento por simplificación del esquema terapéutico. En este esquema, basado en el empleo de un solo fármaco, cuando no se alcanzan los objetivos terapéuticos planteados se procede el aumento de dosis (preferible cuando se ha obtenido algún efecto, aunque insuficiente) o la sustitución del fármaco inicialmente empleado por otro con distinto mecanismo de acción, asumiendo que el mecanismo presor determinante en el paciente concreto es otro. Los limitantes al empleo de esta estrategia son múltiples. De entrada se estima que sólo un 40 %-60 % de los pacientes alcanzará el control de la PA con monoterapia, y que ello exigirá en un 60 % de ocasiones el empleo de dosis máximas^{19, 20}. Teniendo en cuenta que la aparición de secundarismos depende en la mayoría de antihipertensivos de la dosis administrada (fig. 2)¹⁷, es fácil comprender que uno de los principales motivos para defender el empleo de la monoterapia carece de sentido. Además, el hallazgo del tratamiento óptimo en monoterapia se haya dificultado por la marcada heterogeneidad de la respuesta individual, que hace altamente imprevisible el comportamiento de la PA de un determinado individuo a una medicación²¹. Si a ello añadimos que no existen diferencias significativas en su efecto antihipertensivo entre las distintas monoterapias²², se explica el largo período de tiempo que media entre el inicio del tratamiento con monoterapia y el control de la PA, lo que se traduce en un mayor incumplimiento terapéutico por pérdida de confianza en el médico y desánimo por parte del paciente al no obtener resultados^{1, 19}. En este sentido se observa que la realización de una modificación terapéutica durante el primer mes de seguimiento se acompaña de una reducción del 7 % de la tasa de adherencia al tratamiento en los siguientes 6 meses, cifra que llega a ser del 25 % cuando se realizan dos o tres de estas modificaciones²³. La ventaja que aporta la monoterapia es la facilidad para identificar el principio activo realmente efectivo o aquel responsable del desarrollo de efectos secundarios, mientras que la simplicidad terapéutica queda igualada con el empleo de combinaciones fijas de antihipertensivos.

En contraposición a la estrategia un tanto clásica de la monoterapia, cada vez se aboga más

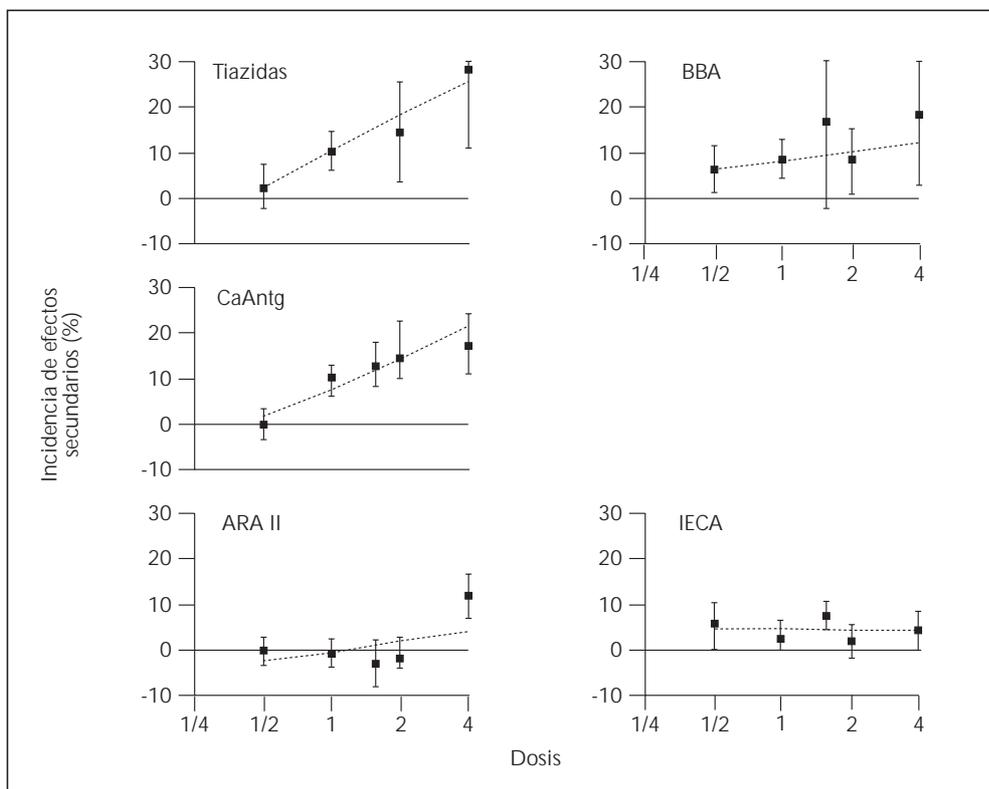


Fig. 2. Relación entre dosis y tasa de aparición de efectos secundarios (grupo tratado menos placebo, intervalo de confianza 95%) de las principales familias de antihipertensivos. Como unidad de dosis se considera la dosis estándar recomendada. Modificada de Law RM, et al¹⁷. BBA: bloqueadores beta-adrenérgicos. ARA II: antagonistas del receptor de la angiotensina II; IECA: inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina; CaAntg: calcioantagonistas.

en el campo de la HTA por el empleo de varios fármacos antihipertensivos combinados, la denominada terapia combinada o de asociación. Las razones que apoyan esta estrategia en parte ya han sido expuestas, pudiendo añadir otras más. Así, es fácil justificar esta estrategia con argumentos de índole fisiopatológica. Son muy numerosos los sistemas del organismo que intervienen como determinantes finales de los valores de PA de cada individuo. Estos sistemas se hallan en un equilibrio dinámico tendente a mantener estables los valores de PA iniciales del individuo. Cuando se intenta un efecto antihipertensivo mediante el bloqueo de uno (o unos pocos) de estos sistemas, que es lo que hacen los fármacos antihipertensivos en monoterapia, dejamos muchos otros mecanismos presores libres que aumentan su acción presora en un intento por compensar el/los sistema/s que estamos bloqueando farmacológicamente. El argumento probablemente más definitivo para los clínicos proviene de los grandes estudios modernos de intervención en HTA. En función de los resultados obtenidos de ellos hemos aprendido que debemos establecer objetivos de PA más bajos. La enseñanza obtenida a continuación es que para la obtención de esos valores de PA es necesario en la mayoría de ocasiones emplear más de un fármaco a la vez. Cuando analizamos el estudio HOT (*Hyperten-*

sion Optimal Treatment)²⁴, diseñado para valorar cuáles serían los valores ideales de PA a alcanzar, se ve que cuanto más bajos fueran éstos mayor era el porcentaje de ocasiones en que se hacía necesario combinar antihipertensivos, observación que se vuelve a repetir entre otros en los estudios *United Kingdom Prospective Diabetes Study Group (UKPDS)*²⁵ y *ABCD*²⁶. Globalmente podemos decir que de estos estudios se deduce que alrededor del 60 % de hipertensos requerirá tratamiento antihipertensivo controlado, proporción que aumenta cuando consideramos población con riesgo cardiovascular como la diabética (tabla 1)²⁷. Probablemente el porcentaje sea mayor en la práctica clínica diaria, teniendo en cuenta que en el ámbito de los ensayos clínicos existen condiciones de control e implementación de la cumplimentación mayores, a pesar de lo cual en la mayoría de estos estudios los valores de PA alcanzados fueron subóptimos (fig. 3)²⁸. A pesar de las razones esgrimidas, es la monoterapia la estrategia terapéutica preferida por los médicos españoles, tal y como señalan estudios como el *Controlprés*, que en sus series de los años 1995, 1998 y 2001 muestran que esta estrategia es la seguida en el 69 % de pacientes⁹. Probablemente esta discrepancia entre la práctica clínica y la evidencia científica no haga sino reforzar la idea de que es posible

TABLA 1
Porcentaje de participantes que requirieron
tratamiento antihipertensivo combinado
en los más recientes ensayos clínicos en HTA

	AÑO PUBLICACIÓN	OBJETIVO PA (mmHg)	COMBINACIÓN (%)
Global			
SHEP	1996	PAS < 160	54
SYST-EUR	1996	PAS < 150	42
HOT	1998	PAD < 80, PAD < 85, PAD < 90	76, 71, 64
STOP-2	1999	< 160/95	46
INSIGHT	2000	< 140/90	54
NORDIL	2000	PAD < 90	52
LIFE	2002	< 140/90	66
ANBP 2	2003	< 140/80	40
ALLHAT	2003	< 140/90	56
DM			
ABCD	1998	PAD < 90	40
UKPDS-HDS	1998	< 150/85	60
SYST-EUR	1999	PAS < 150	44
Micro-HOPE	2000	< 140/90	75
IDNT	2001	< 135/85	90
RENAAL	2001	< 140/90	90
LIFE	2002	< 140/90	65
INSIGHT	2003	< 140/90	43

HTA: hipertensión arterial; DM: diabetes tipo 2; PAS: presión arterial sistólica; PAD: presión arterial diastólica; SHEP: *systolic hypertension in the elderly program*; HOT: *hypertension optimal treatment*; ALLHAT: *antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack*.

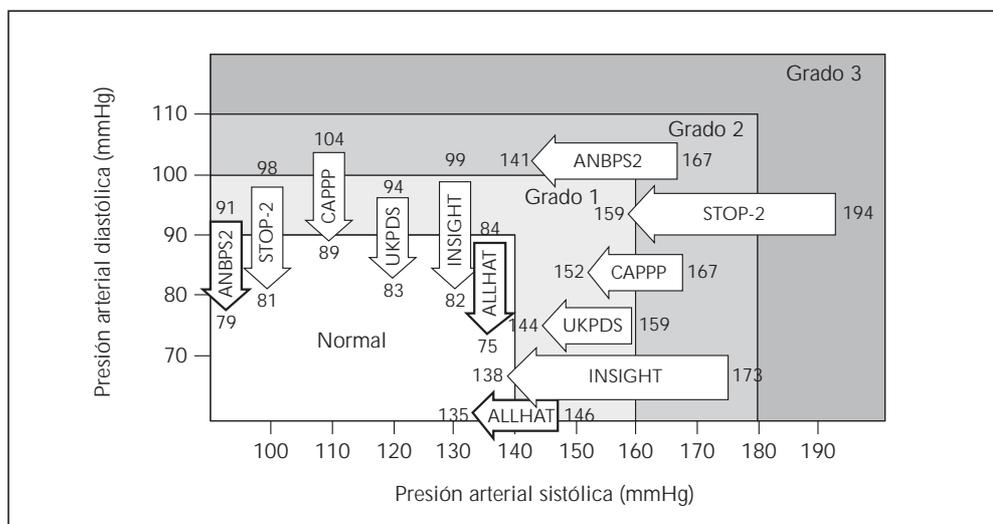
mejorar el control de nuestros hipertensos, reforzándose la estrategia basada en la combinación como la opción inmediata más realista. Sin embargo, esta misma evidencia nos hace ver que no es una estrategia suficiente, por lo que hemos de considerar otras que, adecuadamente articuladas con la combinación, contri-

buyan a la optimización aún mayor de los recursos farmacológicos actuales. Aparece así la cronoterapia como una alternativa con resultados iniciales esperanzadores y aplicabilidad potencialmente inmediata²⁹. Otra estrategia, ésta a mayor plazo, sería la individualización terapéutica acorde con los principios de la farmacogenética³⁰.

