

Colección

Entrevistas a Expertos

**Prof. Gabriel Waisman**

Recomendaciones para  
el Tratamiento Actual  
de la Hipertensión Arterial

EBIA





Entrevistas a Expertos

Sociedad Iberoamericana  
de Información Científica  
(SIIC)Directora PEMC-SIIC  
Rosa María HermitteSIIC, Consejo de Dirección:  
Edificio Calmer, Avda.  
Belgrano 430 (C1092AAR),  
Buenos Aires, Argentina  
Tel.: +54 11 4342 4901  
comunicaciones@siicsalud.  
com  
www.siic.infoLa presente edición de  
*Entrevistas a Expertos*  
(EE) incluye la entrevista  
exclusiva al Dr. Gabriel  
Waisman.El Departamento  
Editorial de SIIC realizó  
la supervisión científica,  
diseño y adaptación  
literaria de esta versión  
impresa que reproduce  
con fidelidad los  
conceptos transmitidos  
por el Dr. Gabriel  
Waisman. La entrevista  
ingresa a SIIC *Data Bases*  
en octubre de 2014.Colección Entrevistas a  
Expertos (EE), Registro  
Nacional de la Propiedad  
Intelectual en trámite.  
Hecho el depósito que  
establece la Ley  
N° 11.723

# Las combinaciones de fármacos antihipertensivos son una excelente alternativa terapéutica para lograr el control de la hipertensión arterial y mejorar la adhesión al tratamiento

## *Fixed-dose combination of antihypertensive drugs as an excellent therapeutic strategy for controlling high blood pressure and optimizing treatment adherence*



*“La combinación de dosis fijas de drogas antihipertensivas con mecanismos complementarios de acción ofrece ventajas como la sencillez, la tolerabilidad, la conveniencia y la rentabilidad. Estos factores inducen un mejor cumplimiento por parte de los pacientes.”*

(especial para SIIC © Derechos reservados)

Entrevista exclusiva a

### Prof. Dr. Gabriel Waisman

Médico Internista, Jefe de Servicio de Clínica Médica y Jefe de Sección Hipertensión Arterial, Hospital Italiano de Buenos Aires, Ciudad de Buenos Aires, Argentina

Acceda a este artículo en siicsalud	
	Código Respuesta Rápida (Quick Response Code, QR)
	 + Especialidades médicas relacionadas, producción bibliográfica y referencias profesionales del autor.

Ciudad de Buenos Aires, Argentina (*especial para SIIC*)

### SIIC: ¿Cuál es la importancia de la hipertensión arterial como factor de riesgo cardiovascular?

GW: La hipertensión arterial (HTA) es un importante factor de riesgo cardiovascular cuya prevalencia continúa en aumento y se incrementa con la edad. Afecta al 35% de la población global, aproximadamente al 65% de los sujetos mayores de 60 años y a más del 70% de los mayores de 85 años. Asimismo, es una de las principales causas de mortalidad en nuestro país y en el mundo. El control adecuado de la HTA no supera el 25% al 30% de los pacientes en la mayoría de los países de Latinoamérica, y la correcta adhesión a los fármacos antihipertensivos al año de iniciado el tratamiento no supera el 20% al 30%, aun en los países más desarrollados. La HTA se asocia con un mayor riesgo de padecer episodios de

ictus, isquemia cardíaca, insuficiencia cardíaca y muerte cardiovascular. La HTA es el factor de riesgo vascular identificado cuyo tratamiento se vincula con un mayor beneficio en relación con la disminución de la morbilidad y la mortalidad cardiovascular en la población general.

### *La amlodipina y el valsartán son antihipertensivos eficaces cuando se indican como monoterapia. ¿Qué potencial utilidad se asocia con su uso combinado?*

Hay suficiente información acerca de que la combinación de un antagonista de los receptores de la angiotensina II (ARAII) con un bloqueante de los canales de calcio (BC) proporciona una reducción eficaz de la presión arterial (PA). Además, esto se asocia con una alta tasa de control de la HTA en sus diferentes categorías de gravedad, con un perfil de tolerabilidad incluso más favorable que cuando se utiliza un ARA II en lugar de un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) (debido a que la incidencia de tos y angiedema es muy inferior). Esta combinación brinda protección para el daño subclínico de los órganos blanco.

