

## Terapia combinada de dosis bajas para la hipertensión arterial: Un estudio de metas terapéuticas en condiciones de práctica clínica habitual

Enrique Gómez-Álvarez,\* Armando González-Jaimes\*\*.§

### RESUMEN

La hipertensión es pobremente controlada en la mayoría de los pacientes. La tasa de control definida como una presión arterial sistólica (PAS) < 140 mmHg y presión arterial diastólica (PAD) < 90 mmHg, es menor a 20% en México. Este estudio que involucró 31 centros de investigación, realizado en condiciones reales, fue diseñado para establecer que 6.25 mg de hidroclorotiazida (HCTZ) dados una vez al día en combinación fija con 2.5 o 5 mg de fumarato de bisoprolol pueden contribuir a alcanzar las metas de control en pacientes con hipertensión sistémica grado I, II o III que fracasaron en un régimen antihipertensivo previo, y que estas combinaciones son más seguras que los fármacos por separado. Los resultados mostraron disminuciones significativas de la presión arterial sistólica y diastólica de 33.3 y 18.4 mmHg, respectivamente. La tasa de respuesta fue de 85.7% a las 32 semanas de tratamiento. Se observó disminución de la frecuencia cardiaca promedio de 10.8 latidos/minuto; la frecuencia cardiaca promedio final fue de 67.05 latidos/minuto. Los resultados de este estudio muestran que la combinación de bisoprolol en dosis de 2.5 o 5.0 mg con 6.25 mg de hidroclorotiazida al día, tiene efectos aditivos que resultan eficaces en el control de la presión arterial ya sea leve, moderada o severa; y que ayuda a pacientes hipertensos a alcanzar las metas de control en muy alto porcentaje y a corto plazo, sin afectación sobre otros sistemas, por lo que son seguros en pacientes hipertensos diabéticos y dislipidémicos, y que en conjunción con la regulación de la frecuencia cardiaca proveen cardioprotección a pacientes con alto riesgo cardiovascular. Las combinaciones fijas de antihipertensivos simplifican el régimen de dosis, mejoran el apego, el control de la hipertensión, disminuyen los efectos ad-

### ABSTRACT

*Hypertension is poorly controlled in most patients. The control rate, defined as a systolic blood pressure (SBP) < 140 mmHg and diastolic blood pressure (DBP) < 90 mmHg, is less than 20% in Mexico. This study involving 31 research centers, carried out under real conditions was designed to establish that 6.25 mg of hydrochlorothiazide (HCTZ) given once daily in fixed combination with 2.5 mg or 5 mg of bisoprolol fumarate can contribute to achieve the control targets in patients with grade I, II or III systemic hypertension who failed to a previous antihypertensive regimen, and that these combinations are safer than the drugs alone. The results showed significant mean decreases in systolic and diastolic blood pressure of 33.3 mmHg and 18.4 mmHg respectively. The response rate was 85.7% at 32 weeks of treatment. There was a decrease in mean heart rate of 10.8 beats/min, final average heart rate was 67.05 beats per minute. The results of this study show that the combination of bisoprolol in doses of 2.5 or 5.0 mg to 6.25 mg of hydrochlorothiazide per day, has additive effects that are effective in controlling blood pressure, whether mild, moderate or severe, and that helps hypertensive patients to achieve the control goals at a very high percentage and in the short term, without affecting other systems so they are safe in hypertensive diabetic and dyslipidemic patients, and in conjunction with the heart rate regulation provides cardio-protection to patients at high cardiovascular risk. Fixed combinations of antihypertensive drugs simplify dosing regimen, improve adherence to treatment, hypertension control, decrease dose-dependent adverse effects and decrease costs as a first line treatment for hypertension.*

\* Jefe de la División de Cardiología, Centro Médico Nacional «20 de Noviembre», ISSSTE.

\*\* Asociación Mexicana para la Prevención de la Aterosclerosis y sus Complicaciones (AMPAC). Gerente Médico Cardiomatometabolismo, Merck Serono, México.

§ En representación del **Grupo de Estudio Mexicano en Antihipertensivos en Asociación (GEMA)**. Amelia López Rosalba, Alpizar Soto Luis, Álvarez Colocuris Fernando, Blanquel Flores Aglay, Camacho Rodríguez Luz María, Cruz Briz Azucena, Cuautle Flores José Emilio, Cardero Sánchez Karla Mayeli, Carnenas Sánchez Manuel, Dorantes Zurita Ofelia, González Tostado José, Gaytán García Óscar Américo, García González Perla Ivette, Gómez Vázquez Bárbara, Hernández Cantú José Del Refugio, Hernández Escamilla José Del Refugio, Hernández Rafael Luis Alberto, Ibarra Gamez Carlos Enrique, Jiménez Quintana Rodolfo, Lasses Y Ojeda Luis Alberto, Lozano Magaña Abraham, Lerma Rocha María De Lourdes, López Valerio Elsa, Maciel Vázquez Luz Elba, Maldujano Rocha Nadia Imelda, Ramos De La O Jesús, Rangel Sánchez Miguel, Reyes Sánchez María Guadalupe, Tepos Teresa María, Urbina Sánchez Mireya, Vázquez Nájera Jaime.

versos dependientes de la dosis y reducen los costos como primera línea de tratamiento de la hipertensión.

**Palabras clave:** Hipertensión, metas terapéuticas, bisoprolol, hidroclorotiazida, frecuencia cardíaca, cardioprotección.

