

Efectividad de la terapia combinada a dosis fijas en una cohorte de hipertensos no controlados con monoterapia

O. Vegazo García^a, J.L. Llisterri Caro^b, F.J. Jiménez Jiménez^a, J. Aznar Vicente^c, J. Vicente Lozano^d y R. Estiarre Navarro^a

Objetivo. Evaluar la efectividad de lisinopril-hidroclorotiazida a dosis fijas en el control de la presión arterial en hipertensos tratados con monoterapia y mal controlados.

Diseño. Estudio observacional, prospectivo.

Emplazamiento. Atención primaria.

Participantes. Ciento noventa y nueve médicos de atención primaria que incluyeron a 931 pacientes (56,7% mujeres), con edad media de $62,0 \pm 10,3$ años.

Finalizaron el estudio 915 pacientes (98%) que se incluyeron en el análisis.

Mediciones principales. Se siguieron las recomendaciones de la OMS/SIH en la medición de la presión arterial y el diagnóstico de mal control. Además, se evaluaron presión del pulso, índice de masa corporal y parámetros analíticos básicos. Se realizaron 4 visitas durante 6 meses de seguimiento.

Resultados. Lisinopril-hidroclorotiazida (20/12,5 mg) disminuyó significativamente la PAS ($24,6 \pm 3,5$ mmHg) y la PAD ($14,3 \pm 0,7$ mmHg) ($p < 0,001$). El control de la presión arterial aumentó hasta el 52,8% ($p < 0,001$). La edad fue la única variable que influyó en el control de la presión arterial (OR, 0,81; IC del 95%, 0,71-0,92%; $p = 0,001$). La presión del pulso disminuyó $10,4 \pm 4,3$ mmHg ($p < 0,001$). A las 24 semanas de tratamiento, se observó una mejora en el perfil glucémico y lipídico, y de la HbA_{1c} en los diabéticos.

Conclusiones. En atención primaria, lisinopril-hidroclorotiazida (20/12,5 mg), controló la presión arterial del 52,8% los de hipertensos mal controlados con monoterapia. Además, disminuyó la presión del pulso y mejoró el perfil lipídico y el glucémico.

Palabras clave: Hipertensión. Terapia combinada. Lisinopril. Atención primaria. España.

EFFECTIVENESS OF COMBINED THERAPY AT SET DOSES IN A COHORT OF HYPERTENSE PATIENTS NOT CONTROLLED BY SINGLE THERAPY

Objective. To evaluate the effectiveness of the fixed dose of a lisinopril-hydrochlorothiazide combination treatment in the control of blood pressure, in poorly controlled high blood pressure people, treated with monotherapy.

Design. Prospective observational study.

Setting. Primary care frame.

Participants. 931 patients (56.7% women) with an average age of 62.0 ± 10.3 years, were included by 199 primary care physicians. 915 patients (98%) ended the study and finally they were included for the statistical analysis.

Main measurements. OMS/SIH recommendations on blood pressure measurement and diagnose of poor control were followed. Pulse pressure, body mass index and basic clinical analyses were assessed. Four continuation visits were made during six months.

Results. Lisinopril-hydrochlorothiazide (20/12.5 mg) reduced significantly SBP (24.6 ± 3.5 mm Hg) and DBP (14.3 ± 0.7 mm Hg) ($P < .001$). Blood pressure control was only influenced by age (OR, 0.81; 95% CI, 0.71-0.92; $P = .001$). Pulse pressure was reduced in 10.4 ± 4.3 mm Hg ($P < .001$).

After 24 weeks of treatment, glycemic and lipidic profiles showed an improvement, as well as HbA_{1c} in diabetic people.

Conclusions. In Primary care, a 52.8% of poorly controlled with monotherapy high blood pressure people were controlled by a combination of lisinopril-hydrochlorothiazide (20/12.5 mg). In addition, pulse pressure was decreased and both lipid and glucose blood profiles improved.

Key words: Hypertension. Combination therapy. Lisinopril. Primary health care. Spain.

^aDepartamento Médico. AstraZéneca Farmacéutica Spain, S.A. Madrid. España.

^bCentro de Salud de Vallada. Valencia. España.

^cUnidad Investigación Hospital Marina Alta. Denia (Valencia). España.

^dCentro de Salud de Serrería II. Valencia. España.

Correspondencia:
Onofre Vegazo García,
C/ Serrano Galvache, 56,
Parque Norte. Edificio Roble,
28033 Madrid. España.
Correo electrónico:
onofre.vegazo@astrazeneca.com

Manuscrito recibido el 20 de febrero de 2002.
Manuscrito aceptado para su publicación el 17 de julio de 2002.