Principios generales para la combinación de fármacos antihipertensivos

La combinación de antihipertensivos parece la opción más inmediata y aplicable de entre las estrategias anteriormente comentadas. Sin embargo, no toda combinación entre antihipertensivos es válida³¹. Se consideran como adecuadas aquellas capaces de obtener un mayor efecto antihipertensivo que los fármacos constituyentes a altas dosis en monoterapia. Es por ello que buscaremos idealmente aquellos fármacos con efecto antihipertensivo complementario. Esta complementariedad se consigue por la inhibición por parte de uno de los componentes de los mecanismos fisiológicos compensatorios desencadenados por el otro de los fármacos de la combinación o mediante la hiperactivación de mecanismos sobre los que actúa el segundo de los fármacos. Otro rasgo de complementariedad que debe intentarse que cumpla una combinación de antihipertensivos es la reducción o abolición de potenciales efectos secundarios. Los objetivos y potenciales beneficios a aportar por la terapia antihipertensiva combinada parece encajar con los deseos de los clínicos, ya que justamente la causas principales que llevan al médico español al cambio terapéutico es la ineficacia antihipertensiva (58 % de ocasiones) y el desarrollo de secundarismos (51 % de ocasiones), aunque, como ya se ha in-

Fig. 3. Cifras de presión arterial basales y finales obtenidas en los principales ensayos clínicos modernos en hipertensión arterial (HTA). Modificada de Coca A, et al²⁸.



dicado, sólo un tercio de facultativos cambia a tratamiento combinado⁶. La pretensión de obtener un mayor efecto antihipertensivo a pesar de emplear menores dosis de fármaco encuentra su sustrato en los principios de farmacología³². Para los fármacos antihipertensivos de forma general podemos afirmar que el efecto terapéutico es proporcional a la dosis administrada. Por ello, si queremos obtener una mayor reducción de las cifras de PA debemos aumentar la dosis del fármaco. Sin embargo, la relación no es lineal, sino logarítmica, con una curva en forma de S (fig. 4), de tal manera que llega un punto a partir del cual incrementos de dosis apenas provocan incrementos importantes del efecto antihipertensivo. De forma paralela existe una curva que relaciona dosis con desarrollo de efectos secundarios. Esta curva cumple los mismos principios que los referidos para la relación dosis-efecto antihipertensivo; sin embargo, se halla desplazada a la derecha de la primera, quedando entre ambas un espacio que denominamos de *rango terapéutico*, donde incrementos de dosis se acompañan de incrementos de efecto antihipertensivo con apenas incremento de los secundarismos. La combinación de fármacos con efecto antihipertensivo complementario permite emplear dosis reducidas de los fármacos aumentando el efecto reductor de la PA por la suma (raramente sinergismo) de efectos, mientras

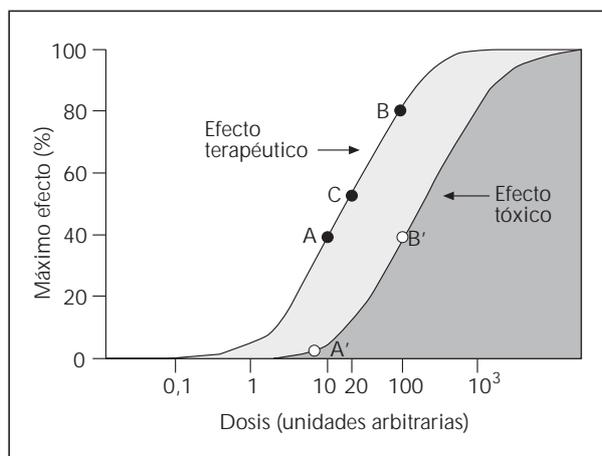


Fig. 4. Principios farmacológicos en que se basa la combinación de antihipertensivos a bajas dosis. Existe una relación logarítmica entre dosis y efectos farmacológico y tóxico. A la dosis de 10 unidades corresponde un efecto terapéutico significativo (punto A) al mismo tiempo que la toxicidad es baja (punto A'). Si el efecto terapéutico anterior es insuficiente, el doblar la dosis se acompaña de un incremento del efecto terapéutico significativo (en este caso del 40%, punto B), sin embargo, la toxicidad aumenta un 40% (punto B'). La combinación de antihipertensivos (punto C) provoca incremento del efecto terapéutico sin apenas modificación en la toxicidad. Modificada de Fagan TC³².

que apenas aumentamos la incidencia de secundarismos al movernos en el rango de dosis no tóxicas. Corroborando este modelo farmacológico está un reciente metaanálisis de 354 ensayos clínicos realizado por Law et al¹⁷ en que se demuestra que la reducción de los valores de presión son tan sólo un 20 % menores cuando se emplea la mitad de la dosis estándar de las principales familias de antihipertensivos (reducciones de PAS/PAD de 14,6/8,6 mmHg frente a 13,3/7,3 mmHg, respectivamente). Y lo que es más importante, mientras que la reducción de las cifras de PA es la resultante de la suma de los efectos antihipertensivos de cada uno de los elementos de la combinación (efecto aditivo), no ocurre así con los efectos secundarios, que se estiman en la mitad de los esperados al emplear dosis estándar (7,5 % frente al 10,4 %) y que se reducen de forma significativa cuando se considera el empleo a mitad de las dosis estándar de tiazidas (9,9 % frente al 2,0 %), bloqueadores betaadrenérgicos (BBA) (7,5 % frente al 5,5 %) y CaAntg (8,3 % frente al 1,6 %). Fiel a los principios anteriormente expuestos y en un intento por mejorar el cumplimiento mediante la simplificación de los esquemas terapéuticos, han proliferado en los últimos años las denominadas combinaciones fijas. Se trata de preparados que en un solo comprimido incluyen dos principios activos. Estos productos deben considerarse como un fármaco distinto a la simple combinación de sus componentes, debiendo reunir una serie de requisitos básicos³³.

- 1) Cada componente debe ser bien tolerado y ambos deben contribuir al efecto antihipertensivo global.
- 2) El efecto antihipertensivo de la combinación debe ser superior al obtenido de la simple adición de los efectos de sus componentes por separado a las mismas dosis.
- 3) Debe incrementarse al máximo la biodisponibilidad de las distintas dosificaciones.
- 4) Deben seleccionarse aquellas dosis que mantengan los valores deseados de PA durante el mayor tiempo posible dentro de las 24 h.
- 5) Las dosis no deben provocar hipotensiones excesivas.
- 6) Se debe obtener una respuesta adecuada en una proporción amplia de la población a tratar. Las combinaciones fijas deben considerarse igual que si se trataran de nuevos fármacos, por ello requieren para su aprobación de estudios específicos galénicos y clínicos. Entre otros debe buscarse la combinación de principios activos que ejerzan máximos efectos en distintos tiempos, lo que reducirá la incidencia de hipotensiones significativas a la vez que contribuirá a aumentar la cobertura de 24 horas³³. Un punto crucial es la elección de aquellas dosis mínimas eficaces de cada componente asociadas a

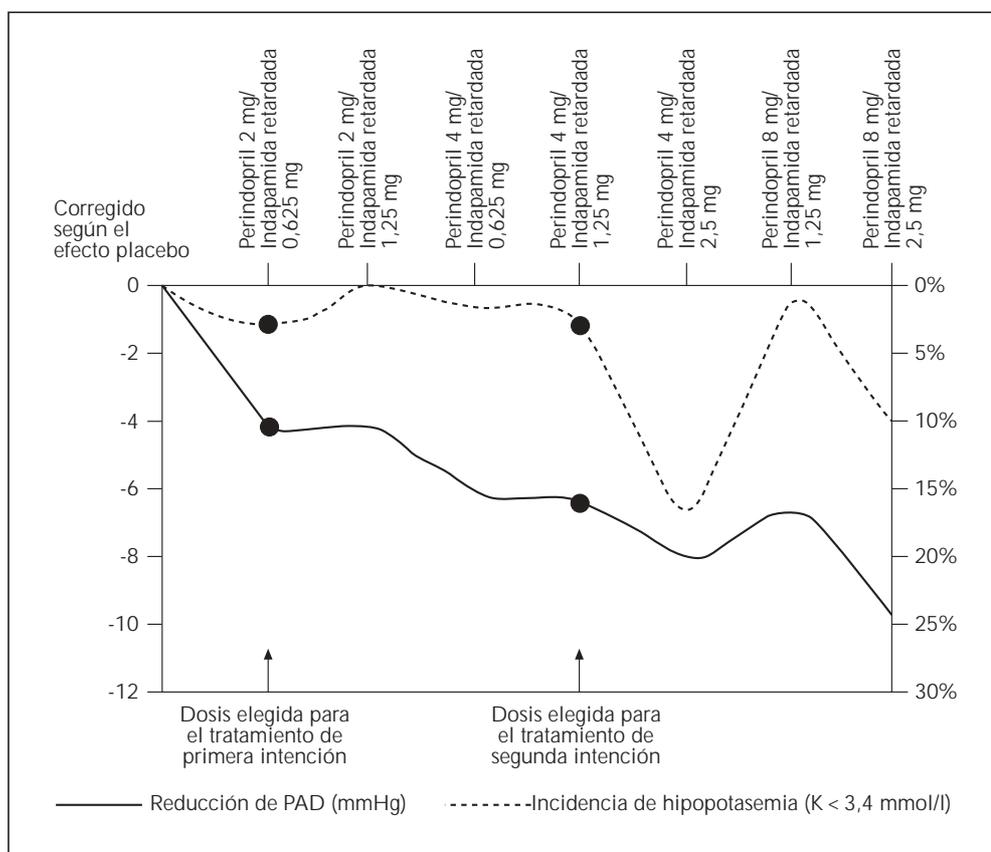


Fig. 5. Selección de las dosis de la combinación fija entre indapamida retardada y perindopril para la mejor relación entre eficacia antihipertensiva y desarrollo de hipokaliemia. Tomada de Myers et al³⁵. PAD: presión arterial diastólica.

un mayor efecto antihipertensivo a la par que mejor tolerabilidad (fig. 5)^{34, 35}. Del auge que estos productos están teniendo es ilustrativo el comprobar que en España hay comercializadas 70 combinaciones fijas con diversas marcas y nombres comerciales. Las más abundantes son entre diurético e IECA (52,8 %), seguidas de diurético más ARA II (17,1 %), diuréticos de distintas familias entre sí (11,4 %), diurético más BBA, IECA más CaAntg y diurético más agentes de acción central por igual (5,7 %), quedando en último lugar las asociaciones entre BBA y CaAntg (1,4 %).

Del empleo de las combinaciones fijas en un solo compuesto se supera una de las reticencias a que pudiera dar lugar el empleo de combinaciones de fármacos separados por el impacto negativo que el aumento de tomas implica sobre el cumplimiento terapéutico³⁶. Como dato negativo cabe destacar la escasa variabilidad de dosis disponibles en el mercado de cada combinación, lo que resta flexibilidad en la individualización del tratamiento antihipertensivo. Además debe tenerse en cuenta que las dosis disponibles están calculadas para el tratamiento de la HTA y así, por ejemplo, las dosificaciones disponibles en las combinaciones de IECA o CaAntg más diurético son meno-

res que las recomendadas para el tratamiento del fallo cardíaco crónico³⁷.