El uso de dosis fijas de una combinación de dos fármacos puede continuar directamente

al tratamiento inicial con monoterapia, cuando se requiere un segundo fármaco para el control de la PA, o como primera alternativa terapéutica cuando existe un alto riesgo cardiovascular que hace necesario y deseable un control más rápido de la PA.

Los datos sobre este tipo de tratamiento combinado son cada vez mayores, en particular para la combinación de valsartán con amlodipina, que ha demostrado ser capaz de reducir más eficazmente la PA, incluso en pacientes con HTA grave y en aquellos con alto riesgo cardiovascular.

***Se postula que la combinación de dosis fijas de estos antihipertensivos podría optimizar el cumplimiento terapéutico. ¿Por qué?***

Aunque la monoterapia representa la forma más habitual para el comienzo del tratamiento, las metas de los valores deseables de PA no siempre se logran con esta estrategia (40% a 50% de éxito); en estos pacientes, la combinación de dosis fijas (CDF) en un único comprimido podría resultar adecuada como terapia de primera elección. En las normativas europeas de tratamiento se ha sugerido como abordaje inicial una asociación de dos fármacos antihipertensivos, en CDF, con distintos mecanismos de acción en individuos con HTA en estadio 2 (PA sistólica  $\geq$  160 mm Hg o PA diastólica  $\geq$  100 mm Hg). Asimismo, la administración de una CDF en un único comprimido podría mejorar el control de la PA al optimizar los índices de cumplimiento terapéutico.

Las normativas actuales apoyan el uso de combinaciones de dos antihipertensivos en dosis fijas en un único comprimido, debido a que la reducción del número de píldoras que deben tomar diariamente los pacientes mejora el cumplimiento terapéutico, sobre todo porque la mayoría de los sujetos hipertensos se clasifican como de moderado a alto riesgo cardiovascular y requieren la toma diaria de estatinas, antidiabéticos, aspirina, o todos ellos.

Existe información, tanto antigua como reciente, que apoya fuertemente la administración de un tratamiento combinado como la estrategia más eficaz para controlar la PA. Además, se recomiendan estrategias basadas en la suma o la potenciación del efecto de un fármaco con otro de una clase distinta al utilizado inicialmente cuando no se consigue el control de PA, a menos que el primer fármaco deba reemplazarse debido a los efectos secundarios que provoca o a la ausencia

de efecto en cuanto a la reducción de la PA. Esto sugiere que la combinación de dos antihipertensivos puede ofrecer ventajas también como tratamiento de primera instancia, sobre todo en pacientes de riesgo cardiovascular elevado, en los que es deseable el control más rápido de la PA. Esto favorece, cuando es posible, el uso de combinaciones de dos fármacos en dosis fijas en un solo comprimido debido a la ventaja que supone la simplificación del régimen de tratamiento para la adhesión del paciente.

***¿Qué repercusión se obtiene con la terapia basada en una CDF de valsartán y amlodipina sobre la incidencia de eventos adversos?***

Tanto la amlodipina como el valsartán son antihipertensivos de uso frecuente que se asocian con buenos resultados cardiovasculares y renales. Cuando se los compara con la monoterapia con cada uno de estos fármacos, la combinación de ambos agentes se caracteriza por la suma de sus acciones sobre la PA, con efectos adversos mínimos en pacientes adultos con HTA leve a moderada. Se dispone de datos de estudios controlados y aleatorizados en los que se ha demostrado la eficacia y la seguridad de la asociación de amlodipina y valsartán, con muy baja incidencia de eventos adversos, cuando se los utiliza como tratamiento en CDF.

En estos casos, la incidencia para los eventos adversos más frecuentes (mareos, cefaleas, infecciones de las vías aéreas superiores, edemas) es del 0.2%. Además, la tolerabilidad fue muy buena en el 63.3% de los casos.

***De acuerdo con su experiencia, ¿cuál es la utilidad de los estudios observacionales acerca de la HTA en la práctica clínica diaria?***

En la literatura científica encontramos distintas formas de aproximarnos a la solución de un mismo problema o al conocimiento de una misma realidad; estas distintas metodologías de la investigación científica, estos distintos tipos de estudios, pueden aportar, en mayor o menor medida, datos para abordar los diferentes aspectos que pueden surgir en nuestra práctica clínica diaria.