**Key words:** Hypertension, therapeutic goals, bisoprolol, hydrochlorothiazide, heart rate, cardio-protection.

## INTRODUCCIÓN

La hipertensión arterial sistémica (HAS) constituye un factor de riesgo cardiovascular mayor e independiente para el desarrollo de enfermedades cardiovasculares, con alto valor pronóstico para la enfermedad arterial coronaria (EAC), enfermedad vascular cerebral (EVC), enfermedad vascular periférica (EVP) e insuficiencia cardíaca (IC). La alta prevalencia de estas condiciones en las sociedades contemporáneas y su estrecha correlación con el desarrollo de la enfermedad cardiovascular, determina la importancia en su detección y tratamiento oportunos.

La presencia de enfermedades cardiovasculares en pacientes hipertensos es de dos a tres veces más frecuente que en sujetos normotensos. En el caso de la enfermedad cerebral vascular es hasta cuatro veces más frecuente en poblaciones hipertensas y es el principal determinante de la insuficiencia cardíaca.<sup>1</sup>

La HAS raramente está presente en forma aislada y frecuentemente se encuentra asociada a otros factores de riesgo. Esta condición influye de manera importante sobre el desarrollo de las complicaciones cardiovasculares. Los estudios de Framingham refieren que la HAS ocurre en forma aislada en menos de 20% de los casos, en la mayoría (> 50%) se encuentra asociado con dos o más factores de riesgo. En México la HAS asociada a diabetes mellitus 2, enfermedad arterial coronaria y enfermedad vascular cerebral son la causa de alrededor de 200,000 defunciones anuales constituyendo 30% del total (SSA 2007). Asimismo, las últimas encuestas nacionales (ENSA 2000 y ENSANUT 2006) han mostrado una prevalencia de HAS de 30.8% en individuos mayores de 18 años, teniendo conocimiento de su padecimiento un poco menos de la mitad y en tratamiento únicamente la mitad de estos últimos y de los tratados menos del 20% están bajo control, es decir, en metas de acuerdo con su riesgo cardiovascular.<sup>2,3</sup>

No obstante, el importante peso que tiene la HAS en el desarrollo de enfermedades cardiovasculares, en los últimos años el advenimiento de nuevos y potentes fármacos antihipertensivos ha atenuado el impacto de la HAS en la patología cardiovascular. En

el metaanálisis publicado en 2002 que incluyó a un millón de adultos en 61 estudios prospectivos demostró que una disminución de 10 mmHg de presión sistólica y de 5 mmHg reducen 40% la mortalidad por enfermedad vascular cerebral y 30% la mortalidad por enfermedad coronaria.<sup>4</sup> Recientemente se publicó un artículo de la Sociedad Europea de Hipertensión en donde se demostró que una reducción de 12 a 14 mmHg en la presión sistólica y de 5 a 6 mmHg de la presión diastólica disminuyen hasta 20% el riesgo relativo de eventos coronarios.<sup>5</sup>

El tratamiento de la HAS incluye disminución del riesgo cardiovascular global, por lo que se requiere del control de otros factores de riesgo asociados (diabetes mellitus, dislipidemia y síndrome metabólico). Asimismo, son necesarias modificaciones al estilo de vida tales como evitar la obesidad y el sobrepeso así como el tabaquismo, disminuir la ingesta de sodio y tener una dieta saludable (Dieta Dash), hacer ejercicio físico de manera regular y tener una estricta adherencia al tratamiento farmacológico.

Hoy en día existe la tendencia a la utilización de esquemas combinados de terapia antihipertensiva. Existen numerosos estudios que demuestran que en la mayoría de los pacientes la monoterapia no es suficiente para alcanzar las metas terapéuticas de presión arterial y así disminuir el riesgo cardiovascular, por lo que las guías nacionales e internacionales vigentes recomiendan la utilización de diversas combinaciones de fármacos antihipertensivos de acuerdo con sus comorbilidades o sus factores de riesgo acompañantes. El JNC VII publicado en el 2003 recomienda iniciar el tratamiento farmacológico con cualquier agente de los diversos grupos de antihipertensivos y señala que preferentemente se combine con un diurético tiazídico en dosis baja.<sup>6</sup>

Debido a lo anterior, se conjuntó un grupo de médicos con la intención de identificar si un betabloqueador de alta selectividad al receptor Beta 1: Bisoprolol, asociado a un diurético tiazídico en dosis baja, podría controlar la presión arterial y llevarla a objetivos meta en pacientes que habían fracasado a una terapia previa en condiciones reales de abordaje terapéutico, fuera del rigor de un estudio clínico con-

trolado y confirmar que bisoprolol e hidroclorotiazida en dosis bajas son seguros y eficaces.

### PACIENTES Y MÉTODOS

Éste fue un estudio multicéntrico observacional para evaluar la eficacia y tolerabilidad de una combinación fija de bisoprolol/hidroclorotiazida (BIS/HCTZ) en la práctica clínica habitual en sujetos mexicanos con hipertensión arterial. Todos los centros obtuvieron aprobación del Comité de Ética y los pacientes dieron su consentimiento antes del estudio.