Coste/efectividad de la terapia antihipertensiva combinada

El empleo simultáneo de varios antihipertensivos en principio debe hacer pensar que incrementa el gasto, haciendo de esta estrategia una opción poco coste-efectiva. Si bien es cierto que la combinación farmacológica supone un mayor gasto directo, el coste final, teniendo en cuenta otros factores tales como el número de visitas, años útiles ganados y el ahorro derivado del decremento de los eventos y efectos secundarios, ésta es coste-efectiva, tal y como han demostrado estudios como el HOT³⁸ y el UKPDS³⁹. Recordemos que en ambos estudios el control óptimo de la presión arterial se acompañó de un uso elevado de terapia combinada, si bien la medida se demostró tan coste-efectiva como otras estrategias de indiscutible utilidad como la terapia hipolipidemiante.

Son pocos, aunque en general favorables, los estudios sobre el impacto económico de la terapia combinada respecto de la monoterapia antihipertensiva. Distintos estudios sobre el impacto económico de combinaciones con IECA,

TABLA 2
Estudios comparativos sobre coste-efectividad entre terapia combinada y monoterapia

TRATAMIENTO	CONTROL (%)	Δ PA (mmHg)	COSTE (\$ ANUALES)		
			POR PACIENTE	POR PACIENTE CONTROLADO	POR mmHg REDUCIDO
Amlodipino	68	NE	471	693	NE
Benazepril	53	NE	263	496	NE
Amlodipino/benazepril	87	NE	551	633	NE
Verapamil-LR	45	NE	310	689	NE
Trandolapril	48	NE	188	392	NE
Verapamil-LR/trandolapril	69	NE	482	698	NE
Telmisartán 40 mg	67/60*	NE	NE	482	719/803*
Telmisartán 40 mg/HCT 12,5 mg	63/81*	NE	NE	482	765/595*
Telmisartán 80 mg	69/66*	NE	NE	482	698/730*
Telmisartán 8 mg/HCT 12,5 mg	79/85*	NE	NE	482	610/567*
Losartán 50 mg	NE	-10,7/-8,8*	474	NE	44/54*
Losartán 50 mg/HCT 12,5 mg	NE	-17,2/-13,2*	474	NE	28/36*

* Valores referidos a presión arterial sistólica (PAS) y presión arterial diastólica (PAD), respectivamente (PAS/PAD); NE: no especificado; LR: liberación retardada. Modificada de Hilleman DE⁴⁰; HCT: hidroclorotiazida.

ARA II y CaAntg, los antihipertensivos más modernos y caros, demuestran que las combinaciones de estos productos entre ellos, y sobre todo, con diuréticos, son coste-efectivas (tabla 2)⁴⁰, lo que recientemente ha demostrado un estudio piloto donde hipertensos ancianos tratados ambulatoriamente con CaAntg a dosis elevadas que habían desarrollado secundarismos, o en tratamiento con IECA más CaAntg por separado, fueron pasados a tratamiento antihipertensivo combinado a bajas dosis con amlodipino más benazepril. Al cabo de dos meses los valores de PA se mantuvieron estables, mientras que hubo reducciones del 81,8% en la aparición de secundarismos y del 75% de edemas, y todo ello con una reducción del 33,1% del gasto por medicación y una media de ahorro de 19 dólares norteamericanos por paciente/mes⁴¹. Si tenemos en cuenta que los diuréticos son los fármacos más usualmente empleados en las combinaciones y su bajo coste, es fácil imaginar que el impacto económico del empleo de la terapia antihipertensiva combinada basada en el empleo de éstos pudiera incluso ser mayor.

La terapia antihipertensiva combinada a bajas dosis, si bien supone en algunas ocasiones un incremento directo del gasto por la adquisición del preparado, las mayores tasas de control y el importante descenso de efectos secundarios al comparar con regímenes en monoterapia, hacen que el coste final sea claramente inferior, haciendo de ésta una estrategia coste-efectiva. No obstante, el impacto económico final del empleo de formulaciones fijas dependerá fundamentalmente del tratamiento financiero que en cada país se les dé.

Principales asociaciones de fármacos antihipertensivos

A priori podemos asociar cualesquiera antihipertensivos entre ellos. Sin embargo, ya hemos dicho que las consideradas como combinaciones adecuadas son aquellas que cumplen los principios previos de optimización del efecto antihipertensivo con reducción de secundarismos, para lo cual deberemos buscar complementariedad en los mecanismos de acción. Es muy escasa la información con que contamos procedente de ensayos clínicos comparativos, por lo cual el empleo de unas u otras combinaciones se basa en la lógica desprendida de datos al respecto de los mecanismos de acción conocidos de los distintos principios activos y datos extrapolados de ensayos clínicos en monoterapia.

Aunque pueda parecer novedosa, la estrategia antihipertensiva basada en la combinación de fármacos arranca de los años cincuenta, donde la pobre eficacia en el control de la HTA severa llevó a la necesidad de combinar los escasos fármacos antihipertensivos entonces disponibles⁴². Inicialmente se trataba de asociaciones entre simpaticolíticos de acción central, fundamentalmente derivados de la rauwolfia y reserpina. La elevada tasa de efectos secundarios asociados al empleo de estos fármacos y la obtención de los diuréticos no mercuriales favoreció la combinación de éstos con los simpaticolíticos centrales. Desde los años setenta son los diuréticos los antihipertensivos más ampliamente asociados, inicialmente a BBA y ya en los años noventa a IECA y más tarde a ARA II⁴³. No obstante, los demostrados efectos metabóli-

cos deletéreos de los diuréticos, en parte mitigados al haber reducido sustancialmente las dosis en que se suelen utilizar en nuestros días, promovió a finales de los años noventa las combinaciones entre antihipertensivos modernos, fundamentalmente entre IECA y CaAntg⁴⁴ y, muy recientemente y aún en desarrollo, entre IECA y ARA II⁴⁵. Revisaremos a continuación las combinaciones entre antihipertensivos recomendadas por las principales guías (fig. 6)^{1,2} y de las que el diurético tiazídico se erige en comodín al formar parte de la mayoría de ellas, aunque combinaciones entre antihipertensivos modernos van ganando poco a poco terreno fundamentalmente por su perfil metabólico favorable frente a la terapia con antihipertensivos convencionales.

Diurético + IECA o ARA II

La combinación entre IECA y diurético es la más empleada en España (38%), si bien en los últimos años está cediendo protagonismo a favor de los ARA II, que en 2001 suponían el 23% del total de combinaciones⁶. Podemos decir, por tanto, que la asociación IECA/ARA II más diurético supone el 60% del total de combinaciones, lo que halla su reflejo en el hecho de que son la primera combinación fija por número de preparados en el mercado español.

La depleción de volumen asociada al uso de diuréticos provoca una activación refleja compensatoria del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) que evitan los IECA y ARA II. Además, a largo plazo la vasodilatación asocia-

da al diurético se suma a la inducida por la inhibición de la angiotensina. De todos es sabido el efecto metabólico negativo asociado a los diuréticos, un efecto secundario dependiente de dosis¹⁷, y que la biterapia permite disminuir al emplear dosis mínimas de diurético. A este último efecto contribuye también la conocida mejoría de la resistencia insulínica asociada a los IECA⁴⁶ y ARA II⁴⁷. Cabe mencionar además que la tendencia a provocar hipopotasemia por el diurético se compensa por la tendencia opuesta secundaria al bloqueo del SRAA⁴⁸. Especial mención merece la asociación con losartán, el cual presenta un efecto uricosúrico que permite el empleo de dosis máximas del ARA II (100 mg/día) asociado a dosis elevadas de diurético (25 mg de hidroclorotiazida)⁴⁹. Como con el resto de combinaciones, el diurético mayoritariamente empleado es la hidroclorotiazida a dosis de 12,5 mg/día, aunque recientemente se ha desarrollado una combinación fija a dosis bajas de indapamida retardada 0,625 mg más perindopril 2 mg⁴⁶. No deben emplearse diuréticos ahorradores de potasio ante el riesgo de hiperpotasemia.

Si bien la gran mayoría de información proviene de estudios con IECA, cada vez contamos con mayor información con ARA II. Estas últimas combinaciones respecto de las primeras cuentan con la ventaja de la mejor tolerabilidad conseguida fundamentalmente ante la ausencia de tos, principal efecto secundario de clase derivado del uso de IECA e independiente de dosis¹⁷. Así, por ejemplo, existe evidencia de que a igualdad de control con la combinación de lisinopril 10 mg o candesartán 8 mg más 12,5 mg de hidroclorotiazida, la aparición de efectos secundarios y abandonos terapéuticos es mayor para la combinación con el IECA (80% frente al 69% y 12,0 frente al 5,9%, respectivamente)⁵⁰.

Diurético + betabloqueante adrenérgico

La depleción de volumen inducida por los diuréticos no sólo activa el SRAA, también hace lo propio con el sistema nervioso simpático (SNS), de ahí la lógica de asociar un bloqueante de los receptores betaadrenérgicos, lo que redundará en un efecto antihipertensivo complementario al que se suma la inactivación que a través del SNS se puede conseguir del SRAA⁵¹. Al efecto antihipertensivo contribuye la disminución por parte del diurético de la retención hidrosalina que se registra con el bloqueante adrenérgico beta⁵². Diversos estudios avalan la eficacia antihipertensiva de esta combinación por encima de la demostrada por la correspondiente monoterapia, estimándose en un 75% los pacientes con reducciones significativas de

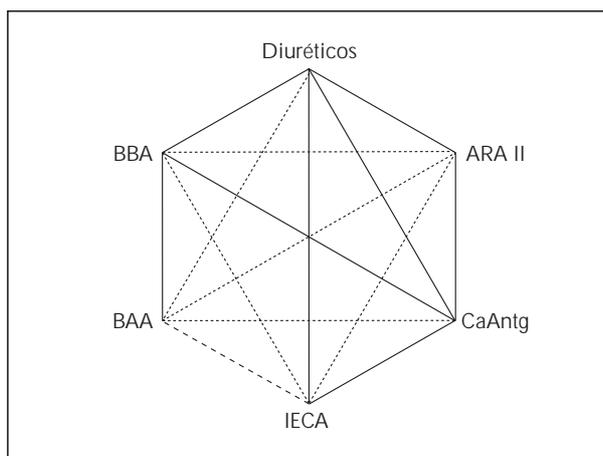


Fig. 6. Combinaciones de antihipertensivos recomendadas en las Guías de la Sociedad Europea de Hipertensión 2003². En trazo continuo grueso las asociaciones más recomendadas; en trazo discontinuo otras asociaciones recomendadas; y en trazo discontinuo fino aquellas otras asociaciones posibles. ARA II: antagonistas del receptor de la angiotensina II; CaAntg: calcioantagonistas; IECA: inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina; BAA: bloqueadores alfaadrenérgicos; BBA: bloqueadores betaadrenérgicos.