Las investigaciones soportan distintos tipos de clasificación en virtud del parámetro escogido para realizarla: finalidad del estudio, secuencia temporal, inicio del estudio en relación con la cronología de los hechos o asignación de los factores de análisis. Según este último parámetro de clasificación, los estudios

de investigación se clasifican en: a) experimentales: aquellos en los que el investigador asigna y controla el factor en estudio, por ejemplo, el fármaco que consideramos que mejora la situación del paciente según un plan preestablecido. El más conocido es el ensayo clínico aleatorizado; y b) observacionales: en los que el investigador no asigna el factor de estudio, sino que observa, mide y analiza las variables de interés, sin controlar dicho factor. Valora y analiza lo que ocurre en la realidad, sin intervenir en ella.

Los ensayos clínicos aleatorizados (ECA) son fundamentales en la evaluación de la eficacia y seguridad de las intervenciones clínicas, y por ello son considerados los diseños ideales para la obtención de información más adecuada. La medida en que una intervención alcanza sus objetivos en la práctica clínica habitual, es decir su efectividad, suele ser diferente. Esto se debe a que las condiciones de la consulta suelen ser muy diferentes de las que tienen lugar durante el desarrollo del ECA.

En ocasiones, por las características del problema a resolver y por el ámbito de nuestro trabajo (alejado de las condiciones ideales de muchos ensayos clínicos), nos interesará analizar estudios observacionales para la obtención de datos y respuestas. Habitualmente se ha considerado que los estudios observacionales sobreestiman los resultados de los tratamientos en comparación con los ECA; sin embargo, dos trabajos relativamente recientes rebaten esta teoría, al comparar el resultado de varias intervenciones evaluadas mediante ECA y estudios observacionales. No se observaron diferencias sistemáticas entre ambas metodologías, por lo que los dos artículos concluyeron que los estudios observacionales proporcionan información válida en la evaluación de intervenciones en servicios de salud, siempre que estén bien diseñados.

Los tres tipos de estudios observacionales son: estudios de cohortes, casos y controles y series de casos.

***¿En qué subgrupos de pacientes considera más adecuada la prescripción de una CDF de amlodipina y valsartán?***

Todos los pacientes con HTA en estadio II y III se beneficiarán con esta prescripción, así como aquellos con HTA en estadio I que no respondan a la monoterapia después de los 3 meses de tratamiento. Los individuos más beneficiados serán aquellos hipertensos que, además, presenten alto riesgo cardiovascular con alteraciones metabólicas, como la diabetes, el síndrome metabólico, la nefropatía

crónica, episodios de angina de pecho o enfermedad arterial periférica, y aquellos sujetos hipertensos con riesgo de desarrollar diabetes mellitus (prediabéticos).

***Los edemas constituyen un evento adverso frecuente de los BC, ¿qué beneficios se verifican al combinar amlodipina y valsartán en relación con este evento adverso?***

Los edemas constituyen el principal evento adverso de los BC como la amlodipina. Si bien los edemas periféricos secundarios a la dilatación arteriolar y extravasación es un evento adverso frecuente del tratamiento con BC, la incidencia de esta complicación se reduce en los pacientes tratados con la CDF de amlodipina y valsartán. Se postula que, entre otras causas, esta menor incidencia podría atribuirse a la minimización de los edemas como consecuencia de la venodilatación asociada con la terapia con un ARA II como el valsartán.

***Los pacientes de más de 80 años no suelen participar de los ECA por distintos motivos. ¿Cree que la CDF de amlodipina y valsartán podría resultar apropiada en este subgrupo de enfermos?***

La disminución de la mortalidad y el aumento de la esperanza de vida conllevan un envejecimiento progresivo de la población, de manera que, si bien a principios del siglo XX la esperanza de vida era de 33.8 años para los varones y de 35.7 años para las mujeres, actualmente se sitúa en unos 74.3 y 81.5 años, respectivamente.

En el mundo, según cifras de la OMS, el 1.3% de los individuos tiene más de 80 años y en el año 2050 se proyecta que el 4.4% de la población mundial tendrá más de esa edad, lo cual conforma un escenario de gran impacto sociosanitario puesto que las principales consultas médicas, tanto hospitalarias como de atención primaria, se realizan en la población anciana.

