

El tratamiento inicial con un comprimido que combina cuatro fármacos en dosis bajas podría lograr un mejor control de la hipertensión arterial que la monoterapia con irbesartán a dosis estándar

Initial treatment with a low-dose four-drug combination tablet could achieve better control of high blood pressure than standard-dose irbesartan monotherapy

Comentado de

Chow CK, et al. *Lancet*. 2021;398(10305):1043-1052. PMID: 34469767. doi: 10.1016/S0140-6736(21)01922-X¹

Objetivo

Determinar si el tratamiento inicial con un comprimido único que contiene un cuarto de la dosis estándar de cuatro fármacos antihipertensivos es más eficaz que la monoterapia a dosis estándar para el tratamiento de la hipertensión arterial (HTA).

Como objetivos secundarios, los autores plantearon evaluar la tolerabilidad y seguridad de este enfoque, así como el mantenimiento del control de la presión arterial en un periodo prolongado de análisis.

Diseño y lugar

Ensayo clínico de fase 3, aleatorizado, doble ciego, multicéntrico, de grupos paralelos, realizado en diez centros de atención primaria y consultorios externos de hospitales de cuatro estados de Australia.

Participantes

Los investigadores seleccionaron personas de 18 años o más que: 1) no recibieran medicación antihipertensiva y tuvieran una medición en consultorio de presión arterial sistólica (PAS) entre 140 mmHg y 179 mmHg y/o una presión arterial diastólica (PAD) entre 90 mmHg y 109 mmHg; o una PAS ambulatoria promedio de 24 horas \geq 135 mmHg y/o una PAD \geq a 85 mmHg en las últimas 12 semanas; o 2) que tuvieran HTA conocida, en tratamiento con un fármaco antihipertensivo, y medición en consultorio de una PAS entre 130 mmHg y 179 mmHg y/o una PAD entre 85 mmHg y 109 mmHg o un promedio ambulatorio diario de PAS \geq 125 mmHg o más y/o de PAD \geq 80 mmHg, en las últimas 12 semanas.

Posteriormente realizaron enmiendas a los criterios de inclusión, la más relevante de las cuales permitió el reclutamiento de pacientes en tratamiento con monoterapia por HTA que tuviesen una PAS inicial menor a la mencionada.

Intervención

Los participantes fueron aleatorizados en una relación 1:1 a recibir tratamiento inicial con una píldora que contenía un cuarto de dosis estándar de cuatro medicamentos antihipertensivos (irbesartán 37,5 mg, amlodipina 1,25 mg, indapamida 0,625 mg, y bisoprolol 2,5 mg), o con una cápsula de aspecto similar conteniendo la dosis estándar de una monoterapia (irbesartán 150 mg; control activo). Los participantes que estaban recibiendo monoterapia al momento del reclutamiento debieron suspenderla para continuar con el tratamiento asignado en la aleatorización.

Si en la primera visita de control (semana 6) la tensión arterial (TA) del participante era superior a 140/90 mmHg, se agregaba amlodipina 5 mg/día al tratamiento que estuviese recibiendo. Según criterio del médico tratante, podían eventualmente indicarse otros antihipertensivos.

Todos los participantes fueron evaluados al inicio, a las seis y a las 12 semanas; mientras que un subgrupo recibió seguimiento durante 12 meses para evaluar la eficacia y tolerabilidad a largo plazo.

Medición de resultados principales

El desenlace primario fue el cambio en la media de PAS medida en el centro de atención sin un observador presente; esta media fue calculada como el promedio de tres mediciones. Los desenlaces secundarios incluyeron la PAD a las semanas 12 y 52 y la PAS a la semana 52 (en ambos casos, sin observador presente); la proporción de pacientes que alcanzaron la meta habitual de control de la TA (<140/90 mmHg) y la meta del control estricto (<120/80 mmHg) (en ambos casos, medidos dentro del consultorio de manera habitual) en la semana 52; la seguridad (proporción de participantes con cualquier evento adverso grave) y la tolerabilidad (abandono de tratamiento, presencia de efectos secundarios potencialmente relacionados).

Los autores realizaron el análisis por intención de tratar.

Resultados Principales

El reclutamiento comenzó en junio de 2017 y finalizó de forma prematura en agosto de 2020, debido a las restricciones implementadas en los centros de atención durante la pandemia de COVID-19, antes de alcanzar el tamaño muestral de 650 pacientes planteado antes del inicio. Fueron asignados de forma aleatoria a recibir la intervención 300 participantes, mientras que 291 quedaron asignados al grupo control. Las características basales fueron similares en ambos grupos. La Tabla 1 resume los principales resultados en las semanas 12 y 52.