PA que se consigue con este tipo de asociación⁵³. Un gran freno en la aplicación de este combinado es el potencial efecto metabólico negativo asociado a cada uno de sus componentes^{17, 51, 54}. Teniendo en cuenta que la especificidad beta 1 es máxima a bajas dosis y que los efectos metabólicos de las tiazidas son patentes con dosis elevadas, la posibilidad del empleo de dosis bajas de estos fármacos permite mitigar estos efectos no deseables. En este sentido Frishman et al⁵⁵ demostraron en un comparativo de bisoprolol más hidroclorotiazida con enalapril y amlodipino en monoterapia mayores tasas de control y reducciones de PAD (-1,9 mmHg para placebo, -9,9 mmHg para amlodipino, -9,0 para enalapril y -12,7 mmHg para la combinación) con una tasa de secundarismos menor (47% con enalapril, 42% con amlodipino, 29% con la combinación). En el mercado español contamos con combinaciones fijas de atenolol 100 mg más clortalidona 25 mg, atenolol 100 mg más bendrofluometiazida 50 mg y bisoprolol 10 mg más hidroclorotiazida 25 mg.

Diurético + diurético

La combinación entre tiazidas y diuréticos distales, ahorradores de potasio, tiene por objeto amortiguar la depleción de magnesio y potasio asociada al empleo de éstas, un efecto infrecuente en la actualidad dadas las bajas dosis a que suelen emplearse. Esta combinación puede ser interesante en pacientes sensibles a la sal como ancianos, diabéticos y afroamericanos o en la HTA refractaria, situaciones donde se requerirán dosis importantes de diuréticos, con el consiguiente incremento del riesgo de diselectrolitemias⁵⁶. En este sentido la combinación entre tiazida y ahorrador de potasio ha demostrado asociarse a menor riesgo de parada cardíaca que la monoterapia⁵⁷. En el tratamiento de la HTA con deterioro de la función renal los diuréticos a usar son los de asa^{1, 2}. Sin embargo, su uso crónico produce un fenómeno de tolerancia secundario al desarrollo de hipertrofia tubular distal con el consiguiente incremento de la reabsorción de sodio a ese nivel. La forma de evitar esta reabsorción compensatoria es añadir diuréticos de tipo tiazídico y/o ahorradores de potasio⁵⁸.

Aunque relativamente poco usadas en la actualidad las combinaciones entre diuréticos, es importante el número de combinaciones fijas disponibles en el mercado español: amiloride 5 mg más hidroclorotiazida 50 mg, espironolactona 50 mg más clortalidona 50 mg, espironolactona 25 mg más altizida 15 mg, espironolactona 25 mg más hidroclorotiazida 25 mg, espironolactona 50 mg más bendrofluometiazida

50 mg y triamtereno 25 mg más furosemida 77,6 mg. La introducción en un futuro inmediato de eplerenona ampliará las potenciales combinaciones entre diuréticos al ser éste un diurético antialdosterónico con menores efectos secundarios por su mecanismo de acción más selectivo.

Betabloqueante adrenérgico + dihidropiridina

Ambos grupos de antihipertensivos poseen efectos hemodinámicos complementarios que justifican un efecto antihipertensivo con tasas de respuesta mayores a las observadas con la mayoría de otras combinaciones⁵⁹. El efecto antihipertensivo surge de la inhibición ejercida por el BBA de la taquicardia refleja inducida por la vasodilatación de la dihidropiridina (DHP). También participa de este efecto antihipertensivo la reducción del gasto cardíaco consecuencia del efecto bradicardizante del BBA, así como del efecto natriurético asociado al empleo de DHP, aumentado por la inhibición del SRAA por el BBA. Finalmente, el componente de inhibición beta 2 adrenérgico se compensa por el efecto vasodilatador puro de la DHP. A través de este último mecanismo el BBA reduciría la incidencia de rubefacción facial asociada a la DHP, mientras que los efectos metabólicos negativos asociados al BBA se compensarían por el favorable perfil de las DHP⁶⁰.

Existe evidencia suficiente a favor de esta combinación, a pesar de que en España sólo se halla comercializada la combinación fija de metoprolol 50 mg más felodipino 5 mg. Dahlöf⁶¹ demostró una mayor reducción de las cifras de PA con esta combinación (-13/-10 mmHg, -11/-8 mmHg y -20/-14 mmHg) y tasa de control (49%, 34%, 71%) al comparar con felodipino 10 mg y metoprolol 50 mg en monoterapia en 159 hipertensos tratados durante tres meses sin incremento en la incidencia de efectos secundarios. En un comparativo con placebo y enalapril 10 mg, la asociación de felodipino 5 mg y metoprolol 50 mg demostró una comparable incidencia de efectos secundarios (47,4%, 51,7%, 54,5%, respectivamente) y abandonos terapéuticos (3,9%, 3,1%, 5,6%)⁶². Semejantes resultados existen con lacidipino/atenolol⁶³.

IECA o ARA II + CaAntg

Es ésta la primera combinación sin participación de diurético, si bien en nuestro país sólo contamos con dos compuestos fijos de este tipo (verapamilo 180 mg más trandolapril 2 mg y nitrendipino 10 mg más enalapril 20 mg). La gran ventaja de la asociación descansa en su impacto altamente beneficioso a nivel metabólico⁶⁴. El efecto antihipertensivo es resultado de

varios mecanismos complementarios. Ambos fármacos provocan vasodilatación periférica, la cual, de forma refleja provoca activación del SRAA y SNS en un intento por mantener las cifras de PA iniciales, lo que se evita por el efecto de los IECA/ARA II sobre el SRAA y la estimulación vagal⁶⁵, a lo que se añade el efecto cronotrópico negativo de los CaAntg, sobre todo los no dihidropiridínicos (no-DHP)⁶⁶. Otro efecto antihipertensivo aditivo se desprende de la capacidad de ambos antihipertensivos de incrementar la natriuresis⁶⁷. De la eficacia antihipertensiva de la asociación da cuenta un metaanálisis en que se comparó los resultados de ensayos clínicos publicados entre 1985 y 1998 con diversas monoterapias (amlodipino, nifedipino, verapamilo, diltiazem, enalapril, benazepril, captopril, lisinopril, atenolol e hidrocortiazida) y la combinación de amlodipino más benazepril. La máxima reducción de PAD se obtuvo con atenolol (-12,4 mmHg), verapamilo (-12,0 mmHg), lisinopril (-11,8 mmHg) seguidos de cerca por la combinación (-11,4 mmHg). Las mayores tasas de control se asociaron al uso de lisinopril (79 %) y la asociación (74 %)⁶⁸. El superior efecto antihipertensivo de la combinación frente a la monoterapia de sus componentes ha sido demostrada para captopril o enalapril más nifedipino, lisinopril más felodipino, enalapril y benazepril más amlodipino, enalapril más diltiazem ER, enalapril más felodipino ER, ramipril más felodipino ER, cilazapril más nitrendipino, espirapril más isradipino, delapril más delipino, enalapril más nitrendipino, trandolapril más verapamilo⁶⁹.

Como en el resto de combinaciones recomendadas, la asociación entre IECA/ARA II y CaAntg aporta una reducción en la incidencia de efectos secundarios. Así, en el metaanálisis previamente citado se observó una tasa de efectos secundarios/abandono de tratamiento de 42%/11 % para nifedipino, mientras que para la combinación con benazepril las tasas pasaron a ser 27%/1 %⁶⁸. El efecto secundario más frecuentemente asociado al empleo de CaAntg y que en gran número de ocasiones obliga a suspender el tratamiento son los edemas. Kuschnir et al⁷⁰ demostraron que con la combinación entre benazepril 20 mg más amlodipino 5 mg había una reducción del total de secundarismos asociados a la monoterapia, fundamentalmente edemas, un efecto atribuible a la vasodilatación venosa provocada por los IECA, con la consiguiente reducción de la presión hidrostática arteriolar.

Aparte de su tolerabilidad destaca de esta combinación su buen perfil metabólico⁷¹, lo que redundará en un efecto beneficioso cuando se emplea en el diabético hipertenso⁷². También se ha demostrado especialmente efectivo en el

tratamiento de pacientes portadores de cardiopatía isquémica por el efecto antirremodelado y de descenso del consumo de oxígeno⁷³. Finalmente, la combinación de IECA/ARA II y CaAntg no-DHP ha demostrado efectos nefroprotectores más allá de la reducción de PA y superior a las correspondientes monoterapias⁷⁴.

IECA + ARA II

Puede extrañar el plantear asociar dos familias de fármacos que actúan sobre un mismo sistema, tal es el caso de la asociación de IECA con ARA II, dos bloqueadores del SRAA. Sin embargo hay que tener en cuenta que cada uno ejerce su efecto a distinto nivel: los IECA bloquean la enzima convertidora de angiotensina (ECA), mientras que los ARA II bloquean la unión de la angiotensina II con su receptor AT1. La síntesis de angiotensina II no depende únicamente de la ECA, existiendo otras enzimas como la quimasa y la catepsina (*vías alternativas*), activas especialmente en tejidos como el miocardio, el riñón o las grandes arterias. Ello hace que cuando se procede al bloqueo farmacológico de la ECA se produce un incremento de la actividad de estas *vías alternativas*, que cortocircuitan la acción del IECA (*fenómeno de escape*), habiéndose demostrado que alrededor del 70 % de angiotensina II circulante en presencia de IECA depende de este mecanismo. Si en esta situación procedemos al bloqueo simultáneo del receptor anulamos este potencial efecto deletéreo⁷⁵. En esta línea argumental Forclaz et al⁷⁶ han demostrado que la combinación de losartán 100 mg/día o telmisartán 80 mg/día más lisinopril 20 mg/día ejerce una inhibición del SRAA comparable al obtenido con la monoterapia de ambos ARA II a altas dosis (losartán 200 mg/día, telmisartán 160 mg/día) (fig. 7). Además sólo las combinaciones y losartán 100 mg/12 h ofrecieron una cobertura del bloqueo durante 24 h.