Los sujetos de esta franja de edad constituyen el segmento de población que está aumentando más rápidamente en muchos países y, sin embargo, en la mayoría de los ECA más importantes, este grupo etario es ignorado o está representado de forma insuficiente. Por lo tanto, los datos disponibles hasta ahora son escasos y contradictorios, y muchas veces se extrapolan de datos de pacientes más jóvenes. Una de las mayores preocupaciones en este grupo de sujetos es la seguridad del tratamiento. Esto puede resultar una tarea compli-

cada, puesto que el abordaje clínico de estos pacientes tiene características propias, como una farmacocinética alterada, comorbilidades asociadas, trastornos funcionales y farmacoterapia múltiple en relación tanto con la presencia de otros factores de riesgo cardiovascular como de otras afecciones no cardiovasculares.

La HTA es un cuadro clínico muy frecuente y su prevalencia aumenta con la edad. La disminución de la PA secundaria a la combinación de amlodipina y valsartán se asocia con una menor incidencia de complicaciones cardiovasculares, así como con menor mortalidad de causa cardiovascular.

***En este sentido, ¿qué ventajas pueden vincularse con el uso de esta CDF en ámbitos no especializados a los que concurren distintos grupos de pacientes, como el consultorio de atención primaria o de medicina general?***

En el ámbito de la atención primaria, el rastreo, la detección y el control de las enfermedades crónicas prevalentes no transmisibles es crucial. Las causas del bajo control de la HTA pueden atribuirse a una inadecuada interacción entre el médico, el paciente y el entorno socioeconómico que condiciona esta relación.

Se define la adhesión al tratamiento como la medida en que el paciente asume las normas o consejos dados por el médico, el equipo de salud, o ambos, tanto desde el punto de vista de los hábitos o el estilo de vida recomendados como del propio tratamiento farmacológico prescrito, expresándose como el grado de coincidencia entre las orientaciones sugeridas por el profesional y el cumplimiento de éstas por el paciente. Cuáles debieran ser las sugerencias del médico para mejorar la adhesión: a) correcta explicación al paciente sobre motivo/s y objetivo/s del tratamiento, como también de los posibles efectos adversos de los fármacos; b) elección de tratamientos simples: drogas que sean eficaces con una sola toma diaria, que controlen la PA durante las 24 horas, que tengan pocos efectos colaterales, con precios accesibles y uso de combinaciones de fármacos (dos o más) en un solo comprimido.

El tratamiento debe respetar las características culturales, laborales y sociales del paciente y adaptarse a estas circunstancias, así como comprometer en el cumplimiento del tratamiento al paciente, la familia y el equipo de salud. A continuación se mencionan algunas sugerencias sobre el mensaje que debe ser transmitido al paciente: a) mejorar el conocimiento de la enfermedad y sus complicaciones

explicando detalladamente los siguientes conceptos: se trata de una enfermedad crónica sin posibilidad de curación definitiva; requiere tratamiento de por vida y controles periódicos; b) explicar sobre el porcentaje elevado de pacientes con mala tolerancia al sodio, poniendo énfasis en la importancia de la dieta hiposódica, la incorporación de alimentos protectores (ricos en potasio, ácidos grasos omega 3 y fibras) y los cambios en el estilo de vida con inclusión de la actividad física a las actividades cotidianas; c) destacar que el tratamiento inadecuado aumenta el riesgo de complicaciones cardiovasculares; d) fortalecer la importancia de lograr la normalización de las cifras de PA y su mantenimiento en el tiempo.

***A modo de conclusión, ¿cuáles son sus principales recomendaciones para la práctica clínica cotidiana?***

a) Evaluar la adhesión al tratamiento por medio de técnicas cuantitativas o semicuantitativas (cuestionarios validados).

b) Aplicar las normas internacionales (OMS, *Eighth Joint National Committee* [JNC-8II], *European Society of Hypertension/European Society of Cardiology* [ESH-ESC] 2013, normativas Canadienses, Sociedad Argentina de Hipertensión Arterial [SAHA] 2011, Consejo Argentino de Hipertensión Arterial [CAHTA] 2012).

c) Optimizar la comunicación con el paciente a través del correo electrónico, el contacto telefónico, por fax, etc.

d) Fomentar la participación del médico en grupos de educación continua a la comunidad, con la finalidad de mejorar el conocimiento de la enfermedad y la adhesión a los tratamientos farmacológicos y no farmacológicos.