Introducción

La hipertensión arterial (HTA) es un importante factor de riesgo cardiovascular (FRCV) y un poderoso indicador de riesgo para la supervivencia. El impacto de la HTA sobre la salud de la población mundial es elevado, ya que causa un 5,8% de las muertes totales y supone la tercera causa de fallecimiento no esperado tras la malnutrición y el hábito tabáquico. En España la HTA está relacionada con una de cada 4 muertes totales y una de cada 2,5 muertes cardiovasculares¹.

Uno de los factores determinantes de dicho impacto es el mal control de la presión arterial (PA), que aproximadamente ocurre en 3 de cada 4 hipertensos²⁻⁴. Una reducción insuficiente de la PA en los hipertensos tratados puede ser un factor importante para el exceso de morbimortalidad cardiovascular observada⁵. Esto hace necesario modificar la actitud conservadora actual del profesional sanitario a la hora de utilizar pautas terapéuticas que mejoren el control de la PA. Las directrices del Joint National Committee (JNC-VI)⁶ y de la World Health Organization/International Society of Hypertension (WHO/ISH)⁷ destacan la necesidad de mejorar el grado de control de la PA, implementando actitudes terapéuticas que contemplan las combinaciones de fármacos para incrementar al máximo la eficacia hipotensora.

Este estudio se diseñó sobre la base de que en nuestro país el grado de control de la HTA es bajo y que en atención primaria (AP) es donde se tratan la mayoría de los hipertensos^{2,4,8}. El objetivo principal fue evaluar la efectividad de la combinación lisinopril-hidroclorotiazida (LH) a dosis fijas en el control de la PA de los pacientes hipertensos tratados con monoterapia y mal controlados en las condiciones reales de uso en la práctica clínica. Además, se planteó como objetivo secundario evaluar el efecto de LH sobre los diferentes FRCV.

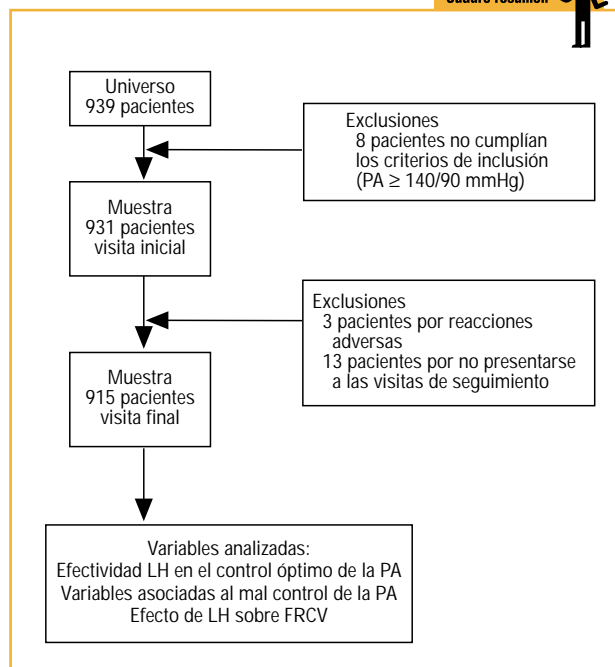
Material y métodos

Se diseñó un estudio observacional, naturalista, prospectivo, multicéntrico, abierto y no comparativo. Participaron 199 médicos de AP de las 17 comunidades autónomas españolas y el trabajo de campo se realizó entre noviembre de 1998 y noviembre de 1999. El período de inclusión fue de 6 meses y el tiempo de observancia y seguimiento de los pacientes de otros 6 meses.

Una vez que el investigador había decidido iniciar tratamiento con dosis fijas diaria de LH (20/12,5 mg) y el paciente cumplía todos los criterios de inclusión y ninguno de exclusión, se le pedía el consentimiento informado y, tras su obtención, se incluía en el estudio (tabla 1).

Se seleccionaron por muestreo consecutivo a medida que acudían a la consulta 931 pacientes hipertensos, 403 varones (43,3%) y 528 mujeres (56,7%) con una edad media de 62,0 ± 10,3 años. Completaron las visitas programadas 915 pacientes (98%) que fueron incluidos en el análisis.

Material y métodos Cuadro resumen



Esquema general del estudio

Estudio observacional, prospectivo, multicéntrico, abierto y no comparativo, que recoge la práctica clínica diaria en las consultas de atención primaria en los pacientes hipertensos en tratamiento con monoterapia y con mal control de la presión arterial (PA). LH: lisinopril-hidroclorotiazida a dosis fijas (20/12,5 mg), y FRCV: factores de riesgo cardiovasculares.