Teniendo en cuenta el principal papel del SRAA en el desarrollo de la enfermedad cardiovascular, se entiende la actividad tan importante que actualmente existe al respecto del desarrollo de esta estrategia de tratamiento, de la cual empezamos a tener algunos resultados⁴⁵. Son aún pocos los estudios de este tipo de combinación en población hipertensa, y si bien globalmente tienden a confirmar su efecto beneficioso, los resultados presentan una importante heterogeneidad que en parte puede explicarse por el pequeño tamaño muestral y escaso seguimiento. El mayor de estos estudios publicados hasta la fecha en población hipertensa (n = 473) demostró un efecto antihipertensivo comparable al ejercido por la combinación entre diurético y BBA⁷⁷. Lo que sí han demostrado

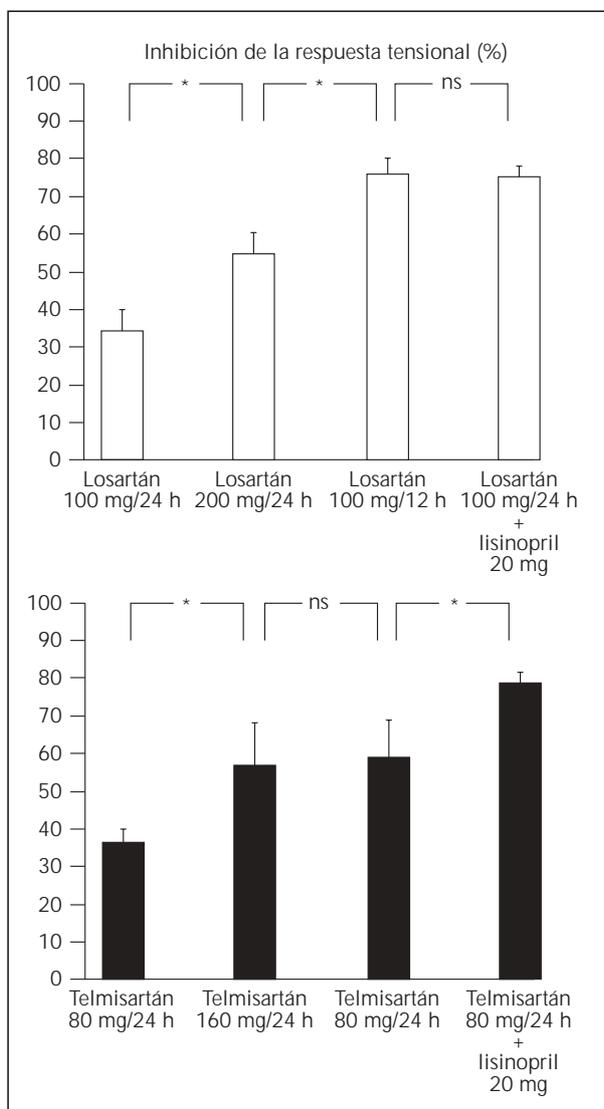


Fig. 7. Inhibición del efecto presor de la infusión de angiotensina I en los niveles "valle" de losartán y telmisartán en monoterapia y asociados a lisinopril. Modificada de Forclaz A, et al⁷⁶. Valores expresados como media desviación estándar. *p < 0,01.

estos estudios es que la combinación logra anular satisfactoriamente los niveles circulantes de renina, lo que debiera repercutir positivamente en el desarrollo de lesión orgánica, tal y como están demostrando estudios en nefropatía diabética y por otras causas⁴⁵.

Del empleo de esta asociación sería esperable un incremento de la hiperpotasemia al tratarse éste de un efecto secundario común a ambos fármacos, así como una tasa importante de abandonos terapéuticos por tos, al ser éste un efecto secundario independiente de la dosis de IECA empleada. Sin embargo, una revisión del tema refiere una incidencia de efectos secundarios que oscila entre el 0,6 % y el 10,9 %⁷⁸,

siendo infrecuente el desarrollo de hiperkalemia que obligue a la retirada del tratamiento⁷⁹.

Otras combinaciones

Las vistas son las combinaciones más comúnmente empleadas en la práctica clínica habitual, pero no son las únicas. Las que a continuación comentamos, si bien no tan extendidas, también son consideradas útiles. La combinación del BAA más BBA aporta un completo bloqueo del SNS con disminución de la taquicardia reactiva a la vasodilatación periférica provocada por el BAA, mientras este último provoca una corrección de las alteraciones metabólicas inducidas por el betabloqueante. En la misma línea, la combinación de un BAA con IECA o CaAntg suma efectos metabólicos beneficiosos de los tres fármacos, haciendo que esta combinación sea de interés en el tratamiento de hipertensos obesos, diabéticos o dislipidémicos. El efecto natriurético simultáneo de CaAntg y diuréticos hace de esta combinación una buena opción en pacientes sensibles a la sal (ancianos, población negra, etc.) o en aquellos no cumplidores de la dieta asódica. Los IECA/ARAII asociados a BBA, si bien con escasa acción sinérgica antihipertensiva, son una buena combinación en el paciente cardiópata dado el beneficio demostrado en cuanto a supervivencia.

Es llamativa la ausencia de información al respecto del empleo de más de dos antihipertensivos de forma simultánea. Las evidencias son de tipo indirecto, al no existir ningún ensayo clínico. En estos casos siempre la combinación deberá incluir un diurético a dosis elevadas, añadiendo fármacos según los criterios generales de individualización del tratamiento antihipertensivo. A este nivel es habitual el empleo de antagonistas alfaadrenérgicos y simpaticolíticos de acción central modernos (moxonidina)⁸⁰.

Manejo práctico de las asociaciones de antihipertensivos

Como vemos, las posibilidades de combinación de antihipertensivos es muy elevada. Sin embargo, a pesar de la relevancia que el tema está cobrando en los últimos años, la información con que se cuenta es limitada y derivada de ensayos clínicos no específicamente diseñados para la comparación entre distintas estrategias antihipertensivas, y mucho menos comparando distintos regímenes combinados. Y si esta es la realidad aplicable al hablar de la combinación entre dos fármacos, de los cuales al menos existen estudios en marcha (ONTARGET, *Avoiding Cardiovascular Events through Combination Therapy in Patients living with Systolic*

Hypertension [ACCOMPLISH], Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial [ASCOT])⁸¹⁻⁸³, menor es la evidencia al respecto de la combinación de más de dos fármacos. Las recomendaciones, por tanto, son orientativas, basadas en la lógica fisiopatológica y extrapolando la evidencia derivada de los grandes ensayos con monoterapia. Ello explica las aparentes controversias cuando comparamos las indicaciones recogidas en el documento del *Joint National Committee VII (JNC VII)*¹ y la *European Society of Hypertension (ESH) 2003*², más aparentes que reales. Ambas guías reconocen la necesidad de combinar fármacos en un gran porcentaje de hipertensos como única forma de alcanzar los objetivos terapéuticos, especialmente en pacientes de elevado riesgo cardiovascular como son ancianos, diabéticos, en presencia de deterioro de la función renal, cifras muy elevadas de PA e HTA sistólica aislada.

La primera consideración es al respecto del momento en que sería recomendable el empleo de la terapia combinada. ¿Como primera opción o sólo cuando ha fracasado la monoterapia? Son muchos los autores que abogan por el empleo de terapia combinada como primera opción, reconociendo en todo momento la necesidad de contar con ensayos clínicos específicamente dirigidos a comprobar la bondad de esta estrategia^{84, 85}. La guía de la ESH2003 apuesta más abiertamente que el JNC VII por el empleo de la terapia combinada, recomendándola por igual como estrategia terapéutica de inicio junto a la monoterapia (fig. 8)², basándose en los resultados de los ensayos de la *Veterans Administration*⁸⁶ norteamericana y del reciente *PROGRESS*⁸⁷. Si bien en el algoritmo presentado por el JNC VII no se iguala la tera-

pia combinada con la monoterapia, es fácil darse cuenta que al final la recomendación acaba siendo similar a la europea al recomendar de entrada terapia combinada en ancianos, diabéticos, nefrópatas y cuando los valores de PAS/PAD se sitúan 20/10 mmHg por encima de los valores deseables del paciente o en HTA grado 2 (PAS ≥ 160 mmHg y/o PAD ≥ 100 mmHg) (fig. 9)¹.

Las ventajas del empleo inicial de la combinación frente a la monoterapia ya las hemos comentado. En cuanto a la principal razón que en principio debiera frenarnos en el empleo de combinaciones en primera línea es el riesgo de hipotensión precisamente en población de riesgo como son ancianos y diabéticos, con frecuentes alteraciones autonómicas. Diversos estudios demuestran la seguridad en este tipo de pacientes. Así, Malacco et al⁸⁸ observaron que más del 80% de hipertensos tratados en primera instancia con captopril 50 mg más hidroclorotiazida 25 mg alcanzaron el control de su PA, y ello sin una importante incidencia de hipotensiones, lo que se mantenía al comparar el subgrupo de mayores de 60 años (n = 276) y menores de esta edad (n = 263). Similares resultados han sido publicados con candesartán 16 mg más felodipino 5 mg en el tratamiento de la HTA sistólica aislada del anciano⁸⁹.

La siguiente consideración a plantearse es cuál combinación debe emplearse y, sobre todo, cómo elegir la más adecuada para cada individuo. Las guías europeas vuelven a ser más explícitas que las americanas, e incluyen un esquema orientativo (fig. 6) donde categorizan las combinaciones según el grado de evidencia que sustenta su eficacia (intensidad del trazo en la figura), aspecto que la ESH desarrolla en un

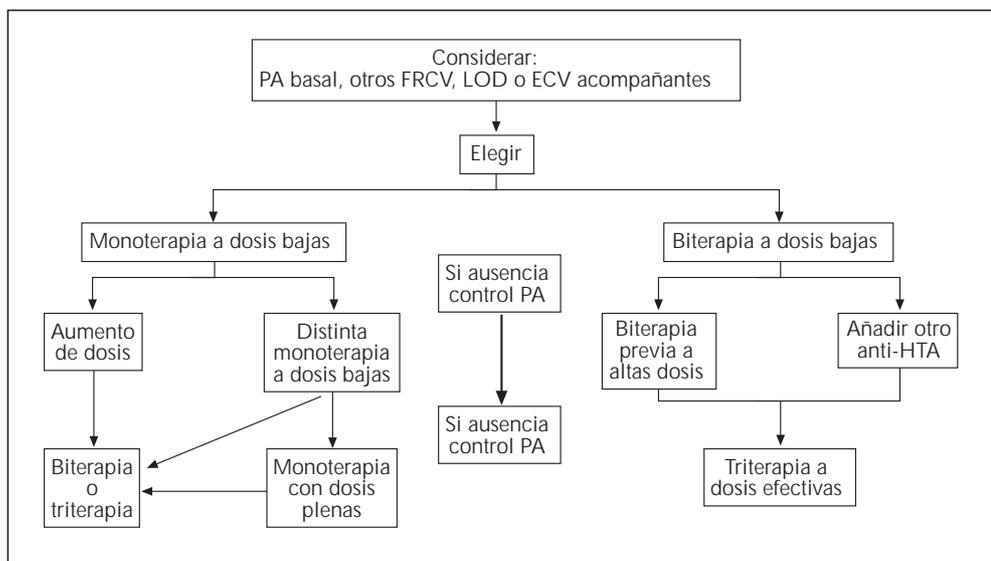


Fig. 8. Algoritmo de manejo terapéutico de la hipertensión arterial (HTA) crónica esencial según la Sociedad Europea de Hipertensión². PA: presión arterial; FRCV: factores de riesgo cardiovascular; LOD: lesión de órgano diana; ECV: enfermedad cardiovascular.

