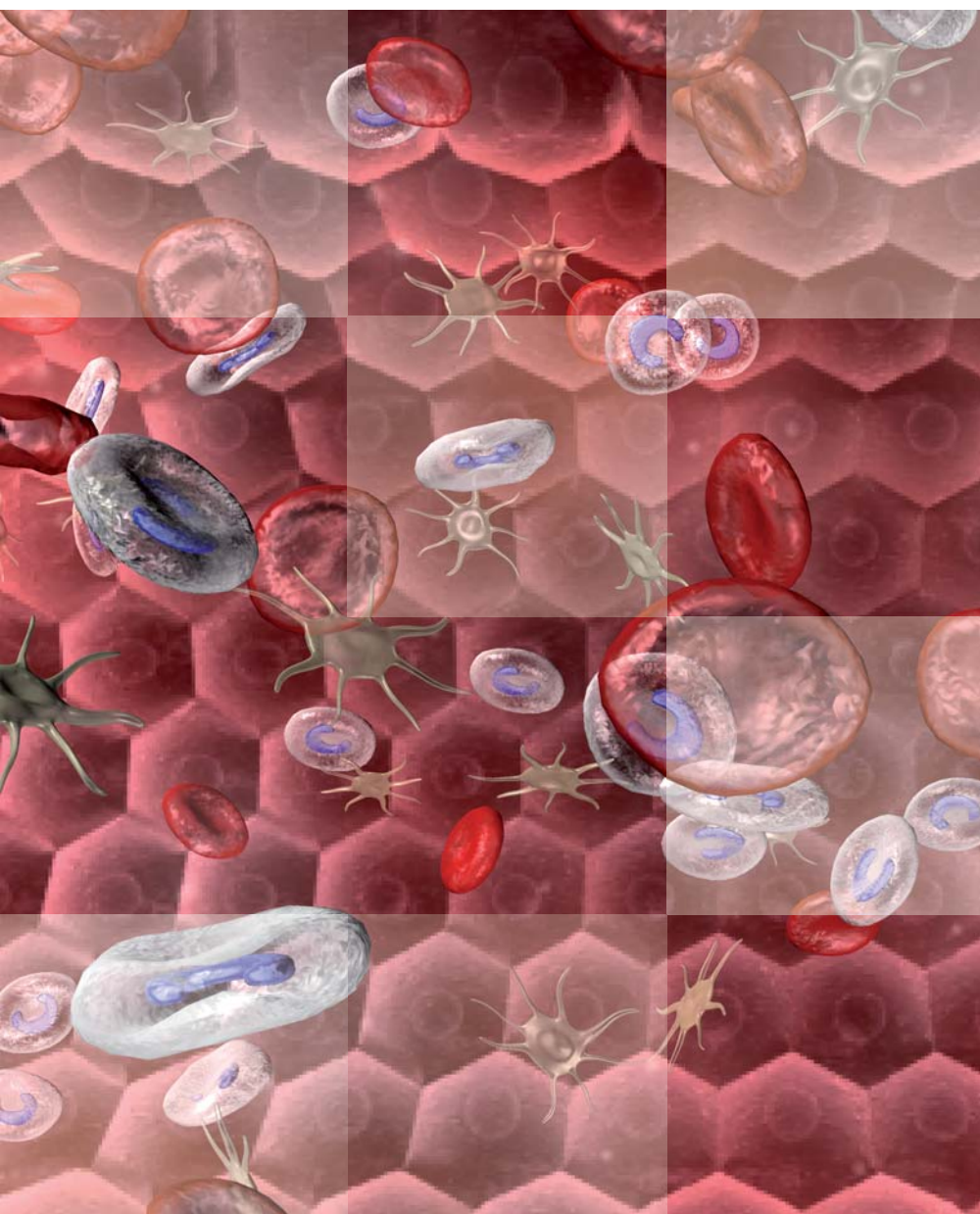


S U P L E M E N T O E X T R A O R D I N A R I O Diabetes práctica

Actualización y habilidades en Atención Primaria

Suplemento n.º 1 - 2011



La terapia farmacológica combinada en el paciente diabético de alto riesgo cardiovascular

Coordinador:
José Manuel Millaruelo Trillo

Autores:
Carlos Ortega Millán
Antoni Dalfó Baqué
Gabriel Coll de Tuero
Francisco Javier Sangrós González
Adalberto Serrano Cumplido
Manuel Ferreiro Madueño
César Lozano Suárez

SUPLEMENTO EXTRAORDINARIO

Diabetes práctica

Actualización y habilidades en Atención Primaria



Director:

José Manuel Millaruelo Trillo

Comité editorial:

Sara Artola Menéndez
Javier Díez Espino
Josep Franch Nadal
Francisco Javier García Soidán

Asesores:

Patxi Ezcurra Loiola
José Luis Martín Manzano
Manel Mata Cases
Javier Mediavilla Bravo
Jorge Navarro Pérez
Mateu Seguí Díaz
Rosario Serrano Martín

Web redGDPS:

www.redgdps.org



Avda. dels Vents 9-13, Esc. B, 2.º 1.ª
08917 Badalona
euromedice@euromedice.net
www.euromedice.net

Depósito legal:
ISSN: 2013-9071

© Copyright 2011: De los autores.
© Copyright 2011. E.U.R.O.M.E.D.I.C.E., Ediciones Médicas, S.L.
Reservados todos los derechos de la edición. Prohibida la reproducción total o parcial de este material, fotografías y tablas de los contenidos, ya sea mecánicamente, por fotocopia o cualquier otro sistema de reproducción sin autorización expresa del propietario del copyright.

El editor no acepta ninguna responsabilidad u obligación legal derivada de los errores u omisiones que puedan producirse con respecto a la exactitud de la información contenida en esta obra. Asimismo, se supone que el lector posee los conocimientos necesarios para interpretar la información aportada en este texto.

Como ilustración general de la temática tratada en esta publicación, la portada es una imagen de la disfunción endotelial, presente en numerosas enfermedades, como la hipertensión arterial.

SUMARIO:

LA TERAPIA FARMACOLÓGICA COMBINADA EN EL PACIENTE DIABÉTICO DE ALTO RIESGO CARDIOVASCULAR

Terapia combinada	2
José Manuel Millaruelo Trillo	
Aspectos generales de las terapias combinadas: influencia en el cumplimiento	3
Carlos Ortega Millán	
La terapia combinada en el tratamiento de la hipertensión. Aspectos generales	7
Antoni Dalfó Baqué	
La terapia combinada en el tratamiento de la hipertensión. Indicaciones de combinaciones específicas	11
Gabriel Coll de Tuero	
La terapia combinada en el control glucémico	17
Francisco Javier Sangrós González	
La terapia combinada en el manejo de las dislipemias	22
Adalberto Serrano Cumplido	
Doble antiagregación	26
Manuel Ferreiro Madueño	
Coste-efectividad de las terapias combinadas	29
César Lozano Suárez	

Terapia combinada

José Manuel Millaruelo Trillo

Médico de familia. Centro de Salud Torrero La Paz. Zaragoza

El manejo de la terapia combinada es una característica habitual en los planes terapéuticos recomendados a los pacientes, sobre todo en esta última década. Desde el estudio de Framingham, en el que se instaura el concepto de «factor de riesgo cardiovascular», ha sido una constante conseguir unos objetivos terapéuticos cada vez más bajos, en algunas ocasiones sin una evidencia consistente que los soporte. En todo caso, resulta muy difícil conseguir esos objetivos con un solo fármaco. Existen métodos directos e indirectos para medir el cumplimiento terapéutico, que es conveniente utilizar sobre todo en caso de pacientes que no cumplen los objetivos terapéuticos, antes de plantear los cambios o inducir una intensificación del tratamiento.

Otro aspecto que me parece fundamental, aunque obviado muchas veces, es la relación entre el cumplimiento terapéutico y la mortalidad por la patología tratada o la necesidad de ingreso hospitalario. En dependencia de la patología observada, el incremento de riesgo por el mal cumplimiento puede oscilar del 20% al 30%, porcentaje que, si nos fijamos, es similar al beneficio por utilizar un fármaco cardiovascular.

Sirvan estos comentarios para poner en valor el excelente trabajo de mis compañeros, que abordan con gran rigor las peculiaridades de la terapia combinada en distintas facetas del riesgo cardiovascular y sus factores. Puedo asegurar que las bibliografías referenciadas constituyen el mejor cuerpo de doctrina en este tema hasta el momento actual.

Comenzamos con una visión general de lo que supone la terapia combinada con las ventajas reconocidas de mejor cumplimiento terapéutico y menor coste, aunque también con el inconveniente de la rigidez de las dosis.

En el abordaje de la hipertensión encontramos la indicación principal de la terapia combinada, porque es bien conocido que se necesitan habitualmente más de uno o dos fármacos para conseguir los objetivos terapéuticos. Por ello, nos ha parecido oportuno realizar dos capítulos sobre el tema; el primero, dedicado a aspectos más generales, y el segundo, a la indicación terapéutica más adecuada para cada una de las posibles combinaciones.

En el manejo de la dislipemia hemos vivido en los últimos años las propuestas de las sociedades científicas relacionadas con el riesgo cardiovascular de unos objetivos terapéuticos cada vez más

bajos. Sin entrar en este momento en la efectividad y evidencia de dichas recomendaciones, sí es cierto que precisamos dosis muy elevadas de estatinas o la combinación de dos fármacos para, al menos, acercarnos a ellos.

En la diabetes sabemos desde el United Kingdom Prospective Study Diabetes que es necesaria la asociación de fármacos conforme avanza la evolución de la enfermedad para mantener el control glucémico. De manera paralela al caso de la hipertensión, también existen varias familias de fármacos que, por sus mecanismos de acción totalmente distintos y complementarios, permiten su uso en dosis inferiores, con lo que se evita sobre todo el problema más temido: la hipoglucemia. Las combinaciones, pues, de antidiabéticos orales se han vuelto casi imprescindibles en el manejo de la enfermedad.

La antiagregación es un tema siempre en debate, aunque podríamos indicar que existen muchas situaciones, principalmente de prevención secundaria, sobre cuya utilidad no ofrecen dudas. Dentro de ellas, la doble antiagregación también está indicada por las guías de práctica clínica (GPC) en situaciones sobre todo de eventos cardiovasculares recientes o prácticas intervencionistas.

Un tema más allá de la clínica, pero también importante como gestores de recursos que somos los prescriptores, es el de la financiación de las combinaciones. Asistimos con incredulidad al hecho de que fármacos con aportación reducida, cuando se utilizan de manera individual, pierden esa condición si se utilizan en combinación. Es más, a veces combinaciones no idénticas pero sí similares y para la misma indicación difieren en su estatus respecto a la financiación. Resulta difícil encontrar una explicación racional a tales desatinos.

Me gustaría finalizar con dos puntualizaciones que también debemos tener en cuenta al manejar la terapia combinada. Ya no es extraño que, al existir tan alto número de combinaciones, los prescriptores desconozcamos realmente su composición, aunque los programas informáticos que utilizamos nos faciliten tanto ese aspecto. Tampoco deberían ser las combinaciones un método para prolongar unas patentes que habrían caducado ya utilizando las monosustancias. La falta de racionalidad en este país en la financiación de los fármacos, la inseguridad que eso produce en la industria farmacéutica, no debería servir para tener la tentación de escoger este atajo.

Aspectos generales de las terapias combinadas: influencia en el cumplimiento

Carlos Ortega Millán

Médico de familia. Unidad de Gestión Clínica de Pozoblanco. Córdoba

El otro día vino Juan, un paciente de 59 años, a consulta para revisión de su hipertensión arterial (HTA) y diabetes mellitus (DM) tipo 2. Por su profesión de autónomo (transportista), son escasas las visitas que realiza al centro de salud y suele venir en los espacios vacacionales y en consulta no programada para «ver cómo voy del azúcar y la tensión». Hace un mes, a raíz de un dolor de cabeza, fue a la farmacia y le dijeron que tenía la tensión arterial (TA) alta (172/98); consultó con el médico en la localidad donde estaba, confirmó esas cifras de TA, descartó un problema urgente y le añadió clortalidona 25 mg/día a su tratamiento previo (enalapril 20 mg/día, metformina 850 mg/12 horas), recomendándole seguimiento. Aprovechamos la visita para completar la revisión y el control de la TA.

Éste es un caso frecuente en consulta, en donde se observa un descontrol en objetivos de enfermedad crónica y se inicia una terapia combinada (TC) como opción terapéutica para optimizar dicho control, que no se conseguía con tratamientos en monoterapia y no lograba alcanzar los objetivos terapéuticos y, en el caso que nos ocupa, intentando reducir el riesgo cardiovascular asociado. Si todo esto fuera tan simple, ya habríamos acabado el artículo; no obstante, vamos a desmenuzar el caso que se ha expuesto, pues surgen algunas reflexiones: ¿realmente necesitaba una TC? ¿Juan había sido «cumplidor» de su tratamiento previo? ¿Existía una adhesión a las medidas no farmacológicas? ¿Conocía y comprendía los efectos de no alcanzar los objetivos? ¿Había compartido con «su» médico el tratamiento que realizaba? ¿Hubiera sido mejor un medicamento con dosis fija (enalapril y tiazida) para simplificar el tratamiento?

¿QUÉ ENTENDEMOS POR TERAPIA COMBINADA?

A falta de una definición consensuada y de una forma amplia, podemos entender la TC como la conjunción de varios tipos de tratamiento (fármacos, cirugía, radioterapia, quimio-

terapia, psicoterapia, inmunoterapia, etc.) en combinación (alternativamente o simultáneamente), con el fin de obtener los mejores resultados en una enfermedad. De esta forma, nos encontramos que la TC se está utilizando en diferentes campos de la medicina con diferentes fundamentos; por un lado, para reducir el desarrollo de la resistencia a los fármacos (virus de la inmunodeficiencia humana [VIH], malaria, leishmaniasis, tuberculosis, lepra, etc.); por otro, para conseguir por diferentes mecanismos de acción obtener mayores beneficios (glaucoma, enfermedad de Crohn, esclerosis múltiple, hipertrofia prostática, etc.), en el campo de la salud mental, en el oncológico, etc. Sería interminable la extensa patología donde abordamos una TC. Sin embargo, la mayoría de las veces con este término nos estamos refiriendo a la **administración simultánea de dos o más fármacos para tratar una sola enfermedad**, que va a ser el punto de interés de esta revisión; incluso podría ser de mayor interés en aquellos pacientes con un alto riesgo cardiovascular el desarrollo de estrategias efectivas de una TC en prevención de la aterosclerosis, de enfermedades metabólicas y sus comorbilidades, etc.

EL PORQUÉ DE LA TERAPIA COMBINADA

En el campo de la práctica clínica, básicamente son dos los motivos que nos inducen a una TC:

1. Enfermedades crónicas en donde el razonamiento terapéutico nos hace instaurar dicha TC, tras el fracaso de la monoterapia. Así, en el campo de la HTA es conocido que al menos un 75% va a requerir una TC para alcanzar los objetivos¹. En la DM tipo 2 y posiblemente a consecuencia de la desaparición progresiva de la función de las células β , por su evolución natural, hace que sea difícil alcanzar los niveles deseados de hemoglobina glucosilada (HbA1c) con monoterapia, por lo que generalmente se necesita un tratamiento que escalone dosis y una combinación de varios fármacos con diferente mecanismo de acción y/o insulina².

- En la combinación de dos fármacos se puede producir una acción entre ellos (interacción), en el sentido de un incremento de la acción de uno de los fármacos (sinergismo) o, por el contrario, disminución del efecto (antagonismo), que hemos simplificado en la tabla 1. Se conocen las interacciones farmacocinéticas (aumento o disminución de la concentración del fármaco en el organismo) en donde a menor concentración, menor efecto, o al contrario, y las interacciones farmacodinámicas (aumento o disminución de la acción farmacológica y, por lo tanto, de la respuesta). En la práctica clínica de todos es conocido que tenemos interacciones beneficiosas en donde se puede obtener un incremento del efecto terapéutico sin aumentar e incluso disminuyendo las reacciones adversas; en este contexto, el uso de la TC permite reducir los riesgos de intolerancia inherentes al uso prolongado de altas dosis de un fármaco (los efectos secundarios de un fármaco dependen, entre otras cosas, de la dosis administrada; así, se ha observado que altas dosis se asocian con una baja adherencia al tratamiento), pues se prefiere la combinación de dosis no máximas de más de un fármaco³.

¿CUÁNDO LA TERAPIA COMBINADA: AL INICIO O EN EL SEGUIMIENTO DE LA ENFERMEDAD?

Las diferentes guías clínicas (HTA, DM, etc.) recomiendan por consenso la asociación de diversos fármacos con diferentes modos de acción cuando no se alcanzan los objetivos en el seguimiento de la enfermedad, y en su inicio algunas guías estratifican el tratamiento (monoterapia o TC) según el grado inicial de descontrol o riesgo cardiovascular^{2,4-7}. Por otro lado, hay autores que refieren que se pueden alcanzar mayores beneficios con tratamientos iniciales⁸⁻¹⁰ que hagan cumplir objetivos prontamente, sobre todo en pacientes de alto riesgo cardiovascular.

No disponemos de evidencia suficiente que nos hable de un plazo óptimo desde el inicio de la terapia para alcanzar los objetivos de control (cifras de TA, colesterol ligado a las lipoproteínas de baja densidad [LDL], HbA1c, etc.) y que influyan en los resultados cardiovasculares finales y, por tanto, de un tratamiento más intensivo. Una serie de trabajos en pacientes con HTA y otros factores de riesgo cardiovasculares apoyan que el logro de control de la TA, idealmente entre uno y tres meses, se traduce en mejores resultados cardiovasculares, aunque la fuerza de esta conclusión está limitada, ya que no se diseñaron para este objetivo¹¹. Otros autores en el campo de la diabetes nos indican que se ha de obtener el control en los primeros seis meses¹².