El 15% de los participantes del grupo intervención recibió medicación antihipertensiva adicional en comparación con 40% de los participantes en el grupo de control. Asimismo, 76% de los pacientes en el grupo intervención alcanzaron el objetivo de TA <140/90 mmHg en comparación con 58% en el grupo control (Riesgo Relativo [RR] 1,30; IC 95% 1,2 a 1,5; $p < 0,0001$); cuando el objetivo de TA fue <120/80 mmHg, los porcentajes fueron 46% y 26%, respectivamente (RR 1,75; IC 95% 1,38 a 2,22; $p < 0,0001$). Hubo siete (3%) eventos adversos graves en el grupo de intervención y tres (1%) eventos adversos graves en el grupo de control. No hubo diferencias en el abandono del tratamiento relacionado a eventos adversos a las 12 semanas (intervención 4,0% vs. control 2,4%; $p = 0,27$).



Tabla 1. Presión arterial sistólica y diastólica medidas de manera automática y sin observador, según semana de seguimiento.

Resultado	Momento del seguimiento	Grupo intervención, mmHg (IC 95 %)	Grupo control, mmHg (IC 95 %)	Diferencia de medias, mmHg (IC 95 %)	P-valor
Presión Arterial Sistólica	12 semanas	121 (118 a 123)	127 (124 a 129)	-6 (-8 a -4)	<0,0001
	52 semanas	121 (118 a 123)	128 (126 a 131)	-8 (-10 a -5)	<0,0001
	Global	-	-	-7 (-9 a -5)	<0,0001
Presión Arterial Diastólica	12 semanas	71 (70 a 73)	77 (75 a 78)	-5 (-7 a -4)	<0,0001
	52 semanas	71 (69 a 73)	77 (75 a 79)	-6 (-8 a -4)	<0,0001
	Global	-	-	-6 (-7 a -5)	<0,0001

Tras el seguimiento de 417 participantes durante un año, continuaron observándose las diferencias en los valores de TA a favor del grupo intervención (VerTabla 1). En ese periodo, 82 % y 53 % de los pacientes del grupo intervención alcanzaron los objetivos de TA <140/90 mmHg y <120/80 mmHg, respectivamente, en comparación con 62 % y 25 % en el grupo control, respectivamente ($p<0,0001$ en ambos casos). Las diferencias en los valores de PAS y PAD a las semanas 12 y 52 también se observaron al comparar las mediciones realizadas dentro del consultorio (con observador presente).

Conclusiones

Este estudio demostró la simplicidad, tolerabilidad y eficacia de una estrategia basada en cuatro fármacos antihipertensivos a dosis baja en un único comprimido para el tratamiento inicial de la HTA, en comparación con

la estrategia común de monoterapia con dosis estándar. Este nuevo paradigma promete lograr un mejor control de la presión arterial para las personas con hipertensión.

Conflicto de interés de los autores/Fuente de financiamiento: Existe una solicitud de patente para productos con dosis baja fija para el tratamiento de la enfermedad cardiovascular, en la cual dos de los autores figuran como inventores. Uno de estos autores además trabaja en una compañía que ha recibido fondos de inversión para desarrollar productos combinados de dosis fija, entre los que se incluyen combinaciones de medicamentos para bajar la presión arterial. Estos dos autores declaran no tener intereses financieros directos en estas solicitudes de patentes o inversiones. El resto de los autores no declaran conflictos de interés. El estudio fue financiado por un subsidio del Consejo Nacional de Investigación Médica y de Salud de Australia. Algunos de los autores además recibieron financiamiento en forma de subsidios de otras instituciones académicas.

Comentario

La HTA constituye uno de los principales factores de riesgo cardiovascular modificables, y el objetivo de su tratamiento es, justamente, disminuir la morbilidad asociada con la TA elevada. Pese a que la HTA es una entidad de diagnóstico relativamente sencillo, y de contar con varias opciones terapéuticas (farmacológicas y no farmacológicas), su control óptimo continúa siendo un desafío^{2,3}.

Si bien hace algunos años las guías de práctica clínica recomendaban iniciar los tratamientos con monoterapia y escalar el tratamiento aumentando la dosis de la misma droga, se observó que este enfoque disminuye poco la TA y aumenta la frecuencia de efectos adversos. Por otro lado, la mayoría de los pacientes requerirán tratamiento con más de un fármaco para alcanzar las metas terapéuticas³⁻⁵. En la actualidad, la mayoría de las guías recomiendan tratamientos farmacológicos con dosis intermedias o bajas y recurrir a la combinación de drogas con distinto mecanismo de acción al escalar la terapéutica^{3,5,6}.

Sin embargo, aspectos como la inercia clínica (es decir, la falla en escalar adecuadamente el tratamiento) o la falla en la adherencia del paciente (que aumenta cuanto más complejo es el esquema terapéutico, tanto en número de tomas como en cantidad de comprimidos) contribuyen a un manejo subóptimo de la HTA^{5,7}. Estos factores han llevado a plantear que esquemas de tratamiento simplificados, con un único comprimido que combine dos o más fármacos antihipertensivos en dosis intermedias o bajas tiene el potencial de resolver varios de estos problemas⁴.