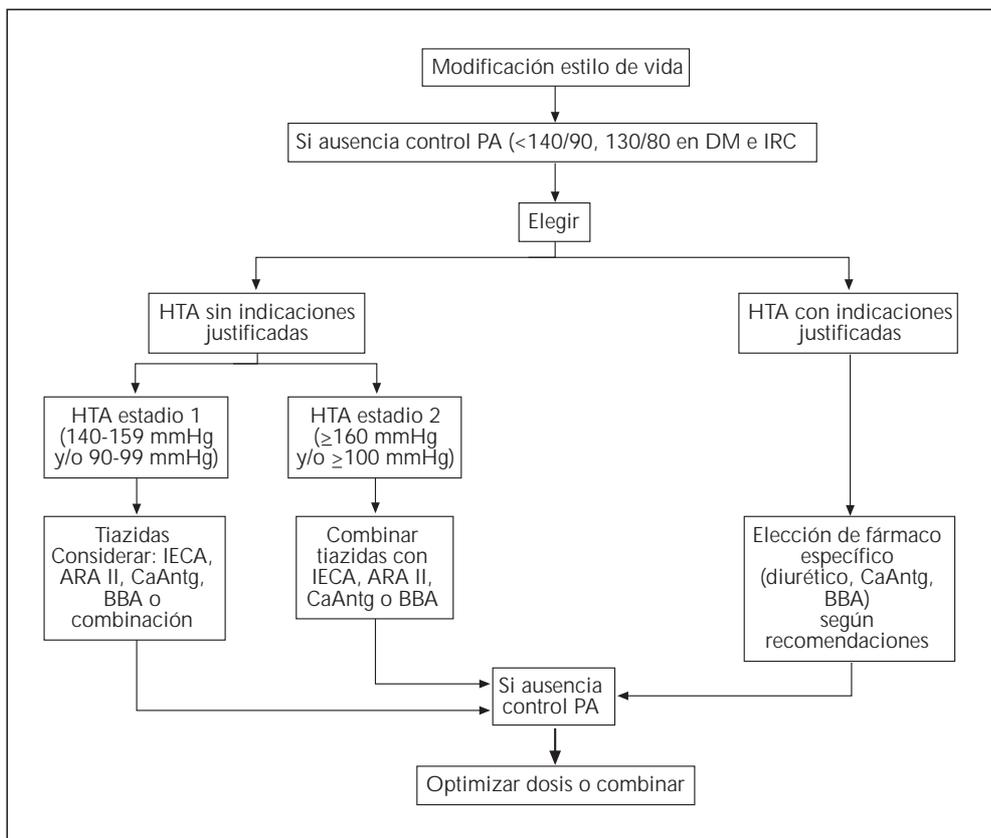


Fig. 9. Algoritmo de manejo terapéutico de la hipertensión arterial (HTA) crónica esencial según el *Joint National Committee (JNC VII)*¹. DM: diabetes mellitus; IRC: insuficiencia renal crónica; PA: presión arterial; ARA II: antagonistas del receptor de la angiotensina II; CaAntg: calcioantagonistas; IECA: inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina; BBA: bloqueadores betaadrenérgicos.

documento reciente específico sobre terapia combinada⁸⁰. Al igual que ocurre con la monoterapia, la elección de la combinación (y en ello coinciden europeos y norteamericanos) debe basarse en la individualización. Para ello deben considerarse las características demográficas del paciente, así como la existencia de lesión de órgano diana o de enfermedad cardiovascular y no cardiovascular acompañante (tabla 3). Siguiendo los principios generales de la individualización, Brown et al⁹⁰ proponen un esquema con el cual guiar la elección de las combinaciones a emplear (fig. 10). Parten de la base fisiopatológica de que en la población joven (< 55 años) y de raza caucásiana, en contraposición con la población anciana y de raza negra, la HTA suele acompañarse de una importante activación del SRAA. A continuación asignan una letra a cada una de las principales familias de antihipertensivos (A: IECA y ARA II; B: bloqueadores betaadrenérgicos; C: calcioantagonistas; D: diuréticos) y los clasifican según actúen a nivel del SRAA (A y B) o no (C y D). Bajo estos supuestos aconsejan el inicio del tratamiento antihipertensivo en jóvenes e hipertensos de raza no negra con los fármacos de las categorías A y B, mientras que los ancianos y negros deberían ser tratados con fármacos de

los grupos C y D. En caso de ausencia de control apuestan por la combinación de fármacos de otras categorías antes que incrementar dosis o cambiar de monoterapia. Las combinaciones deberían hacerse entre fármacos del grupo que no se esté empleando (si, por ejemplo, estamos usando ya bloqueadores del SRAA, entonces asociar fármacos que no actúen sobre este sistema hormonal), si bien debe evitarse el empleo de la combinación B (BBA) + D (diurético) por su potencial efecto diabético, sobre todo en ancianos, donde deberían asociarse fármacos del grupo A (IECA o ARA II). Cuando a pesar de biterapia el control no se alcanza, aconsejan triterapia entre A (IECA o ARA II) + C (CaAntg) + D (diurético), evitando asociar nuevamente BBA y diuréticos. Como último escalón plantean la cuatriterapia, si bien recomiendan realizar antes una determinación de renina y aldosterona plasmáticas para descartar la presencia de un hiperaldosteronismo primario, en cuyo caso deberemos emplear espironolactona. En el resto de casos recomiendan BAA u otros diuréticos o bien optar por combinaciones que consigan un mayor bloqueo del SRAA (BBA más IECA o ARA II, o espironolactona más ARA II como paso previo a la triterapia).

Si decíamos anteriormente respecto de la com-

TABLA 3
Indicaciones de las principales asociaciones de antihipertensivos según Guías de la Sociedad Europea de Hipertensión 2003

COMBINACIÓN	INDICACIÓN
Diur + BBA	HTA no complicada
Diur + IECA	HTA con fallo cardíaco crónico
Diur + ARA II	HTA sistólica aislada
Diur + agonistas imidazolínicos	Si BBA está contraindicado
Diur + DHP	HTA sistólica aislada y ancianos
BBA + BAA	HTA acelerada
BBA + IECA	Prevención secundaria IAM, cardiopatía isquémica, ICC
CaAntg + BBA	ICC
CaAntg + IECA o ARA II	Nefropatía, ICC, aterosclerosis
IECA + ARA II	Nefropatía
IECA + agonistas imidazolínicos	Hiperactivación SRAA y SNS
Diur + BBA + CaAntg	HTA acelerada
Diur + CaAntg + IECA o ARA II	HTA acelerada, HTA sistólica aislada, diabetes mellitus
IECA + BAA + agonistas imidazolínicos	Diabetes mellitus, síndrome X metabólico
IECA + CaAntg + BBA	ICC

Modificado de van Zwieten⁸⁰; Diur: diuréticos; IECA: inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina; ARA II: antagonistas de los receptores de angiotensina II; DHP: dihidropiridina; BBA: bloqueadores betaadrenérgicos; BAA: bloqueadores alfaadrenérgicos; CaAntg: calcioantagonista; ICC: insuficiencia cardíaca crónica; SRAA: sistema renina-angiotensina-aldosterona; SNS: sistema nervioso simpático; HTA: hipertensión arterial; IAM: infarto agudo de miocardio.

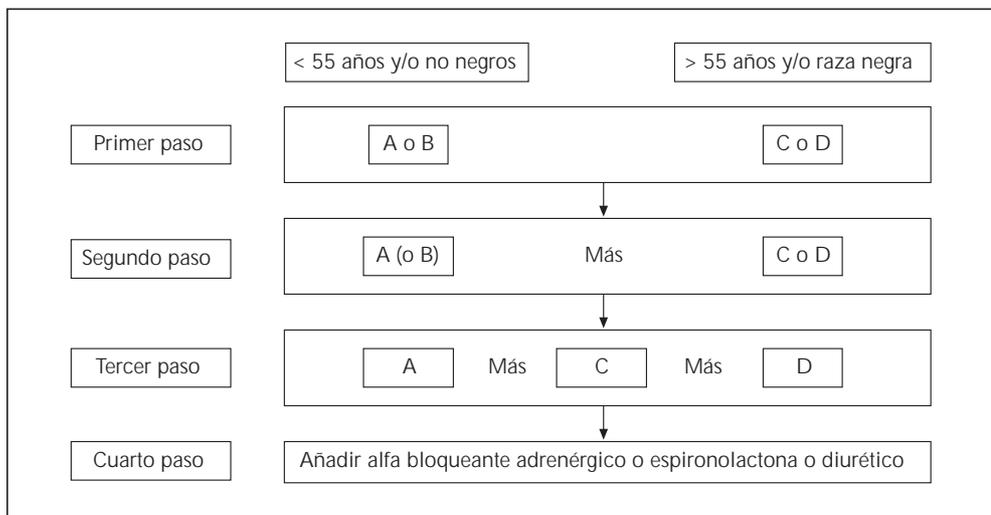
binación entre dos antihipertensivos que las indicaciones se asientan en la lógica fisiopatológica y en ensayos diseñados para comparar monoterapias, cuando se aborda la cuestión de combinar más de dos fármacos la evidencia directa puede decirse que es nula y basada en la

lógica e información indirecta, tal y como se deduce de la lectura de la escasísima literatura al respecto^{17, 80, 90}. En un intento compendiador podríamos recomendar el empleo de terapia antihipertensiva combinada como estrategia inicial en aquellos pacientes con valores superiores a 160/100 mmHg, diabéticos, ancianos, nefrópatas, HTA sistólica aislada, HTA acelerada y en general cuando las características del paciente exijan como objetivo terapéutico < 130/80 mmHg. Probablemente la terapia combinada a bajas dosis deba considerarse como opción inmediata al fracaso de la monoterapia. Como una forma de implementar el cumplimiento terapéutico debiera intentarse el empleo de combinaciones fijas en un solo compuesto, debiendo considerar en todo momento si las dosis del compuesto son las adecuadas para el paciente concreto y si el coste no es superior al de los fármacos por separado. En casos necesarios no debemos esperar con miedo a la triterapia cuando el riesgo cardiovascular del paciente así lo aconseje.

Líneas de futuro

Los últimos años han visto la publicación de trabajos en los cuales se ilustra cómo fármacos dirigidos *a priori* al tratamiento de otras patologías tienen un efecto reductor de las cifras de PA. Se trata básicamente de las estatinas⁹¹ y, más recientemente, las glitazonas⁹². Existen evidencias iniciales que apuntan a que las estatinas provocarían descensos de PA en la población hipertensa, fundamentalmente aquellas con mayor riesgo cardiovascular y cifras mayores de PA, efecto independiente de las modificaciones de los valores de colesterol⁹³. Más aún, se ha de-

Fig. 10 Algoritmo de tratamiento farmacológico de la hipertensión arterial (HTA). Modificada de Brown et al⁹⁰. A: inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) o antagonistas del receptor de la angiotensina II (ARA II). B: bloqueador betaadrenérgico; C: calcioantagonista; D: diurético.



mostrado que la adición de simvastatina o pravastatina a lisinopril o enalapril a hipertensos no controlados con estos antihipertensivos aumenta su efecto antihipertensivo. En otro estudio se vio cómo el sinergismo se hacía extensivo a otros antihipertensivos, con incrementos en las reducciones de PAS y PAD superiores al 10 % y máximos al asociar con IECA y CaAntg⁹⁴. El mecanismo antihipertensivo de las estatinas no está claro, habiéndose implicado la reducción del estrés oxidativo de la pared vascular, el aumento de la actividad de la NO sintasa, disminución de la sensibilidad de los receptores antitrombina I (ATI) a la angiotensina e incremento de la natriuresis⁹¹. De todos es conocida la frecuente asociación entre HTA, dislipidemia, alteraciones del metabolismo hidrocarbonado e insulinoresistencia. Más allá de su efecto sensibilizador a la insulina, las glitazonas explicarían su efecto reductor de la PA por la mejoría de la vasodilatación dependiente de endotelio, disminución de sensibilidad de las células vasculares musculares a la entrada de calcio e inhibición de la producción de endotelina 1⁹². Bakris et al⁹⁵ en un estudio comparativo entre rosiglitazona y gliburida sobre la excreción urinaria de albúmina comprobaron tras 52 semanas de seguimiento una significativamente mayor reducción de ésta en los pacientes tratados con la glitazona, y lo más sorprendente es que el descenso no se relacionaba con la mejoría de los valores de hemoglobina glucosilada, sino con las modificaciones de la PA de 24 h ($r=0,875/0,755$; $p < 0,05 / < 0,05$ para PAS/PAD, respectivamente), relación que no se observó en el grupo tratado con gliburida. Estos datos, si bien aún iniciales y pendientes de confirmar, deben hacernos pensar en el beneficio de emplear estatinas y glitazonas como una forma de implementar el control de la PA, incluso en ausencia de hiperglucemia e hipercolesterolemia. Probablemente sea un paso más a dar en la estrategia de combinar fármacos para mejorar el control de la PA. Es probable que a muchos médicos les moleste esta estrategia de combinación (tratar la hipertensión con fármacos hipolipemiantes e hipoglucemiantes); sin embargo, esta estrategia no hace sino recordarnos que en la enfermedad cardiovascular no existen compartimentos estancos entre factores de riesgo, que en mayor o menor grado evolutivo éstos se hallan presentes en cada individuo, que todos comparten una base fisiopatológica común y que por tanto el abordaje debe ser múltiple. Tal vez, a pesar de nuestras actuales reticencias, la preconizada *polypill*⁹⁶ se constituya en un abordaje común de la patología cardiovascular en un futuro no lejano.