Se eligieron hombres y mujeres mayores de 18 años de edad que tuvieran hipertensión arterial esencial no complicada y que requirieran una combinación de dos antihipertensivos de diferentes clases farmacológicas para el control óptimo de su hipertensión debido a fracaso terapéutico previo. Antes de prescribirles la combinación se les realizó un examen físico e historia médica, química sanguínea, ECG y EGO. No se consideraron pacientes con datos de encefalopatía hipertensiva, infarto del miocardio hasta un año de antigüedad, angina inestable, insuficiencia cardiaca, presión sistólica sentado > 200 mmHg, enfermedad valvular significativa, bloqueo de segundo o tercer grado, bradicardia acentuada o anuria; EVC reciente, alergias o cáncer; enfermedades de la colágena, diabetes francamente descontrolada, enfermedad renal o hepática importante (creatinina sérica > 1.5 veces el límite superior normal y dos veces para TGO y TGP), leucocitos por debajo de 3,500/mL. Las mujeres en edad reproductiva no debían

estar embarazadas y contar con un método contraceptivo eficaz. Ningún participante consumió algún fármaco en investigación en el mes previo a este enrolamiento ni calcioantagonistas dihidropiridínicos, psicotrópicos, vasopresores, descongestivos nasales, antiinflamatorios no esteroideos o más de 1 g/día de aspirina (AAS).

El objetivo general se planteó para demostrar que el uso de una de dos dosificaciones fijas de BIS/HCTZ: 2.5/6.25 mg o 5.0/6.25 mg respectivamente, podían disminuir las cifras de presión arterial (TA) en sujetos hipertensos descontrolados. Al disminuir la TA y alcanzar la meta de presión arterial se puede disminuir el riesgo cardiovascular de acuerdo con los *Lineamientos para el manejo de la hipertensión arterial del ESH/ESC 2007<sup>1</sup>* (Cuadro I), el cual es el objetivo terapéutico final en el control de esta enfermedad; la decisión para administrar una u otra dosificación se hizo con base en la determinación del estrato de riesgo y entonces en una recomendación de selección de dosificación descrita (Cuadro II) que el GEMA diseñó; la dosis máxima recomendada para la combinación fija de BIS/HCTZ fue 10/12.5 mg/día respectivamente. Los pacientes que no lograban disminuir su presión arterial o pasar a un estrato inferior podían optar por una terapéutica antihipertensiva diferente en acuerdo con su médico investigador.

El protocolo consistió en cinco visitas, todas ellas para valoración de eficacia y seguridad: la visita 1 marcada en el día 0 y la visita 5 a las 32 semanas siguientes; no se realizó periodo de lavado ya que se trató de un estudio abierto de la práctica clínica real. La presión

**Cuadro I.** Estratificación del riesgo cardiovascular en cuatro categorías.

| Factores de riesgo, daño a órganos blanco o enfermedad | Presión frontera 1<br>PAS 120-129<br>o PAD 80-84 | Presión frontera 2<br>PAS 130-139<br>o PAD 85-89 | HAS Grado 1 (leve)<br>PAS 140-159<br>o PD 90-99 | HAS Grado 2 (moderada)<br>PAS 160-179<br>o PAD 100-109 | HAS Grado 3 (severa)<br>PAS ≥ 180<br>PAD ≥ 110 |
|--|--|--|---|--|--|
| Sin FR   | Riesgo promedio [1]                              | Riesgo promedio [2]                              | Bajo riesgo adicional [3]                       | Riesgo adicional moderado [4]                          | Alto riesgo adicional [5]                      |
| 1-2 FR   | Bajo riesgo adicional [6]                        | Bajo riesgo adicional [7]                        | Riesgo adicional moderado [8]                   | Riesgo adicional moderado [9]                          | Muy alto riesgo adicional [10]                 |
| ≥ 3 FR, SM, daño subclínico a órgano blanco, DM        | Riesgo adicional moderado [11]                   | Alto riesgo adicional [12]                       | Alto riesgo adicional [13]                      | Alto riesgo adicional [14]                             | Muy alto riesgo adicional [15]                 |
| Enfermedad CV o renal establecida                      | Muy alto riesgo adicional [16]                   | Muy alto riesgo adicional [17]                   | Muy alto riesgo adicional [18]                  | Muy alto riesgo adicional [19]                         | Muy alto riesgo adicional [20]                 |

Notas. HAS: Hipertensión arterial sistémica; PAS: Presión arterial sistémica sistólica; PAD: Presión arterial sistémica diastólica; FR: Factores de riesgo; SM: Síndrome metabólico; DM: Diabetes mellitus; CV: Cardiovascular.

**Cuadro II.** Recomendación de la administración de bisoprolol/hidroclorotiazida con base en el estrato de riesgo cardiovascular desarrollado y aplicado por el GEMA.

| Estrato de Riesgo  | Bisoprolol/hidroclorotiazida 2.5/6.25 mg, una vez al día        | Bisoprolol/hidroclorotiazida 5.0/6.25 mg, una vez al día           |
|--------------------|---|--|
| Bajo: 3, 6, 7      | Recomendado   | Considere beneficio de una dosis inferior                          |
| Medio: 4, 8, 9, 11 | Considere beneficio de Bisoprolol/hidroclorotiazida 5.0/6.25 mg | Pondere de riesgo/beneficio en Sx metabólico, diabetes (sí aplica) |
| Alto: 5, 10, 12-20 | Considere beneficio de Bisoprolol/hidroclorotiazida 5.0/6.25 mg | Pondere riesgo/beneficio en Sx metabólico, diabetes (sí aplica)    |

de inclusión tenía que ser superior a 140/90 mmHg. El objetivo secundario pretendió demostrar que al menos 50% de los pacientes tratados alcanzan una cifra menor a 140 mmHg de PAS antes de los 6 meses de tratamiento con el uso de la combinación fija BIS/HCTZ.

La presión arterial se midió en ambos brazos en la primera visita y la que resultara más elevada fue considerada en todas las visitas; se usaron esfigmomanómetros de mercurio y la Fase I y V de Korotkoff para determinar las presiones sistólica y diastólica respectivamente. Las determinaciones se hicieron cinco minutos después de que el paciente arribara al consultorio y otros cinco minutos adicionales entre los registros en posición sentado y de pie. Entonces se clasificó el grado de hipertensión de acuerdo con los *Lineamientos para el manejo de la hipertensión arterial del ESH/ESC 2007*<sup>7</sup> (Cuadro III).

