

Tratamiento combinado triple con amlodipino, valsartán e hidroclorotiazida frente a tratamiento combinado doble con amlodipino e hidroclorotiazida en pacientes con hipertensión de estadio 2

Maurizio Destro¹
Nora Crikelair²
Joseph Yen²
Robert Glazer²

¹Azienda Ospedaliera della Provincia di Pavia, Stradella (PV), Italia; ²Respiratory Development, Novartis Pharmaceuticals Corporation, East Hanover, New Jersey, EEUU

Objetivo. En este análisis *post hoc* se evaluó la eficacia y la seguridad de la terapia triple con amlodipino/valsartán+hidroclorotiazida (Aml/Val+HCTZ) en comparación con una terapia doble con Aml+HCTZ en pacientes con hipertensión en estadio 2.

Métodos. El análisis incluyó a los pacientes de un estudio multicéntrico, doble ciego, de 8 semanas, que fueron aleatorizados a los grupos de tratamiento con Aml/Val 10/160 mg o Aml 10 mg, y que recibieron un tratamiento adicional de HCTZ 12,5 mg en la semana 4 si el valor de presión arterial sistólica en sedestación media (PASsm) era >130 mmHg.

Resultados. De los pacientes tratados con Aml/Val+HCTZ y con Aml+HCTZ, un 98% (N = 133/136) y un 96% (N = 200/208) respectivamente, completaron el estudio. Las características basales eran similares en los dos grupos (caucásicos, 80,2%; diabéticos, 14,8%; edad, 58,6 años [28,2% ≥ 65 años]; índice de masa corporal, 31 kg/m²; presión arterial en sedestación media (PAsm), 171,5/95,5 mmHg [18% PASsm ≥ 180 mmHg]). Aml/Val+HCTZ produjo unas reducciones de la PAsm en la semana 8 respecto al valor basal significativamente superiores a las obtenidas con Aml+HCTZ (30,5/13,8 frente a 24,3/8,3 mmHg, *p* < 0,0001). La reducción incremental de la PAsm (semana 4 a 8) con la adición de HCTZ al tratamiento de Aml/Val fue mayor que la observada al añadir este fármaco a Aml (6,9/3,5 frente a 3,1/1,0 mmHg, *p* < 0,01). Los tratamientos fueron bien tolerados, con una incidencia global de acontecimientos adversos similar (Aml/Val+HCTZ: 33,8%, Aml+HCTZ: 33,2%).

Conclusión. Aml/Val+HCTZ produjo unas reducciones de la PA significativamente superiores a las obtenidas con Aml+HCTZ en pacientes con hipertensión en estadio 2. La terapia triple con Aml/Val+HCTZ puede ser una opción apropiada para los pacientes en los que son necesarios más de dos fármacos para alcanzar el objetivo de PA.

Palabras clave: amlodipino, valsartán, hipertensión en estadio 2, HCTZ, terapia triple

Introducción

La hipertensión es un factor de riesgo importante para los episodios cardiovasculares y la mortalidad.^{1,2} A pesar de que este hecho es conocido, los porcentajes de control de la presión arterial (PA) continúan siendo bajos, y oscilan entre el 5% y el 33%.³⁻⁵ Así pues, se hace necesaria una estrategia terapéutica y un manejo de la hipertensión que sean eficaces.

Al tratarse de una enfermedad multifactorial, el control de la hipertensión requiere a menudo el empleo de múltiples fármacos. En los pacientes en los que la PA está

Correspondencia: Maurizio Destro
Azienda Ospedaliera della Provincia di Pavia, Ospedale Unificato Broni-Stradella, Stradella (PV), Italia
Tel +39 0385 52214
Fax +39 0385 52214
email maurizio_destro@ospedali.pavia.it

$\geq 20/10$ mmHg por encima del objetivo, se recomienda el empleo de dos fármacos antihipertensivos como terapia inicial.¹ La combinación de fármacos que tengan modos de acción complementarios es un método pragmático, puesto que es mucho más probable que permita alcanzar un mejor control de la PA, al tiempo que se atenúan los acontecimientos adversos (AA) producidos por cada fármaco en monoterapia.^{6,7} Además, el riesgo de falta de cumplimentación del tratamiento, que es una de las principales razones del fracaso de la terapia antihipertensiva, se reduce en un 24%–26% con el empleo de regímenes de tratamiento combinado que utilizan un solo comprimido.⁸