¿CÓMO INDICAMOS LA TERAPIA COMBINADA: EN DOSIS FIJAS O VARIABLES?

Entendemos TC en dosis fijas (TCDF) como fármacos que contienen dos o más principios activos en proporciones fijas en la misma formulación. Deben tener una bioequivalencia, farmacocinética y farmacodinámica similares a si se administraran los principios activos por separado (dosis variables). Su utilidad en la práctica clínica básicamente sería para simplificar el tratamiento, sobre todo en pacientes polimedicados (realidad que se suele presentar en pacientes con varios factores de riesgo cardiovascular), y con ello mejorar la adherencia o cumplimiento del tratamiento; además, como hemos comentado anteriormente, puede existir un beneficio clínico en utilizar dos principios activos en dosis más bajas que uno en dosis máxima, al reducir las reacciones adversas relacionadas con la dosis (tabla 2).

Hasta la fecha la evidencia de mejora del cumplimiento es limitada para soportar esta aseveración; la evaluación de la adherencia a la medicación tiene una complejidad más allá de la evaluación de efectos bioquímicos o clínicos. A menudo sólo hay una observación de reposición de recetas a tra-

Tabla 1: Interacciones farmacológicas

Sinergismo medicamentoso	
Sinergia aditiva o sumativa	La acción resultante de ambos fármacos es la suma de las acciones individuales (diuréticos tiazídicos e IECA)
Sinergia de potenciación	La acción resultante es mayor que la suma de las acciones individuales (trimetoprim y sulfametoxazol)
Antagonismo medicamentoso	
Antagonismo competitivo	Ambos fármacos compiten por el mismo receptor (propranolol con la norepinefrina)
Antagonismo no competitivo	Ambos fármacos se unen a receptores diferentes (fenoxibenzamina con histamina)

IECA: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina.

Tabla 2: Ventajas e inconvenientes de la TCDF

Ventajas	Inconvenientes
<ul style="list-style-type: none"> • Horario de dosificación más simple, lo que mejora el cumplimiento y, por lo tanto, los resultados del tratamiento • Reduce los errores de medicación involuntaria, al tener menor número de fármacos • Previene y/o retrasa la creación de resistencia a los antimicrobianos mediante la eliminación de monoterapia • Permite combinaciones sinérgicas • Sólo una fecha de caducidad, que simplifica la administración 	<ul style="list-style-type: none"> • Diferentes propiedades farmacocinéticas pueden plantear dificultades en la frecuencia de la administración • Una TCDF dificulta identificar qué principio activo puede ser responsable de una reacción adversa al medicamento • La dosis de un principio activo de la TCDF no puede ser alterada, con lo que se puede infra o sobredosificar a determinados pacientes

TCDF: terapia combinada en dosis fijas.

vés de los registros de farmacia o seguimiento de dispositivos electrónicos de medición, que dan sólo una medida indirecta de la utilización real de la medicación por los pacientes. Schertharner revisa datos recientes de TCDF utilizados en las terapias hipoglucemiantes¹³. Describe cinco estudios que muestran un ligero aumento de la adhesión de una gran variedad de TCDF. El documento indica que no hay estudios clínicos prospectivos con resultados utilizando TCDF, lo que refleja la complejidad del estudio de estos fármacos. En el metaanálisis de Bangalore se describen en un subgrupo cuatro estudios en HTA, donde el incumplimiento con TCDF se redujo un 24%, comparado con TC variable¹⁴.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) en su informe sobre medicamentos esenciales realizado en 2001 indica en su punto 7 (actualizado en 2005) que «La mayoría de los medicamentos esenciales deben formularse como compuestos simples. Como productos en combinación en dosis fija se seleccionan sólo cuando la combinación ha demostrado ser una ventaja sobre los compuestos administrados por separado en el efecto terapéutico, la seguridad, la adherencia o retrasar el desarrollo de resistencia a los medicamentos de la malaria, la tuberculosis y el VIH/sida». Aunque no hace una mención explícita a enfermedades crónicas no infecciosas, deja implícito que una TCDF debe mostrar un valor añadido en los aspectos de eficacia y/o seguridad y/o adherencia.

Recordemos que existe abundante literatura científica que nos subraya que uno de los problemas más importantes en las patologías crónicas asintomáticas (HTA, DM tipo 2, dislipemia, etc.) es el fracaso en alcanzar objetivos terapéuticos por falta de cumplimiento por parte de los pacientes de las recomendaciones que les hacen los profesionales sanitarios. Brian Haynes definía hace más de 25 años que, en el

campo de la medicina, el cumplimiento podía ser entendido como la medida en que los individuos siguen los consejos de los profesionales de la salud. En el mismo sentido definió la OMS la adherencia, yendo ambos términos más allá del puro concepto de toma de medicamentos prescritos, al tener en cuenta también las conductas relacionadas con la salud. Dichos términos dan a luz uno de los problemas más importantes de la práctica clínica, ya que de nada sirve la inversión de tiempo en explicar medidas no farmacológicas o la prescripción de tratamientos costosos, si no somos capaces de que el paciente se corresponsabilice de su enfermedad y se adhiera a los diferentes tratamientos para alcanzar los objetivos terapéuticos («el más efectivo tratamiento prescrito por el clínico más cuidadoso sólo controlará la tensión si el paciente está motivado»). Se han investigado las posibles causas del incumplimiento terapéutico (tabla 3) y medidas para aumentar la adherencia terapéutica¹⁵.

CONCLUSIÓN

Juan en esa consulta «confesó» que se le olvidaba la toma de pastillas y que no seguía las recomendaciones dietéticas ni de actividad física, pero que él se encontraba bien. De alguna forma no se había realizado un abordaje centrado en él, tenía falta de información, falsas creencias, falta de compromiso con su enfermedad y, por tanto, con el tratamiento, circunstancias que empezaron a abordarse fijando una próxima visita. Bajo el punto de vista de los profesionales, aparte del razonamiento terapéutico previo (con toma de decisión de TCDF o variable), el control del cumplimiento y el seguimiento del tratamiento con una actitud activa debe formar parte del «proceso clínico» de atención al paciente en las enfermedades crónicas prevalentes asintomáticas.

Tabla 3: Hipótesis sobre las posibles causas de incumplimiento

Clínica	<ul style="list-style-type: none"> • Por las características de la enfermedad (asintomática) • Comorbilidades asociadas • Características del tratamiento (polifarmacia y/o multidosis) • Reacciones adversas a los medicamentos
Psicológica	<ul style="list-style-type: none"> • Por trastornos afectivos (ansiedad-depresión, etc.) • Falta de información sobre su enfermedad y consecuencias
Social	Déficit de apoyo y red social
Cultural	Falsas creencias (no curación, está sano, no síntomas)
Relación médico-paciente disfuncional	Paciente difícil de tipo negador No abordaje centrado en el paciente

BIBLIOGRAFÍA

1. Gradman AH, Basile JN, Carter BL, Bakris GL. Combination therapy in hypertension. *J Am Soc Hypertens* 2010;4(1):42-50.
2. Menéndez EL, Lafita J, Artola S, Millán J, Alonso A, Puig M, et al. Recomendaciones para el tratamiento farmacológico de la hiperglucemia en la diabetes tipo 2. *Av Diabetol* 2010;26:331-8.
3. Domanski M, Norman J, Pitt B, Haigney M, Hanlon S, Peyster E. Diuretic use, progressive heart failure, and death in patients in the Studies Of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD). *J Am Coll Cardiol* 2003;42(4):705-8.
4. Committee CDACPGE. Canadian Diabetes Association 2008 clinical practice guidelines for the prevention and management of diabetes in Canada. *Can J Diabetes* 2008;32(suppl 1):S1-201.
5. Rodbard HW, Blonde L, Braithwaite SS, Brett EM, Cobin RH, Handelsman Y, et al.; AACE Diabetes Mellitus Clinical Practice Guidelines Task Force. American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the management of diabetes mellitus. *Endocr Pract* 2007;13(suppl 1):1-68.
6. Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E, Ambrosioni E, Burnier M, Caulfield MJ, et al. Revisión de la guía Europea de manejo de hipertensión: documento de la Sociedad Europea de Hipertensión. *J Hypertens* 2009;27:2121-58.
7. Comité de Expertos de la SEH-LELHA. Guía Española de Hipertensión Arterial. *Hipertensión* 2005;22(Supl 2).
8. Mazzaglia G, Ambrosioni E, Alacqua M, Filippi A, Sessa E, Immordino V, et al. Adherence to antihypertensive medications and cardiovascular morbidity among newly diagnosed hypertensive patients. *Circulation* 2009;120(16):1598-605.
9. Bell DS, Ovalle F. Outcomes of initiation of therapy with once-daily combination of a thiazolidinedione and a biguanide at an early stage of type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2004;6(5):363-6.
10. Zinman B. Initial combination therapy for type 2 diabetes mellitus: is it ready for prime time? *Am J Med* 2011;124(1 Suppl):S19-34.
11. Weir MR, Zappe D, Orloski LA, Sowers JR. How early should blood pressure control be achieved for optimal cardiovascular outcomes? *J Hum Hypertens* 2010 [Epub ahead of print].
12. Kuritzky L, Epstein BJ, Lavernia F. How to obtain appropriate type 2 diabetes control in the first 180 days of treatment initiation. *Postgrad Med* 2010;122(3):33-42.
13. Schernthaner G. Fixed-dose combination therapies in the management of hyperglycaemia in Type 2 diabetes: an opportunity to improve adherence and patient care. *Diabet Med* 2010;27(7):739-43.
14. Bangalore S, Kamalakkannan G, Parkar S, Messerli FH. Fixed-dose combinations improve medication compliance: a meta-analysis. *Am J Med* 2007;120(8):713-9.
15. Nunes V, Neilson J, O'Flynn N, Calvert N, Kuntze S, Smithson H, et al. Clinical Guidelines and Evidence Review for Medicines Adherence: involving patients in decisions about prescribed medicines and supporting adherence. National Collaborating Centre for Primary Care and Royal College of General Practitioners, 2009.

La terapia combinada en el tratamiento de la hipertensión. Aspectos generales

Antoni Dalfó Baqué

Médico de familia. Centro de Atención Primaria Gòtic. Tutor de la Unidad Docente de Medicina Familiar y Comunitaria de Barcelona

INTRODUCCIÓN

La hipertensión arterial (HTA) representa un reconocido factor de riesgo cardiovascular (FRCV) de especial trascendencia, debido a su alta prevalencia, que aumenta con la edad y con la coexistencia de otros FRCV independientes, como es el caso de la diabetes mellitus (DM)¹. Cuando ambos coinciden, aumenta el riesgo del paciente.

Un estilo de vida adecuado (alimentación, ejercicio y evitación de hábitos tóxicos) está en la base de la prevención primaria de las enfermedades cardiovasculares. Cuando la HTA aparece, será imprescindible insistir en las pertinentes modificaciones del estilo de vida si no existen contraindicaciones; fundamentalmente, se recomendará la realización de ejercicio físico aeróbico, una restricción sódica y una dieta hipocalórica en caso de sobrepeso u obesidad.

Dependiendo de las cifras tensionales, de la existencia de otros FRCV, de la presencia o no de afectación orgánica o de enfermedad clínica asociada, será preciso proceder de forma mediata o inmediata al tratamiento farmacológico² (tabla 1).

La finalidad del tratamiento será disminuir en última instancia la morbimortalidad cardiovascular, a nivel intermedio prevenir o revertir en la medida de lo posible la afectación orgánica y, en primera instancia, lo que es más medible para el profesional sanitario, conseguir una adecuada reducción de las cifras de presión arterial (PA), por debajo de 140/90 mmHg³ (135/85 mmHg si es por automedicación o por valores del período de vigilia si es por monitorización ambulatoria de la PA).

Se había postulado que en caso de presencia de DM, basándose en los estudios HOT⁴ y UKPDS⁵, los valores habrían de ser inferiores. No obstante, el no haber obtenido estos valores en ninguno de los ensayos clínicos realizados ha hecho

replantearse la diana terapéutica: por debajo de 140/90, aunque se postula preferiblemente entre 130-139 mmHg y 80-85 mmHg, pero no valores más bajos⁶, al no disponer aún de evidencia suficiente⁷.

Así, sólo el estudio ABCD, con importantes limitaciones (la normotensión se definía como PA < 160 mmHg, el tamaño de la población estaba reducido a 480 personas y el resultado primario era el cambio del aclaramiento de creatinina y no se observaron diferencias significativas entre tratamientos), consiguió bajar la PA más allá de los 130/80 mmHg en DM. No se consiguió con los demás: los mencionados UKPDS y HOT, SHEP, Micro-HOPE, Syst-Eur, IDNT en los dos tratamientos, RENAAL, PROGRESS y ADVANCE.

NECESIDAD DE TRATAMIENTO CON DOS O MÁS FÁRMACOS

Un porcentaje importante de pacientes precisará la utilización de dos o más antihipertensivos para una adecuada reducción de las cifras de PA^{2,5,6}. Fundamentalmente este hecho se produce en las siguientes dos situaciones:

Insuficiente control con monoterapia

Si tras un período de cuatro a ocho semanas, dependiendo de la farmacocinética y farmacodinámica del antihipertensivo, no se ha reducido la PA de modo satisfactorio, una de las opciones terapéuticas es la adición de un segundo fármaco. Es aún frecuente, y hay que llamar la atención a este respecto, el hecho de que en múltiples ocasiones se realizó el seguimiento de forma «impertérrita» del paciente⁸, procediendo una y otra vez al simple cambio del fármaco, y esperanzador comprobar que en Atención Primaria por primera vez se ha documentado por parte de Pérez-Zamora et al.⁹ en el estudio DISEHTAC un cambio

Tabla 1: Inicio del tratamiento antihipertensivo

Otros factores de riesgo, lesión orgánica o enfermedad clínica	Presión arterial (mmHg)				
	Normal PAS 120-129 o PAD 80-84	Normal alta PAS 130-139 o PAD 85-89	HTA grado 1 PAS 140-159 o PAD 90-99	HTA grado 2 PAS 160-179 o PAD 100-109	HTA grado 3 PAS \geq 180 o PAD \geq 110
Sin FRCV adicionales	Sin tto antihipertensivo	Sin tto antihipertensivo	Cambios estilo de vida durante algunos meses. Si PA no controlada, tto farmacológico	Cambios estilo de vida durante algunas semanas. Si PA no controlada, tto farmacológico	Cambios estilo de vida + tto farmacológico inmediato
1-2 FRCV adicionales	Cambios estilo de vida	Cambios estilo de vida	Cambios estilo de vida durante algunas semanas. Si PA no controlada, tto farmacológico	Cambios estilo de vida durante algunas semanas. Si PA no controlada, tto farmacológico	Cambios estilo de vida + tto farmacológico inmediato
\geq 3 o más FRCV, SM, LOD	Cambios estilo de vida	Cambios estilo de vida y considerar tto farmacológico	Cambios estilo de vida + tto farmacológico	Cambios estilo de vida + tto farmacológico	Cambios estilo de vida + tto farmacológico inmediato
Diabetes	Cambios estilo de vida	Cambios estilo de vida + tto farmacológico	Cambios estilo de vida + tto farmacológico	Cambios estilo de vida + tto farmacológico	Cambios estilo de vida + tto farmacológico inmediato
Enfermedad CV o renal establecida	Cambios estilo de vida + tto farmacológico inmediato	Cambios estilo de vida + tto farmacológico inmediato	Cambios estilo de vida + tto farmacológico inmediato	Cambios estilo de vida + tto farmacológico inmediato	Cambios estilo de vida + tto farmacológico inmediato

FRCV: factor de riesgo cardiovascular; SM: síndrome metabólico; LOD: lesión de órgano diana; CV: cardiovascular; PAS: presión arterial sistólica; PAD: presión arterial diastólica; HTA: hipertensión arterial; PA: presión arterial; tto: tratamiento.

de conducta del profesional (el estudio DISEHTAC debe crear escuela por la rigurosa metodología empleada: muestra aleatoria de centros de Atención Primaria y realización de auditoría externa). Cuando hay una insuficiente reducción de los valores de PA, la actitud más frecuente del médico de Atención Primaria es la asociación de fármacos. La motivación de los profesionales, su mejora en la formación y disponer de los resultados con el correspondiente *feedback* que ello representa son, según los autores, algunos de los factores que contribuyen a la instauración de la terapia combinada.

En el seguimiento de la HTA y la DM el papel del profesional de enfermería es clave¹⁰ y la actuación conjunta con el médico se traduce en un beneficio para el paciente.

El incremento de la utilización de antihipertensivos asociados se ve reflejado en una mejora constante en el porcentaje de pacientes controlados (figura 1).

Necesidad de un mayor descenso tensional

Distintas situaciones, así como niveles de PA más elevados, hacen que pueda y deba ser considerada ya de entrada la terapia combinada (tabla 2). La necesidad de conseguir una reducción mayor de 20 y 10 mmHg de PA sistólica y diastólica, respectivamente, está en la base de las recomendaciones que efectuó inicialmente el séptimo informe del Comité Conjunto Norteamericano (2003)¹¹ y que distintas sociedades y organismos¹²⁻¹⁴ han hecho suyas.