Los pacientes fueron seguidos a lo largo de 6 meses, con una visita inicial de inclusión y 3 de seguimiento, a los meses 1, 3 y 6. Los investigadores cumplimentaron un cuaderno de recogida de datos para cada paciente por entrevista directa, donde se registraron las siguientes variables: edad, sexo, peso, talla, índice de masa corporal (IMC), antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular, enfermedades concomitantes, año de diagnóstico de la HTA, tipo de tratamiento antihipertensivo previo, frecuencia cardíaca (FC), PAS y PAD, presión del pulso (PP) y una determinación analítica básica (fórmula, función renal e iones, función hepática, perfil lipídico y glucémico). Las medidas de la PA las realizaron en los centros de salud médicos y/o enfermeras, utilizando esfigmomanómetros de mercurio y manguitos de tamaño adecuado a la circunferencia del brazo (recomendaciones de la OMS-SIH)⁷. En todas las visitas se realizaron 2 determinaciones de la PA, en condiciones estandarizadas, tras las cuales se clasificó la PA en estadio 1, 2 o hipertensión sistólica aislada (HSA), siguiendo las recomendaciones del JNC-VI. El diagnóstico de mal control se realizó cuando la me-

TABLA 1 Criterios de inclusión y exclusión de los pacientes en el estudio

Criterios de inclusión

1. Pacientes de ambos sexos, con edad comprendida entre 18 y 80 años
2. Historia de hipertensión arterial de al menos 6 meses
3. Hipertensos en tratamiento con monoterapia previa durante un mínimo de 6 semanas
4. Hipertensos mal controlados (PAS \geq 140 mmHg y/o PAD \geq 90 mmHg)
5. Obtención del consentimiento informado del paciente

Criterios de exclusión

1. Pacientes con HTA severa (PAS \geq 180 y/o PAD \geq 110 mmHg) o secundaria evidenciada en cualquier momento del estudio
2. Mujeres gestantes, que puedan quedarse embarazadas o que estén en período de lactancia materna
3. Alergia o contraindicación para IECA y/o hidroclorotiazida
4. Accidente cerebrovascular o infarto de miocardio reciente (4 últimos meses)
5. Deterioro grave de la función renal (creatinina $>$ 2,5 mg/dl y potasemia $>$ 6 meq/l)
6. Por propia decisión del paciente
7. Cualquier factor de índole clínico, mental o social que a juicio del investigador dificulte o imposibilite el seguimiento del paciente

TABLA 2 Valores de los parámetros bioquímicos en la visita basal y en la visita final a los 6 meses de seguimiento

	Basal (n = 939)	Final (n = 915)	p
Globulos rojos	4,68 \pm 0,4	4,67 \pm 0,4	0,260
Leucocitos	6,58 \pm 1,5	6,54 \pm 1,3	0,221
Plaquetas	220,9 \pm 54,8	220,3 \pm 49,7	0,780
Hemoglobina	14,6 \pm 6,2	14,8 \pm 8,8	0,030
Hematócrito	42,7 \pm 4,2	42,4 \pm 4,5	0,064
Glucosa	108,3 \pm 30,6	104,6 \pm 25,1	0,001
HbA _{1c} ^a	7,0 \pm 1,2	6,7 \pm 1,0	0,004 ^b
Colesterol total	227,1 \pm 37,6	217,5 \pm 31,5	0,001
cHDL	53,4 \pm 28,6	53,0 \pm 29,9	0,777
cLDL	154,2 \pm 49,3	142,9 \pm 26,5	0,001
TG	146,5 \pm 62,3	139,8 \pm 46,8	0,002
Potasio	4,5 \pm 2,9	4,4 \pm 1,8	0,363
Sodio	139,7 \pm 6,2	138,1 \pm 12,3	0,001
Ácido úrico	5,5 \pm 3,0	5,4 \pm 2,1	0,600
Creatinina	1,1 \pm 0,3	1,0 \pm 0,5	0,235
Urea	41,2 \pm 11,1	41,3 \pm 10,7	0,561

^aDeterminación sólo en diabéticos.^bt de Student. El resto, test no paramétrico de Wilcoxon.

dia de 2 tomas de PA fue \geq 140 mmHg de PAS y/o 90 mmHg de PAD. En los diabéticos se consideró un control adecuado de la PA, cuando la PAS $<$ 130 mmHg y la PAD $<$ 85 mmHg. Se calculó la PP como la diferencia entre la PAS y la PAD. Se consideró a un paciente con hipercolesterolemia cuando el colesterol plasmático fue $>$ 200 mg/dl, en presencia de concentración de triglicéridos $<$ 200 mg/dl y obesidad cuando el índice de masa corporal (IMC) era \geq 30 kg/m².

El cálculo del tamaño muestral se realizó estimando un porcentaje de control del 50% en el total de la muestra del estudio, con una precisión de \pm 3% para un intervalo de confianza (IC) del 95%. Esto supuso un tamaño muestral de 1.068 pacientes. Se realizó estadística descriptiva mediante el cálculo de medias con su desviación estándar (DE) para las variables continuas y de proporciones para las variables categóricas. Se comparó las medidas iniciales con las finales mediante la t de Student para muestras apareadas en las variables continuas con distribución normal, y con el test de Wilcoxon no paramétrico en las variables no distribuidas normalmente. En el caso de variables categóricas dicotómicas, se utilizó el test de McNemar en muestras apareadas y la ji-cuadrado en el resto de casos. La asociación lineal entre variables cuantitativas continuas se evaluó mediante modelos de regresión lineal. Se estableció un nivel de confianza del 95%.