Los eventos adversos fueron evaluados y registrados en cada visita de acuerdo con lo espontáneamente referido por el paciente y por preguntas dirigidas por el investigador. Los eventos fueron graduados por su intensidad como leves, moderados y severos y por su relación causal con el agente en investigación como no relacionados, probablemente, posiblemente y definitivamente relacionados.

Se hicieron exámenes de laboratorio para determinaciones de glucosa, urea, creatinina, ácido úrico, colesterol total, triglicéridos, HDL, LDL, VLDL, sodio, cloro y potasio; en la visita inicial y en la final a fin de comparar modificaciones. Se realizó también un ECG de control en la visita inicial.

Los resultados fueron reportados como estadística descriptiva, las variables continuas fueron resumidas de acuerdo con el número de sujetos analizados, la media y desviación estándar mínima, media y máxima. Si aplicaba, se calculaba un análisis exploratorio a un intervalo de confianza del 95% para las variables cuantitativas de la visita inicial a la visita final.

**Cuadro III.** Clasificación de los niveles de presión arterial.

| Categoría                      | Presión sistólica |     | Presión diastólica |
|--------------------------------|-------------------|-----|--------------------|
| Óptima                         | < 120             | y   | < 80               |
| Normal                         | 120-129           | y/o | 80-84              |
| Normal alta                    | 130-139           | y/o | 85-89              |
| Hipertensión grado 1           | 140-159           | y/o | 90-99              |
| Hipertensión grado 2           | 160-179           | y/o | 100-109            |
| Hipertensión grado 3           | ≥ 180             | y/o | ≥ 110              |
| Hipertensión sistólica aislada | ≥ 140             | y   | < 90               |

Las variables categóricas son reportadas con el número de observaciones (n), datos faltantes, frecuencia y porcentajes. Los datos faltantes no fueron analizados.

Se usó  $\chi^2$  para el análisis de la prueba de hipótesis primaria y adicionalmente un análisis exploratorio con un intervalo de confianza de 95% para los pacientes que alcanzaron la meta de una presión arterial menor a 140/90 mmHg.

## RESULTADOS

Se reclutaron en total 106 pacientes (47% hombres, 53% mujeres), de los cuales 100 arrojaron datos suficientes para análisis de eficacia; las características demográficas basales se describen en el *cuadro IV*. De los nueve factores de riesgo cardiovascular considerados en la inclusión, sólo la circunferencia abdominal (hombres > 90 cm y mujeres > 80 cm) fue la de más

**Cuadro IV.** Características basales de los enfermos estudiados.

| Estadística descriptiva                           | N   | Mínimo | Máximo | Media   | Desviación estándar |
|---|-----|--------|--------|---------|---------------------|
| Edad (años)                                       | 104 | 22     | 88     | 53.923  | 12.1453             |
| Presión sistólica sentado (mmHg)                  | 106 | 129    | 190    | 153.425 | 12.2979             |
| Presión diastólica sentado (mmHg)                 | 106 | 72     | 126    | 94.670  | 6.9429              |
| Presión sistólica de pie (mmHg)                   | 102 | 120    | 196    | 154.598 | 14.4902             |
| Presión diastólica de pie (mmHg)                  | 102 | 75     | 121    | 94.804  | 6.8694              |
| Temperatura (°C)                                  | 105 | 35.3   | 37.5   | 36.371  | 0.4637              |
| Frecuencia cardiaca                               | 105 | 52     | 122    | 83.667  | 12.7639             |
| Frecuencia respiratoria                           | 105 | 12     | 30     | 20.191  | 4.0385              |
| Peso inicial (kg)                                 | 106 | 54     | 141    | 81.993  | 16.9012             |
| Talla (cm)  | 106 | 144    | 187    | 163.293 | 9.4334              |
| Índice de masa corporal (IMC, kg/m <sup>2</sup> ) | 106 | 22.19  | 48.89  | 30.619  | 4.9935              |
| Circunferencia abdominal (cm)                     | 105 | 65     | 133    | 99.171  | 14.2641             |

**Cuadro V.** Parámetros paraclínicos iniciales.

| Estadística descriptiva  | N   | Mínimo | Máximo | Media   | Desviación estándar |
|--------------------------|-----|--------|--------|---------|---------------------|
| Glucosa (mg/dL)          | 105 | 71.0   | 492.0  | 122.186 | 66.2762             |
| Urea (mg/dL)             | 79  | 7.0    | 92.0   | 29.312  | 15.6911             |
| Creatinina (mg/dL)       | 92  | 0.3    | 2.6    | 1.024   | 0.3181              |
| Ácido úrico (mg/dL)      | 94  | 2.7    | 8.9    | 5.410   | 1.3618              |
| Colesterol total (mg/dL) | 103 | 100.0  | 418.0  | 217.146 | 52.1847             |
| Triglicéridos (mg/dL)    | 100 | 47.0   | 484.0  | 201.340 | 86.6895             |
| HDL (mg/dL)              | 83  | 16.0   | 74.0   | 43.199  | 11.4884             |
| LDL (mg/dL)              | 84  | 13.5   | 364.0  | 130.157 | 53.2988             |
| VLDL (mg/dL)             | 49  | 8.0    | 165.0  | 52.114  | 31.7822             |
| Sodio (mg/dL)            | 59  | 130.0  | 165.0  | 139.103 | 5.8309              |
| Cloro (mg/dL)            | 59  | 32.0   | 135.0  | 100.202 | 18.5549             |
| Potasio (mg/dL)          | 62  | 3.2    | 10.5   | 4.593   | 1.2858              |

alta frecuencia; y para las ocho condiciones clínicas concomitantes encontradas diabetes mellitus fue la más frecuente con 18%. En los exámenes de laboratorio el valor más alterado en promedio fue triglicéridos (TGL) con media inicial de 201.34 mg/dL (*Cuadro V*).