A pesar de la disponibilidad de numerosas combinaciones de dos fármacos, la PA continúa estando en gran parte incontrolada, en especial en los individuos ancianos, de raza negra, diabéticos, obesos o con hipertensión grave.^{9–11} En ensayos clínicos como ALLHAT, ACCOMPLISH, INVEST y LIFE se ha descrito que un 23%–52% de los pacientes necesitan tres fármacos antihipertensivos o más para controlar la PA y mantenerla en el objetivo deseado ($< 140/90$ o $< 130/80$ mmHg según el riesgo cardiovascular).^{5,12–16} Por consiguiente, un tratamiento combinado con tres fármacos sería una opción terapéutica deseable para la hipertensión.

En un estudio anteriormente publicado por Destro *et al*, los pacientes con hipertensión en estadio 2, a los que se asignó inicialmente de manera aleatoria una terapia doble con amlodipino (Aml)/valsartán (Val) presentaron reducciones de la PA superiores a las de los pacientes a los que se asignó aleatoriamente el empleo de Aml en monoterapia, a las 4 semanas.¹⁷ En este estudio, se añadió hidroclorotiazida (HCTZ) como tercer fármaco, en la semana 4, si los pacientes no alcanzaban el objetivo de PA, que se definió como una presión arterial sistólica en sedestación media (PASsm) < 130 mmHg. En este artículo, presentamos los resultados de los análisis secundarios de este estudio, mediante el examen del subgrupo de pacientes que necesitaron el empleo del tratamiento adicional con HCTZ, con objeto de valorar los efectos beneficiosos aportados por la terapia combinada triple formada por Aml/Val+HCTZ en comparación con la terapia doble de Aml+HCTZ en pacientes con hipertensión en estadio 2.

Pacientes y métodos

Diseño del estudio

Se realizó un análisis *post hoc* de un estudio de ocho semanas, multicéntrico (75 centros de Europa y los Estados Unidos), aleatorizado, doble ciego, de grupos paralelos. Los métodos han sido descritos detalladamente por Destro *et al*.¹⁷

Tras un periodo de lavado farmacológico de tres a siete días, todos los pacientes elegibles (hipertensión en estadio 2 [PASsm ≥ 160 mmHg y < 200 mmHg]) fueron aleatorizados en la situación basal (semana 0) a los tratamientos de Aml/Val 5/160 mg o Aml 5 mg durante dos semanas. Al cabo de dos semanas, se realizó un ajuste forzado de la dosis de Aml, pasando de 5 mg a 10 mg en ambos grupos de tratamiento. Se añadió HCTZ 12,5 mg en ambos grupos de tratamiento en la semana 4 (diseño de tratamiento abierto), si el paciente no había alcanzado los criterios preespecificados en el protocolo de una PASsm < 130 mmHg.

Todos los pacientes incluidos en este estudio tenían una edad ≥ 18 años. Se excluyó a los pacientes en el examen de selección inicial si la PASsm era < 140 mmHg durante el empleo de más de tres medicaciones antihipertensivas, o si la PASsm era ≥ 140 mmHg y < 180 mmHg durante el empleo de más de dos tratamientos antihipertensivos, o si la PASsm era ≥ 180 mmHg durante el empleo de más de una medicación antihipertensiva. Se excluyó también a los pacientes con un deterioro de la función hepática o renal, hipertensión secundaria, enfermedad cerebrovascular o cardiovascular clínicamente significativa, diabetes tipo 1 o diabetes tipo 2 mal controlada.