Resultados

Participaron 199 médicos de AP que finalmente incluyeron 931 pacientes, 403 varones (43,3%) y 528 mujeres (56,7%), de los que 915 (98%) completaron las visitas programadas y fueron incluidos en el análisis. La edad media fue de 62,0 \pm 10,3 años y la antigüedad de la HTA de 7,8 \pm 6,0 años. El IMC fue de 28,5 \pm 4,3 kg/m². Un 26,8% presentaba HTA en estadio 1 y el 73,2% en estadio 2; un 10,6% tenía HSA. En el tratamiento antihipertensivo previo, los IECA fueron los fármacos más utilizados (43,4%), seguidos de diuréticos (29,0%), antagonistas del calcio (22,8%), bloqueadores beta (3,1%), ARA II (1,0%) y bloqueadores alfa (0,6%). Un 25,4% de los pacientes hipertensos no tenía otros FRCV asociados, el 45,7% tenía uno y el 28,9% más de uno (hipercolesterolemia, 30,7%; tabaquismo, 22,7%, y diabetes, 17,7%).

Durante el seguimiento hubo un descenso de la PAS (24,6 \pm 3,5 mmHg) y de la PAD (14,3 \pm 0,7 mmHg) (p $<$ 0,001). En el análisis multivariado la reducción de la PAS

	(V1) Basal (n = 939)		(V2) 1.º mes (n = 935)		(V3) 3.º mes (n = 924)		(V4) 6.º mes (n = 915)	
	Media ± DE	IC del 95%	Media ± DE	IC del 95%	Media ± DE	IC del 95%	Media ± DE	IC del 95%
PAS (mmHg)	162,3 ± 12,1	161,5-163,1	145,3 ± 10,9	144,6-146,0	140,2 ± 9,6	139,5-140,8	137,7 ± 8,6	137,1-138,7
PAD (mmHg)	96,2 ± 6,9	95,8-96,7	86,1 ± 6,6	85,7-86,5	83,6 ± 6,5	83,1-84,0	81,9 ± 6,2	81,5-82,3
FC (lpm)	77,1 ± 8,2	76,5-77,6	74,9 ± 7,3	74,5-75,5	74,4 ± 6,9	73,9-74,8	74,1 ± 6,9	73,6-74,6
IMC (kg/m ²)	28,6 ± 4,3	28,3-28,9					27,9 ± 4,2	27,7-28,2
Control PA (%)	0		24,4% (21,6-27,2)		42,0% (38,8-45,3)		52,8% (49,6-56,1)	