La frecuencia más alta de hipertensión al inicio fue para el estadio I con 51%, seguido del estadio II con 33.7% del total.

Para el análisis de eficacia se identificaron dos poblaciones: población por intención de tratamiento modificada (MITT) la cual se constituyó por 100 pacientes que completaron las visitas 1, 2 y 3 (8 semanas de tratamiento) de acuerdo con el protocolo, y la otra fue la población por protocolo (PP) que se conformó por 21 pacientes que cumplieron con todos los requerimientos para las cinco visitas (32 semanas de tratamiento) de acuerdo con el protocolo del estudio.

Se hizo análisis de varianza de mediciones repetidas multivariadas para la población MITT; en esta

población se observaron reducciones significativas de la presión sistólica y diastólica en posición sentado desde la evaluación a las cuatro semanas que continuó descendiendo hacia las ocho semanas de inicio del tratamiento, con una reducción promedio de 27.17 y 14.6 mmHg respectivamente,  $p < 0.001$  (*Figura 1*).

Para esta misma población, las metas de control de la presión arterial ( $< 140/90$  mmHg) fueron de 46% en la visita dos y 89% en la visita tres.

Para la población por protocolo, se utilizó el mismo análisis de eficacia, las disminuciones en la presión arterial sistólica y diastólica tanto en posición sentado como de pie se observaron desde el inicio y continuaron a lo largo de las 32 semanas de tratamiento,  $p < 0.001$  (*Figura 2*).

Las reducciones para la presión arterial sistólica fueron de 33.3 y 37.5 mmHg en posición sentado y de pie, respectivamente; y para la presión



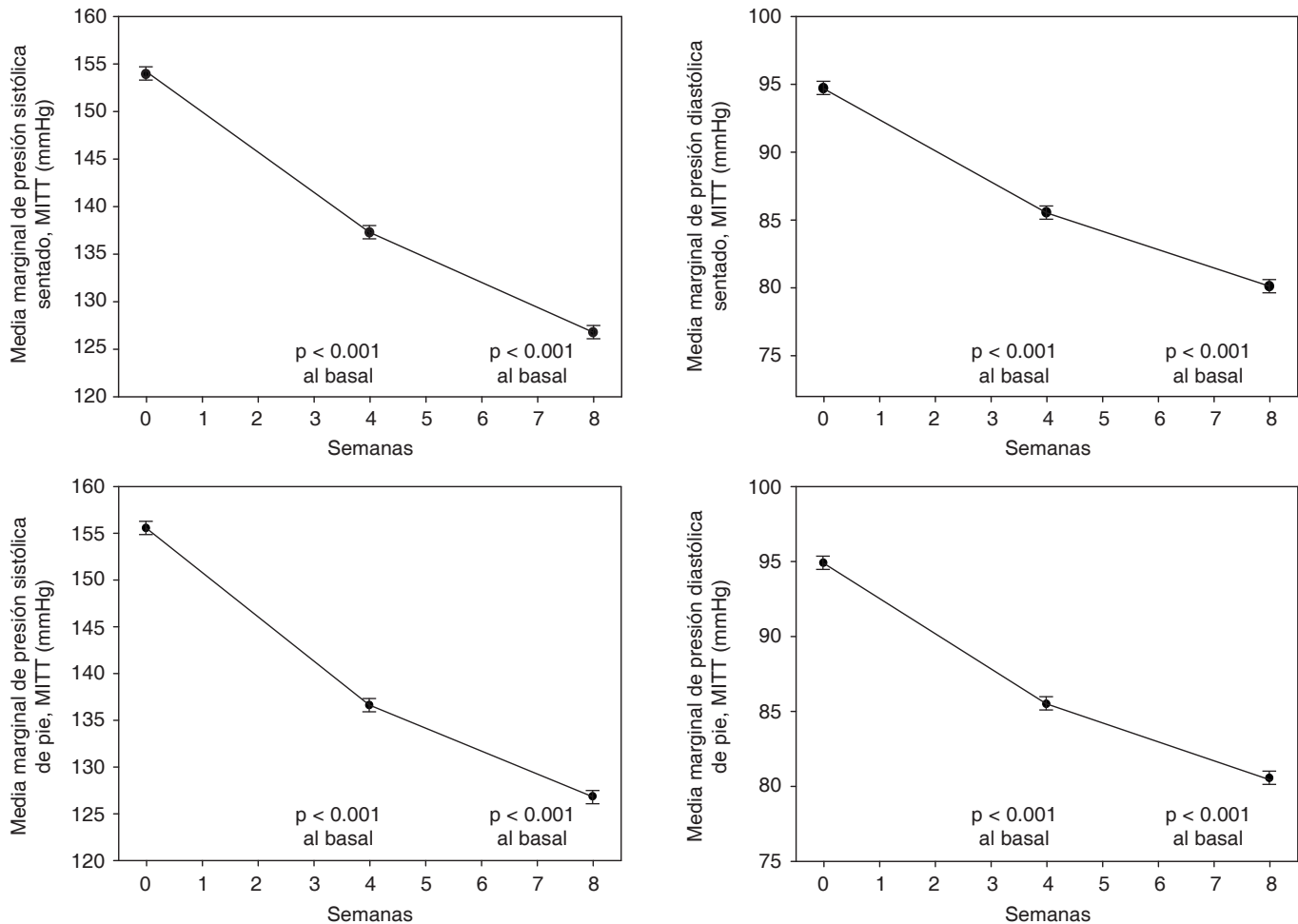


Figura 1. Modificaciones en la presión arterial para la población MITT.

arterial diastólica de 18.4 mmHg y de 18.2 mmHg, respectivamente. Las tasas de respuesta para esta población fueron de 42.9% a las cuatro semanas y de 85.7% a las 32 semanas del inicio del tratamiento.