Evaluaciones de la eficacia y la seguridad

Se resumieron los datos demográficos y las características basales de los pacientes que necesitaron el empleo de HCTZ y las de los que no lo necesitaron, en la semana 4. Para los análisis de eficacia y seguridad, solamente se evaluó el subgrupo de pacientes en los que fue necesaria la adición de HCTZ en la semana 4. Las variables de valoración de la eficacia fueron el cambio de la PASsm y el de la presión arterial diastólica en sedestación media (PADsm) entre la situación basal y la semana 8, entre la semana 4 y la semana 8, y la tasa de control global de la PA ($< 140/90$ (mmHg) en la semana 8. Dado que debía añadirse la administración de HCTZ si la PASsm era ≥ 130 mmHg, los pacientes incluidos en los análisis de eficacia pueden tener una PASsm < 140 mmHg en la semana 4. Con objeto de eliminar el sesgo en la evaluación del efecto del tratamiento adicional con HCTZ sobre el control de la PA en la semana 8, se excluyó a los pacientes con una PA $< 140/90$ mmHg en la semana 4 del análisis de la tasa de control de la hipertensión. Se realizaron también análisis de subgrupos en función de la gravedad de la hipertensión (PASsm ≥ 180 mmHg en la situación basal), el estado diabético, el grupo de edad (≥ 65 años), la raza (caucásicos y no caucásicos), y el índice de masa corporal (IMC) ≥ 30 kg/m².

En cada visita, se determinó la PA en sedestación en tres ocasiones a intervalos de dos a tres minutos, utilizando un aparato de medición de PA Omron (Omron Healthcare, Milton Keynes, Reino Unido) en consonancia con lo indicado en las guías de la *British Hypertension Society*.¹⁸ Las lecturas de la PA fueron realizadas por el mismo clínico siempre que fue posible, en el momento de concentraciones mínimas de la medicación (es decir, 24 ± 3 h después de la toma). Las evaluaciones de la seguridad en este análisis consistieron en un resumen de los AA durante el periodo de tratamiento de la semana 4 a la semana 8.

Análisis estadístico

Se resumieron los datos recopilados para este análisis *post hoc* en lo relativo a las variables demográficas, de eficacia y de seguridad. Todos los análisis de eficacia se realizaron para la población de análisis por intención de tratar (pacientes aleatorizados para los que se disponía de una evaluación de la eficacia en la situación basal y de al menos una evaluación posterior a ésta).

Los cambios de la PAS_{sm} y la PAD_{sm} en la semana 8 se analizaron con el empleo de un modelo de análisis de covarianza con el tratamiento y la región como factores y la PA basal (semana 0 o semana 4 según el análisis) como covariable. Los resultados se presentan en forma de media de mínimos cuadrados de la diferencia entre los grupos de tratamiento e intervalo de confianza del 95%, y con el valor

de *p*. El porcentaje de pacientes que alcanzaba un control de la PA se analizó con un modelo de regresión logística, tomando el tratamiento como factor y la PA basal como covariable. Se elaboró un resumen estadístico para otros subgrupos definidos según la edad, el sexo, el IMC y la PAS grave en la situación basal.

Resultados

Características demográficas y distribución de los pacientes

De los pacientes aleatorizados al grupo de tratamiento con Aml/Val (N=322) o con Aml (N=324), 136 (42%) y 208 (64%), respectivamente, necesitaron el empleo adicional de HCTZ, y de ellos 133 (98%) y 200 (96%) completaron el estudio.

Las características demográficas y basales de los pacientes en los que fue necesaria la adición de HCTZ y las de los pacientes que no necesitaron el empleo de HCTZ en la semana 4 se presentan en la Tabla 1. En comparación con los pacientes en los que no se utilizó la adición de HCTZ, los pacientes que sí fueron tratados con HCTZ tenían un mayor porcentaje de casos de diabetes (6,6% frente a 14,8%) y de hipertensión grave en la situación basal (13,6% frente a 18,0%). El valor basal de PAS_{sm} en los pacientes que necesitaron la adición de HCTZ (Aml/Val+HCTZ: 171,5/96,4 mmHg, Aml+HCTZ: 171,5/95,0 mmHg) fue

Tabla 1 Datos demográficos y características basales de los pacientes que necesitaron la adición de HCTZ y de los que no necesitaron HCTZ en la semana 4