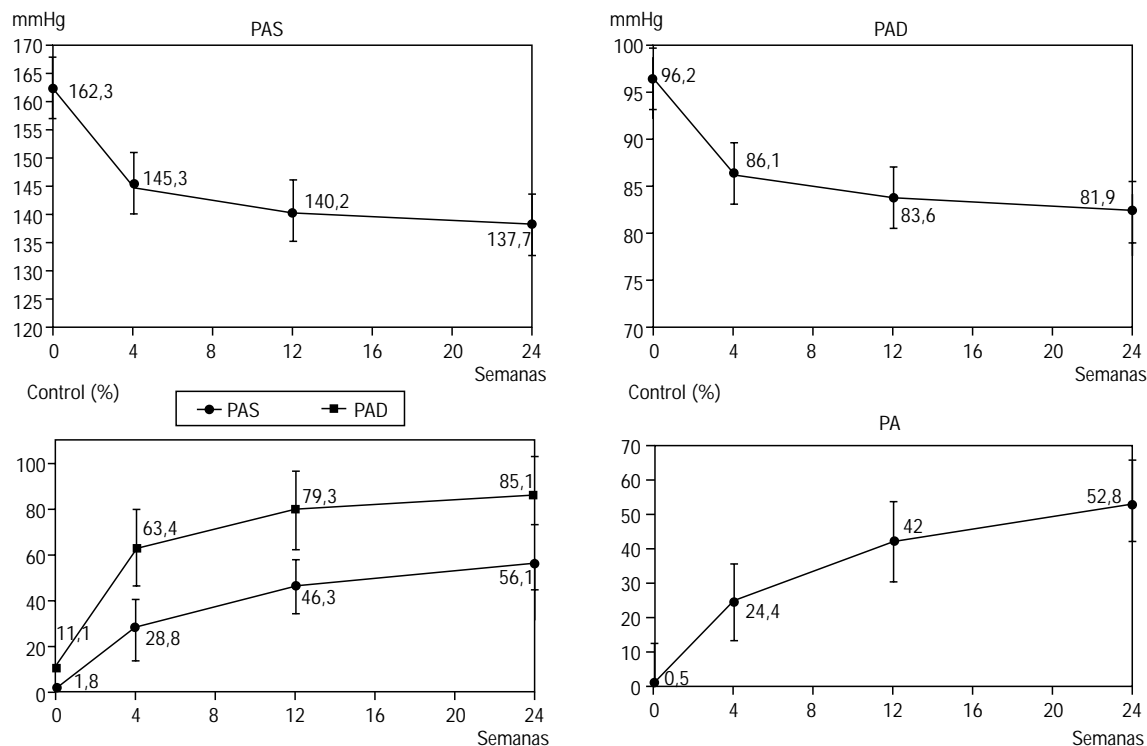


FIGURA 1

Imagen superior: valores de PAS, PAD, FC, IMC y control global de la PA en las 4 visitas de seguimiento del estudio (medias ± desviación estándar e intervalos de confianza del 95%). Imagen inferior: evolución de los valores medios de PAS, PAD y porcentaje de control de PAS y PAD y control global de PA (PAS < 140 mmHg y PAD < 90 mmHg), a lo largo de las 24 semanas de seguimiento del estudio.

se relacionó con la edad de los pacientes ($b = -0,483$; $p = 0,005$) y con el descenso del colesterol total ($b = 0,195$; $p = 0,007$), mientras el descenso de la PAD no se relacionó con ninguna de las variables evaluadas.

El porcentaje de control de la PA aumentó hasta el 52,8% ($p < 0,001$) en la última visita (fig. 1). En el análisis de regresión logística multivariado, la edad fue la única variable asociada con el control de la PA (para una diferencia de edad de 10 años, *odds ratio* [OR], 0,81; IC del 95%, 0,71-0,92%; $p = 0,001$). Las cifras promedio de los pacientes no controlados al final del seguimiento fueron de $144,3 \pm 6,4$ mmHg para la PAS y de $84,5 \pm 6,3$ mmHg para la PAD.

La PP basal fue de $66,1 \pm 12,1$ mmHg y la final de $55,7 \pm 8,3$ mmHg. Hubo una reducción en la PP de $10,4 \pm 4,3$ mmHg ($p < 0,001$). Inicialmente presentaron mayor PP los sujetos hipertensos de más edad ($r = 0,2092$; $p < 0,001$),

los que tenían una PAS más alta ($r = 0,8408$; $p < 0,001$) y aquellos con valores menores de PAD ($r = -0,3481$; $p < 0,001$); no así los diabéticos, ni los dislipémicos. No hubo diferencias entre sexos. El descenso de la PP se relacionó en un modelo de regresión lineal multivariante con la edad ($b = -0,441$; $p = 0,0034$), la antigüedad de la HTA ($b = 0,433$; $p = 0,048$) y con el descenso del colesterol total ($b = 0,135$; $p = 0,010$).

Respecto a los parámetros bioquímicos, a las 24 semanas de tratamiento hubo una disminución del colesterol total ($p < 0,001$), del cLDL ($p < 0,001$), de los triglicéridos ($p = 0,002$), de la glucosa ($p < 0,001$) y del sodio ($p < 0,001$), que fueron independientes de la reducción de la PA (excepto el colesterol total, que se relacionó con la PAS tal como se ha comentado previamente). El resto de parámetros no experimentó cambios significativos (tabla 2).

En el subgrupo de diabéticos, 118 mujeres (71,1%) y 48 varones (28,9%), con una edad media de $64,7 \pm 9,8$ años, hubo una reducción en la PAS de $22,9 \pm 3,2$ mmHg y en la PAD de $12,6 \pm 2,1$ mmHg ($p < 0,001$). El grado de control de la PA aumentó hasta el 9,0% ($p < 0,001$), y fue mayor el control de la PAD (64,6%) que el de la PAS (9,5%). Hubo una mejoría del perfil glucémico: la glucosa descendió desde $157,1 \pm 40,7$ a $139,7 \pm 31,9$ mg/dl ($p = 0,001$) y la HbA_{1c} de $7,0 \pm 1,24$ a $6,7 \pm 1,0$ mg/dl ($p = 0,004$), y del lipídico: CT de $228,6 \pm 36,5$ a $217,3 \pm 30,8$ mg/dl ($p = 0,000$) y cLDL de $155,3 \pm 32,5$ a $145,0 \pm 25,5$ mg/dl ($p = 0,002$). La reducción de la PAS y la PAD se relacionó con el descenso de la HbA_{1c} en el grupo de diabéticos con la PA controlada ($r = 0,885$; $p = 0,01$, y $r = 0,809$; $p = 0,005$, respectivamente).