Este estudio aporta evidencia que respalda el tratamiento con un único comprimido que contiene cuatro medicaciones antihipertensivas con distinto mecanismo de acción, a dosis menores de las habituales, documentando mejores tasas de control, no solo por la intensificación del tratamiento en sí misma (al indicar de inicio un esquema con más de un fármaco), sino también por su efecto positivo sobre la inercia y la adherencia. Esto resulta en un mejor control de la TA que el inicio del tratamiento con monoterapia y posterior escalamiento sin aumentar los eventos adversos ni el abandono del tratamiento¹. Sin embargo, una de las limitaciones para aplicar este estudio en nuestro medio es el hecho de que el irbesartan, utilizado como control activo, es una droga poco usada en Argentina, por lo que cabe preguntarse si los resultados podrían ser comparables cuando se utilizan otras drogas del mismo grupo farmacológico (antagonistas de la angiotensina II), o incluso de otros grupos farmacológicos de uso frecuente.

Por último, como en todo estudio donde se analiza el tratamiento de este factor de riesgo, vale la pena continuar destacando la importancia de las medidas no farmacológicas para el control de la HTA; por ejemplo, la actividad física aeróbica puede reducir la PAS y la PAD en 3,5 y 2,5 mmHg, respectivamente⁸, y una reducción en el consumo diario de sodio a 4,4 g de sal/día totales se asoció con una reducción media de 4,2 mmHg en la PAS y de 2,1 mmHg en la PAD⁹.



Conclusiones de la comentadora

Alcanzar el control óptimo de la presión arterial continúa representando un desafío en la atención de pacientes con hipertensión arterial. La opción terapéutica presentada en este ensayo podría actuar sobre distintas barreras que se presentan en la práctica cotidiana. Es importante tener en cuenta que las opciones a bajas dosis que surjan en el mercado deberían respetar los costos habituales de los medicamentos ya conocidos y no presentarse como *nuevos tratamientos* más onerosos, para así convertirse en verdaderos sustitutos de terapias en curso que utilizan las mismas drogas pero con esquemas y posologías diferentes.

Maria Victoria Salgado [Centro de Estudios de Estado y Sociedad; Unidad de Conocimiento Traslacional Hospitalaria Patagónica, Hospital SAMIC El Calafate. victoria.salgado@cedes.org]

Salgado MV. El tratamiento inicial con un comprimido que combina cuatro fármacos en dosis bajas podría lograr un mejor control de la hipertensión arterial que la monoterapia con irbesartán a dosis estándar. *Evid Actual Pract Ambul.* 2022;25(2):e007009. Available from: <https://dx.doi.org/10.51987/EVIDENCIA.V25I2.7009>. Comentado de: Chow CK, et al. Initial treatment with a single pill containing quadruple combination of quarter doses of blood pressure medicines versus standard dose monotherapy in patients with hypertension (QUARTET): a phase 3, randomised, double-blind, active-controlled trial. *Lancet.* 2021;398(10305):1043-52. doi: 10.1016/S0140-6736(21)01922-X. PMID: 34469767

Referencias

1. Chow CK, Atkins ER, Hillis GS, et al. Initial treatment with a single pill containing quadruple combination of quarter doses of blood pressure medicines versus standard dose monotherapy in patients with hypertension (QUARTET): a phase 3, randomised, double-blind, active-controlled trial. *Lancet.* 2021;398:1043–1052. Available from: 10.1016/S0140-6736(21)01922-X.
2. Chow CK, Teo KK, Rangarajan S, et al. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in rural and urban communities in high-, middle-, and low-income countries. *JAMA.* 2013;310(9):959–968. Available from: 10.1001/jama.2013.184182.
3. Sociedad Argentina de Cardiología, Federación Argentina de Cardiología, Sociedad Argentina de Hipertensión Arterial. Consenso Argentino de Hipertensión Arterial. *Revista Argentina de Cardiología.* 2018;86(2). Available from: <https://www.sac.org.ar/wp-content/uploads/2018/08/consenso-argentino-de-hipertension-arterial-2018.pdf>.
4. Law MR, Wald NJ, Morris JK, et al. Value of low dose combination treatment with blood pressure lowering drugs: analysis of 354 randomised trials. *BMJ.* 2003;326(7404):1427. Available from: 10.1136/bmj.326.7404.1427.
5. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J.* 2018;39(33):3021–3104. Available from: 10.1093/eurheartj/ehy339.
6. World Health Organization. Guideline for the pharmacological treatment of hypertension in adults. Geneva; 2021. Available from: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/344424/9789240033986-eng.pdf>.
7. Wang YR, Alexander GC, Stafford RS. Outpatient hypertension treatment, treatment intensification, and control in Western Europe and the United States. *Arch Intern Med.* 2007;167(2):141–147. Available from: 10.1001/archinte.167.2.141.
8. Cornelissen VA, Smart NA. Exercise training for blood pressure: a systematic review and meta-analysis. *J Am Heart Assoc.* 2013;2(1):e004473. Available from: 10.1161/JAHA.112.004473.
9. He FJ, Li J, Macgregor GA. Effect of longer-term modest salt reduction on blood pressure. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;4:CD004937. Available from: 10.1002/14651858.CD004937.pub2.