Conclusiones

A pesar de la eficacia demostrada por el arsenal farmacológico antihipertensivo existente y el creciente convencimiento sobre los beneficios de controles de presión arterial más estrictos, las tasas de control de la población hipertensa es baja en nuestro entorno. Como una forma de implementar esa tasa de control, la combinación entre fármacos con capacidad hipotensora se presenta como la opción terapéutica más inmediata. El beneficio de esta estrategia reposa en su demostrada mayor capacidad antihipertensiva comparada con la monoterapia y, en contra de lo que podría esperarse, un perfil de tolerabilidad mejor que ésta. Si bien prácticamente cualquier combinación entre antihipertensivos puede ser válida, deben buscarse aquellas que, desde un punto de vista farmacológico, exhiban efectos complementarios que permitan explotar al máximo sus efectos beneficiosos empleando dosis mínimas de cada compuesto.

Como una vía de optimizar esta estrategia se hace necesario contar con la evidencia que debe desprenderse de la realización de ensayos clínicos que comparen la eficacia de esta estrategia terapéutica frente a la monoterapia tradicional y entre distintas combinaciones, y entre ellas aquellas con más de dos fármacos. Sin embargo, la complejidad y tamaño de estos estudios habrían de ser de tal magnitud que, de realizarse, darán sus resultados a largo plazo. Tal vez sea más sencillo apostar por la explotación de otras estrategias de optimización como la cronoterapia y la farmacogenética.

Finalmente, la terapia combinada debería abordarse desde una perspectiva globalizadora, indagando en el beneficio de combinar los antihipertensivos actuales con fármacos que, como las estatinas y las glitazonas, y tal vez los antioxidantes y antiagregantes, pudieran mejorar el perfil antihipertensivo de las estrategias antihipertensivas actuales, reafirmando la concepción fisiopatológica actual de la enfermedad cardiovascular como el proceso final común de gran cantidad de entidades hasta hace poco consideradas de forma inconexa.

Todas éstas son ideas que pueden ser atractivas en mayor o menor grado al médico que aborda el control de la PA; sin embargo, mientras no se consiga transmitirles al quehacer diario carecerá de todo sentido el implementar estas u otras estrategias.

Bibliografía

1. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension* 2003; 42:1206-52.
2. Guidelines Committee. 2003 European Society of Hyper-

- tension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2003; 21:1011-53.
3. Banegas JR, Rodríguez-Artalejo F, Graciani A, de la Cruz JJ, Villar F. Beneficios potenciales del control de la hipertensión. *Hipertensión* 2002;19(Suppl 1):19-27.
 4. Benetos A, Thomas F, Bean K, Gautier S, Guize L. Determinants of increased cardiovascular mortality in treated hypertensives: the IPC cohort. *J Hypertens* 2001;19(Suppl 2):S100.
 5. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R. 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;360:1903-13.
 6. Coca A. Evolución del control de la hipertensión arterial en España. Resultados del estudio. *Controlprés* 2001. *Hipertensión* 2002;9:390-9.
 7. Lang T, de Gaudemaris R, Chatellier G, Hamci L, Diene E. Prevalence and therapeutic control of hypertension in 30,000 subjects in the workplace. *Hypertension* 2001; 38:449-54.
 8. Primatesta P, Brookes M, Poulter NR. Improved hypertension management and control: results from the health survey from England 1998. *Hypertension* 2001;38:827-32.
 9. Menotti A, Lanti M, Zanchetti A, Puddu PE, Cirillo M, Mancini M, et al. Impact of the Gubbio population study on community control of blood pressure and hypertension. Gubbio Study Research Group. *J Hypertens* 2001; 19:843-50.
 10. Hajjar T, Kotchen TA. Trends in prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in the United States, 1988-2000. *JAMA* 2003;290:199-206.
 11. Wolf-Maier K, Cooper RS, Kramer H, Banegas JR, Giampoli S, Joffres MR, et al. Hypertension treatment and control in five European countries, Canada and the United States. *Hypertension* 2004;43:10-7.
 12. Crespo N, Rubio VJ, Morales MI, Sánchez-Martos J, Campo C. Factores moduladores de la adherencia farmacológica en hipertensión arterial: estudio exploratorio. *Hipertensión* 2000;17:4-8.
 13. Puigventós F, Llodrá V, Vilanova M, Delgado O, Lázaro M, Forteza-Rey J, et al. Cumplimiento terapéutico en el tratamiento de la hipertensión: 10 años de publicaciones en España. *Med Clin (Barc)* 1997;109:702-6.
 14. García-Reyes M, López-Torres J, Ramos E, Alcarria A, Fernández C, López MA. Cumplimiento terapéutico en pacientes con enfermedades cardiovasculares. *Med Clin (Barc)* 2002;118:371-5.
 15. Hyman DJ, Pavlik VN. Self-reported hypertension treatment practices among primary care physicians: blood pressure thresholds, drug choices, and the role of guidelines and evidence-based medicine. *Arch Intern Med* 2000;160:2281-6.
 16. Hyman DJ, Pavlik VN. Characteristics of patients with uncontrolled hypertension in the United States. *N Engl J Med* 2001;345:479-86.
 17. Law MR, Wald NJ, Morris JK, Jordan RE. Value of low dose combination treatment with blood pressure lowering drugs: analysis of 354 randomised trials. *BMJ* 2003;326:1427-34.
 18. Sica DA. Are current strategies for treating hypertension effective? *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2003;5(Suppl 2): 23-32.
 19. Materson BJ, Reda DJ, Cushman WC, Massie BM, Freis ED, Kochar MS, et al. Single-drug therapy for hypertension in men. A comparison of six antihypertensive drugs with placebo. The Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents. *N Engl J Med* 1993; 328:914-21.
 20. Conlin PR, Gerth WC, Fox J, Roehm JB, Boccuzzi SJ. Four-year persistence patterns among patients initiating therapy with the angiotensin II receptor antagonist losartan versus other antihypertensive drug classes. *Clin Ther* 2001; 23:1999-2010.
 21. De la Sierra A, Coca A, Sobrino J, Lluch MM, Sánchez M, Urbano-Márquez A. Therapeutic response may be predicted by some clinical parameters in essential hypertensive patients. *J Hum Hypertens* 1991;5:443-8.
 22. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists's Collaboration. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events. *Lancet* 2003;362:1527-35.
 23. Caro JJ, Speckman JL, Salas M, Raggio G, Jackson JD. Effect of initial drug choice on persistence with antihypertensive therapy: the importance of actual practice data. *CMAJ* 1999;160:41-6.
 24. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, 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: 1755-62.
 25. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ* 1998; 317:703-13.
 26. Estacio RO, Jeffers BW, Hiatt WR, Biggerstaff SL, Gifford N, Schrier RW. The effect of nisoldipine as compared with enalapril on cardiovascular outcomes in patients with non-insulin-dependent diabetes and hypertension. *N Engl J Med* 1998;338:645-52.
 27. Weir MR. Diabetes and hypertension: how low should you go and with which drugs? *Am J Hypertens* 2001;14(5 Pt 2): 17S-26.
 28. Coca A, Ruilope LM. Renin-angiotensin system blockade reduces cardiovascular mortality and morbidity attributable to arterial hypertension by primary and secondary prevention. The end of the road? *Med Clin (Barc)* 2000;115: 178-80.
 29. Hermida RC, Calvo C, Ayala DE, Domínguez MJ, Covello M, Fernández JR, et al. Administration time-dependent effects of valsartan on ambulatory blood pressure in hypertensive subjects. *Hypertension* 2003;42:283-90.
 30. Bianchi G, Staessen JA, Patrizia F. Pharmacogenomics of primary hypertension- the lessons from the past to look toward the future. *Pharmacogenomics* 2003;4:279-96.
 31. Sica DA. Rationale for fixed-dose combinations in the treatment of hypertension: the cycle repeats. *Drugs* 2002;62: 443-62.
 32. Fagan TC. Remembering the lessons of basic pharmacology. *Arch Intern Med* 1994;154:1430-1.
 33. Mancia G, Failla M, Grappiolo A, Giannattasio C. Present and future role of combination treatment in hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 1998;31(Suppl 2):S41-4.
 34. Roca-Cusachs A, Terán MT. Nuevas estrategias en el tratamiento de la hipertensión arterial: utilización de una combinación fija de enalapril y nitrendipino. *Hipertensión* 2002;19(Suppl 1):70-9.
 35. Myers MG, Asmar R, Leenen FH, Safar M. Fixed low-dose combination therapy in hypertension- a dose response study of perindopril and indapamide. *J Hypertens* 2000; 18:317-25.
 36. Mancia G, Omboni S, Grassi G. Combination treatment in hypertension: the VeraTran study. *Am J Hypertens* 1997;10 (7 Pt 2):153S-8S.
 37. Sica DA. Current concepts of pharmacotherapy in hypertension. Fixed dose combination antihypertensive therapy: is this the future? *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2000;2:46-53.
 38. Jonsson B, Hansson L, Stalhammar NO. Health economics in the Hypertension Optimal Treatment (HOT) study: costs and cost-effectiveness of intensive blood pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension. *J Intern Med* 2003;253:472-80.
 39. UK Prospective Diabetes Study Group. Cost effectiveness analysis of improved blood pressure control in hypertensive patients with type 2 diabetes: UKPDS 40. *BMJ* 1998; 317:720-6.
 40. Hilleman DE. Pharmacoeconomics of combination antihy-