Se registraron y notificaron sólo 6 casos (0,6%) de efectos adversos (tos, mareo, intolerancia gástrica, insuficiencia renal, dislipemia y cefalea). De estos 6 casos, la tos y la insuficiencia renal tuvieron una relación probable con el fármaco y en el resto de los casos fue dudosa. Sólo la intolerancia gástrica tuvo una intensidad alta. En estos 3 casos el investigador modificó el tratamiento, por lo que fueron retirados del estudio.

Discusión

Este estudio se realizó en una cohorte de hipertensos en tratamiento con monoterapia y sin control adecuado de sus cifras de PA, que acudieron a las consultas de los centros de AP.

La principal limitación del estudio radica en la falta de grupo control, si bien los estudios naturalísticos como éste, con criterios de inclusión y exclusión poco limitantes, reflejan con objetividad los resultados de la práctica clínica diaria, al incluir pacientes representativos de las consultas de AP y no modificar la actuación clínica. En ocasiones, los resultados de los ensayos clínicos, debido a los criterios tan restrictivos de inclusión de pacientes, son difíciles de extrapolar al ámbito de la AP.

Los pacientes incluidos estaban en tratamiento con monoterapia antihertensiva previa durante un período mínimo de 6 semanas, tiempo considerado como aceptable para decidir el cambio de estrategia terapéutica⁴⁻⁷. La mayoría se trataba con IECA, seguidos de diuréticos y antagonistas del calcio, aspecto ya constatado en el ámbito de la AP⁹.

En consonancia con las recomendaciones más actuales, la mejor actitud a adoptar en los hipertensos en los que el fármaco inicial no es capaz de controlar la PA es la asociación de 2 fármacos hipotensores a dosis bajas con acción sinérgica entre ellos⁴⁻⁷. Estas asociaciones farmacológicas a dosis fijas son una alternativa en este tipo de hipertensos, debido a su mayor eficacia con menos efectos secundarios, por mejorar el cumplimiento terapéutico y por ser más efi-

Discusión
Cuadro resumen



Lo conocido sobre el tema

- La hipertensión es un importante factor de riesgo cardiovascular.
- Existe un alto porcentaje de pacientes hipertensos en tratamiento con monoterapia sin un control óptimo de su presión arterial.
- Las combinaciones de fármacos hipotensores a dosis fijas se han planteado por el JNC-VI y la WHO/ISH como terapias alternativas para mejorar el grado de control de los pacientes hipertensos.

Qué aporta este estudio

- En este estudio, la combinación a dosis fijas de lisinopril-hidroclorotiazida (20/12,5 mg/día) controla a más de la mitad de los pacientes hipertensos en tratamiento previo con monoterapia y que no alcanzaban un óptimo control de la presión arterial.
- La edad es la única variable que influye de forma inversa sobre el control de la PA en esta cohorte de pacientes hipertensos.
- La combinación de lisinopril-hidroclorotiazida tiende a mejorar otros factores de riesgo cardiovascular, como el perfil lipídico, el glucémico y la presión del pulso.

cientes que el incremento de dosis o la monoterapia secuencial^{10,11}. En nuestro estudio la combinación de LH a dosis fijas controló la PA de un 52,8% de los hipertensos no controlados con monoterapia. Hay otras combinaciones a dosis fijas de antagonistas del calcio y bloqueadores beta o IECA, que incluso controlan la PA en un mayor porcentaje de pacientes, pero que por su mayor complejidad son más utilizados en el entorno hospitalario (unidades de hipertensión y/o consultas de cardiología, etc.) que en las consultas de AP^{12,13}.

Casi el 75% de los hipertensos incluido en el estudio puede considerarse hipertenso de alto riesgo, ya que tenían asociados uno o más FRCV, además de la edad media superior a 60 años, por lo que podemos considerar que el tratamiento con LH proporcionó un grado de control satisfactorio de la PA (52,8%) en esta cohorte de pacientes. Al igual que en poblaciones similares¹⁴, sólo la edad se relacionó con el mal control de la PA; a mayor edad peor control de la PA. Aunque hay evidencia de que la coexistencia de otros FRCV limita la respuesta antihertensiva e impide el adecuado control de la PA^{15,16}, en nuestro estudio la coexistencia de uno o más FRCV no influyó en el control tensional. Esto posiblemente esté en relación con una

menor influencia de los FRCV en este grupo de hipertensos con mayor resistencia al control de su PA, ya que no se había conseguido dicho control con el tratamiento previo en monoterapia. Como en estudios previos realizados en poblaciones similares^{9,11}, encontramos una mejoría en los parámetros del perfil glucémico y del lipídico, aunque su significado clínico no sea de gran relevancia.