En referencia a la frecuencia cardiaca, se observó una disminución promedio entre el inicio y las 32 semanas de tratamiento de 10.8 latidos/minuto ( $p < 0.001$ ). Estos pacientes concluyeron el estudio con frecuencia cardiaca promedio de 67.05 latidos/minuto (IC 83.5-63.4) (Figura 3).

Por otra parte, se registraron 19 pacientes que se sabían portadores de diabetes tipo 2, debido a que se considera a este tipo de pacientes como portadores de alto riesgo cardiovascular;<sup>5,6</sup> en ellos la meta de presión arterial fue de 130/80 mmHg; esta meta fue alcanzada en 74% de los pacientes a las ocho semanas de tratamiento.

## SEGURIDAD

Para los 106 pacientes (población por intención de tratamiento) sólo cuatro pacientes (3.8%) reportaron agravamiento de la hipertensión, de la DT2 o de la dislipidemia concomitante y un paciente reportó vértigo siendo el único caso que llevó a la discontinuación del tratamiento. No se registró ningún evento adverso serio.

No se obtuvieron valores de laboratorio finales para toda la población; sin embargo, de los que se obtuvieron, algunos parámetros mostraron significativa tendencia a la baja, posiblemente debido a que los pacientes estuvieron advertidos durante todo el estudio de modificar hábitos de vida y apegarse a toda su medicación previa (Cuadro VI).

En cuanto al uso de una u otra combinación BIS/HCTZ 51.9% comenzó y terminó con la presentación

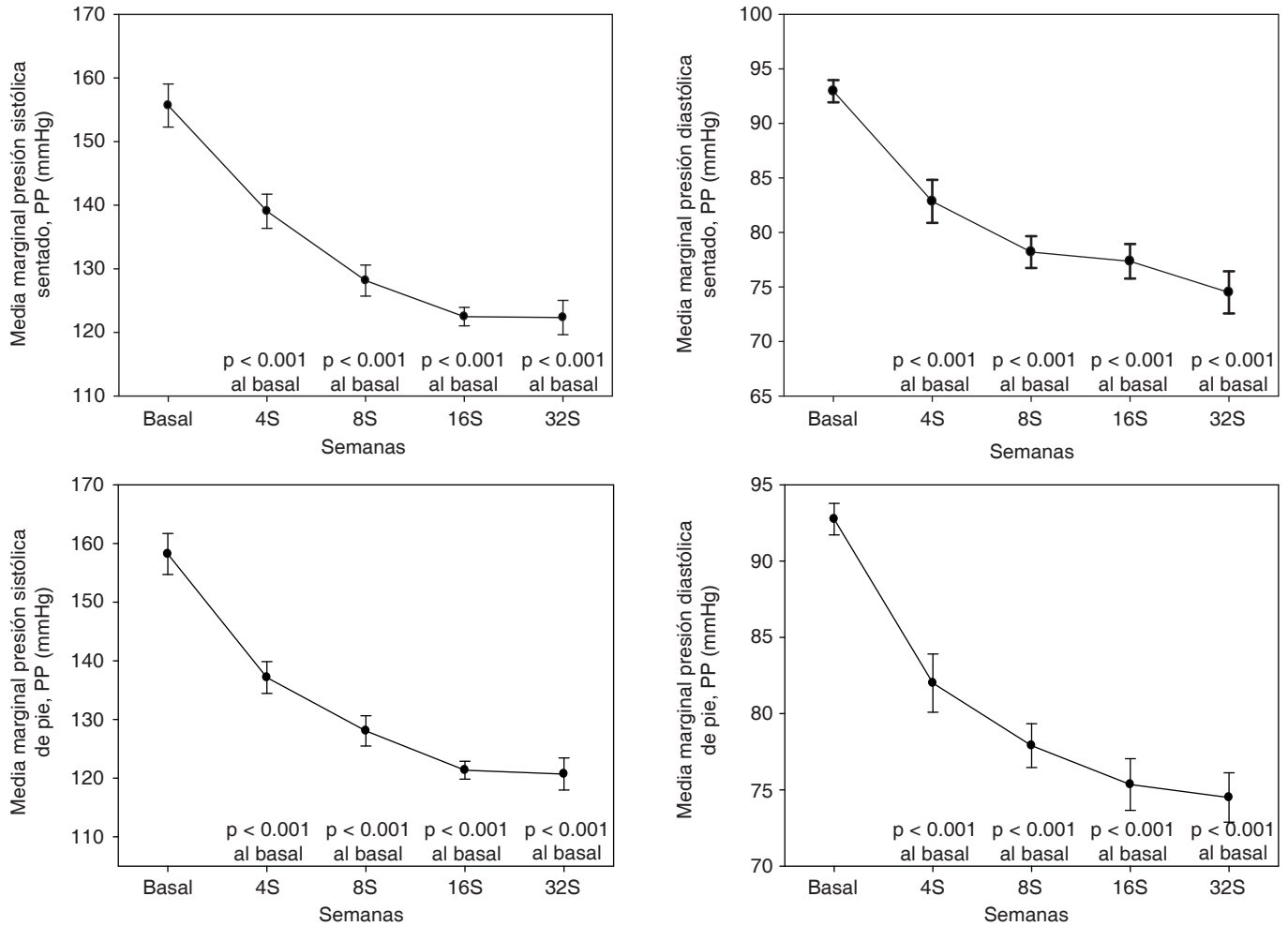


Figura 2. Modificaciones en la presión arterial para la PP.