CONSIDERACIONES GENERALES EN LA EFICACIA DE LOS FÁRMACOS ANTIHIPERTENSIVOS

Desde hace décadas se ha demostrado el beneficio del tratamiento de la HTA en términos de reducción de la morbilidad y mortalidad. Se compararon distintos fármacos como terapia inicial en el tratamiento de la HTA, frente a placebo; y en

Figura 1: Grado de control de la hipertensión arterial y tratamiento antihipertensivo combinado. Estudios CONTROLPRES, PRESCAP y DISEHTAC-DISEHTAE

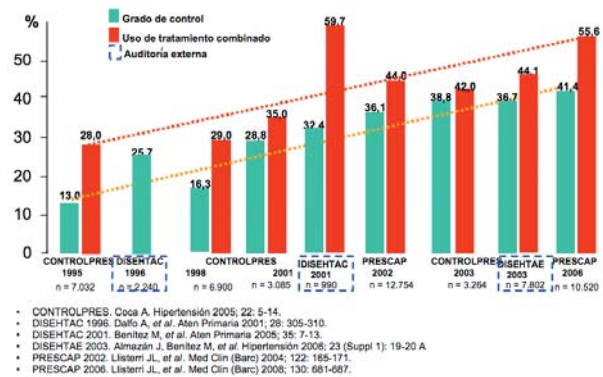


Tabla 2: Situaciones en las que debe considerarse la terapia combinada en el tratamiento inicial de la hipertensión arterial

- Valores de PAS > 20 y/o PAD > 10 mmHg por encima del objetivo deseable
- HTA grado 3 (PAS ≥ 180 y/o PAD ≥ 110 mmHg)
- Debut en forma de urgencia o emergencia hipertensiva*

* En caso de accidente vascular cerebral agudo, deberá individualizarse la actuación, dependiendo de los valores de PA y de si se dispone o no de una prueba de imagen

PAS: presión arterial sistólica; PAD: presión arterial diastólica; HTA: hipertensión arterial.

la medida en que se demostró su eficacia, la comparación era ya con el tratamiento estándar.

Los fármacos más antiguos como la reserpina, metildopa o hidralazina han dado paso a fármacos considerados ya clásicos, como diuréticos y bloqueantes beta adrenérgicos. Estos últimos constituyeron el patrón de oro con el que comparar. Así sucedió con los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) y los bloqueantes de los canales del calcio. Posteriormente los antagonistas de los receptores de la angiotensina 2 (ARA II) han demostrado idéntico beneficio en el tratamiento inicial. Otros grupos farmacológicos tienen un papel más limitado en la Atención Primaria.

La mayoría de los ensayos clínicos han demostrado la necesidad de asociar dos o más fármacos para obtener una mayor reducción de las cifras de PA, pues es muy difícil llegar a los objetivos propuestos.

Así como hay múltiples estudios que comparan distintas estrategias terapéuticas iniciales (que se exponen en el apartado posterior), prácticamente son inexistentes las comparaciones de estrategias terapéuticas (que no sean en prevención secundaria) basadas en la asociación de dos fármacos en el tratamiento de la HTA. Una excepción es el estudio ACCOMPLIH¹⁵, que se detallará más adelante y en el que la asociación de un fármaco que actúe en el sistema renina angiotensina con un bloqueante de los canales del calcio se muestra superior a la asociación con un diurético.

Finalmente, cuando es preciso recurrir a la utilización de tres fármacos, generalmente deberemos asociar un bloqueante de los canales del calcio dihidropiridínico con un agente que actúe en el sistema renina angiotensina y añadir un diurético.

ASOCIACIÓN DE ANTIHIPERTENSIVOS

Distintas son las clases de fármacos disponibles en el tratamiento inicial de la HTA, fundamentalmente: ARA II, bloqueantes beta adrenérgicos, diuréticos, bloqueantes de los canales del calcio e IECA.

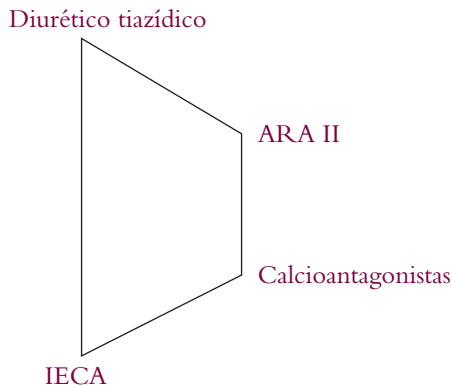
Resultados no demasiado favorables en el análisis de los betabloqueantes¹⁶ han hecho que este grupo se recomiende fundamentalmente en determinadas situaciones (posinfarto e insuficiencia cardíaca estable). El resto de los antihipertensivos son los que podemos asociar teniendo en cuenta que es recomendable utilizar fármacos que actúen por distintos mecanismos de acción y tengan, por tanto, un sinergismo y una capacidad compensatoria de los efectos secundarios.

Así, de la clásica figura del hexágono que recogía la Sociedad Europea de HTA (2007) con las múltiples posibles combinaciones, deberíamos pasar a las siguientes asociaciones (figura 2):

- ARA II con bloqueantes de los canales del calcio.
- ARA II con diuréticos tiazídicos.
- IECA con bloqueantes de los canales del calcio.
- IECA con diuréticos.

En determinados casos deben considerarse otros antihipertensivos: alfabloqueantes, inhibidores directos de la renina, fármacos de acción central, antialdosterónicos (en estos casos se ha de monitorizar de forma estricta en caso de insuficiencia renal, hipercaliemia). La combinación IECA/ARA II con betabloqueantes no es sinérgica, pero puede estar indicada en situaciones especiales (insuficiencia cardíaca, cardiopatía isquémica).

Figura 2: Asociaciones recomendadas de antihipertensivos



ARA II: antagonistas de los receptores de la angiotensina II; IECA: inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina.

Ventajas de la terapia combinada

En la mayoría de los pacientes hipertensos será necesario un tratamiento de dos o más antihipertensivos; así, el descenso de la PA que obtendremos con el tratamiento combinado será superior al conseguido con cualquiera de los fármacos utilizados en monoterapia.

La simplificación de la posología consigue una mejora del cumplimiento en la mayoría de los estudios realizados¹⁷, cumplimiento que es preciso aumentar aún más en nuestro medio¹⁸. El uso de asociaciones prolonga la duración del efecto antihipertensivo y permitirá minimizar la aparición de efectos secundarios en pacientes pluriatológicos y que en múltiples ocasiones ya toman otros tratamientos.

BIBLIOGRAFÍA

- Kaplan NM. Clinical Hypertension. 9th edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2006.
- 2007 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* 2007;25:1105-87.
- Arguedas JA, Perez MI, Wright JM. Treatment blood pressure targets for hypertension. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;3:CD004349.
- 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.
- 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.
- Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E, Ambrosioni E, Burnier M, Caulfield MJ, et al. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: an ESH Task Force document. *J Hypertens* 2009;27:2121-58.
- Carlberg B. Time to lower treatment BP targets for hypertension? *Lancet* 2009;374:503-4.
- Berlowitz DR, Ash AS, Hickey EC, Friedman RH, Glickman M, Kader B, et al. Inadequate management of blood pressure in a hypertensive population. *N Engl J Med* 1998;339:1957-63.
- Pérez S, Benítez M, Dalfó A, Piqueras M, Losada G, Vila MA. ¿Es adecuada la actitud que adoptan los médicos de atención primaria en Cataluña ante la insuficiente reducción de cifras de presión arterial en los pacientes hipertensos? Estudio DISEHTAC-2001. *Aten Primaria* 2008;40:505-10.
- Dalfó A, Gibert E, Vila MA, Sabartés T. Diagnóstico y seguimiento de la hipertensión arterial. ¿Es relevante el papel del personal de enfermería? *Aten Primaria* 2000;26:180-3.
- Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, et al. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. The JNC 7-Complete Version. *Hypertension* 2003;42:1206-52.
- World Health Organization, International Society of Hypertension Writing Group. 2003 World Health Organization (WHO)/International Society of Hypertension (ISH) statement on management of hypertension. *J Hypertens* 2003;21:1983-92.
- De la Sierra A, Gorostidi M, Marín R, Redón J, Banegas JR, Armario P, et al. Evaluación y tratamiento de la hipertensión arterial en España. Documento de consenso. *Med Clin (Barc)* 2008;131(3):104-16.
- Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E, Ambrosioni E, Burniere M, Caulfield MJ, et al. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: an ESH Task Force document. *J Hypertens* 2009;27:2121-58.
- Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, Dahlöf B, Pitt B, Shi V, et al. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N Engl J Med* 2008;359:2417-28.
- Kaplan NM. Beta-blockers in hypertension. Adding insult to injury. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:1490-1.
- Schroeder K, Fahey T, Ebrahim S. How can we improve adherence to blood pressure-lowering medication in ambulatory care? Systematic review of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2004;164:722-32.
- Márquez Contreras E, Gil Guillén V, Casado Martínez JJ, Martel Claros N, De la Figuera von Wichmann M, Martín de Pablos JL, et al. Analysis of studies published on hypertension treatment non-compliance in Spain between 1984 and 2005. *Aten Primaria* 2006;38:325-32.

La terapia combinada en el tratamiento de la hipertensión. Indicaciones de combinaciones específicas

Gabriel Coll de Tuero

Médico de familia. Profesor asociado del Departamento de Ciencias Médicas. Universidad de Girona. Unidad de Investigación. Institut d'Assistència Sanitària. Girona

INTRODUCCIÓN

Existe amplia evidencia de que la reducción de la presión arterial (PA) en los diabéticos hipertensos reduce la mortalidad total y la morbimortalidad cardiovascular (CV)¹⁻⁴. En la década de los noventa del siglo pasado, se diseñaron varios ensayos clínicos para responder a la cuestión de si algún fármaco permite un grado de protección orgánica superior al esperado por la propia reducción de la PA. Pocos estudios se diseñaron para responder a esta cuestión en los pacientes diabéticos. El UKPDS¹ estableció que no existían diferencias entre el atenolol y el enalapril en cuanto a la prevención de complicaciones macrovasculares y microvasculares. El estudio FACET² mostró una mayor reducción de la variable principal (infarto, accidente vascular cerebral y hospitalización por ángor) en los diabéticos tratados con un inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) (fosinopril), respecto a los tratados con amlodipino. El estudio ABCD³ mostró una mayor incidencia de un objetivo secundario (infarto de miocardio) en los diabéticos tratados con nisoldipino frente a enalapril. Cabe señalar que estos dos últimos estudios han recibido numerosas críticas desde el momento de su publicación; en primer lugar, referentes al diseño, que permitió la presencia de sesgos importantes que influyeron en los resultados; y en segundo lugar, por ser el infarto de miocardio un objetivo secundario y porque el nisoldipino es un antagonista del calcio de acción corta cuyos efectos perjudiciales sobre la mortalidad CV han desaconsejado su uso en el tratamiento de la hipertensión arterial (HTA).

Varios estudios realizados en la subpoblación de pacientes diabéticos⁵⁻⁸ han mostrado que no existen diferencias en términos de morbimortalidad CV entre los distintos fármacos antihipertensivos. Algunos estudios muestran que la inhibición del sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA) presenta una mayor protección de la aparición de eventos CV. El estudio CAPP⁹ muestra una mayor reducción de la mortalidad CV, del accidente vascular cerebral y del infarto en el subgrupo de diabéticos tratados con captopril respecto a los tratados con diurético y betabloqueantes. El estudio LIFE¹⁰ encuentra

una mayor reducción de las mismas variables que el estudio CAPP en los diabéticos tratados con losartán frente a atenolol. El estudio ASCOT¹¹ muestra una mayor reducción de eventos CV, procedimientos coronarios y accidente vascular cerebral con el tratamiento con perindopril/ amlodipino frente a atenolol/diurético. Por último, el estudio ONTARGET¹², como se verá más adelante, muestra que el telmisartán tiene una significativa capacidad de prevención cardiovascular en la población de alto riesgo y también en los pacientes diabéticos que presentan lesión de órgano diana, y que éste es un hecho diferencial en relación con otros fármacos antagonistas del receptor de la angiotensina II (ARA II).

A pesar de la heterogeneidad de los resultados, se acepta que el tratamiento antihipertensivo en los pacientes hipertensos debe incluir siempre un fármaco que actúe sobre el SRAA, no sólo por la capacidad demostrada de reducir la morbimortalidad CV, sino también por el efecto beneficioso sobre la excreción urinaria de albúmina. Los resultados de los estudios que se comentan a continuación han sido determinantes para este posicionamiento. El estudio BENEDICT¹³ muestra que la administración de trandolapril a pacientes diabéticos hipertensos sin una excreción urinaria de albúmina elevada tiene un efecto preventivo sobre la elevación y progresión de ésta. El metaanálisis de Casas et al.¹⁴ muestra que los inhibidores del sistema renina angiotensina (IECA) y los ARA II reducen o evitan la progresión de la excreción urinaria de albúmina en los pacientes diabéticos y en los no diabéticos. Los resultados del MICRO-HOPE¹⁵ y del ONTARGET¹² muestran resultados similares.

El debate de cuál debe ser el fármaco de inicio, con ser interesante, no debe ocultar que la mayoría de los pacientes hipertensos precisan dos o más fármacos para controlar la HTA. La tabla 1 muestra las asociaciones de fármacos antihipertensivos más frecuentes y el mecanismo fisiopatológico. Se han descrito situaciones clínicas, entre las cuales figura la diabetes, que se asocian a una mayor dificultad para el control de la HTA y precisan mayor número de fármacos antihipertensivos para su control, es decir, un mayor uso de combinaciones¹⁶. En el estudio

INSIGHT⁵, casi el 45% de los pacientes diabéticos necesitaron dos o tres fármacos antihipertensivos para alcanzar el objetivo de PA, frente al 30,7% ($p < 0,001$) de los pacientes no diabéticos. Ello a pesar de que el estudio INSIGHT se diseñó para que la titulación de la dosis inicial de los fármacos antihipertensivos se asociara con una menor necesidad de combinaciones.

Estudios recientes han mostrado que no existe un umbral claro a partir del cual el tratamiento antihipertensivo resulta beneficioso. La estrategia de tratar el riesgo CV y no únicamente las cifras de PA se ha mostrado beneficiosa en varios ensayos clínicos. El estudio HOPE¹⁷ se realizó en pacientes con riesgo CV elevado no necesariamente hipertensos (sólo eran hipertensos alrededor del 47% de los pacientes incluidos). Los criterios de inclusión fueron: estar en situación de prevención secundaria o padecer diabetes con algún otro factor de riesgo (HTA, colesterol total elevado, colesterol HDL [lipoproteínas de alta densidad] disminuido, ser fumador o presentar una excreción urinaria de albúmina elevada). En el subgrupo de diabéticos¹⁵, más del 50% fueron hipertensos con una PA media de 141,7/80,0 mmHg. El tratamiento con ramipril en este grupo redujo el objetivo primario en un 25% respecto al grupo placebo, el infarto de miocardio en un 22% y la muerte por causa CV en un 37%. El estudio ADVANCE⁴ incluyó 11.140 pacientes diabéticos con riesgo CV elevado, de los cuales sólo el 67% recibía tratamiento antihipertensivo, con cifras de PA de 145/81 mmHg. Todos los pacientes debían tener más de 55 años, estar en prevención secundaria por enfermedad macrovascular u otro factor de riesgo para enfermedad CV (enfermedad microvascular grave [excreción urinaria de albúmina > 30 mg/g, retinopatía diabética proliferativa, edema macular o ceguera de un ojo causada probablemente por diabetes], ser fumador, colesterol total elevado, colesterol HDL disminuido, evolución de al menos 10 años de la diabetes o tener una edad superior a los 65 años en el momento de iniciar el estudio). El tratamiento activo con perindopril e indapamida redujo la mortalidad total en un 14% a expensas de la mortalidad CV (reducción del 18%) y en un 9% el objetivo combinado de

enfermedad macrovascular y microvascular. El estudio ONTARGET¹² se realizó en pacientes con criterios de inclusión idénticos a los del estudio HOPE. Sólo el 69% eran hipertensos y la cifra de PA inicial fue de 141,8/82,1 mmHg. Los resultados en el subgrupo de 6.391 pacientes diabéticos mostraron que el telmisartán posee una eficacia similar al ramipril en la prevención del riesgo CV medido por la variable compuesta primaria (muerte por causa CV, accidente vascular cerebral, infarto de miocardio u hospitalización por insuficiencia cardíaca). No se encontraron diferencias entre el tratamiento activo con telmisartán, ramipril o ambos administrados de forma simultánea en relación con los objetivos preespecificados, a pesar de que los pacientes que recibieron tratamiento simultáneo con ambos fármacos experimentaron una mayor reducción de la PA. La PA final fue de 135,4/77,8 mmHg para el grupo asignado a ramipril, de 134,3/77,1 mmHg para el asignado a telmisartán y de 132,1/75,8 mmHg para los asignados a la combinación de ambos fármacos. Los pacientes asignados al tratamiento con ambos fármacos presentaron un significativo mayor número de casos de insuficiencia renal aguda.

Un análisis posterior de los resultados del estudio ONTARGET¹² mostró que, en aquellos pacientes con cifras basales de PA menores de 130 mmHg, la mortalidad CV aumentaba de forma significativa al reducir la PA con el tratamiento activo. Se observó una curva en J cuyo nadir se sitúa en 130 mmHg para todos los eventos CV, con la excepción de los accidentes vasculares cerebrales. En este mismo sentido, el estudio ADVANCE⁴ mostró que la reducción de eventos macrovasculares o microvasculares sólo se produjo en los pacientes diabéticos con antecedentes de HTA o que ya realizaban tratamiento con cualquier fármaco antihipertensivo. Es probable que, en la indicación de los fármacos antihipertensivos en los pacientes de alto riesgo (no necesariamente hipertensos), debemos considerar las cifras iniciales de PA y especialmente las cifras alcanzadas con el tratamiento. En los pacientes diabéticos con enfermedad CV o con criterios de riesgo muy elevado como edad mayor de 65 años, enfermedad microvascular, evo-

Tabla 1: Combinaciones más frecuentes de fármacos antihipertensivos

Combinación	Primer fármaco	Segundo fármaco
IECA y diurético	Reduce el efecto de la AT II y aumenta las quininas vasodilatadoras	Bloquea la reabsorción de ClNa en el túbulo distal y favorece natriuresis
ARA II y diurético	Antagoniza la acción de la AT II a nivel vascular y cardíaco por el bloqueo del receptor AT 1	Id
Betabloqueante y diurético	Inhibe la liberación de renina. Inhibe el estímulo simpático β -2, reduce la fc y la contractilidad	Id
IECA y antagonista del calcio	Id	Reduce la resistencia vascular por relajación del músculo liso

IECA: inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina; ARA II: antagonista del receptor de la angiotensina II; AT: angiotensina; fc: frecuencia cardíaca.

lución de la diabetes superior a los 10 años o dislipemia, parece prudente establecer un nivel de seguridad que debería situarse en torno a los 130 mmHg de PA sistólica y los 80 mmHg de PA diastólica.