En el subgrupo de diabéticos, el control de la PA fue sólo del 9,0%, aunque mayor que el citado por otros estudios². El tratamiento con la combinación LH disminuyó significativamente las cifras de PAS y de PAD ($p < 0,001$). En diabéticos hipertensos se ha demostrado más efectivo el tratamiento combinado con 2 fármacos que continuar con monoterapia, ya sea incrementando la dosis o cambiando a otros fármacos¹¹. Además, la PAS fue de más difícil control que la PAD. En nuestro estudio el porcentaje de control de la PAD fue del 64,6%, mientras que el de la PAS fue sólo del 9,5%. El descenso de la PAS y la PAD se relacionó con la reducción de la HbA_{1c} en el grupo de pacientes con PA controlada, y no así en el grupo de los diabéticos no controlados. El perfil lipídico y glucémico mejoraron significativamente, posiblemente en relación con los beneficios que producen los IECA en los pacientes diabéticos más allá de la simple reducción de la PA¹⁷⁻¹⁹.

Otro aspecto a analizar es el impacto de la combinación LH sobre la PP. En la actualidad no se ha definido la PP normal, aunque diferentes estudios poblacionales han puesto de manifiesto que una PP mayor de 65 mmHg se asocia con una mayor morbimortalidad cardiovascular^{20,21}. En la visita basal tenían una PP de alto riesgo el 49% de los pacientes, que tras 6 meses de tratamiento con LH disminuyó significativamente hasta los $55,7 \pm 8,3$ mmHg. El descenso medio de $10,4 \pm 4,3$ mmHg, estuvo en línea con otros trabajos que también utilizaron fármacos en combinación fija²². Como en otros estudios²³, el descenso de la PP se correlacionó negativamente con la edad (a mayor edad menor descenso), lo que traduce el aumento paralelo de la PAS que se produce con el envejecimiento por los cambios estructurales de la pared vascular. A diferencia de otras series, no encontramos relación con sexo, diabetes y obesidad, aunque sí con descenso del colesterol total^{24,25}. No hay estudios que analicen la influencia de los diferentes antihipertensivos sobre la PP, aunque la mayoría desciende la PP debido a la disminución de las resistencias periféricas y secundariamente la rigidez arterial. Sin embargo, el amplio descenso de la PP que se ha producido en nuestro estudio, además, puede verse incrementado por el efecto protector sobre la función endotelial y los cambios estructurales vasculares que producen los fármacos que actúan bloqueando el sistema renina-angiotensina^{26,27}.

Uno de los objetivos del tratamiento con combinaciones a dosis fijas es minimizar la incidencia de efectos adversos al administrar menor dosis de cada fármaco. En nuestro estudio la incidencia de efectos adversos fue muy baja (0,6%)

en comparación a los datos publicados de los ensayos clínicos con LH²⁸ y asociaciones similares²⁹. Esto se debe en gran medida a la limitación que supone el tipo de diseño del estudio y también al bajo grado de notificación de reacciones adversas espontáneas que se producen en nuestro país en el ámbito de AP^{30,31}.

En conclusión, los resultados de nuestro estudio indican que en el ámbito de la AP la combinación a dosis fijas de lisinopril + hidroclorotiazida controla un 52,8% de los pacientes hipertensos previamente tratados con monoterapia y con mal control de su PA. Además de su importante efecto antihipertensivo, reduce significativamente la PP y produce un impacto favorable sobre los diferentes FRCV, mejorando el perfil lipídico y el glucémico.

Agradecimientos

Queremos agradecer a todos los médicos de AP que participaron en el estudio por su inestimable colaboración al proporcionar los datos necesarios para su realización. AstraZéneca Farmacéutica Spain, S.A., proporcionó la infraestructura necesaria para llevar a cabo el estudio.

Bibliografía

- Banegas JR, Rodríguez-Artalejo F, De la Cruz JJ, De Andrés B, Rey J. Mortalidad relacionada con la hipertensión y la presión arterial en España. *Med Clin (Barc)* 1999;112:489-94.
- Coca Payeras A. Evolución del control de la hipertensión arterial en España. Resultados del Estudio Controlpres 98. *Hipertensión* 1998;8:20-37.
- Hyman DJ, Pavlik VN. Characteristic of patients uncontrolled Hypertension in the United States. *N Eng J Med* 2001;345:479-86.
- Liga Española para la lucha contra la Hipertensión Arterial. Situación actual de la detección, tratamiento y control de la hipertensión arterial en España. Madrid: LELHA, 1995.
- Hansson L. Presión arterial mal controlada: ¿podemos ofrecer a nuestros pacientes un mejor pronóstico? *Med Clin (Barc)* 2000;1(Supl 1):12-4.
- Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. The sixth report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and treatment of high blood pressure. *Arch Intern Med* 1997;157:2413-46.
- World Health Organization, International Society of Hypertension. 1999 WHO-ISH Guidelines for the management of hypertension. *J Hypertens* 1999;17:151-83.
- Banegas JR, Rodríguez F, De la Cruz JJ, Guallar P, Del Rey J. Blood pressure in Spain. Distribution, awareness, control, and benefits of a reduction in average pressure. *Hypertension* 1998;32:998-1002.
- Asunsolo A, Jiménez R, Ansede JC, Gil A. Tratamiento combinado con doxazosina en pacientes hipertensos no controlados con monoterapia. *Hipertensión* 1999;5:166-71.
- Lombera F, Barrios V, Soria F, Placer L, Cruz JM, Tomas L, et al. Guías de practica clinica de la Sociedad Española de cardiología en hipertensión arterial. *Rev Esp Cardiol* 2000;53:66-90.