El cumplimiento por parte del paciente de la prescripción de fármacos antihipertensivos es un factor esencial que puede determinar el éxito o el fracaso del tratamiento. Es recomendable que se tome una conducta activa de aproximación múltiple que incluya: a) educar al paciente y a sus familiares acerca de su enfermedad y el régimen de tratamiento; b) esquemas de tratamiento simples, de una sola toma diaria; c) utilizar las combinaciones fijas en un solo comprimido ya que mejoran la adhesión; d) ajustar el esquema a los hábitos del paciente; e) estimular la responsabilidad en los controles periódicos y en el autocontrol de la PA aplicando el empoderamiento del paciente, o sea, que se haga cargo del problema.

La adhesión al tratamiento farmacológico y no farmacológico debe ser evaluada en cada visita. Es necesario establecer y mantener el

diálogo con el paciente, tendiente a consensuar las medidas terapéuticas y así mejorar su cumplimiento.

El fracaso de la monoterapia para controlar la HTA en la mayoría de los pacientes pone de manifiesto la necesidad de utilizar CDF de fármacos antihipertensivos.

Una alternativa razonable a la titulación a máximas dosis de la monoterapia es comenzar con un tratamiento combinado con fármacos que tienen mecanismos de acción sinérgicos o que disminuyen los efectos adversos de las monodrogas.

Las drogas antihipertensivas en CDF con propiedades complementarias ofrecen las ventajas de la sencillez, la buena tolerabilidad, la conveniencia y la rentabilidad, todo lo cual conduce a un mejor cumplimiento por parte de los pacientes.

Estas ventajas hacen que las combinaciones fijas sean adecuadas, tanto para los pacientes hipertensos leves sin complicaciones como para aquellos con HTA de mayor gravedad y con múltiples factores de riesgo cardiovascular que requieren de varios fármacos en un mismo régimen terapéutico.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2014  
www.siicsalud.com

#### Cómo citar este artículo

Waisman G. Las combinaciones de fármacos antihipertensivos son una excelente herramienta terapéutica para lograr el control de la hipertensión arterial y mejorar la adhesión al tratamiento. Entrevistas a Expertos, Recomendaciones para el Tratamiento Actual de la Hipertensión Arterial 1-8, Oct 2014.

#### How to cite this article

Waisman G. Fixed-dose combination of antihypertensive drugs as an excellent therapeutic strategy for controlling high blood pressure and optimizing treatment adherence. Entrevistas a Expertos, Recomendaciones para el Tratamiento Actual de la Hipertensión Arterial 1-8, Oct 2014.

#### Autoevaluación del artículo

La hipertensión es un importante factor de riesgo cardiovascular cuya prevalencia continúa en aumento y se incrementa con la edad. Afecta al 35% de la población global, con predominio en sujetos de edad avanzada.

**¿Cuál de estas ventajas se describe para la terapia de la hipertensión arterial con una combinación de dosis fijas de antihipertensivos?**

A, La mejor tolerabilidad; B, Un incremento del cumplimiento terapéutico; C, Una optimización de la relación entre los costos y los beneficios; D, Todas son correctas; E, Ninguna es correcta.

Verifique su respuesta en [www.siicsalud.com/dato/evaluaciones.php/143948](http://www.siicsalud.com/dato/evaluaciones.php/143948)

#### Bibliografía recomendada

Benson J, Britten N. Patients decisions about whether or not to take antihypertensive drugs: Qualitive study. *BMJ* 325:1-5, 2002.

Benson J, Britten N. Patient's views about taking antihypertensive drugs: questionnaire study. *BMJ* 326:1314-1315, 2003.

Bernztein R, Drake I. Uso de medicamentos en hipertensión arterial en el primer nivel de atención pública argentina. La experiencia del Programa Remediar. *Rev Arg Card* 77:187-195, 2009.

Brown MJ, Cruickshank JK, Dominiczak AF, et al. Better blood pressure control: how to combine drugs. *J Hum Hypertens* 17: 81-86, 2003.

Ferdinand KC, Nasser SA. A review of the efficacy and tolerability of combination amlodipine/valsartan in non-white patients with hypertension. *Am J Cardiovasc Drugs* 13(5):301-13, 2013.