Para establecer los criterios de uso de combinaciones específicas en el tratamiento de la HTA en los pacientes diabéticos cabe responder previamente las siguientes cuestiones:

¿TODAS LAS COMBINACIONES DE FÁRMACOS ANTIHIPERTENSIVOS PRODUCEN LA MISMA REDUCCIÓN DE LAS CIFRAS DE PRESIÓN ARTERIAL?

Como se ha señalado anteriormente, el factor más importante para disminuir la morbimortalidad CV en los pacientes diabéticos e hipertensos es la reducción de la PA. Por este motivo es importante averiguar si todas las combinaciones de fármacos antihipertensivos muestran la misma capacidad para reducir la PA. Las combinaciones más frecuentes y que se van a comparar a continuación son: diurético más betabloqueante, inhibidores del SRAA (IECA o ARA II) más diuréticos e inhibidores del SRAA más antagonistas del calcio.

La combinación de diuréticos y betabloqueantes ha mostrado una reducción de la PA similar a la obtenida con los IECA y diuréticos o IECA y antagonistas del calcio. Algunos estudios muestran una mayor reducción de la PA sistólica y diastólica con la combinación IECA y antagonista del calcio que con IECA y diurético, aunque no todos los estudios coinciden. La combinación IECA con antagonista del calcio no dihidropiridínico causa una reducción de la PA similar a la combinación IECA y diurético e inferior a la obtenida cuando se combina con un antagonista del calcio dihidropiridínico. Un reciente estudio realizado para averiguar la reducción de la PA obtenida con la triple terapia combinada de valsartán, antagonista del calcio (amlodipino) y diurético (hidroclorotiazida) muestra que la reducción de la triple terapia es superior a la obtenida con la combinación de valsartán con antagonista del calcio o valsartán con diurético, sin que existan diferencias significativas entre estas últimas.

¿EXISTEN SITUACIONES CLÍNICAS QUE HAGAN RECOMENDABLE EL USO DE DETERMINADOS ANTIHIPERTENSIVOS O DETERMINADA ASOCIACIÓN DE ÉSTOS?

La Guía de las Sociedades Europeas de HTA y Cardiología recomienda el uso de determinados fármacos o asociaciones de éstos en situaciones clínicas concretas.

Los pacientes con insuficiencia cardíaca deben recibir un IECA o ARA II de forma sistemática, a los que se debe añadir un betabloqueante si la clase funcional es dos o superior. Los antagonistas de la aldosterona deben considerarse en aquellos pacientes en clase funcional tres o cuatro. La asociación de IECA y ARA II se recomienda en pacientes en estados avanzados, a pesar de que existen dudas acerca del efecto sobre la mortalidad de la asociación de un IECA, un ARA II y un betabloqueante.

Los pacientes que han sufrido un infarto de miocardio deben recibir un betabloqueante además de un IECA o ARA II. Los pacientes con angina de pecho estable se beneficiarán de la combinación de un IECA con un antagonista del calcio.

En los pacientes que han sufrido un accidente vascular cerebral, el estudio PROGRESS ha demostrado que la reducción de la PA mediante un IECA (perindopril) y un diurético (indapamida) disminuye las recidivas de nuevos accidentes vasculares cerebrales fatales y no fatales. Este tratamiento fue eficaz en todos los pacientes, tanto hipertensos como normotensos, así como en los diabéticos y no diabéticos. En la misma línea que el estudio ONTARGET, no se observó curva en J en la prevención secundaria de accidentes vasculares cerebrales. El estudio MOSES, realizado en pacientes similares a los del PROGRESS, muestra una eficacia superior de la combinación de ARA II (eprosartán) con diurético respecto a un antagonista del calcio (nitrendipino) con diurético para la reducción de eventos CV y mortalidad no CV a expensas de la reducción de los accidentes vasculares cerebrales mortales y no mortales. Por lo tanto, la combinación de IECA o ARA II con diurético se considera de elección en la prevención secundaria de accidentes vasculares cerebrales.

COMBINACIÓN DE FÁRMACOS «CLÁSICOS» (DIURÉTICOS Y BETABLOQUEANTES) COMPARADOS CON LOS FÁRMACOS «MODERNOS» (INHIBIDORES DEL SISTEMA RENINA ANGIOTENSINA ALDOSTERONA Y ANTAGONISTAS DEL CALCIO) (TABLA 2)

Varios ensayos clínicos realizados en diabéticos o subestudios de pacientes diabéticos no muestran diferencia entre la estrategia basada en la combinación de fármacos clásicos (diuréticos y betabloqueantes) y la basada en la combinación de fármacos más «modernos» (inhibidores del SRAA y antagonistas del calcio). El ya señalado UKPDS¹, el estudio STOP-2⁷, el NORDIL⁸ y el INSIGHT⁵ no encuentran ninguna diferencia en términos de morbimortalidad CV entre ambas estrategias de tratamiento. Cabe señalar que, en este último estudio, la estrategia basada en un antagonista del calcio (nifedipino GITS) mostró una significativa mayor reduc-

ción del objetivo secundario (mortalidad por cualquier causa) que la estrategia basada en diurético (coamilofide).

El primer estudio en mostrar diferencias entre la estrategia basada en diuréticos tiazídicos y betabloqueantes y la basada en un IECA fue el CAPP⁹, que ya se ha comentado anteriormente. El subestudio LIFE¹⁰ de pacientes diabéticos comparó el tratamiento basado en losartán (y diurético) con el basado en atenolol (y diurético). Los resultados mostraron una reducción significativa de la variable principal (mortalidad CV, accidente vascular cerebral e infarto de miocardio), de la mortalidad total y de la insuficiencia cardíaca de los pacientes tratados con losartán respecto a los tratados con betabloqueantes. El subestudio ASCOT¹¹ de pacientes diabéticos mostró una significativa mayor reducción de enfermedad coronaria mortal y del infarto de miocardio no fatal en el grupo tratado con una estrategia de IECA (perindopril) con amlodipino respecto a los tratados con diurético tiazídico y betabloqueante (atenolol). También se observó mejor protección de la combinación IECA y antagonista del calcio en relación con los accidentes vasculares cerebrales mortales o no, la arteriopatía periférica y procedimientos de revascularización no coronarios.

¿COMBINACIÓN DE INHIBIDORES DEL SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA-ALDOSTERONA CON DIURÉTICOS O CON ANTAGONISTAS DEL CALCIO? (TABLA 2)

Se ha comentado con anterioridad que el tratamiento antihipertensivo de los diabéticos hipertensos debe incluir un fármaco que actúe sobre el SRAA. En efecto, éstos han mostrado capacidad de reducir la morbimortalidad CV, además de evitar la aparición de una excreción urinaria de albúmina elevada o de retardar su aparición y progresión.

No se ha realizado hasta ahora ningún estudio específico en diabéticos para evaluar si los fármacos que actúan sobre el SRAA deben asociarse con diuréticos o con antagonistas del calcio. El estudio Syst-Eur mostró que la combinación del antagonista del calcio nitrendipino con enalapril fue especialmente útil en los pacientes diabéticos hipertensos mayores de 60 años. La variable final fue mortalidad CV, accidentes vasculares cerebrales mortales o no mortales y enfermedad coronaria combinada. El grupo tratado con nitrendipino y enalapril experimentó una reducción del 76% de la mortalidad CV respecto al grupo asignado a placebo. Los resultados del mismo estudio en pacientes no diabéticos mostraron que la reducción de la mortalidad total, de la mortalidad CV y del número de eventos CV fue significativamente inferior en estos pacientes en relación con los diabéticos.

El estudio ACCOMPLISH incluyó 11.506 hipertensos con riesgo CV elevado, de los cuales el 60% presentaban diabetes en el momento de la inclusión. Los pacientes fueron aleatorizados a recibir tratamiento con un IECA (benazepril) combinado con hidroclorotiazida en un grupo o con amlodipino en el otro grupo. La variable principal del estudio fue la muerte por causa CV, el infarto de miocardio no mortal, el accidente vascular cerebral no mortal, la hospitalización por angina de pecho, la reanimación después de una parada cardíaca y la revascularización coronaria. El ensayo se interrumpió de forma prematura tras un seguimiento de 36 meses. El grupo asignado a la combinación de IECA con amlodipino experimentó una reducción significativa del riesgo relativo del 19,6% (reducción del riesgo absoluto: 2,2%) respecto al grupo asignado a la combinación de IECA con diurético tiazídico. También se observó una reducción significativa del 21,2% del criterio secundario, que consistía en muerte por causa CV, infarto de miocardio no mortal y accidente vascular cerebral no mortal, en el grupo asignado a la combinación de IECA con amlodipino. Cuando se analizan los resultados del estudio ALLHAT⁶ en diabéticos, se observa que no existen diferencias entre los pacientes asignados a amlodipino o a la clortalidona. Hay dos posibles factores que pueden explicar estos resultados aparentemente contradictorios: primero, el diurético utilizado en el estudio ALLHAT fue la clortalidona, mientras que en el estudio ACCOMPLISH se utilizó la hidroclorotiazida. Se ha publicado que las características farmacocinéticas de ambos diuréticos son distintas y favorable a la clortalidona; segundo, el ALLHAT fue un estudio comparativo de un representante de los principales grupos de fármacos antihipertensivos y no de estrategias de tratamiento en combinación. De hecho, las combinaciones de cada fármaco no podían incluir ninguno de los otros fármacos en estudio, con lo cual resultó imposible poder comparar los resultados de las combinaciones.

La combinación de un telmisartán en dosis elevadas con un antagonista del calcio se ha mostrado útil para reducir la excreción urinaria de albúmina más allá de lo esperable por el descenso de la PA. Se trata de un estudio realizado en 300 pacientes diabéticos e hipertensos que iniciaron tratamiento basal con 40 mg de telmisartán y 2,5 mg de amlodipino. A las cuatro semanas, los que no tenían la PA controlada fueron aleatorizados a una estrategia de titulación de dosis de telmisartán (hasta 160 mg/día) con la dosis de amlodipino fija o bien a otra estrategia de titulación de la dosis de amlodipino (hasta 10 mg/día) con la dosis de telmisartán fija. A las cuarenta y ocho semanas de seguimiento, el descenso de la PA entre ambos grupos era idéntico, pero el grupo asignado a titulación de telmisartán experimentó una reducción significativamente más elevada que el grupo asignado a titulación de amlodipino. La conclusión del estudio¹⁸ es que cualquier combinación de telmisartán y amlodipino es útil para controlar la PA en los pacientes diabéticos, pero para reducir la

excreción urinaria de albúmina es más eficaz la combinación de ambos con el telmisartán en dosis altas.

CONCLUSIONES

Al tratar la HTA en un paciente diabético, se debe considerar que el principal objetivo es conseguir una reducción adecuada de las cifras de PA y que para ello es necesario, en

la gran mayoría de los casos, el uso de combinaciones de dos o más fármacos. Todas las combinaciones siguientes han mostrado reducción de la morbimortalidad CV en estos pacientes: diuréticos tiazídicos y betabloqueantes, IECA/ARA II y diuréticos tiazídicos, IECA/ARA II y antagonistas del calcio.

Las combinaciones que han demostrado no sólo reducción de la morbimortalidad CV en los pacientes diabéticos hipertensos sino también prevención de la aparición de la excreción

Tabla 2: Ensayos clínicos de morbimortalidad cardiovascular en pacientes diabéticos hipertensos que hayan comparado distintas combinaciones de fármacos antihipertensivos

Estudio	Fármacos	Población	n	Objetivos	Resultados
Combinaciones frente a placebo					
SHEP	Clortalidona + atenolol	> 60 años Subestudio en diabéticos	583	Eventos CV, AVC total, IAM no fatal, enfermedad coronaria mortal, mortalidad total	-34% frente a placebo
Syst-Eur	Nitrendipino + IECA	> 60 años Subestudio en diabéticos	492	Mortalidad CV, AVC total, enfermedad coronaria combinada	-76% mortalidad CV -73% AVC frente a placebo
ADVANCE	Perindopril + diurético (indapamida)	Diabéticos > 55 años	11.140	Mortalidad total, mortalidad CV, combinado macro + micro	-14% mortalidad total -18% mortalidad CV -9% combinado frente a placebo
Combinaciones de betabloqueantes y diuréticos frente a IECA/ARA II y diuréticos					
UKPDS	Atenolol + diurético frente a captopril + diurético	Diabéticos	1.148	Complicaciones macro y microvasculares	No diferencias
INSIGHT	HCTZ y amiloride + atenolol frente a nifedipino GITS+ atenolol	Subestudio en diabéticos	1.302	Mortalidad CV, IAM, AVC, ICC	No diferencias
CAPP	Diurético + betabloqueante frente a captopril + diurético	Subestudio en diabéticos	717	Mortalidad CV, AVC, IAM	-14% frente a diurético + betabloqueante
LIFE	Atenolol + HCTZ frente a losartán + HCTZ	Subestudio en diabéticos con HVI	1.195	Mortalidad CV, AVC, IAM	-21% frente a atenolol + HCTZ
Combinaciones de IECA y ARA II frente a IECA solo					
ONTARGET	Telmisartán + ramipril frente a telmisartán o ramipril	Subestudio en diabéticos	6.391	Mortalidad CV, AVC, IAM, hospitalización por ICC	No diferencias entre telmisartán y ramipril No diferencias respecto a la combinación
Combinaciones de betabloqueante y diurético frente a IECA y antagonista del calcio					
ASCOT	Perindopril + amlodipino frente a atenolol + diurético	Subestudio en diabéticos	5.137	Eventos CV, procedimientos coronarios, AVC	-14% eventos CV -25% AVC frente a atenolol + diurético
Combinaciones de IECA y diurético frente a IECA y antagonista del calcio					
ACCOMPLISH	Benazepril + HCTZ frente a benazepril + amlodipino	60% diabéticos	11.506	Mortalidad CV, IAM no mortal, AVC no mortal, hospitalización por ángor, reanimación y revascularización coronaria	-19,6% variable principal frente a benazepril + HCTZ

IECA: inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina; CV: cardiovascular; AVC: accidente vascular cerebral; IAM: infarto agudo de miocardio; HCTZ: hidroclorotiazida; HVI: hipertrofia del ventrículo izquierdo; ARA II: antagonista del receptor de la angiotensina II; GITS: forma galénica de liberación retardada del nifedipino; ICC: insuficiencia cardíaca congestiva. El signo - indica reducción de los eventos que se citan.

urinaria de albúmina anormal o su progresión y que por ello se recomiendan de forma preferente son aquellas que incluyen un fármaco que actúe sobre el SRAA con un diurético tiazídico o con un antagonista del calcio. No hay estudios específicos realizados en estos pacientes que comparen ambas estrategias de tratamiento. Únicamente el estudio ACCOMPLISH, realizado en una población de hipertensos de alto riesgo con un 60% de diabéticos, mostró una clara superioridad de la

combinación de IECA y antagonista del calcio frente a la de IECA y diurético tiazídico. Existen datos que apoyan el uso de combinaciones de un telmisartán en dosis elevadas con un antagonista del calcio en dosis bajas para conseguir una mayor reducción de la excreción urinaria de albúmina, que hay que sumar a los beneficios en términos de reducción de la morbi-mortalidad CV obtenidos con el telmisartán en los pacientes diabéticos con lesión de órgano diana.