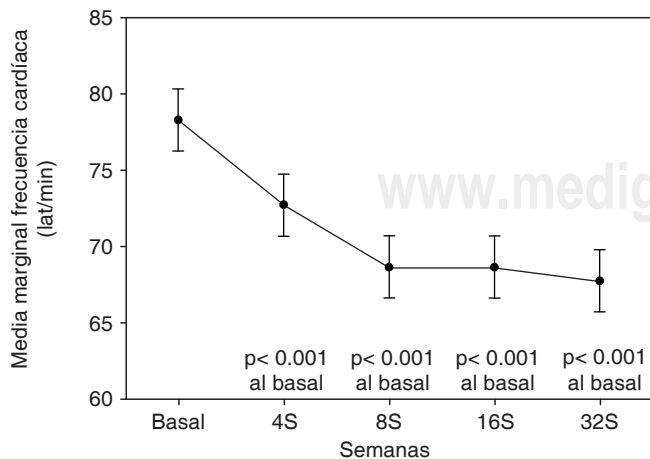


Figura 3. Modificaciones en la frecuencia cardíaca.

de 5.0/6.25 mg, mientras que 17.7% comenzó y terminó con la presentación de 2.5/6.25 mg. Sólo 24.1% inició en la presentación más baja y terminó con 5.0/6.25 mg BIS/HCTZ; una pequeña porción pasaron de iniciar con la presentación más alta a terminar con 2.5/6.25 mg BIS/HCTZ. En ningún caso se requirió una dosis de 10/12.5 mg por día.

### DISCUSIÓN

Los betabloqueadores y los diuréticos tiazídicos son fármacos considerados de primera línea en el tratamiento de la hipertensión esencial, por lo que su combinación parece tener un fundamento lógico;<sup>6</sup> tanto betabloqueadores como tiazidas reducen la presión arterial pero por diferentes mecanismos, los primeros reduciendo el gasto cardíaco al regular la frecuencia cardíaca, presión sistólica y contractilidad ventricu-

**Cuadro VI.** Diferencial en parámetros paraclínicos recolectados respecto de la basal.

| Analito               | $\Delta$      | p     |
|-----------------------|---------------|-------|
| Glucosa               | -39.238 mg/dL | 0.002 |
| Creatinina            | -0.132 mg/dL  | 0.021 |
| Ácido úrico           | -1.085 mg/dL  | 0.002 |
| Colesterol total      | -57.315 mg/dL | 0.001 |
| Triglicéridos (0.009) | -75.211 mg/dL | 0.009 |
| HDL                   | +8.917 mg/dL  | 0.015 |

lar; y los segundos, disminuyendo las resistencias vasculares periféricas, la sensibilidad al sodio y generando vasodilatación periférica entre otros mecanismos; ambos fármacos tienen actividad supresiva sobre la liberación de renina, por lo que la combinación es ampliamente considerada como potencialmente potente,<sup>7-9</sup> como fue corroborado en nuestro estudio. Las concentraciones involucradas para cada fármaco han demostrado eficacia antihipertensiva en estudios previos<sup>10</sup> y en la práctica médica diaria, por lo que es claro suponer que administrados en conjunto el efecto sinérgico debe ser considerablemente bueno para alcanzar el control en pacientes con hipertensión arterial descontrolada, sin efectos secundarios relevantes. Estudios hechos con bisoprolol a dosis de 2.5 y 5.0 mg/día han demostrado reducciones de hasta 19.6 mmHg en la PAS,<sup>11</sup> mientras que HCTZ en dosis tan bajas como 6.25 mg ha demostrado reducciones de 6.3 mmHg en sujetos hipertensos.<sup>8</sup> Por lo tanto, alcanzar reducciones de 33.3 y 18.4 mmHg en presión arterial sistólica y diastólica, respectivamente, son sumamente alentadoras en la búsqueda de combinaciones farmacológicas eficaces en pacientes con diferentes grados de hipertensión.

Fue evidente que la continuidad en la administración de la terapia antihipertensiva tuvo un impacto positivo sobre la reducción de las cifras de presión y en el logro de las metas para la reducción del riesgo cardiovascular. Así, puede verse que la presión sistólica en posición sentado pasó de 27.17 mmHg a las cuatro semanas de tratamiento a 33.3 mmHg a las 32 semanas, y la diastólica de 14.6 a 18.4 mmHg, mientras que las metas de control se duplicaron al colocarse cerca de 90% al término de las 32 semanas, incluso en los pacientes con diabetes tipo 2 donde las metas son todavía más estrictas.