- pertensive therapy. *Blood Pres Monit* 2001;5(Suppl 1):S31-6.
41. Sapienza S, Sacco P, Floyd K, DiCesare J, Doan QD. Results of a pilot pharmacotherapy quality improvement program using fixed-dose, combination amlodipine/benazepril antihypertensive therapy in a long-term care setting. *Clin Ther* 2003;25:1872-87.
 42. Wofford JL. History of fixed-dose combination therapy for hypertension. *Arch Intern Med* 1997;157:1044.
 43. Neutel JM, Black HR, Weber MA. Combination therapy with diuretics: an evolution of understanding. *Am J Med* 1996;101(Suppl 3A):61S-70.
 44. Messerli FH. Combinations in the treatment of hypertension: ACE inhibitors and calcium antagonists. *Am J Hypertens* 1999;12(8 Pt 2):86S-90.
 45. Segura J, Campo C, Ruilope LM. Indicaciones del bloqueo doble de la angiotensina II. *Hipertensión* 2003;7:315-23.
 46. Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Study Investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. *Lancet* 2000;355:253-9.
 47. Lindholm LH, Ibsen H, Dahlöf B, Devereaux RB, Beevers G, de Faire Fyhrquist F, et al. LIFE Study Group. Cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the Losartan Intervention For Endpoint reduction hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002;359:1004-10.
 48. Laurent S. Clinical benefit of very-low-dose perindopril/inapamide combination in hypertension. *J Hypertens* 2001;19(Suppl 4):S9-14.
 49. Soffer BA, Wright JT Jr, Pratt JH, Wiens B, Goldberg AI, Sweet CS. Effects of losartan on a background of hydrochlorothiazide in patients with hypertension. *Hypertension* 1995;26:112-7.
 50. McInnes GT, O'Kane KP, Istad H, Keinanen-Kiukkaanniemi S, Van Mierlo HF. Comparison of the AT1-receptor blocker, candesartan cilexetil, and the ACE inhibitor, lisinopril, in fixed combination with low dose hydrochlorothiazide in hypertensive patients. *J Hum Hypertens* 2000;14:263-9.
 51. Frishman WH. Results of hypertension treatment with low-dose combinations of a beta-adrenergic blocker and a diuretic. *Am J Hypertens* 1997;10:17S-23.
 52. Bakris GL, Wilson DM, Burnett JC Jr. The renal, forearm, and hormonal responses to standing in the presence and absence of propranolol. *Circulation* 1986;74:1061-5.
 53. MacGregor GA, Banks RA, Markandu ND, Bayliss J, Roulston J. Lack of effect of beta-blocker on flat dose response to thiazide in hypertension: efficacy of low dose thiazide combined with beta-blocker. *Br Med J* 1983;286: 1535-8.
 54. Lind L, Pollare T, Berne C, Lithell H. Long-term metabolic effects of antihypertensive drugs. *Am Heart J* 1994;128: 1177-83.
 55. Frishman WH, Bryzinski BS, Coulson LR, DeQuattro VL, Vlachakis ND, Mroczek, et al. A multifactorial trial design to assess combination therapy in hypertension. Treatment with bisoprolol and hydrochlorothiazide. *Arch Intern Med* 1994;154:1461-8.
 56. Maronde RF, Milgrom M, Vlachakis ND, Chan L. Response of thiazide-induced hypokalemia to amiloride. *JAMA* 1983;249:237-41.
 57. Siscovick DS, Raghunathan TE, Psaty BM, Koepsell TD, Wicklund KG, Lin X, et al. Diuretic therapy for hypertension and the risk of primary cardiac arrest. *N Engl J Med* 1994;330:1852-7.
 58. Brater DC. Diuretic therapy. *N Engl J Med* 1998;339:387-95.
 59. Haria M, Plosker GL, Markham A. Felodipine/metoprolol: a review of the fixed-dose controlled release formulation in the management of essential hypertension. *Drugs* 2000; 59:141-57.
 60. Ohman KP, Weiner L, von Schenck H, Karlberg BE. Antihypertensive and metabolic effects of nifedipine and labetalol alone and in combination in primary hypertension. *Eur J Clin Pharmacol* 1985;29:149-54.
 61. Dahlöf B, Jonsson L, Borgholst O, Ekblad G, Engstrand C, Grundestam I, et al. Improved antihypertensive efficacy of the felodipine-metoprolol extended-release tablet compared with each drug alone. *Blood Press Suppl* 1993;1:37-45.
 62. Waeber B, Detry JM, Dahlöf B, Puig JG, Gundersen T, Hossie J, et al. Felodipine-metoprolol combination tablet: a valuable option to initiate antihypertensive therapy? *Am J Hypertens* 1999;12:915-20.
 63. The United Kingdom Lacidipine Study Group. A double-blind comparison of the efficacy and safety of lacidipine with atenolol in the treatment of essential hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 1991;17(Suppl 4):S27-30.
 64. Holzgreve H, Nakov R, Beck K, Janka HU. Antihypertensive therapy with verapamil SR plus trandolapril versus atenolol plus clorthalidone on glycemic control. *Am J Hypertens* 2003;16(5 Pt1):381-6.
 65. Gennari C, Nami R, Pavese G, Gragnani S, Bianchini C, Burachi P. Calcium channel blockade (nifedipine) in combination with ACE inhibitor (captopril) in the treatment of mild to moderate hypertension. *Cardiovasc Drugs Ther* 1989;3:319-25.
 66. Kaplan NM. Low-dose combination therapy: the rationalization for an ACE inhibitor and a calcium channel blocker in higher risk patients. *Am J Hypertens* 2001;14(5 Pt 2):8S-11.
 67. Menard J, Bellet M. Calcium antagonists-ACE inhibitors combination therapy: objectives and methodology of clinical development. *J Cardiovasc Pharmacol* 1993;21(Suppl 2): S49-50.
 68. Hilleman DE, Ryschon KL, Mohiuddin SM, Wuderman RL. Fixed-dose combination vs monotherapy in hypertension: a meta-analysis evaluation. *J Human Hypertens* 1999;13: 477-83.
 69. Giner V, Redón J. Papel de las asociaciones terapéuticas en el control de la hipertensión arterial. *Hipertensión* 2002; 19(Suppl 1):42-53.
 70. Kuschnir E, Acuna E, Sevilla D, Vázquez J, Bendersky M, Resk J. Treatment of patients with essential hypertension: amlodipine 5 mg/benazepril 20 mg compared with amlodipine 5 mg, benazepril 20 mg and placebo. *Clin Ther* 1996; 18:1213-23.
 71. Lindholm LH, Persson M, Iauopovic P, Carlberg B, Suneson A, Samuelson O. Metabolic outcome during 1 year in newly detected hypertensives: results of the Antihypertensive Treatment and Lipid Profile in a North of Sweden Efficacy Evaluation (ALPINE Study). *J Hypertens* 2003;21: 1563-74.
 72. Holzgreve H, Nakov R, Beck K, Janka HU. Antihypertensive therapy with verapamil SR plus trandolapril versus atenolol plus clorthalidone on glycemic control. *Am J Hypertens* 2003;16:381-6.
 73. González J, Gómez JA, González I. Terapia combinada a dosis fijas: reducción de los efectos colaterales con aumento de la tolerancia y la eficacia antihipertensiva. *Rev Esp Cardiol* 1999;52(Suppl 3):59-72.
 74. Taylor AA, Sunthornyothin S. The case for combining angiotensin-converting enzyme inhibitors and calcium-channel blockers. *Curr Hypertens Rep* 1999;1:446-53.
 75. Hollenberg NK. AT(1)-receptor blockade and the kidney: importance of non-ACE pathways in health and disease. *J Hum Hypertens* 2002;16(Suppl 3):S59-63.
 76. Forclaz A, Maillard M, Nussberger J, Brunner HR, Burnier M. Angiotensin II receptor blockade. Is there truly a benefit of adding an ACE inhibitor? *Hypertension* 2003;41:31-6.
 77. Weir MR, Weber MA, Neutel JM, Vendetti J, Michelson EL, Wang RY. Efficacy of candesartan cilexetil as add-on therapy in hypertensive patients uncontrolled on background therapy: a clinical experience trial. Action study investigators. *Am J Hypertens* 2001;14:567-72.
 78. Ruilope LM, Aldigier J, Ponticelli C, Oddou-Stock P, Botteri F, Mann JF. Safety of the combination of valsartan and benazepril in patients with chronic renal disease. *J Hypertens* 2000;18:89-95.
 79. Andersen NH, Mogensen CE. Inhibition of the renin-an-

- giotensin system, with particular reference to dual blockade treatment. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2001; 2:146-52.
80. van Zwieten PA. Beneficial combinations of two or more antihypertensive agents. *ESH Newsletter* 2003;4:18.
 81. Unger T. The ongoing telmisartan alone and in combination with ramipril global endpoint trial program. *Am J Cardiol* 2003;91(10A):28G-34.
 82. Jamerson KA. The first hypertension trial comparing the effects of two fixed dose combination therapy regimens on cardiovascular events: Avoiding Cardiovascular events through Combination therapy in Patients Living with Systolic Hypertension (ACCOMPLISH). *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2003;5(Suppl 3):29-35.
 83. Sever PS, Dahlöf B, Poulter NR, Wedel H, Beevers G, Caulfield M, et al. Rationale, design, methods and baseline demography of participants of the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial. ASCOT investigators. *J Hypertens* 2001;19:1139-47.
 84. Ruzicka M, Leenen FH. Combination therapy as first-line treatment of arterial hypertension. *Can J Cardiol* 2002;18:1317-27.
 85. Waeber B. Very-low-dose combination: a first-line choice for the treatment of hypertension? *J Hypertens* 2003; 21 (Suppl 3):S3-10.
 86. Veterans Administration Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents. Effects of treatment on morbidity in hypertension. II. Results in patients with diastolic blood pressure avering 90 through 114 mmHg. *JAMA* 1970;213: 1143-52.
 87. PROGRESS Collaborative Study Group. Randomised trial of perindopril based blood pressure-lowering regimen among 6108 individuals with previous stroke on transient ischaemic attack. *Lancet* 2001;358:1033-41.
 88. Malacco E, Casini A, Conti C. Antihypertensive treatment in adults and the elderly with a combination of captopril plus hydrochlorothiazide. *Current Ther Res* 1981;50:570-8.
 89. Morgan T, Anderson A. A comparison of candesartan, felodipine, and their combination in the treatment of elderly patients with systolic hypertension. *Am J Hypertens* 2002; 15:544-9.
 90. Brown MJ, Cruickshank JK, Dominiczak AF, MacGregor GA, Poulter NR, Russell GI, et al. Better blood pressure control: how to combine drugs. *J Human Hypertens* 2003;17:81-6.
 91. Motero J, Aristegui R, Armada B. Estatinas en el tratamiento de la hipertensión arterial. *Hipertensión* 2002;19:400-5.
 92. Parulkar A, Pendergrass L, Granda-Ayala R, Richard T, Fonseca V. Nonhypoglycemic effects of Thiazolidinediones. *Ann Intern Med* 2001;134:61-71.
 93. Sposito AC, Mansur AP, Coelho OR, Nicolau JC, Ramires JA. Additional reduction in blood pressure after cholesterol-lowering treatment by statins (lovastatin or pravastatin) in hypercholesterolemic patients using angiotensin-converting enzyme inhibition (enalapril or lisinopril). *Am J Cardiol* 1999;83:1497-9.
 94. Borghi C, Prandin MG, Costa FV, Bacchelli S, Degli D, Ambrosioni E. Use of statins and blood pressure control in hypertensive patients with hypercholesterolemia. *J Cardiovasc Pharmacol* 2000;35:549-55.
 95. Bakris G, Viberti G, Weston WM, Heise M, Porter LE, Freed MI. Rosiglitazone reduces urinary albumin excretion in type II diabetes. *J Human Hypertens* 2003;17:5-6.
 96. Wald NJ, Law MR. A strategy to reduce cardiovascular disease by more than 80%. *BMJ* 2003;326:1419-24.