Frampton JE, Scott LJ. Amlodipine/valsartan single-pill combination: a review of its use in the management of hypertension. *Am J Cardiovasc Drugs* 9(5):309-330, 2009.

Gupta AK, Arshad S, Poulter NR. Compliance, safety, and effectiveness of fixed-dose combinations of antihypertensive agents: a meta-analysis. *Hypertension* 55:399-407, 2010.

Ingaramo RA, Vita N, Bendersky M et al. Estudio nacional sobre adherencia al tratamiento (ENSAT) *Rev Fed Arg Cardiol* 34:104 -111, 2005.

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* 311(5):507-520, 2014.

Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redón J, Zanchetti A, Böhm M, et al., Task Force Members. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 31(7):1281-1357, 2013.

Margolis KL, Rolnick SJ, Fortman KK, Maciosek MV, Hildebrandt CL, Grimm RH Jr. Self- Reported Hypertension Treatment Beliefs and Practices of Primary Care Physicians in a Managed Care Organization. *Am J Hypertens* 18:566-571, 2005.

Sánchez RA, Ayala M, Baglivo H, et al. Latin American Guidelines on Hypertension. *J Hypertens* 27:905-922, 2009.

Waisman GD, Garfi LG, Izbizky GH, Tortella JJ. Persistence in drug therapy of hypertension among different treatment groups and comparison between fixed-dose combinations of ARA II + calcium channel blockers vs ace inhibitors + calcium channel blockers. *Rev Fac Cien Med Univ Nac Cordoba* 69(4):202-212, 2012.

Weber MA, Schiffrin EL, White WB, Mann S, Lindholm LH, Kenerson JG, et al. Clinical Practice Guidelines for the Management of Hypertension in the Community: A Statement by the American Society of Hypertension and the International Society of Hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 16(1):14-26, 2014.

# La Combinación de Dosis Fijas de Amlodipina y Valsartán Reduce la Presión Arterial de Modo Eficaz y Seguro

Hu D, Liu L, Li W

Peking University People's Hospital, Beijing, China

*Advances in Therapy* 31(7):762-775, Jul 2014

*En esta evaluación de la práctica clínica real, se confirma la eficacia y la seguridad de la combinación de dosis fijas de amlodipina y valsartán en una cohorte numerosa de pacientes hipertensos. Esta estrategia se correlacionó con reducción significativa y precoz de la presión sistólica y diastólica, con baja incidencia de eventos adversos.*

## Introducción

La hipertensión arterial es un importante factor de riesgo cardiovascular cuya prevalencia continúa en aumento. En China, se la considera como el principal factor de riesgo asociado con mortalidad precoz. En ese país, la prevalencia de hipertensión arterial en sujetos adultos se ha estimado en un 18%, de los cuales sólo el 6.1% logra un adecuado control de la presión arterial (PA). De acuerdo con las normativas locales, se recomienda la reducción de la PA sistólica y diastólica por debajo de 140/90 mm Hg, respectivamente, en todos los pacientes hipertensos, si bien se proponen niveles inferiores a 130/80 mm Hg en individuos con diabetes o enfermedad renal crónica concomitantes.

Aunque la monoterapia representa la forma más habitual para el comienzo del tratamiento, las metas de PA no siempre se logran con esta estrategia; en estos pacientes, la combinación de dosis fijas (CDF) en un único comprimido podría resultar adecuada como terapia de primera elección. En las normativas europeas de tratamiento se ha sugerido como abordaje inicial una asociación de dos fármacos antihipertensivos con distintos mecanismos de acción en individuos con hipertensión arterial en estadio 2 (PA sistólica  $\geq$  160 mm Hg o PA diastólica  $\geq$  100 mm Hg). Asimismo, la administración de una combinación de dosis fijas en un único comprimido podría mejorar el control de la PA al optimizar los índices de cumplimiento terapéutico.

Tanto la amlodipina como el valsartán son antihipertensivos de uso frecuente que se asocian con buenos resultados cardiovasculares y renales. Cuando se los compara con la monoterapia individual con cada uno de estos fármacos, la combinación de ambos agentes se caracteriza por la suma de sus acciones sobre la PA con mínimos efectos adversos en adultos con hipertensión arterial leve a moderada. Aunque

se dispone de datos de estudios controlados y aleatorizados en los que se ha demostrado la eficacia y seguridad de la asociación de amlodipina y valsartán, no se han efectuado ensayos de evaluación en la práctica cotidiana en China. En este contexto, se presentan los resultados de un estudio observacional de la terapia combinada con ambos fármacos en la práctica cotidiana.