Características	Pacientes que no necesitaron HCTZ		Pacientes que necesitaron la adición de HCTZ	
	Aml/Val (N = 186)	Aml (N = 116)	Aml/Val+HCTZ (N = 136)	Aml+HCTZ (N = 208)
Edad ± DE (años)	57,5 ± 10,6	57,3 ± 10,8	58,8 ± 9,8	58,5 ± 10,2
Categoría de edad, n (%)				
< 65 años	137 (73,7)	85 (73,3)	98 (72,1)	149 (71,6)
≥ 65 años	49 (26,3)	31 (26,7)	38 (27,9)	59 (28,4)
Sexo, n (%)				
Varones	94 (50,5)	51 (44,0)	71 (52,2)	108 (51,9)
Raza, n (%)				
Caucásicos	159 (85,5)	93 (80,2)	102 (75,0)	174 (83,7)
Negros	6 (3,2)	2 (1,7)	15 (11,0)	10 (4,8)
Otras	21 (11,3)	21 (18,1)	19 (13,9)	24 (11,6)
PAS _{sm} ± DE, mmHg	169,3 ± 8,6	169,8 ± 9,1	171,5 ± 9,2	171,5 ± 8,1
PAD _{sm} ± DE, mmHg	95,1 ± 9,5	94,1 ± 10,9	96,4 ± 10,4	95,0 ± 10,2
Gravedad de la hipertensión en la situación basal, n (%)				
≥ 180 mmHg				
Diabetes; n (%)	13 (7,0)	7 (6,0)	22 (16,2)	29 (13,9)
IMC, Media ± DE	28,9 ± 4,9	29,7 ± 5,9	31,1 ± 5,9	30,7 ± 5,6

Abreviaturas: Aml/Val+HCTZ, amlodipino/valsartán+hidroclorotiazida; Aml+HCTZ, amlodipino+hidroclorotiazida; PAS_{sm}, presión arterial sistólica en sedestación media; PAD_{sm}, presión arterial diastólica en sedestación media; IMC, índice de masa corporal; DE, desviación estándar.

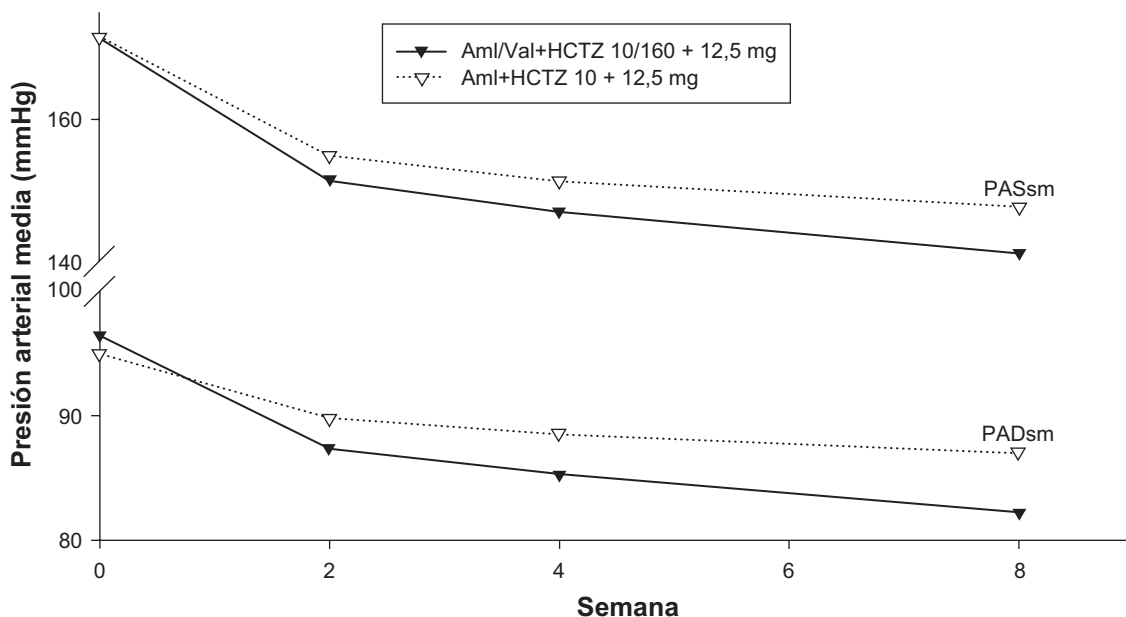


Figura 1 Media de PASm y PADsm en cada momento de valoración.

Abreviaturas: PASm, presión arterial sistólica en sedestación media; PADsm, presión arterial diastólica en sedestación media.

numéricamente superior al observado en los pacientes que no necesitaron este tratamiento añadido (Aml/Val: 169,3/95,1 mmHg, Aml: 169,8/94,1 mmHg). En los pacientes que recibieron tratamiento adicional con HCTZ, las características demográficas y basales fueron comparables en los dos grupos de tratamiento.

