

Combinaciones de antihipertensivos en un comprimido

¿Reducen eventos cardiovasculares y la mortalidad?



Prof. Dr. Horacio Carbajal

- Consultor de Clínica Médica, Hospital San Martín de La Plata, Bs. As.
- Ex Profesor Titular de Medicina Interna, Facultad de Ciencias Médicas, UNLP.
- Ex Jefe del Servicio de Clínica Médica, Hospital San Martín de La Plata, Bs. As.
- Ex Presidente de la Sociedad Argentina de Hipertensión Arterial

Como recientemente mostraron Parati y cols. en una revisión sistemática y metaanálisis, la combinación de antihipertensivos en un comprimido, comparado con igual número y clase de drogas en varios comprimidos, mejora significativamente la adherencia, la persistencia, los valores de la presión arterial (PA) y el control de la hipertensión arterial (HTA). Parece razonable entonces especular que también deberían reducir los eventos cardiovasculares (ECV) y la mortalidad, completando así los pasos de la secuencia: combinaciones en un comprimido → mejor adherencia → mayor descenso de la PA → mejor control de la HTA → reducción de la ECV → reducción de la mortalidad.

En los últimos 11 años de PubMed, solo 7 trabajos (citas al final) refieren los ECV o la mortalidad en hipertensos no seleccionados por alguna condición (v.g. cardiopatía isquémica, diabetes mellitus, enfermedad renal crónica) y con similares criterios de comparación que los utilizados en el trabajo citado al inicio. Estos estudios fueron todos observacionales de cohortes retrospectivas o de bases de datos ante los cuales, a pesar del macheo y de diversos ajustes, siempre persisten dudas sobre la existencia de sesgos o variables de confusión no identificadas. Todos compararon combinaciones de dos drogas, generalmente inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina o antagonistas de los receptores de la angiotensina combinados con bloqueantes cálcicos o diuréticos. Seis estudios informaron la adherencia y fue mayor con las combinaciones en un comprimido. Sin embargo, la buena adherencia (definida como el porcentaje de días cubiertos con medicación > 80%) no fue absoluta ni aun en este grupo, ya que se observó en el 35,4%, 36,5%, 56,3%, 64,9%, 70,0% y 80,3% de los tratados con combinaciones en un comprimido. Solamente en dos publicaciones se

informaron los valores de la PA y el control de la HTA, los que fueron mejores con las combinaciones en un comprimido.

Veamos ahora los resultados sobre infarto agudo de miocardio (IAM), cardiopatía isquémica (CI), accidente cerebrovascular (ACV), insuficiencia cardíaca (IC) y mortalidad. Ninguno de los tres ensayos que refirió el riesgo de **IAM** halló diferencias significativas [1,2,3]. Solo un trabajo comparó el riesgo de **CI** y tampoco halló diferencias significativas [1]. Dos de los cuatro estudios que informaron el riesgo de **ACV** no hallaron diferencias significativas [2,3] y, en los otros dos, el riesgo [1] y la incidencia [4] de ACV fueron mayores con las combinaciones en varios comprimidos pero no se ajustó por adherencia, la que fue mayor con las combinaciones en un comprimido. En una de las tres publicaciones que refirieron el riesgo de **IC** no se encontraron diferencias significativas [3], en las restantes se halló aumento del riesgo con las combinaciones en varios comprimidos [1] y una disminución con las combinaciones en un comprimido [2]. Aquí también la adherencia fue mayor con las combinaciones en un comprimido y los resultados tampoco se ajustaron por ella. Adicionalmente otros dos estudios observaron reducción del riesgo de **internación por IC** [5,6], aunque la significación estadística se perdió cuando se comparó solo a los adherentes. El riesgo de **mortalidad por todas las causas** se mostró en dos trabajos y fue menor con las combinaciones en un comprimido [3,7]; sin embargo, en uno no se ajustó por persistencia, la que fue muy superior con las combinaciones en un comprimido (42 vs. 7 meses) y, en el otro, la significación estadística no se mantuvo cuando se comparó solo a los adherentes. La **mortalidad por enfermedad cardiovascular** no fue referida en ninguna de las publicaciones.