BIBLIOGRAFÍA

1. UK Prospective Diabetes Study Group. Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 39. *BMJ* 1998;317:713-20.
2. Tatti P, Pahor M, Byington RP, Di Mauro P, Guarisco R, Strollo G, et al. Outcome results of the Fosinopril versus Amlodipine Cardiovascular Events Randomized Trial (FACET) in patients with hypertension and NIDDM. *Diabetes Care* 1998;21:597-603.
3. 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.
4. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Woodward M, Billot L, et al. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007;370:829-40.
5. Mancia G, Brown M, Castaigne A, de Leeuw P, Palmer CR, Rosenthal T, et al. Outcomes with nifedipine GITS or co-amilofide in hypertensive diabetics and nondiabetics in Intervention as a Goal in Hypertension (INSIGHT). *Hypertension* 2003;41:431-6.
6. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic. *JAMA* 2002;288:2981-97.
7. Lindholm LH, Hansson L, Ekblom T, Dahlöf B, Lanke J, Linjer E, et al. Comparison of antihypertensive treatments in preventing cardiovascular events in the elderly diabetic patients: results from the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension. *J Hypertens* 2000;18:1671-5.
8. Hansson L, Hedner T, Lund-Johansen P, Kjeldsen SE, Lindholm LH, Sversten JO, et al. Randomised trial of effects of calcioantagonist compared with diuretics and betablockers on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: The Nordic Diltiazem (NORDIL) Study. *Lancet* 2000;356:359-65.
9. Hansson L, Lindholm L, Niskanen L, Lanke J, Hedner T, Niklason A, et al. Effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Captopril Prevention Project (CAPP) randomised trial. *Lancet* 1999;353:611-6.
10. Lindholm LH, Ibsen H, Dahlöf B, Devereux RB, Beevers G, de Faire U, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002;359:1004-10.
11. Ostergren J, Poulter NR, Sever PS, Dahlöf B, Wedel H, Beevers G, et al. The Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial: blood pressure-lowering limb: effects in patients with type II diabetes. *J Hypertens* 2008;26:2103-11.
12. ONTARGET Investigators. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med* 2008;358:1547-59.
13. Ruggenenti P, Fassi A, Ilieva AP, Bruno S, Iliev IP, Bruségan V, et al. Preventing microalbuminuria in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2004;351:1941-51.
14. Casas JP, Chua W, Loukogeorgakis S, Vallance P, Smeeth L, Hingorani AD, et al. Effect of inhibitors of the renin-angiotensin system and other antihypertensive drugs on renal outcomes: systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2005;366:2026-33.
15. Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Study Investigators. Effects of ramipril on cardiovascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE Study and MICRO-HOPE substudy. *Lancet* 2000;355:253-9.
16. Brow MJ, Castaigne A, de Leeuw PW, Mancia G, Palmer CR, Rosenthal T, et al. Influence of diabetes and type of hypertension on response to antihypertensive treatment. *Hypertension* 2000;35:1038-42.
17. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 2000;342:145-53.
18. Fogari R, Derosa G, Zoppi A, Preti P, Lazzari P, Destro M, et al. Effect of telmisartan-amlodipine combination at different doses on urinary albumin excretion in hypertensive diabetic patients with microalbuminuria. *Am J Hypertens* 2007;20:417-22.

La terapia combinada en el control glucémico

Francisco Javier Sangrós González

Médico de familia. Centro de Salud Torrero La Paz. Zaragoza

La diabetes mellitus (DM) es un grupo heterogéneo de trastornos metabólicos que se caracteriza por hiperglucemia crónica. La DM tipo 2 se asocia a un fracaso progresivo de las células beta y a resistencia a la insulina. También se ha definido como un síndrome progresivo que evoluciona hacia un completo déficit de insulina durante la vida del paciente.

BENEFICIOS DEL CONTROL GLUCÉMICO

Diferentes estudios y revisiones sistemáticas han examinado la relación entre los niveles de glucemia y las complicaciones a largo plazo de la DM tipo 2: el riesgo de complicaciones microvasculares y neuropáticas se reduce disminuyendo las concentraciones de glucosa. Sin embargo, el control glucémico afecta de forma menos clara a las complicaciones macrovasculares. Este beneficio sería mayor en las personas jóvenes, en las que tenían historia familiar de nefropatía, microalbuminuria o retinopatía precoz. El efecto sobre la enfermedad coronaria es limitado. Los beneficios potenciales del control glucémico deben estar equilibrados con los factores que los limitan: expectativa de vida limitada, comorbilidad, hipoglucemias graves.

En el UKPDS 33 se observaron reducciones de un 21% para la retinopatía y de un 34% para la albuminuria gracias a una disminución del 0,9% en la hemoglobina glucosilada (HbA1c). Reducciones del 63% y del 54%, respectivamente, se habían alcanzado en el estudio DCCT mediante una disminución de la HbA1c del 1,9% en diabéticos tipo 1.

BENEFICIOS SOBRE LOS EVENTOS CARDIOVASCULARES Y LA MORTALIDAD DEL CONTROL GLUCÉMICO

En los últimos años se han publicado importantes metaanálisis sobre los beneficios del control glucémico intensivo. Cabe destacar los trabajos de Ray, Manucci y Zhang.

Como resumen de sus resultados podemos decir que el control glucémico intensivo:

1. Disminuye los eventos cardiovasculares mayores el 10%, *odds ratio* (OR): 0,90 (0,85-0,96) ($p = 0,0006$).
2. Disminuye el infarto de miocardio no fatal el 16%, OR: 0,84% (0,76-0,96) ($p = 0,0006$).
3. Aumenta la hipoglucemia grave, OR: 2,3 (1,74-3,03) ($p = 0,0001$).
4. La mortalidad por causa cardiovascular, el accidente cerebrovascular y la insuficiencia cardíaca fueron similares en el grupo de tratamiento intensivo y en el de tratamiento convencional¹.

Ma et al. estudiaron los beneficios del control glucémico y su relación con los niveles de HbA1c alcanzados. No encontraron beneficios para complicaciones micro ni macrovasculares, si los objetivos de HbA1c eran $< 7\%$. Si los objetivos estaban entre 7,0 y 7,9, existían beneficios en las complicaciones microvasculares con reducciones estadísticamente significativas ($p < 0,05$)².

¿CUÁL ES EL OBJETIVO DE HBA1C?

A modo de resumen de las propuestas de las diferentes guías de práctica clínica, la guía escocesa SIGN³ señala: «Un objetivo de HbA1c del 7% es razonable para reducir el riesgo de enfermedad microvascular y macrovascular en pacientes con DM tipo 2. Un objetivo del 6,5% puede ser apropiado al diagnóstico. Los objetivos deben ser fijados de forma individual, valorando riesgos y beneficios, en particular la hipoglucemia y la ganancia de peso». Grado de recomendación: A.

En lo referente a las glucemias pre y posprandiales, los objetivos que marca la International Diabetes Federation se refieren a unos niveles de HbA1c de 6,5% y serían menores de 110 mg/dl (6,0 mmol/l) para la glucemia preprandial y menores de 145 mg/dl (8 mmol/l) para la posprandial. La American Diabetes Association (ADA) en las recomendacio-

nes del año 2011 postula como objetivos una glucemia preprandial entre 70 y 130 mg/dl y una posprandial por debajo de 180 mg/dl.

Tres estudios recientes, el ACCORD, el ADVANCE y el VADT, nos han enseñado que el control intensivo de la glucemia en pacientes con una diabetes muy evolucionada no consigue disminuir los eventos cardiovasculares ni la mortalidad general.

NECESIDAD DE LA TERAPIA COMBINADA

De forma tradicional se consideraba el uso de la terapia combinada cuando fracasaba la monoterapia, lo que ocurre en un 30% de los diabéticos. La evolución natural de la enfermedad y la pérdida de función de la célula beta añaden un fracaso secundario a la monoterapia que se puede cifrar en un 10% anual.

La Guía Canadiense de 2008⁴ introdujo en el algoritmo de tratamiento un concepto novedoso: si el paciente tenía una HbA1c ≥ 9 , se iniciaba de entrada tratamiento farmacológico combinado o insulina. Posteriormente, la Asociación Americana de Endocrinólogos propuso iniciar la terapia combinada con una HbA1c mayor de 7,6% (figura 1) y, si la terapia dual no era efectiva, pasar a la triple terapia con fármacos orales o añadir insulina.

El grupo de trabajo de la Sociedad Española de Diabetes (SED), en sus «Recomendaciones para el tratamiento farmacológico de la hiperglucemia en la diabetes tipo 2»⁵, nos recomienda iniciar la terapia combinada si la HbA1c está por encima de 8,5%.

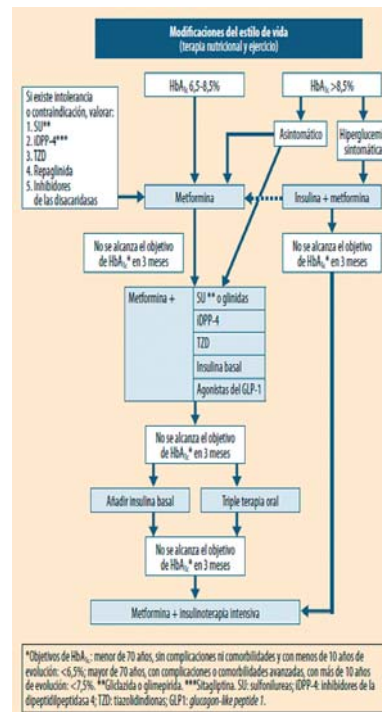
MONOTERAPIA

El tratamiento inicial de la DM tipo 2 debería basarse en una dieta adecuada para cada paciente y en un plan de ejercicio físico, a fin de mejorar el control metabólico.

La ADA y la European Association for the Study of Diabetes (EASD), en el consenso del año 2009, indicaban que en el momento del diagnóstico se debería asociar metformina a los cambios en los estilos de vida.

La Asociación Americana de Endocrinólogos recomienda la metformina como la piedra angular de la monoterapia. Usualmente es la elección inicial, a menos que esté contraindicada por enfermedad hepática o renal, intolerancia gastrointestinal o riesgo de acidosis láctica. Si partimos de una

Figura 1: Modificaciones del estilo de vida



HbA1c entre 6,5% y 7,5%, es posible llegar a un buen control con un solo fármaco y con un riesgo mínimo de hipoglucemia, recomendando: metformina, glitazonas, inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 (DPP-4) o inhibidores de las alfa-glucosidasas.

Para la Guía del Ministerio de Sanidad y Consumo y la actualización de la guía NICE del año 2009, la metformina, con un grado de recomendación A, es el fármaco de elección en diabéticos tipo 2 con sobrepeso u obesidad (índice de masa corporal $\geq 25,0$ kg/m²). Además, y con un grado de recomendación B, la metformina es también una opción de primera línea para los diabéticos tipo 2 sin sobrepeso.

En la nueva Guía de la Red de Grupos de Estudio de la Diabetes en Atención Primaria de la Salud⁶ y en la Guía Canadiense el tratamiento farmacológico de elección es la metformina para cualquier paciente con DM tipo 2.

Una revisión Cochrane afirma que la metformina podría ser la primera opción terapéutica en la DM tipo 2. Las sulfonilureas, los inhibidores de las alfa-glucosidasas, las tiazolidinedionas, las meglitinidas, la insulina y la dieta no presentan mayores beneficios en el control de la glucemia, el peso corporal o los lípidos que la metformina.

Los resultados del UKPDS 34 son la base sobre la que se asienta la elección de la metformina, gracias a una disminución del 32% de cualquier evento relacionado con la diabetes, del 42% de muerte relacionada con diabetes y del 36% de cualquier causa de mortalidad.

En caso de emplear otro fármaco, habrá que valorar los beneficios y los riesgos que cada uno de ellos nos aporta, en función del control de la glucemia en ayunas, el control de la glucemia posprandial, la acción sobre el hígado graso, las hipoglucemias, los síntomas gastrointestinales, el riesgo de uso en caso de insuficiencia renal, la contraindicación en caso de insuficiencia hepática, la predisposición a la acidosis láctica, la presencia de fallo cardíaco o edema, la ganancia de peso, las fracturas y las interacciones medicamentosas.

Hay que destacar que un reciente metaanálisis sobre metformina y enfermedad cardiovascular concluyó que la metformina no se asociaba con perjuicios ni beneficios significativos sobre los eventos cardiovasculares (OR: 0,94 [intervalo de confianza -IC-: 0,82-1,07]). Se observó un beneficio significativo frente a placebo y no tratamiento, pero no frente a otros tratamientos. Además, la monoterapia con metformina se asoció con una mejoría no significativa de la supervivencia, mientras que la asociación con sulfonilureas se asoció con una disminución de la supervivencia (OR: 1,432 [IC: 1,068-1,918; p = 0,016]).

Una de las cuestiones claves en el tratamiento de la diabetes es disponer de fármacos que preserven la función de la célula beta. El UKPDS demostró que ni las sulfonilureas ni la metformina tenían efecto protector sobre la célula beta a los 15 años de evolución de la diabetes. Metformina produce una reducción más sostenida de la HbA1c que las sulfonilureas.

Las glitazonas han mostrado un mejor control a largo plazo que las sulfonilureas y la metformina.

Entre los nuevos fármacos con efecto incretina, el exenatide, un análogo GLP-1 de administración parenteral, incrementa la secreción de insulina y preserva la función de la célula beta durante al menos 3,5 años.

¿SON TODOS LOS ANTIDIABÉTICOS ORALES IGUAL DE EFECTIVOS Y SEGUROS?

Las glitazonas, las sulfonilureas de segunda generación y la metformina consiguen reducciones similares de la HbA1c cuando se usan en monoterapia: una reducción absoluta de

alrededor del 1%. Repaglinida consigue reducciones similares a las sulfonilureas.

La combinación de tratamientos tiene un efecto aditivo, produciendo una reducción de la HbA1c un 1% mayor que en monoterapia.

Respecto a los efectos secundarios más comunes:

- Las hipoglucemias son más frecuentes en los pacientes que reciben sulfonilureas de segunda generación que en los que toman metformina o glitazonas.
- Acarbosa produce síntomas gastrointestinales entre el 15% y el 30% de los casos, porcentaje similar a metformina y mucho mayor que los producidos por glitazonas y sulfonilureas.
- La insuficiencia cardíaca congestiva es más frecuente si empleamos glitazonas solas o en terapia combinada.
- La acidosis láctica es producida por metformina, sulfonilureas y otros antidiabéticos orales en una proporción similar.

Las revisiones clínicas acreditan que metformina, sulfonilureas, glitazonas y repaglinida tienen un efecto similar reduciendo la HbA1c entre 1,0 y 1,5%. De otra parte, la nateglinida y la acarbosa disminuirían la glucada entre 0,5 y 1,0%.

Los análogos del GLP-1 y los inhibidores de la DPP-4, comparados con placebo, disminuyen la HbA1c el 0,97 y el 0,74%, respectivamente. Respecto al peso, los inhibidores de la DPP-4 son neutrales, mientras que los análogos del GLP-1 disminuyen el peso 1,4 kg frente a placebo y 4,8 kg frente a insulina.

La revisión sistemática de Sherifali, que empleó una estricta metodología de selección de estudios sobre antidiabéticos orales, concluye lo siguiente:

- a. Los inhibidores de las alfa-glucosidasas, en dosis máximas, consiguen reducciones de alrededor del 1% de la HbA1c.
- b. Metformina en dosis de 1.500 mg reduce el 1% la HbA1c.
- c. Los inhibidores de la DPP-4, tanto sitagliptina como vildagliptina, consiguen reducciones de la HbA1c del 0,75%.
- d. Meglitinida: dosis de 360 mg de nateglinida consiguen reducciones del 0,75%.
- e. Sulfonilureas: glibenclamide en dosis de 8 mg/día reduce la HbA1c en un 1,25%. El efecto persiste al menos dos años.
- f. Glitazonas: 8 mg/día de rosiglitazona disminuye un 1,25% la HbA1c frente a placebo; y 30 mg/día de pioglitazona consigue reducciones del 1%.

COMBINACIONES DE FÁRMACOS ORALES

La complejidad de la fisiopatología de la DM tipo 2 nos obliga a abordar el control glucémico con diferentes fármacos que poseen formas distintas de actuar: estimulando la secreción de insulina, actuando sobre la resistencia a la insulina en el hígado y en los tejidos periféricos, inhibiendo la acción del glucagón, inhibiendo la absorción de glucosa, eliminando más glucosa por vía renal. El UKPDS demostró que la DM tipo 2 es una enfermedad progresiva: a los tres años sólo el 50% de los pacientes estaban controlados con monoterapia y a los nueve años sólo el 25% seguían bajo control con un solo fármaco.

No hay unanimidad entre las diferentes guías clínicas a la hora de aconsejar un segundo fármaco asociado a metformina.

El consenso ADA/EASD recomienda añadir sulfonilurea o insulina basal como terapias bien validadas. Como segunda opción, terapias menos validadas, se encuentra la pioglitazona y los agonistas del GLP-1.

La Guía NICE recomienda como segundo fármaco la sulfonilurea. Posteriormente añade glitazonas, insulina o exenatida si el peso es un grave problema.

La Agencia Canadiense de Fármacos y Tecnologías en Salud publicó en el año 2010 una revisión sistemática y un análisis de coste-efectividad⁷. Las conclusiones fueron:

- Todos los fármacos antidiabéticos de segunda línea conseguían reducciones de la HbA1c estadísticamente significativas y no existían diferencias entre los diferentes fármacos.
- La calidad metodológica de los estudios existentes al respecto es baja.
- Las hipoglucemias graves fueron raras para todos los fármacos; pero la insulina y los secretagogos se asociaron a mayor riesgo de producirlas que los otros fármacos.
- Se produjo un incremento de peso con todos los fármacos, salvo con los inhibidores de la DPP-4, los análogos del GLP-1 y los inhibidores de las alfa-glucosidasas.
- Las sulfonilureas fueron los más coste-efectivos.

La elección de las sulfonilureas como segundo fármaco se basa en: a) bajo coste de las sulfonilureas frente a otros fármacos, b) diferencias marginales en el control glucémico y las complicaciones a largo plazo y c) riesgo absoluto bajo de hipoglucemias graves que requieran cuidados médicos.

Finalmente, el documento de consenso de la SED nos indica el uso de la terapia combinada desde el inicio del tratamiento si la HbA1c es superior a 8,5%; si la hiperglucemia es sintomática, mediante la combinación de metformina e insulina; si el paciente está asintomático, nos propone asociar metformina a sulfonilureas o glinidas, a inhibidores de la DPP-4, a agonistas del GLP-1, a glitazonas o a insulina basal.

TRIPLE TERAPIA ORAL

Si la combinación de dos fármacos resulta ineficaz para controlar los niveles de glucemia y de HbA1c, el consenso de la SED propone la insulinización. Si ésta fuera rechazada, se puede ensayar el uso de la triple terapia oral: metformina, sulfonilurea y glitazona, que es la opción más estudiada y mejor conocida. Esta asociación es tan efectiva como la formada por insulina glargina, metformina y sulfonilurea en pacientes con HbA1c < 9,5%.