Eficacia

La PASm y la PADsm de los pacientes con tratamiento adicional de HCTZ en la semana 4 se representan gráficamente en función del tiempo en la Figura 1. Para cada determinación posterior a la basal (semana 0), los pacientes del grupo de terapia triple con Aml/Val+HCTZ alcanzaron una reducción de la PA superior a la obtenida en los pacientes del grupo de terapia doble con Aml+HCTZ, con valores de 141,2/82,2 mmHg frente a 147,7/87,0 mmHg en la semana 8. Se observó un efecto beneficioso adicional de la reducción de la PA tras la adición de HCTZ en la semana 4 en ambos grupos de tratamiento. Sin embargo, la reducción incremental observada entre la semana 4 y la semana 8 fue significativamente mayor con la adición de HCTZ al tratamiento de Aml/Val que con la adición de HCTZ al tratamiento de Aml (6,9/3,5 frente a 3,1/1,0 mmHg, $p < 0,01$) (Tabla 2).

La reducción global entre la situación basal y la semana 8 fue también significativamente mayor en el grupo de tratamiento triple de Aml/Val+HCTZ en comparación con el grupo de tratamiento con Aml+HCTZ (30,5/13,8 frente a 24,3/8,3 mmHg, $p < 0,0001$) (Tabla 2).

En los pacientes sin un control adecuado (PA > 140/90 mmHg) en la semana 4 con la medicación que estaban tomando, la adición de HCTZ 12,5 mg durante otras cuatro semanas facilitó la obtención de una PAsm < 140/90 mmHg en un porcentaje de pacientes más alto en el grupo de los tratados anteriormente con Aml/Val (37,7%) en comparación con los que estaban recibiendo Aml en monoterapia (15,4%).

Subgrupos

Se observaron asimismo reducciones de la PAsm mayores con la terapia triple de Aml/Val+HCTZ en todos los subgrupos definidos según la gravedad de la hipertensión, el estado diabético, el grupo de edad, la raza y el IMC, en comparación con las reducciones observadas con la terapia doble de Aml+HCTZ (Figuras 2a y 2b).

Seguridad y tolerabilidad

El tratamiento fue bien tolerado en ambos grupos. La incidencia global de AA fue similar en los grupos de terapia triple y doble (Tabla 3). El edema periférico fue el AA registrado con más frecuencia, y se produjo con una incidencia ligeramente superior en presencia de tratamiento con Val (Aml/Val+HCTZ: $n = 19$, 14,0%; Aml+HCTZ: $n = 37$, 17,8%).

De entre los pacientes que recibieron un tratamiento adicional de HCTZ en la semana 4, un 1,7% ($n = 6$) abandonaron el estudio prematuramente (Aml/Val+HCTZ; 1,5%

Tabla 2 LSM de la diferencia en PAS/PADsm (población de análisis por intención de tratar)

	N	PASsm		PADsm	
		LSM del cambio (EEM)	Diferencia (IC 95%)	LSM del cambio (EEM)	Diferencia (IC 95%)
De la situación basal a la semana 8					
Aml/Val+HCTZ	133	-30,5 (1,1)	-6,1 (-8,6, -3,6)	-13,8 (0,7)	-5,5 (-7,1, -3,9)
Aml+HCTZ	206	-24,3 (0,9)	P < 0,0001	-8,3 (0,6)	P < 0,0001
De la semana 4 a la semana 8					
Aml/Val+HCTZ	133	-6,9 (0,9)	-3,8 (-6,1, -1,5)	-3,5 (0,6)	-2,6 (-3,9, -1,1)
Aml+HCTZ	206	-3,1 (0,8)	P = 0,0012	-1,0 (0,5)	P = 0,0004

Abreviaturas: LSM, media de mínimos cuadrados; PASsm, presión arterial sistólica en sedestación media; PADsm, presión arterial diastólica en sedestación media; Aml/Val+HCTZ, amlodipino/valsartán+hidroclorotiazida; Aml+HCTZ, amlodipino+hidroclorotiazida; EEM, error estándar de la media.