11. Ruilope LM, De la Sierra A, Moreno E, Fernández R, Garrido J, De la Figuera M, et al. Prospective comparison of therapeutic attitudes in hypertensive type 2 diabetic patients uncontrolled on monotherapy. A randomized trial: the Edicta study. *J Hypertens* 1999;17:1917-23.
12. Haria M, Plosker GL, Markham A. Felodipine/metoprolol: a review of the fixed dose controlled release formulation in the management of essential hypertension. *Drugs* 2000;59:141-57.
13. Muñoz F, Gil B, Maldonado A, Cobo F, León MT, Ceballos R, et al. Beneficios de la asociación en dosis fija (verapamilo-trandolapril) en el tratamiento de la hipertensión. *Hipertensión* 1999; 8:291-7.
14. Ambrosioni E. Pharmacoeconomics of hypertension management. The place of combination therapy. *Pharmacoeconomics* 2001;19:337-47.
15. Martell N, Luque M, Fernández C. Predictores de la respuesta antihipertensiva a monoterapia con lacidipino. Estudio CUPE-RIN. *Hipertensión* 1999;7:255-62.
16. Redón J, Lozano JV. Tratamiento antihipertensivo en el paciente de alto riesgo. *Med Clin (Barc)* 2000;1:33-4.
17. Randomised placebo-controlled trial of lisinopril in normotensive patients with insulin-dependent diabetes and normoalbuminuria or microalbuminuria. The EUCLID Study Group. *Lancet* 1997;349:1787-92.
18. Reaven GM, Clinkingbeard C, Jeppesen J, Maheux P, Pei D, Fote J, et al. Comparison of the hemodynamic and metabolic effects of low-dose hydrochlorothiazide and lisinopril treatment in obese patients with high blood pressure. *Am J Hypertens* 1995; 8:461-6.
19. Brown 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.
20. Black HR, Kuller LH, O'Rourke MF, Weber MA, Alderman MH, Benetos A, et al. The first of the Systolic and Pulse Pressure (SYPP) Working Group. *J Hypertens* 1999;17:(Suppl 5): S3-S14.
21. Otero A, Pérez C, Esteban J, Armada E, García A. Presión del pulso y riesgo cardiovascular. *Hipertensión* 2000;17(n.º extraordinario):116.
22. Fernández R, De la Figuera M, Gómez C. Eficacia del tratamiento antihipertensivo sobre la presión de pulso: estudio PRE-DIVERA. *Hipertensión* 2001;1:7-13.
23. Franklin SS, Gustin W, Wong ND, Larson MG, Weber MA, Kannel WB, et al. Hemodynamic patterns of age-related changes in blood pressure. The Framingham Heart Study. *Circulation* 1997;96:308-15.
24. Benetos A, Safar M, Rudnichi A, Smulyan H, Richard JL, Ducimetiere P, et al. Pulse pressure: a predictor of long-term mortality in a French male population. *Hypertension* 1997;30:1410-5.
25. Tranche S, Marin R, Prieto MA, Hevia E. La presión de pulso como marcador de riesgo cardiovascular. *Hipertensión* 2001;5: 218-24.
26. Albaladejo P, Bouaziz H, Duriez M. Angiotensin converting enzyme inhibition prevents the increase in aortic collagen in rats. *Hypertension* 1994;23:74-82.
27. De las Heras N, Aragoncillo P, Maeso R, Vázquez-Pérez S, Navarro-Cid J, DeGasparo M, et al. AT(1) receptor antagonism reduces endothelial dysfunction and intimal thickening in atherosclerotic rabbits. *Hypertension* 1999;34:969-75.
28. Murray NH. Review of international safety data for lisinopril-hydrochlorothiazide combination treatment. *J Hum Hypertens* 1991;5:63-7.
29. Pozuelo A, Taboada M, Fernández G, Rodríguez C, González J. Estudio multicéntrico sobre la seguridad y efectividad de enalapril 20 mg e hidroclorotiazida 6 mg en pacientes hipertensos. *J Hypertens* (ed. iberoamer.) 2000.
30. Casona J. Fedra: base de datos de reacciones adversas. En: De abajo FJ, Madurga M, Olalla JF, Palop R, editores. *La farmacovigilancia en España*. Madrid: Instituto de Salud Carlos III, 1992; p. 71-88.
31. De Abajo FJ, Martín-Bun M, Madurga M, Salcedo F. La farmacovigilancia en atención primaria. *Farmacoterapia* 1992;5: 234-41.