Un reciente soporte a la opinión de que

carecemos de evidencias reales y fuertes sobre la reducción de los eventos CV y de la mortalidad es la publicación de Borghi y cols., patrocinada por la industria, que muestra disminución de los ECV y de la mortalidad con combinaciones en un comprimido, pero que utiliza microsimulación para proyectar los resultados; como sostendría un abogado “a confesión de parte, relevo de pruebas”. Sin duda entonces se necesitarán estudios aleatorizados y controlados para evaluar si las combinaciones de antihipertensivos en un comprimido tienen algún efecto por sí mismas para reducir los ECV y la mortalidad, más allá de la mejoría de la adherencia al tratamiento.

Finalmente, una señal intermedia, que apoya el concepto de que existe un vínculo entre las combinaciones en un comprimido y la reducción de los ECV, es un ensayo prospectivo abierto de Mazza y cols. que mostró que una triple combinación en un comprimido fue más efectiva para reducir el índice de masa del ventrículo izquierdo que la administración en comprimidos separados, aunque se trata de un único y muy pequeño estudio.

En conclusión, por el momento no hay evidencia disponible de que las combinaciones en un comprimido reduzcan el riesgo de IAM, de enfermedad isquémica cardíaca, ni la mortalidad cardiovascular a pesar de sus efectos sobre la adherencia. Tampoco existe evidencia de que reduzcan “per se” los riesgos de ACV y de IC y la mortalidad por todas las causas, ya que en estos puntos los resultados son controversiales y aquellos estudios que mostraron menor riesgo no ajustaron por adherencia y/o perdieron la significación estadística cuando se comparó según niveles similares de adherencia o solo a los adherentes. Desde otro ángulo, parece claro el importante papel de la mejor adherencia al tratamiento en la reducción de los eventos CV. Además, como vimos, el uso de las combinaciones de antihipertensivos en un comprimido no asegura necesariamente buena adherencia y, en Argentina, Espeche y cols. mostraron que su empleo no fue predictor de mayor

adherencia. Por estos motivos, considerando asimismo su mayor costo y las dificultades en la cobertura social, resulta prudente recomendar también fuertemente otras estrategias que pueden contribuir a mejorar la adherencia a este tratamiento crónico.

Estudios incluidos en la revisión:

1. Ferrario CM. *Ther Adv Cardiovasc Dis.*2013; 7(1):27-39.
2. Tung YC. *J Clin Hypertens (Greenwich).*2015; 17:51-58.
3. Verma AA. *PLoS Med.* 2018 Jun 11; 15(6): e1002584.
4. Sicras Mainar A. *Med Clin (Barc).*2011;136:183-191.
5. Ho CT. *J Clin Hypertens (Greenwich).*2018; 20:1731-1738.
6. Tung YC. *J Clin Hypertens.*2017;19:983-989.
7. Simons LA. *Curr Med Res Opin.*2017; 33:17831787

Lectura recomendada:

- Parati G, Kjeldsen S, Coca A, Cushman WC, Wang J. Adherence to Single-Pill Versus Free-Equivalent Combination Therapy in Hypertension. A Systematic Review and Meta-Analysis. *Hypertension.* 2021; 77:692-705.
- Borghi C, Wang J, Rodionov AV, Rosas M, Sohn IS, Alcocer L, et al. Projecting the long-term benefits of single pill combination therapy for patients with hypertension in five countries. *Int J Cardiol Cardiovasc Risk Prev.* 2021 Aug 8;10:200102. doi: 10.1016/j.ijcrp.2021.200102. PMID: 35112114; PMCID: PMC8790100.
- Mazza A, Townsend DM, Schiavon L, Torin G, Lenti S, Rossetti C, et al. Long-term effect of the perindopril/indapamide/amlodipine single-pill combination on left ventricular hypertrophy in outpatient hypertensive subjects. *Biomed Pharmacother.* 2019 Dec;120:109539
- Espeche W, Salazar MR, Sabio R, Diaz A, Leiva Sisniegues C, Olano D, et al. Adherence to antihypertensive drug treatment in Argentina: A multicenter study. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2020; 22(4):656-662.