En ancianos se puede cambiar la sulfonilurea por repaglinida, con las ventajas de que se puede usar si las comidas no tienen un horario estricto y así evitamos las hipoglucemias.

La Asociación Americana de Endocrinólogos americanos considera las siguientes opciones de triple terapia:

- Metformina + agonista del GLP-1 + (glitazona o glinida o sulfonilurea).
- Metformina + inhibidor de la DPP-4 + (glitazonas o glinidas o sulfonilureas).

Existe una revisión reciente de la Agencia Canadiense para Fármacos y Tecnología en Salud sobre el tercer fármaco en el tratamiento de la DM tipo 2: comparada con metformina y sulfonilureas solas, la combinación de insulina basal, insulina bifásica, inhibidores de la DPP-4, análogos del GLP-1, glitazonas o bolos de insulina con metformina y sulfonilurea produce reducciones estadísticamente significativas de la HbA1c (entre -0,9% y -1,2%). Esta reducción no se consigue con meglitinidas ni con inhibidores de las alfa-glucosidasas.

No hay diferencias estadísticamente significativas en la reducción de la HbA1c entre: insulina basal, insulina bifásica, inhibidores de la DPP-4, análogos del GLP-1 y bolos de insulina.

FÁRMACOS ORALES E INSULINA

La combinación de metformina e insulina es la mejor opción para la mayoría de los pacientes que precisan

insulina y no presenta contraindicaciones; con ella obtenemos un control metabólico similar, menos ganancia de peso, menos dosis de insulina y aparecen menos hipoglucemias que con insulina sola o con la combinación insulina/sulfonilureas.

La retirada de la metformina por insuficiencia renal precisa aumento de dosis de insulina del 20% al 36% para mantener el control glucémico.

Los análogos de insulina de larga duración, glargina y detemir, parecen tener sólo pequeñas ventajas sobre insulina NPH, pero son mucho más caros y no parecen ser

coste-efectivos como primera línea de insulino terapia en la DM tipo 2. La Guía NICE recomienda NPH.

Glargina y detemir son equivalentes a NPH en términos de control de la HbA1c, pero tienen modestas ventajas en términos de hipoglucemias, especialmente nocturnas. Detemir, usado una vez al día, se asocia con menor ganancia de peso, clínicamente no significativa. Detemir requiere dosis más altas que glargina.

La combinación rosiglitazona, metformina e insulina provoca mayores reducciones de la HbA1c que la rosiglitazona más insulina y que la metformina más insulina.

BIBLIOGRAFÍA

1. Zhang CY, Sun AJ, Zhang SN, Wu CN, Fu MQ, Xia G, et al. Effects of intensive glucose control on incidence of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis. *Ann Med* 2010;42(4):305-15.
2. Ma J, Yang W, Fang N, Zhu W, Wei M. The association between intensive glycemic control and vascular complications in type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2009;19(9):596-603.
3. Management of diabetes. A national clinical guideline. Scottish Intercollegiate Guideline Network. SIGN guideline. Edinburgh: March 2010.
4. Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee. Canadian Diabetes Association 2008 clinical practice guidelines for the prevention and management of diabetes in Canada. *Can J Diabetes* 2008;32(suppl 1):S1-S201.
5. Sociedad Española de Diabetes. Documento de consenso Recomendaciones para el tratamiento farmacológico de la hiperglucemia en la diabetes tipo 2. *Av Diabetol* 2010;26:331-8.
6. Práctica clínica en la DM2. Análisis crítico de las evidencias por la RedGDPS. Disponible en: www/RedGDPS.
7. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Second-Line Therapy for Patients With Diabetes Inadequately Controlled on Metformin: A Systematic Review and Cost-Effectiveness Analysis; 2010. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health.

La terapia combinada en el manejo de las dislipemias

Adalberto Serrano Cumplido

Médico de familia. Centro de Salud Repélega. Portugalete (Vizcaya)

INTRODUCCIÓN

El paciente diagnosticado de diabetes mellitus (DM) es un paciente de alto riesgo cardiovascular, independientemente de considerarlo o no como «equivalente coronario».

La mayoría de las guías, emanadas de las diferentes sociedades científicas, equiparan el abordaje lipídico en el paciente diabético al del paciente en prevención secundaria.

Junto a ello, en el paciente con DM tipo 2 se suelen asociar una serie de factores que hacen que su riesgo cardiovascular se incremente¹ y, con su evolución en el tiempo, llegue incluso a superar el riesgo del paciente que ha sufrido un infarto de miocardio².

En el paciente diabético, la resistencia a la insulina provoca una serie de modificaciones lipídicas que han dado en denominarse «dislipemia diabética» o «dislipemia aterogénica». Viene definida por la existencia de triglicéridos elevados, colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad (HDL) bajo y un fenotipo tipo B de las lipoproteínas de baja densidad (LDL), que se caracterizan por ser pequeñas y densas, lo que conlleva una mayor aterogenicidad.

Sin embargo, en la práctica habitual, se reconoce un gran porcentaje de pacientes con DM tipo 2 que se caracterizan por cifras elevadas de colesterol LDL que de alguna manera enmascara esa dislipemia diabética, pero persistiendo, en el fondo, ese fenotipo tipo B de las lipopartículas de LDL.

Tras descartar la existencia de una dislipemia primaria o secundaria de otro origen, iniciaremos el tratamiento oportuno, que siempre será un tratamiento combinado que ha de anular el correcto tratamiento dietético, la práctica del ejercicio físico adecuado y el complemento del tratamiento farmacológico, que, en la práctica totalidad de los casos, se hará imprescindible.

ABORDAJE DE LA DISLIPEMIA EN EL PACIENTE DIABÉTICO

El primer escalón en el abordaje del paciente será la detenida, correcta y accesible explicación de la enfermedad y de su situación clínica concreta, su riesgo, la necesidad de iniciar el tratamiento y los objetivos que esperamos alcanzar. Esto le hará corresponsabilizarse, con lo que conseguiremos un mejor cumplimiento por su parte y un mejor control tanto de la glucemia como de los factores de riesgo.

El tratamiento dietético es un aspecto fundamental que nos debe acompañar a lo largo de toda la evolución del paciente. Una dieta equilibrada en la composición de los ácidos grasos y baja en colesterol puede conseguir disminuciones de 30 mg/dl en los niveles de colesterol total.

A esto hay que añadir la práctica de ejercicio físico de forma regular, adaptado a las condiciones del paciente y, si fuera posible, incluido en sus actividades diarias.

Se recomienda mantener estas circunstancias durante, al menos, tres meses antes del inicio del tratamiento farmacológico, aunque, en la mayoría de los casos, será preciso instaurarlo desde el mismo momento del diagnóstico.

OBJETIVOS EN EL PERFIL LIPÍDICO EN EL PACIENTE DIABÉTICO

Todas las guías marcan el colesterol LDL como el primer objetivo que se ha de conseguir, aunque discrepen a la hora de marcar el nivel por debajo del cual debiéramos situar al paciente (tabla 1).

El ATP III (Adult Treatment Panel III) recomienda como segundo objetivo el colesterol no-HDL en aquellos casos en los que no sea posible calcular los niveles de colesterol LDL o tras la consecución de los objetivos de colesterol LDL.

Tabla 1: Objetivos en el perfil lipídico del paciente diabético según diferentes guías

Guías de referencia	LDL (mg/dl)					Colesterol no-HDL (mg/dl)	HDL		TG
	< 100	< 70	< 77	↓ 30-40%	↓ ≥ 50%		♂	♀	
	< 100	< 70	< 77	↓ 30-40%	↓ ≥ 50%		> 40	> 50	< 150
ADA 2010	✓		1*				✓	✓	✓
ATP III	✓	Opcional				< 130 Opcional < 100			
Guías canadienses			✓		1*	< 130			

* En los casos en los que con el tratamiento no se puedan alcanzar los objetivos de colesterol LDL, se intentará reducir al menos en el 30-40% los valores basales de colesterol LDL, según la ADA, o en el 50% según las guías canadienses.

Modificado de referencias 3-5.

ADA: American Diabetes Association; ATP III: Adult Treatment Panel III; LDL: lipoproteína de baja densidad; HDL: lipoproteína de alta densidad; TG: triglicéridos.

colesterol no-HDL lo alcanzaríamos reduciendo más el colesterol LDL, los triglicéridos o elevando los niveles de colesterol HDL.

La Lp(a), parámetro lipídico que ha mostrado su carácter aterogénico, se encuentra elevada en los pacientes con DM tipo 2, pero no en los afectados de DM tipo 1. Recientemente el panel de consenso de la Sociedad Europea de Aterosclerosis recomienda medir los niveles de Lp(a) en los pacientes de moderado y alto riesgo, corrigiendo los niveles por encima de 50 mg/dl⁶.

OBJETIVO DE COLESTEROL LDL

Puesto que la evidencia nos ha ido marcando objetivos de colesterol LDL cada vez más estrictos, nos vemos en la necesidad de emplear fármacos más eficaces, así como combinaciones de varios fármacos hipolipemiantes (tabla 2).

Salvo en los casos en los que el paciente diabético presente cifras muy elevadas de triglicéridos en los que el tratamien-

to de inicio sería un fibrato, la ADA (American Diabetes Association) recomienda iniciar tratamiento con estatina.

A pesar del tratamiento con estatinas, el porcentaje de pacientes que alcanzan los objetivos marcados está lejos de lo deseable. En el estudio CEPHEUS (Centralized Pro-European Survey on the Under-Treatment of Hypercholesterolaemia)¹², se observó que sólo el 48% de los pacientes diabéticos estaban en objetivos de colesterol LDL, frente al 60,2% de los pacientes no diabéticos. A pesar de ello, sólo en el 4,3% de los pacientes se había optado por emplear una combinación farmacológica.

Existen algunas circunstancias que debieran inclinarnos por la combinación farmacológica (tabla 3).

Se conoce que aquellos pacientes que hiperabsorben colesterol en el intestino y son tratados con estatina no alcanzan los beneficios logrados en los no hiperabsorbedores. Así, en el grupo de pacientes hiperabsorbedores tratados con simvastatina en el estudio 4S se incrementaron los eventos coronarios respecto al grupo placebo.

Tabla 2: Efecto de la combinación de fármacos hipolipemiantes sobre diferentes parámetros lipídicos

Combinaciones	Parámetros lipídicos		
	↓ Colesterol LDL (%)	↑ Colesterol HDL (%)	↓ Triglicéridos (%)
Estatina + ezetimiba	37,7-63,5	7,5-8,1	17,6-35
Estatina + fenofibrato	11,7-42,2	6,5-11,7	22,6-47,1
Estatina + niacina	35,7-42	24-35,6	39,3-46

Adaptado de referencias 7-11.

LDL: lipoproteínas de baja densidad; HDL: lipoproteínas de alta densidad.

Tabla 3: Indicaciones de combinaciones farmacológicas en el control de la dislipemia

- Cuando el empleo de la estatina, adecuada y en su máxima dosis aprobada, no alcance el objetivo de colesterol LDL
- Cuando el paciente no tolere la dosis necesaria de la estatina, por la aparición de efectos secundarios, y sea preciso volver a la dosis máxima tolerada
- Cuando, por partir de niveles basales de colesterol LDL muy elevados, se prevea que la estatina por sí sola no conseguiría alcanzar los objetivos
- En aquellos pacientes en los que la respuesta a la estatina sea inferior a la esperada, a pesar del buen cumplimiento, haciéndonos sospechar que estamos ante un paciente hiporrespondedor a las estatinas
- En los pacientes en los que, además del colesterol LDL, sea preciso abordar otros objetivos lipídicos como el colesterol HDL, los triglicéridos o Lp(a)

LDL: lipoproteínas de baja densidad; HDL: lipoproteínas de alta densidad.

Dos fármacos podremos asociar a la estatina para alcanzar el objetivo de colesterol LDL: las resinas de intercambio iónico y la ezetimiba.

Las resinas de intercambio iónico muestran dificultades en su uso por los efectos secundarios que provocan, su mala tolerancia y por la necesidad de separar su toma de la de otros fármacos. No hay que olvidar que el paciente diabético va a tener un tratamiento plurifarmacológico.

La ezetimiba, que actúa inhibiendo la absorción intestinal de los esteroides a través de su interacción con la proteína NPC1L1, ha mostrado el beneficio en la consecución de los objetivos de colesterol LDL cuando se asocia a la estatina.

En este sentido, la combinación de estatina y ezetimiba se ha mostrado más eficaz que el empleo de estatinas de gran eficacia en la consecución del objetivo de colesterol LDL. El estudio IN-CROSS¹³ incluyó pacientes de alto riesgo a fin de testar el efecto de la combinación ezetimiba/simvastatina frente a una estatina en monoterapia. Se observó que inhibiendo la absorción y la síntesis de colesterol de una forma combinada se lograban mayores descensos del colesterol LDL tanto en pacientes diabéticos como en no diabéticos; el beneficio era superior en el subgrupo de pacientes diabéticos.

En el mercado existen comercializados alimentos funcionales que son empleados en el descenso del colesterol. Existe evidencia de que la combinación de estanoles vegetales

con la estatina provoca una reducción extra del 17% en el colesterol LDL respecto al alcanzado con el empleo de la estatina en monoterapia, sin que aparezcan efectos secundarios.

OBJETIVO DE COLESTEROL NO-HDL

Una vez conseguido el objetivo de colesterol LDL, el ATP III aconseja alcanzar el objetivo de colesterol no-HDL. En su logro claramente está comprendido el alcanzar niveles más elevados de colesterol HDL y/o disminuciones de triglicéridos, dos acciones que recoge la ADA como objetivo de colesterol HDL por encima de 40 mg/dl en los varones o de 50 mg/dl en las mujeres, y triglicéridos por debajo de 150 mg/dl. Todos estos objetivos se han definido de una manera arbitraria, por no existir estudios que delimiten claramente el objetivo que se debe alcanzar.

Existe cierta incertidumbre ante el beneficio que podemos lograr alcanzando el objetivo de colesterol HDL o de triglicéridos, en parte debido a que los fármacos de los que disponemos actúan mejorando ambos parámetros a la vez.

En el momento actual parece que, una vez alcanzado el objetivo de colesterol LDL, en el intento de reducir el riesgo residual el mayor beneficio viene dado por las elevaciones conseguidas en los niveles de colesterol HDL, si es que estuvieran bajos, y que el descenso de los triglicéridos tiene una menor repercusión¹⁴.

Los fármacos que nos facilitan estos nuevos objetivos y que pueden ser asociados a la estatina en curso serán los fibratos, el ácido nicotínico y los omega-3. Inclínarse por uno u otro dependerá del paciente, el tipo de dislipemia y la práctica que tengamos en su manejo.

Los fibratos poseen mayor efecto en el descenso de triglicéridos y son de elección en monoterapia cuando el paciente presente una hipertrigliceridemia grave³. Cuando precisemos asociar fibratos a la estatina, el fibrato de elección es el fenofibrato, puesto que el gemfibrocilo asociado a la estatina incrementa el riesgo de rhabdomiolisis.

Aunque en los estudios en los que se ha asociado fibrato a la estatina en curso no se han obtenido claros beneficios, sí se han observado cuando el subgrupo estudiado era el de pacientes con triglicéridos elevados y colesterol HDL bajo. En el estudio ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes)¹⁵, en el que se incluyeron 5.518 pacientes con DM tipo 2 en tratamiento con simvastatina, se procedió a añadir fenofibrato o placebo de forma aleatorizada. Los resultados mostraron una disminución del obje-

tivo primario (primer evento de infarto de miocardio no fatal, ictus no fatal o muerte de causa cardiovascular) en el grupo de pacientes con cifras de triglicéridos ≥ 204 mg/dl y colesterol HDL ≤ 34 mg/dl, sin que se obtuviera beneficio en el conjunto del estudio.

El ácido nicotínico, asociado a la estatina, puede conseguir un importante descenso en los niveles de triglicéridos, un moderado descenso en el colesterol LDL, y es el fármaco que mayores incrementos en el colesterol HDL puede conseguir. Además, es el fármaco indicado cuando se planteen descensos de la Lp(a). Se ha testado como triple terapia aso-

ciado a la combinación estatina-ezetimiba. De esta manera, la combinación simvastatina (20 mg/día), ezetimiba (10 mg/día) y niacina (2 g/día) consiguió disminuciones del 54% en el colesterol LDL, del 44,5% en los niveles de triglicéridos, con incrementos del 30,5% en el colesterol HDL.

Los omega-3, indicados en el descenso de triglicéridos, pueden ser asociados a otros fármacos o combinaciones hipolipemiantes. La dosis terapéutica es de 3 a 4 g/día, sin olvidar que tienen reconocida una serie de efectos beneficiosos en dosis más bajas. El descenso de triglicéridos conseguido oscilará entre el 30% y el 45% en función de los niveles de partida.