## Pacientes y métodos

Se realizó un ensayo multicéntrico, prospectivo y observacional, en el cual participaron sujetos adultos con hipertensión esencial sin control adecuado a pesar de la administración de monoterapia. En estos pacientes se indicó una CDF de una toma diaria con 80 mg de valsartán y 5 mg de amlodipina, con un seguimiento durante 4 semanas. En aquellos sujetos en los cuales no se logró un adecuado control de la PA después de ese período, podía agregarse un antihipertensivo adicional.

Se incluyeron individuos de al menos 18 años, que no alcanzaban las metas sugeridas para el control de la PA a pesar de la monoterapia con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, bloqueantes cálcicos, diuréticos, betabloqueantes o antagonistas de los receptores de angiotensina II. Se excluyeron las embarazadas y las mujeres en período de lactancia, así como aquellos pacientes con afecciones que impidieran la administración de los fármacos en estudio.

Fueron registrados los datos epidemiológicos y clínicos de todos los participantes. Se definió como criterio principal de valoración de eficacia a las modificaciones en la PA sistólica y diastólica desde el comienzo del seguimiento hasta la finalización del estudio; entre los criterios secundarios se citan las tasas de control de la PA y de respuesta (equivalente a la proporción de pacientes que lograron una PA sistólica

< 140 mm Hg o una reducción no menor de 20 mm Hg, o una PA diastólica inferior a 90 mm Hg o una disminución de al menos 10 mm Hg en las semanas 4 y 8). Se realizó además un análisis de subgrupos definidos en función del grupo etario, el valor inicial de PA sistólica, la presencia de distintos factores de riesgo cardiovascular y el uso de tratamientos antihipertensivos.

La seguridad de la terapia fue evaluada por medio del registro de los eventos adversos y los signos vitales. Todos los datos reunidos se procesaron con pruebas estadísticas específicas.

## Resultados

Un total de 11 312 pacientes se incluyeron en el grupo de análisis completo (con al menos una valoración de la eficacia tras el comienzo de la terapia) y 11 321 sujetos conformaron el grupo de análisis de seguridad. La media de edad de la cohorte era de 57.4 años, con un predominio de participantes de sexo masculino (57%). El promedio de la duración de la hipertensión arterial era de  $8.3 \pm 7.3$  años, con una media de niveles iniciales de PA de 159.6/95.6 mm Hg. El 36.9% de los pacientes no presentaba otros factores de riesgo cardiovascular. Las causas para iniciar el tratamiento con una CDF incluían la imposibilidad de lograr las metas de PA con monoterapia en dosis iniciales (82%) o después de su titulación (15%), o bien la intolerancia al fármaco utilizado (3.2%).

De acuerdo con los investigadores, la CDF de amlodipina y valsartán se asoció con la reducción significativa de la PA sistólica de 20.1 mm Hg a las 4 semanas y de 27.1 mm Hg a las 8 semanas ( $p < 0.0001$  para ambos cambios). Asimismo, se demostró un descenso significativo de la PA diastólica de 10.6 mm Hg a las 4 semanas y de 15.2 mm Hg a las 8 semanas ( $p < 0.0001$  en ambos casos) de tratamiento.

En el análisis de subgrupos, se verificó que este efecto de la CDF de amlodipina y valsartán sobre la PA era independiente del grupo etario o el valor de PA sistólica inicial. Del mismo modo, la reducción de los niveles de PA sistólica y diastólica después de 8 semanas de tratamiento se demostró en individuos que recibían previamente diversas monoterapias antihipertensivas o que presentaban otros factores de riesgo cardiovascular asociados.

En relación con la tasa de control de la PA, se observó que el 76.8% de los enfermos lograron niveles por debajo de 140/90 mm Hg después de 8 semanas de seguimiento. En este contexto, el índice de respuesta a la terapia fue de 98%; sólo el 6.1% de los enfermos requirió la adición de otro antihipertensivo a las 4 semanas de tratamiento.