La frecuencia cardíaca también mostró reducción significativa: más de 10 latidos/minuto, lo cual constituye un factor de protección cardiovascular si consideramos que de acuerdo con el metaanálisis de

Cucherat y colaboradores, esta reducción baja 26% la mortalidad en pacientes hipertensos postinfartados;<sup>12</sup> y de acuerdo con Díaz A., el riesgo coronario se reduce una tercera parte cuando la frecuencia cardíaca se encuentra por debajo de 70 latidos/minuto.<sup>13</sup>

Ambos productos de investigación fueron bien tolerados por la población participante; sólo se registraron dos pacientes con eventos adversos; uno de ellos presentó tres episodios categorizados como falta de eficacia del tratamiento antihipertensivo y agravamiento leve de diabetes tipo 2 y de la dislipidemia, el otro paciente presentó vértigo moderado que persistió por 11 días y que llevó a la discontinuación del tratamiento.

Una preocupación conocida tanto para los betabloqueadores como para las tiazidas es su influencia sobre el control metabólico de pacientes con estos factores de riesgo cardiovasculares agregados a la hipertensión; sin embargo, en este estudio usamos un betabloqueador altamente selectivo por receptores beta 1, característica que asegura no afectación en el metabolismo de la glucosa ni de los lípidos; de igual manera, la dosis baja de hidroclorotiazida fue neutra en estos parámetros y en los valores plasmáticos de ácido úrico. De hecho, hubo reducciones importantes en la glucemia plasmática, colesterol total y triglicéridos, con un incremento moderado del HDL, lo cual, por una parte, nos hace suponer que estos pacientes, al tener un control estricto de sus medicaciones y de sus interconsultas se apegaron mejor a la medicación y a los cambios al estilo de vida, y por la otra, que hidroclorotiazida en esta dosificación ni bisoprolol tienen acciones desfavorables incluso en pacientes diabéticos y/o dislipidémicos. Por el contrario, betabloqueadores poco selectivos como atenolol se unen indistintamente a receptores tipo 1 o tipo 2 a dosis terapéuticas, resultando en afectación metabólica y pobres o nulos resultados en la prevención de eventos cardiovasculares como el evento vascular cerebral.<sup>14-16</sup>

## CONCLUSIÓN

Los resultados de este estudio muestran que la combinación de bisoprolol en dosis de 2.5 o 5.0 mg con 6.25 mg de hidroclorotiazida al día, tiene efectos aditivos que resultan eficaces en el control de la presión arterial ya sea leve, moderada o severa; y que ayuda a pacientes hipertensos a alcanzar las metas de control en un muy alto porcentaje y a corto plazo, sin afectación sobre otros sistemas, por lo que son seguros en pacientes hipertensos diabéticos y dislipidémicos, y que en conjunción con la regulación de la frecuen-



cia cardiaca proveen cardioprotección a pacientes con alto riesgo cardiovascular.

#### BIBLIOGRAFÍA

1. Kannel WP Risk stratification in hypertension: New insights from the Framingham Study. *Am J Hypertens* 2000; 13(Suppl 1): S3-S10.
2. Olaiz-Fernández G, Rivera-Dommarco J, Shamah-Levy T, Rojas R, Villalpando-Hernández S, Hernández-Ávila M, Sepúlveda-Amor J. *Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2006*. México: Instituto Nacional de Salud Pública, 2006: 5.
3. Rosas-Peralta M. Re-encuesta Nacional de Hipertensión Arterial (RENAHTA): Consolidación mexicana de los factores de riesgo cardiovascular. Cohorte nacional de seguimiento. *Arch Cardiol Mex* 2005; 75: 96-111.
4. Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002; 360: 1903-1913.
5. Mancia G, De Backer G. 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). *Eur Heart J* 2007; 28: 1462-1536.
6. Chobanian AV. The seven report of the joint national Committee of prevention, detection, evaluation and treatment of high blood pressure. The JNC 7 Report. *JAMA* 2003; 289: 2560-2572.
7. Prisant LM. Fixed low-dose combination in first-line treatment of hypertension. *J Hypertens* 2002; 20(Suppl 1): S11-S19.
8. Frishman WH. First-line therapy option with low-dose bisoprolol fumarate and low-dose hydrochlorothiazide in patients with stage I and stage II systemic hypertension. *J Clin Pharmacol* 1995; 35: 182-188.
9. Moser M. Continued importance of diuretics and beta-adrenergic blockers in the management of hypertension. *Med Clin North Am* 2004; 88: 167-187.
10. Neutel JM. Low dose combination therapy: An important first-line treatment in the management of hypertension. *Am J Hypertens* 2001; 14: 286-292.
11. Broncel M. Bisoprolol in the treatment of hypertension in the elderly. *J Hum Hypertens* 1998; 12: 633-644.
12. Cucherat M. Quantitative relationship between resting heart rate reduction and magnitude of clinical benefits in post-myocardial infarction: a meta-regression of randomized clinical trials. *Eur Heart J* 2007; 28: 3012-3019.
13. Díaz A. Long-term prognostic value of resting heart rate in patients with suspected or proven coronary artery disease. *Eur Heart J* 2005; 26: 967-974.
14. Cruickshank JM. Are we misunderstanding beta-blockers? *Internat J Cardiol* 2007; 120: 10-27.
15. Milionis H, Liberopoulos EG, Goudevenos J, Bairaktari E, Seferiadis K, Elisaf M. Risk factors for first-ever acute ischemic non-embolic stroke in elderly individuals. *Int J Cardiol* 2005; 99: 269-275.
16. Najarian R, Sullivan L, Kannel W, Wilson P, D'Agostino R, Wolf P. Metabolic syndrome compared to type 2 diabetes mellitus as a risk factor for stroke. *Arch Intern Med* 2006; 166: 2106-2111.

*Dirección para correspondencia:*

**Dr. Enrique Gómez-Álvarez**  
Félix Cuevas esquina Coyoacán,  
Col. Del Valle, 03100, México, D.F.  
Correo electrónico: egomezal@hotmail.com