BIBLIOGRAFÍA

- Howard BV, Best LG, Galloway JM, Howard WJ, Jones K, Lee ET, et al. Coronary heart disease risk equivalence in diabetes depends on concomitant risk factors. *Diabetes Care* 2006; 29:391-7.
- Dagenais GR, St-Pierre A, Gilbert P, Lamarche B, Després JP, Bernard PM, et al. Comparison of prognosis for men with type 2 diabetes mellitus and men with cardiovascular disease. *CMAJ* 2009;180(1):40-7.
- American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes 2010. *Diabetes Care* 2010;33(suppl 1):S11-61.
- Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, Brewer HB, Clark LT, Hunninghake DB, et al. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation* 2004;110:227-39.
- Genest J, McPherson R, Frohlich J, Anderson T, Campbell N, Carpentier A, et al. 2009 Canadian Cardiovascular Society/Canadian guidelines for the diagnosis and treatment of dyslipidemia and prevention of cardiovascular disease in the adult-2009 recommendations. *Can J Cardiol* 2009;25(10):567-79.
- Nordestgaard BG, Chapman MJ, Ray K, Borén J, Andreotti F, Watts GF, et al. Lipoprotein(a) as a cardiovascular risk factor: current status. *Eur Heart J* 2010;31:2844-53.
- Durrington PN, Tuomilehto J, Hamann A, Kallend D, Smith K. Rosuvastatin and fenofibrate alone and in combination in type 2 diabetes patients with combined hyperlipidaemia. *Diabetes Res Clin Pract* 2004;64:137-51.
- Melani L, Mills R, Hassman D, Lipetz R, Lipka L, LeBeaut A, et al. Efficacy and safety of ezetimibe coadministered with pravastatin in patients with primary hypercholesterolemia: a prospective, randomized, double-blind trial. *Eur Heart J* 2003;24:717-28.
- Ballantyne CM, Schiebinger R, Cain V. Randomized Comparison of Rosuvastatin Plus Ezetimibe Versus Simvastatin Plus Ezetimibe: Results of the GRAVITY Study. Poster 1019-98. Presented at American College of Cardiology 59th Annual Scientific Sessions; Atlanta; March 13-16, 2010.
- Capuzzi DM, Morgan JM, Carcy CM, Intenzo G, Tulenko T, Kearney D, et al. Rosuvastatin alone or with extended-release niacin: a new therapeutic option for patients with combined hyperlipidemia. *Prev Cardiol* 2004;7:176-81.
- Farnier M, Ducobu J, Bryniarski L. Efficacy and safety of adding fenofibrate 160 mg in high-risk patients with mixed hyperlipidemia not controlled by pravastatin 40 mg monotherapy. *Am J Cardiol* 2010;106:787-92.
- Hermans MP, Castro Cabezas M, Strandberg T, Ferrières J, Feely J, Elisaf M, et al. Centralized Pan-European survey on the undertreatment of hypercholesterolaemia (CEPHEUS): overall findings from eight countries. *Curr Med Res Opin* 2010;26:445-54.
- Farnier M, Aversa M, Missault L, Vaverkova H, Viigimaa M, Massaad R, et al. Lipid-altering efficacy of ezetimibe/simvastatin 10/20 mg compared with rosuvastatin 10 mg in high-risk hypercholesterolaemia patients inadequately controlled with prior statin monotherapy. The IN-CROSS study. *Int J Clin Pract* 2009;63(4):547-59.
- Carey VJ, Bishop L, Laranjo N, Harshfield BJ, Kwiat C, Sacks FM. Contribution of high plasma triglycerides and low high-density lipoprotein cholesterol to residual risk of coronary heart disease after establishment of low-density lipoprotein cholesterol control. *Am J Cardiol* 2010;106:757-63.
- ACCORD Study Group; Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC, Crouse JR, Leiter LA, Linz P, et al. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010;362:1563-74.

Doble antiagregación

Manuel Ferreiro Madueño

Médico de familia. Centro de Salud Huerta de Rey. Sevilla

La enfermedad cardiovascular (enfermedad coronaria, cerebrovascular y arterial periférica) es la causa más frecuente de muerte y discapacidad en los países desarrollados. En España, según datos del Instituto Nacional de Estadística correspondientes al año 2007, las enfermedades cardiovasculares continúan siendo la primera causa de muerte (el 33,7% de todas las muertes), con la cardiopatía isquémica a la cabeza en el caso de los varones y la enfermedad cerebrovascular en el de las mujeres¹; por tanto, la prevención y el tratamiento son claves para modificar dicha situación y los antiagregantes constituyen uno de los fármacos de elección en estos pacientes. La mayoría considera que el ácido acetilsalicílico (AAS) es el antiagregante de referencia y es el recomendado en pacientes de riesgo vascular alto² con evidencia sólida en la prevención secundaria de la enfermedad cardiovascular y en prevención primaria en pacientes de alto riesgo³.

El AAS actúa mediante la inhibición irreversible de la ciclooxigenasa 1 (COX-1) plaquetaria y, por tanto, en la síntesis del tromboxano A₂, de manera exclusiva. La dosis antiagregante se sitúa entre 75-325 mg/día, si bien dosis superiores a 75-100 mg/día, en las que el efecto de antiagregación plaquetaria es máximo y el riesgo de efectos secundarios gastrointestinales es mínimo⁴, no mejoran el efecto antiagregante; se considera el fármaco de primera elección en la prevención de la trombosis arterial.

El riesgo de sangrado con AAS es debido a la inhibición del tromboxano A₂ y al deterioro de la citoprotección mediada por la prostaglandina E₂ (PGE₂); la inhibición de tromboxano no depende de la dosis, por lo que el tratamiento crónico multiplica el riesgo de sangrado, mientras que el deterioro de la citoprotección sí es dependiente de la dosis.

Ticlopidina. Tienopiridina que inhibe de manera específica e irreversible la agregación plaquetaria inducida por el adenosín difosfato (ADP). El estudio CLASSIC puso de manifiesto un mejor perfil de seguridad de clopidogrel frente a ticlopidina.

Clopidogrel. Tienopiridina que actúa como antagonista no competitivo de los receptores de adenosín difosfato, inhibiendo el receptor P₂Y₁₂ e impidiendo el crecimiento del trombo, con efectos antitrombóticos similares al AAS (dosis de 75 mg) y que se considera como alternativa a la aspirina en pacientes con contraindicación o intolerancia a ésta, así como en tratamiento combinado⁵.

Prasugrel. Tienopiridina, al igual que clopidogrel, que requiere una metabolización a su forma activa⁶, en dosis de 60 mg en dosis de carga y posteriormente 10 mg/día; produce una inhibición plaquetaria mediada por el adenosín difosfato más rápida y consistente que clopidogrel en voluntarios sanos y en pacientes con enfermedad coronaria^{7,8}; las guías no se decantan entre clopidogrel y prasugrel.

Ticagrelor. Antagonista del receptor ADP no tienopiridina. A diferencia de clopidogrel, ticagrelor no es un profármaco, por lo que su inicio de acción es más rápido. Además, es un inhibidor reversible de los receptores del adenosín difosfato, lo que se traduce en que la función plaquetaria vuelve a la normalidad a los 2-3 días tras la retirada del tratamiento (frente a los 5-10 días de clopidogrel). El estudio PLATO confirma un beneficio significativo, incluida mortalidad, frente a clopidogrel sin aumento de la tasa de hemorragia mayor⁹.

Triflusal. Su metabolito activo es un inhibidor reversible de la COX plaquetaria; dosis entre 300-600 mg/día.

Dipiridamol. La formulación con la que han realizado los estudios no está comercializada en España.

Si bien la ticlopidina, el dipiridamol y el triflusal han demostrado eficacia en estas indicaciones y superioridad respecto al placebo, no lo han hecho respecto al AAS.

A pesar de la antiagregación con AAS o con otro antiagregante como clopidogrel, hay pacientes que continúan presentando fenómenos trombóticos; la variabilidad interin-

dividual en la respuesta antiagregante así como el diferente nivel de actuación de los diferentes antiagregantes se propugnan como causantes; por ello, se ha planteado que la combinación de antiagregantes podría ser más beneficiosa que cualquiera de ellos por separado.

INDICACIONES DE DOBLE ANTIAGREGACIÓN

En el estudio CHARISMA¹⁰, que incluyó 15.603 pacientes con riesgo cardiovascular elevado o enfermedad cardiovascular establecida en tratamiento con AAS frente a la combinación AAS y clopidogrel, se concluye que no está recomendada la doble antiagregación en prevención primaria. Asimismo, tampoco se aconseja la doble antiagregación en prevención secundaria; de manera general, sí estaría indicada en diferentes situaciones, como:

Infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST en pacientes con fibrinólisis

Los antiagregantes plaquetarios han demostrado su eficacia en pacientes con infarto agudo de miocardio (IAM) con elevación del ST, tanto en monoterapia como en terapia combinada.

El estudio CLARITY¹¹, en pacientes con IAM y elevación del segmento ST, evalúa el efecto de añadir clopidogrel (dosis inicial de 300 mg/día, seguida de 75 mg/día) al tratamiento fibrinolítico y AAS. Produjo una reducción del riesgo de la variable combinada. Se recomienda la administración por vía oral de 150-300 mg o bolo intravenoso (i.v.) de 250-500 mg de AAS, seguido de 75 mg/día por vía oral, además de una dosis de carga de 60 mg de prasugrel seguida de una dosis de 10 mg/día, o una dosis de carga de 180 mg de ticagrelor seguida de 90 mg dos veces al día. Es posible utilizar una dosis de carga de 300-600 mg de clopidogrel seguida de 75 mg/día, si no están disponibles los anteriores para todos los pacientes, comenzando de manera precoz y manteniendo el tratamiento durante cuatro semanas.

Síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST

El tratamiento con la asociación AAS y clopidogrel está avalado por diversos estudios realizados frente a monoterapia. El estudio CURE^{12,13} es un ensayo clínico aleatorizado, doble-ciego, que incluyó a 12.562 pacientes con síndrome coronario agudo (SCA) sin elevación del segmento ST. El estudio enfrentaba dos estrategias terapéuticas: clopidogrel

75 mg/día y AAS 100 mg/día. La terapia combinada se asoció a una reducción del riesgo desde el primer mes y a un mayor número de eventos hemorrágicos no significativos. Administración por vía oral de 150-300 mg o bolo i.v. de 250-500 mg de AAS, seguido de 75 mg/día por vía oral, además de una dosis de carga de 300-600 mg de clopidogrel seguida de 75 mg/día, o una dosis de carga de 60 mg de prasugrel seguida de una dosis de 10 mg/día, o una dosis de carga de 180 mg de ticagrelor seguida de 90 mg dos veces al día para todos los pacientes, manteniendo la doble antiagregación durante 12 meses y continuando con AAS indefinidamente.

Tratamiento intervencionista con PCI

La administración de AAS y clopidogrel demostró una disminución de los eventos vasculares en la variable combinada (muerte de causa cardiovascular, IAM o revascularización) en el estudio PCI-CURE¹⁴ y en pacientes sometidos a intervención coronaria percutánea con implantación de *stent*; igualmente, en los estudios PCI-CLARITY. La Sociedad Europea de Cardiología recomienda la administración por vía oral de 150-300 mg o bolo i.v. de 250-500 mg de AAS seguidos de 75-100 mg/día por vía oral, además de una dosis de carga de 300-600 mg de clopidogrel seguida de 75 mg/día para todos los pacientes. La dosis de carga debe instaurarse en el período de las seis horas previas al procedimiento y se recomienda mantener la doble antiagregación para la prevención de eventos durante cuatro semanas en caso de *stents* convencionales. En caso de *stent* vasoactivo, se recomienda prolongar el tratamiento durante seis meses, o doce, si no hay riesgo de hemorragia. En ambos casos se debe proseguir con AAS indefinidamente.

La doble antiagregación con AAS y clopidogrel está indicada en:

- SCA sin elevación del segmento ST.
- Pacientes sometidos a intervención coronaria percutánea con colocación de *stent*.
- SCA con elevación del segmento ST en pacientes con fibrinólisis.

El tratamiento con doble antiagregación se debe prolongar durante un año tras la implantación del *stent* y se ha de mantener el AAS indefinidamente.

Ictus

La enfermedad cerebrovascular constituye la segunda causa de muerte cardiovascular en el varón y la primera en la

mujer en España, además de significar una causa importante de discapacidad. Si bien la enfermedad coronaria y cerebrovascular tienen en común muchos mecanismos etiopatogénicos, existen diferencias sustanciales que llevan a plantear diferentes estrategias terapéuticas; así, el estudio MATCH y

otros concluyen que la doble antiagregación en el ictus y en el accidente cerebral transitorio, además de no ser útil, incrementa el riesgo hemorrágico de un modo notable. Sólo estaría indicada en pacientes con estenosis carotídea en tratamiento con *stent*.

BIBLIOGRAFÍA

1. Instituto Nacional de Estadística. Disponible en: <http://www.ine.es/jaxi/tabla.do?type=pcaxis&path=/t38/p604/a2000/10/&file=0300002.px>.
2. Patrono C, García Rodríguez LA, Landolfi R, Baigent C. Low-dose aspirin for the prevention of atherothrombosis. *N Engl J Med* 2005;353:2373-83.
3. López R, Herrero J, Suárez C. Asociación de antiagregantes, ¿cuándo y cómo? *Med Clin* 2007;128(10):383-9.
4. Patrono C, Collier B, FitzGerald GA, Hirsh J, Roth G. Platelet active drugs: the relationships among dose, effectiveness, and side effects: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004;126(3 Suppl):S234-64.
5. Patrono C, Bachmann F, Baigent C, Bode C, De Caterina R, Charbonnier B, et al. Expert consensus document on the use of antiplatelet agents. The task force on the use of antiplatelet agents in patients with atherosclerotic cardiovascular disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2004;25:166-81.
6. Niitsu Y, Jakubowski JA, Sugidachi A, Asai F. Pharmacology of CS-747 (prasugrel, LY640315), a novel, potent antiplatelet agent with in vivo P2Y₁₂ receptor antagonist activity. *Semin Thromb Hemost* 2005;31:184-94.
7. Brandt JT, Payne CD, Wiviott SD, Weerakkody G, Farid NA, Small DS, et al. A comparison of prasugrel and clopidogrel loading doses on platelet function: magnitude of platelet inhibition is related to active metabolite formation. *Am Heart J* 2007;153:66.e9-16.
8. Jernberg T, Payne CD, Winters KJ, Darstein C, Brandt JT, Jakubowski JA, et al. Prasugrel achieves greater inhibition of platelet aggregation and a lower rate of non-responders compared with clopidogrel in aspirin-treated patients with stable coronary artery disease. *Eur Heart J* 2006;27:1166-73.
9. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009;361:1045-57.
10. Bhatt DL, Fox KA, Hacke W, Berger PB, Black HR, Boden WE, et al.; CHARISMA Investigators. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med* 2006;354(16):1706-17.
11. Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM, López-Sendón JL, Montalescot G, Theroux P, et al.; CLARITY-TIMI 28 Investigators. Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2005;352:1179-89.
12. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK; Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial Investigators (CURE). Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2001;345:494-502.
13. National Institute for Health and Clinical Excellence. Clopidogrel in the treatment of non-ST segment-elevation acute coronary syndrome. *Technology Appraisal* 80. July 2004. Disponible en: <http://www.nice.org.uk>.
14. Steinhubl SR, Berger PB, Mann JT 3rd, Fry ET, DeLago A, Wilmer C, et al. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention. A randomised controlled trial. *JAMA* 2002;288:2411-20.

Coste-efectividad de las terapias combinadas

César Lozano Suárez

Médico de familia. Técnico de Salud. Unidad de Formación, Docencia e Investigación. Gerencia de Atención Primaria de Ciudad Real

El objetivo de la evaluación económica es mejorar la asignación de los recursos, estimulando la adopción de intervenciones coste-efectivas. Debe considerarse como beneficio sanitario la ganancia en la salud y esto requiere medir la efectividad de los tratamientos sanitarios. El análisis coste-efectividad (ACE) es la forma más común de llevar a cabo la evaluación económica de las intervenciones sanitarias, y en él se determina cuál es la relación entre los costes de una intervención dada en unidades monetarias y las consecuencias de ésta, evaluándolas en las mismas unidades naturales que pueden utilizarse en la práctica clínica habitual, como años de vida ganados, número de vidas salvadas o, el más comúnmente utilizado, años de vida ajustados por calidad (AVAC), cuyo objetivo es unir en una medida la supervivencia y la calidad de vida¹. El coste-efectividad incremental (CEI) es el coste que supone conseguir una unidad de efecto adicional sobre la salud al cambiar de una alternativa a otra, es decir, el coste del incremento de efectividad cuando se pasa de una alternativa (b) que queremos evaluar a otra (a) considerada de referencia. Se considera que una intervención es coste-efectiva si su CEI se encuentra por debajo de un umbral social de «disposición a pagar», que en un estudio publicado en España se situó por debajo de 30.000 euros por año de vida ganado² (año 2002), cifra similar a la del National Health Service británico (2009) y menor que los 50.000 dólares usados como referencia en los estudios norteamericanos.

Las fuentes para realizar la evaluación son los ensayos clínicos, los estudios observacionales y las evaluaciones económicas mediante modelización. Los modelos económicos sanitarios son representaciones de la realidad con las que se intenta simular todas las posibilidades que pueden ocurrir a medio o largo plazo tras la aplicación de las intervenciones sanitarias que se comparan a partir de los datos disponibles de eficacia, seguridad y costes.

La gran mayoría de las evaluaciones económicas que aparecen en revistas médicas son modelizaciones. El ACE de una intervención farmacológica en el tratamiento de una enfermedad crónica en la que la morbimortalidad asociada tarda muchos años en desarrollarse es complejo, ya que, si bien re-

sulta fácil conocer los costes directos, es muy complicado tener una idea aproximada de lo que representan los costes indirectos y, aún más, los intangibles, ambos más cuantiosos.

Por otra parte, los ensayos clínicos suelen proporcionar resultados intermedios, como la disminución de la presión arterial o la hemoglobina glicada. La modelización facilita la relación entre criterios de valoración biológicos intermedios y los resultados en salud a largo plazo necesarios para la evaluación económica. El uso de resultados intermedios será legítimo siempre que exista cierta evidencia de su relación con los resultados finales, como disminución de la morbimortalidad³.