Además, se señaló una incidencia del 0.2% para los eventos adversos más frecuentes (ma-

reos, cefaleas, infecciones de las vías aéreas superiores, edemas). Se comprobaron tres episodios de eventos adversos graves, pero ninguno de ellos se atribuyó a la terapia antihipertensiva. La tolerabilidad informada por los investigadores y los pacientes se definió como muy buena en el 63.3% y 61.3% de los casos, en ese orden. Asimismo, el 86.9% de los participantes se caracterizaron por tasas de cumplimiento terapéutico no menores del 80%.

## Discusión

Se considera que este estudio es el primer ensayo observacional efectuado en el marco de la práctica clínica real en el cual se demostró la efectividad y seguridad de la CDF de amlodipina y valsartán en una cohorte numerosa de pacientes hipertensos de origen chino. Del mismo modo, se comprobó el adecuado perfil de seguridad de esta asociación, incluso en sujetos mayores de 80 años.

Se han llevado a cabo diversos estudios clínicos para evaluar el tratamiento con valsartán y amlodipina en la población china, pero la mayor parte de estos protocolos han excluido a los individuos con PA muy elevada y a aquellos con riesgo de enfermedad cardiovascular, por lo cual no representan los hallazgos de la práctica clínica cotidiana. En cambio, en esta investigación participaron pacientes con PA sistólica superior a 180 mm Hg, así como individuos con distintos factores de riesgo vascular.

La monoterapia puede considerarse un enfoque apropiado en enfermos con riesgo cardiovascular bajo e hipertensión arterial leve. No obstante, esta estrategia no resulta eficaz en cerca del 70% de los casos. En cambio, la terapia combinada con antihipertensivos con mecanismos complementarios de acción es más eficaz para alcanzar las metas de PA; en el presente ensayo, la CDF de amlodipina y valsartán se correlacionó con la reducción significativa de la PA sistólica y diastólica después de 8 semanas de tratamiento, en concordancia con los datos de estudios controlados y aleatorizados previos.

Las CDF mejoran el cumplimiento terapéutico por medio de la reducción de la cantidad de comprimidos. En este ensayo, más del 85% de los participantes ingirió al menos el 80% de los comprimidos indicados con la CDF de valsartán y amlodipina, lo cual podría constituir una de las razones de la optimización de la eficacia. Se hace énfasis en que el cumplimiento terapéutico representa un factor relevante en relación con la utilidad del tratamiento antihipertensivo. Además, la terapia combinada se vincula con el potencial de atenuar algunos eventos adversos; en este sentido, en el presente análisis se demostró una reducida incidencia de efectos no deseados y ninguna de las reacciones ad-



versas graves se consideró una consecuencia del tratamiento. Si bien el edema periférico secundario a dilatación arteriolar y extravasación es un evento adverso frecuente de la terapia con bloqueantes cálcicos, la incidencia de esta reacción fue reducida en los pacientes tratados con esta CDF. Se postula que, entre otras causas, esta menor proporción podría atribuirse a la minimización del edema como consecuencia de la terapia asociada con un antagonista de los receptores de la angiotensina, como el valsartán.

El tratamiento indicado en este ensayo resultó eficaz, en forma independiente de la PA inicial, las enfermedades concurrentes, el uso de monoterapia previa o la edad. Dado que la hipertensión arterial en los ancianos se asocia con un mayor riesgo de insuficiencia cardíaca o accidente cerebrovascular, los autores destacan la importancia de la reducción efectiva de la PA en estos pacientes. En los ensayos clínicos, rara vez se incluyen individuos de edad avanzada;

por el contrario, en este estudio observacional, participaron 746 pacientes de más de 80 años. La terapia con una CDF de valsartán y amlodipina motivó la reducción significativa de la PA en este subgrupo de enfermos.

### Conclusiones

Si bien se reconocen las limitaciones del análisis, como el breve período de observación, se hace hincapié en que, en esta evaluación de la práctica clínica real, se confirmó la eficacia y la seguridad de la CDF con amlodipina y valsartán en una cohorte numerosa de pacientes hipertensos. Esta estrategia se correlacionó con una reducción significativa y precoz de la PA sistólica y diastólica, con baja incidencia de eventos adversos. Se propone la realización de estudios con un seguimiento más prolongado para investigar los potenciales beneficios clínicos de esta CDF en términos de la protección de órganos blanco y la optimización del pronóstico cardiovascular.