Sabemos que el tratamiento farmacológico de la hipertensión arterial, la diabetes y la dislipemia es coste-efectivo^{4,5} y se sitúa por debajo del umbral de los 30.000 euros, debido a la reducción de complicaciones a largo plazo y de hospitalizaciones. La mayoría de los análisis farmacoeconómicos han confirmado la mejor relación coste-eficacia de los tratamientos antihipertensivos convencionales, sobre todo en monoterapia con diuréticos o betabloqueantes, en comparación con otras estrategias. La terapia combinada con dos antihipertensivos también parece tener un consistente perfil coste-efectividad favorable⁶⁻⁸, así como la combinación de amlodipino con atorvastatina⁹. En todo caso, el tratamiento combinado con un solo comprimido en dosis fijas ha demostrado mejorar el cumplimiento terapéutico¹⁰, y también conseguir con más rapidez los objetivos de control, con efecto aditivo y menos efectos secundarios¹¹, lo que favorece la adherencia al tratamiento, disminuyendo a largo plazo el uso y consumo de recursos sanitarios¹² y los eventos cardiovasculares¹³. Otras combinaciones de fármacos con datos favorables de coste-efectividad para las indicaciones aprobadas son pioglitazona¹⁴ e inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 asociados a metformina, y clopidogrel asociado a aspirina¹⁵.

En general, las combinaciones fijas tienen un precio igual o inferior a la suma de los fármacos por separado, con excepciones que suelen estar relacionadas con la caducidad de las patentes. Con pro-

pósito informativo, en las tablas 1-6 se muestran los precios menores (precio de venta al público, en euros). No se ha optado por la dosis diaria definida a efectos de comparación, porque se trata de la dosis media diaria de mantenimiento supuesta de un fármaco cuando se usa en su indicación principal en adultos, y es poco útil para reflejar el consumo de medicamentos cuando se comparan combinaciones en dosis fijas de dos o más principios activos.

Fuente:

- Nomenclator de facturación (Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad, Enero 2011). Disponible en: [http:// www.msps.es/profesionales/farmacia/frmNomenclator.jsp](http://www.msps.es/profesionales/farmacia/frmNomenclator.jsp).
- BOT PLUS. Base de datos del Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos (enero de 2011).

Tabla 1: Combinaciones de dos antihipertensivos

	Principio activo/dosis/n.º comprimidos	Precio menor (euros)	Principio activo/dosis/n.º comprimidos	Precio menor (euros)
IECA + diuréticos	Captopril 50 mg 30 comp	3,53	Captopril 50 mg/HCTZ 25 mg 30 comp	7,38
	Benazepril 10 mg 28 comp	10,69	Benazepril 10 mg/12,5 mg 28 comp	13,94
	Benazepril 20 mg 28 comp	16,92	Benazepril 20 mg/25 mg 28 comp	22,09
	Cilazapril 5 mg 28 comp	11,43	Cilazapril 5 mg/HCTZ 12,5 mg 28 comp	16,24
	Enalapril 10 mg 28 comp	3,12	Enalapril 20 mg/HCTZ 12,5 mg 28 comp	3,12
	Enalapril 20 mg 28 comp	2,9	Enalapril 20 mg/HCTZ 6 mg 28 comp	4,54
	Fosinopril 20 mg 28 comp	9,48	Fosinopril 20 mg/HCTZ 12,5 mg 28 comp	9,82
	Lisinopril 20 mg 28 comp	6,49	Lisinopril 20 mg/HCTZ 12,5 mg 28 comp	7,45
	Quinapril 20 mg 28 comp	4,65	Quinapril 20 mg/HCTZ 12,5 mg 28 comp	6,03
	Ramipril 2,5 mg 28 comp	3,12	Ramipril 2,5 mg/HCTZ 12,5 mg	3,47
	Ramipril 5 mg 28 comp	5,32	Ramipril 5 mg/HCTZ 25 mg	6,92
	Ramipril 10 mg 28 comp	10,63		
	Perindopril 2 mg 30 comp	5,40*	Perindopril 2 mg/Indapamida 0,625 30 comp	11,74
	Perindopril 4 mg 30 comp + Indapamida 1,5 mg 30 comp	7,52	Perindopril 4 mg/Indapamida 1,25 30 comp	17,78
	Candesartán 16 mg 28 comp	3,12		
	Candesartán 32 mg 28 comp	25,93	Candesartán 16 mg/HCTZ 12,5 mg 28 comp	25,93
		Candesartán 32 mg/HCTZ 12,5 mg 28 comp	34,95	
		Candesartán 32 mg/HCTZ 25 mg 28 comp	34,95	
ARA II + diuréticos	Eprosartán 600 mg 28 comp	23,78	Eprosartán 600 mg/HCTZ 12,5 mg 28 comp	24,82
	Losartán 50 mg 28 comp	7,65	Losartán 50 mg/HCTZ 12,5 mg 28 comp	7,09
	Losartán 100 mg 28 comp	15,3	Losartán 100 mg/HCTZ 25 mg 28 comp	14,22
	Olmesartán 20 mg 28 comp	24,82	Olmesartán 20 mg/HCTZ 12,5 mg 28 comp	24,82
			Olmesartán 20 mg/HCTZ 25 mg 28 comp	24,82
	Olmesartán 40 mg 28 comp	33,64	Olmesartán 40 mg/HCTZ 12,5 mg 28 comp	33,64
			Olmesartán 40 mg/HCTZ 25 mg 28 comp	33,64
	Irbesartán 150 mg 28 comp	7,96	Irbesartán 150 mg/HCTZ 12,5 mg 28 comp	24,26
	Irbesartán 300 mg 28 comp	15,92	Irbesartán 300 mg/HCTZ 12,5 mg 28 comp	32,58
			Irbesartán 300 mg/HCTZ 25 mg 28 comp	32,58
	Telmisartán 40 mg 28 comp	23,78	Telmisartán 40 mg/HCTZ 12,5 mg 28 comp	23,78
	Telmisartán 80 mg 28 comp	32,28	Telmisartán 80 mg/HCTZ 12,5 mg 28 comp	32,28
			Telmisartán 80 mg/HCTZ 25 mg 28 comp	33,28
	Valsartán 80 mg 28 comp	23,78	Valsartán 80 mg/HCTZ 12,5 mg 28 comp	23,78
	Valsartán 160 mg 28 comp	34,25	Valsartán 160 mg/HCTZ 12,5 mg 28 comp	35,75
			Valsartán 160 mg/HCTZ 25 mg 28 comp	36,48
Valsartán 320 mg 28 comp	54,79	Valsartán 320 mg/HCTZ 12,5 mg 28 comp	39,99	
		Valsartán 320 mg/HCTZ 25 mg 28 comp	41,63	
BB + diuréticos	Atenolol 100 mg 30 comp	4,93	Atenolol 100 mg/Clortalidona 25 mg 28 comp	6,54
			Atenolol 100 mg/bendroflumetiazida* 5 mg 28 comp	6,96
	Bisoprolol 10 mg 30 comp	3,65	Bisoprolol 10 mg/HCTZ 25 mg 28 comp	4,42
	Bisoprolol 10 mg 60 comp	7,31	Bisoprolol 10 mg/HCTZ 25 mg 56 comp	9,1
CA + IECA	Oxprenolol 160 mg 28 comp	5,73	Oxprenolol 160 mg/Clortalidona 20 mg 28 comp	6,99
	Lercanidipino 10 mg 28 comp	7,71	Lercanidipino 10 mg/Enalapril 10 mg 28 comp	18,5
	Lercanidipino 20 mg 28 comp	12,88	Lercanidipino 10 mg/Enalapril 20 mg 28 comp	18,73
	Manidipino 10 mg 28 comp	14,78	Manidipino 10 mg/Delapril *30 mg 28 comp	21,07
	Nitrendipino 20 mg 30 comp	10,1	Nitrendipino 20 mg/Enalapril 10 mg 30 comp	23,59
	Felodipino 5 mg 30 comp	8,85	Felodipino 5 mg/Ramipril 5 mg 28 comp	24,9
CA + ARA II	Verapamilo 240 mg 30 comp + Trandolapril 2 mg 28 comp	10,26	Verapamilo 180 mg/Trandolapril 2 mg 28 comp	22,25
		7,82		
BB + CA	Amlodipino 5 mg 30 comp	3,39	Amlodipino 5 mg/Valsartán 160 mg 28 comp	41,52
	Amlodipino 10 mg 30 comp	6,81	Amlodipino 5 mg/Olmesartán 20 mg 28 comp	27,91
Diuréticos entre sí			Amlodipino 5 mg/Olmesartán 40 mg 28 comp	36,28
	Metoprolol 100 mg 30 comp	9,93	Amlodipino 10 mg/Olmesartán 40 mg 28 comp	40,64
	Hidroclorotiazida 25 mg 20 comp	2,34	Amlodipino 10 mg/Valsartán 160 mg 28 comp	44,15
	Hidroclorotiazida 50 mg 20 comp	2,34		
	Espironolactona 25 mg 20 comp	2,29	Hidroclorotiazida 50 mg/Amilorida *5 mg 20 comp	2,62
Clortalidona 50 mg 30 comp	2,54	Espironolactona 25 mg/Clortalidona 50 mg 20 comp	4,09	

* No disponibles en monoterapia. IECA: inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina; ARA II: antagonistas de los receptores de angiotensina II; BB: betabloqueantes; CA: calcioantagonistas; HCTZ: hidroclorotiazida.

Tabla 2: Combinación de antihipertensivos y estatinas

	Principio activo/dosis/n.º comprimidos	Precio menor (euros)	Principio activo/dosis/n.º comprimidos	Precio menor (euros)
CA + estatinas	Amlodipino 10 mg 28 comp		Amlodipino 5 mg/Atorvastatina 10 mg 28 comp	26,44
	Atorvastatina 10 mg 28 comp	4,71	Amlodipino 10 mg/Atorvastatina 10 mg 28 comp	34

CA: calcioantagonistas.

Tabla 3: Combinación de antiagregantes

	Principio activo/dosis/n.º comprimidos	Precio menor (euros)	Principio activo/dosis/n.º comprimidos	Precio menor (euros)
Clopidogrel + AAS	Clopidogrel 75 mg 28 comp	27,3	Clopidogrel 75 mg/AAS 100 mg 28 comp	31,17
	AAS 100 mg 30 comp	2,34		

AAS: ácido acetilsalicílico.

Tabla 4: Combinaciones de tres antihipertensivos

	Principio activo/dosis/n.º comprimidos	Precio menor (euros)	Principio activo/dosis/n.º comprimidos	Precio menor (euros)
BB + diuréticos	Atenolol 50 mg 30 comp	2,53	Atenolol 50 mg/Hidroclorotiazida 25 mg/Amilorida* 2,5 mg	3,37
	Hidroclorotiazida 25 mg 20 comp	2,34		
ARA II + diuréticos + CA	Valsartán 160 mg 28 comp	34,25	Valsartán 160 mg/HCTZ 12,5 mg/Amlodipino 5 mg 28 comp	37,4
	Hidroclorotiazida 25 mg 20 comp	2,34	Valsartán 160 mg/HCTZ 12,5 mg/Amlodipino 10 mg 28 comp	40,6
	Amlodipino 5 mg 30 comp	3,39	Valsartán 160 mg/HCTZ 25 mg/Amlodipino 5 mg 28 comp	37,4
	Amlodipino 10 mg 30 comp	6,81	Valsartán 160 mg/HCTZ 25 mg/Amlodipino 10 mg 28 comp	40,6

BB: betabloqueantes; ARA II: antagonistas de los receptores de angiotensina II; CA: calcioantagonistas; HCTZ: hidroclorotiazida.

Tabla 5: Combinaciones de hipoglucemiantes

	Principio activo/dosis/n.º comprimidos	Precio menor (euros)	Principio activo/dosis/n.º comprimidos	Precio menor (euros)
Metformina + pioglitazona	Pioglitazona 15 mg 56 comp	72,98	Pioglitazona 15 mg/Metformina 850 mg 56 comp	59,88
	Metformina 850 mg 50 comp	2,28		
Pioglitazona + glimepirida	Pioglitazona 30 mg 28 comp	55,76	Pioglitazona 15 mg/Glimepirida 2 mg 28 comp	56,46
	Glimepirida 2 mg 30 comp	3,12	Pioglitazona 15 mg/Glimepirida 4 mg 28 comp	59,95
	Glimepirida 4 mg 30 comp	5,15		
Metformina + inhibidores de la DPP-4	Sitagliptina 100 mg 56 comp	111,9	Sitagliptina 100 mg/Metformina 1.000 mg 56 comp	61,19
	Metformina 1.000 mg 30 sobres	2,19		
	Vildagliptina 50 mg 56 comp	55,95	Vildagliptina 50 mg/Metformina 850 mg 60 comp Vildagliptina 50 mg/Metformina 1.000 mg 60 comp	65,57

DPP-4: dipeptidil peptidasa 4.

Tabla 6: Combinaciones de hipolipemiantes

	Principio activo/dosis/n.º comprimidos	Precio menor (euros)	Principio activo/dosis/n.º comprimidos	Precio menor (euros)
Simvastatina + ezetimiba	Simvastatina 20 mg 28 comp	3,12	Simvastatina 20 mg/Ezetimiba 10 mg 28 comp	54,53
	Simvastatina 40 mg 28 comp	5,14		
	Ezetimiba 10 mg 28 comp	51,41	Simvastatina 40 mg/Ezetimiba 10 mg 28 comp	56,54

El tratamiento de la hipertensión arterial requiere desarrollar estrategias basadas en el ACE para reducir los costes sanitarios y maximizar los resultados con los recursos disponibles. El Documento de Consenso *Hipertensión arterial y política de salud en España*¹⁶ así lo recoge, incluyendo entre sus propuestas la investigación en evaluación económica en el ámbito nacional y local, y la elección de estrate-

gias terapéuticas adecuadas y coste-efectivas que aseguren el cumplimiento a largo plazo. Simplificar las pautas, los recordatorios y el material educativo en el marco de la gestión de la consulta de enfermería y la colaboración de las oficinas de farmacia son posiblemente las mejores intervenciones relacionadas con medicamentos para mejorar el cumplimiento terapéutico y la eficiencia.

BIBLIOGRAFÍA

- Prieto L, Sacristán JA, Antoñanzas F, Rubio-Terrés C, Pinto JL, Rovira J; Grupo ECOMED. Análisis coste-efectividad en la evaluación económica de la intervenciones sanitarias. *Med Clin (Barc)* 2004;122(13):505-10.
- Sacristán JA, Oliva J, Del Llano J, Prieto L, Pinto JL. ¿Qué es una tecnología sanitaria eficiente en España? *Gac Sanit* 2002;16(4):334-43.
- Pinto-Prades JL, Ortún-Rubio V, Puig-Junoy J. El análisis coste-efectividad en sanidad. *Aten Primaria* 2001;27(4):275-8.
- CDC Diabetes Cost-effectiveness Group. Cost-effectiveness of intensive glycemic control, intensified hypertension control, and serum cholesterol level reduction for type 2 diabetes. *JAMA* 2002;287(19):2542-51.
- Clarke PM, Gray AM, Briggs A, Stevens RJ, Matthews DR, Holman RR. Cost-utility analyses of intensive blood glucose and tight blood pressure control in type 2 diabetes (UKPDS 72). *Diabetologia* 2005;48(5):868-77.
- Gaziano TA, Opie LH, Weinstein MC. Cardiovascular disease prevention with a multidrug regimen in the developing world: a cost-effectiveness analysis. *Lancet* 2006;368(9536):679-86.
- Glasziou PP, Clarke P, Alexander J, Rajmohan M, Beller E, Woodward M, et al. Cost-effectiveness of lowering blood pressure with a fixed combination of perindopril and indapamide in type 2 diabetes mellitus: an ADVANCE trial-based analysis. *Med J Aust* 2010;193(6):320-4.
- Ekman M, Bienfait-Beuzon C, Jackson J. Cost-effectiveness of irbesartan/hydrochlorothiazide in patients with hypertension: an economic evaluation for Sweden. *J Hum Hypertens* 2008;22(12):845-55.
- Lindgren P, Buxton M, Kahan T, Poulter NR, Dahlöf B, Sever PS, et al. The lifetime cost effectiveness of amlodipine-based therapy plus atorvastatin compared with atenolol plus atorvastatin, amlodipine-based therapy alone and atenolol-based therapy alone: results from ASCOT1. *Pharmacoeconomics* 2009;27(3):221-30.
- Bangalore S, Kamalakkannan G, Parkar S, Messerli F. Fixed-dose combinations improve medication compliance: a meta-analysis. *Am J Med* 2007;120(8):713-9.
- 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(7404):1427.
- Yang W, Chang J, Kahler KH, Fellers T, Orloff J, Wu EQ, et al. Evaluation of compliance and health care utilization in patients treated with single pill vs. free combination antihypertensives. *Curr Med Res Opin* 2010;26(9):2065-76.
- Mazzaglia G, Ambrosioni E, Alacqua M, Filippi A, Sessa E, Immordino V, et al. Adherence to antihypertensive medications and cardiovascular morbidity among newly diagnosed hypertensive patients. *Circulation* 2009;120(16):1598-605.
- Schwarz B, Gouveia M, Chen J, Nocea G, Jameson K, Cook J, et al. Cost-effectiveness of sitagliptin-based treatment regimens in European patients with type 2 diabetes and haemoglobin A1c above target on metformin monotherapy. *Diabetes Obes Metab* 2008;10 Suppl 1:43-55.
- Schleinitz MD, Heidenreich PA. A cost-effectiveness analysis of combination antiplatelet therapy for high-risk acute coronary syndromes: clopidogrel plus aspirin versus aspirin alone. *Ann Intern Med* 2005;142(4):251-9.
- Banegas JR, Jovell A, Abarca B, Aguilar Diosdado M, Aguilera L, Aranda P, et al. Hipertensión y política de salud en España. *Med Clin (Barc)* 2009;132(6):222-9.