[n = 2], Aml+HCTZ: un 1,9% [n = 4]) a causa de AA. No se produjo ninguna muerte durante todo el periodo de estudio. Tampoco se registraron AA graves en ninguno de los grupos de tratamiento entre la semana 4 y la semana 8.

Discusión

Las guías actuales para el tratamiento actual de la hipertensión establecen que debe contemplarse el uso de una terapia combinada doble como tratamiento inicial en los pacientes con una PAsm \geq 20/10 mmHg por encima del objetivo.^{1,2} Además, en ensayos recientes en los que se han valorado los resultados clínicos se ha sugerido que el porcentaje de pacientes que necesitan tres o más fármacos antihipertensivos para alcanzar el control de la PA puede oscilar entre el 23% y el 52% según el ensayo.^{5,14-16}

Tabla 3 Acontecimientos adversos frecuentes (AA) \geq 1% (población de análisis de seguridad) en alguno de los grupos de tratamiento

Acontecimiento adverso	Aml/Val+HCTZ N = 136	Aml+HCTZ N = 208
AA; n (%)	46 (33,8)	69 (33,2)
Edema periférico	19 (14,0)	37 (17,8)
Nasofaringitis	4 (2,9)	2 (1,0)
Cefalea	2 (1,5)	5 (2,4)
Mareo	2 (1,5)	1 (0,5)
Síncope	2 (1,5)	0 (0,0)
Tos	1 (0,7)	4 (1,9)
Diarrea	1 (0,7)	3 (1,4)
Infección vírica	1 (0,7)	2 (1,0)
Parestesia	0 (0,0)	2 (1,0)
Tumefacción articular	1 (0,7)	2 (1,0)
Dispepsia	0 (0,0)	3 (1,4)
Rubefacción	0 (0,0)	3 (1,4)
Infección de vías respiratorias altas	0 (0,0)	2 (1,0)
Infección urinaria	0 (0,0)	3 (1,4)
Hipopotasemia	0 (0,0)	2 (1,0)
Artralgia	0 (0,0)	2 (1,0)
Dolor cervical	0 (0,0)	2 (1,0)

Abreviaturas: Aml/Val+HCTZ, amlodipino/valsartán+hidroclorotiazida; Aml+HCTZ, amlodipino+hidroclorotiazida.

En este estudio, se asignó aleatoriamente a pacientes con hipertensión en estadio 2 un inicio del tratamiento con la terapia doble de Aml/Val o con Aml en monoterapia, para añadir luego HCTZ a ambos regímenes de tratamiento si la PA continuaba sin estar controlada. La terapia triple con Aml/Val+HCTZ 10/160/12,5 mg produjo unas reducciones adicionales de la PA clínica y estadísticamente superiores a las obtenidas con la terapia doble de Aml+HCTZ 10/12,5 mg ($p < 0,0001$). De igual modo, el tratamiento triple con Aml/Val+HCTZ produjo unas reducciones de la PA superiores a las obtenidas con la terapia doble de Aml+HCTZ en distintas poblaciones de pacientes, en los distintos grupos de edad, estado diabético, IMC o raza. Estos resultados concuerdan con los presentados por Calhoun *et al*, que señalaron que la terapia triple con Aml/Val/HCTZ a una dosis de 10/320/25 mg tenía una eficacia superior a la de las terapias dobles de Aml/Val 10/320 mg, Val/HCTZ 320/25 mg o Aml/HCTZ 10/25, en un ensayo con un diseño de grupos paralelos, en el que se aleatorizó a los pacientes a cuatro grupos de tratamiento.¹⁹ Los pacientes que recibieron la terapia triple alcanzaron una reducción media de la PAS de 40–50 mmHg, que era clínica y estadísticamente superior a la obtenida con las terapias de dos fármacos.¹⁹ En el presente estudio, se siguió un enfoque de tratamiento antihipertensivo secuencial, en función del nivel de PA alcanzado, lo cual permitió evaluar la eficacia y la seguridad de la adición de un tercer fármaco en los pacientes que iniciaron la terapia doble.

La hipertensión es una enfermedad multifactorial y los resultados de este estudio confirman que la combinación de tratamientos con diferentes mecanismos de acción puede reducir la PA de forma aditiva. Aml y Val son vasodilatadores que actúan a través de mecanismos de acción diferentes. Aml bloquea los canales del calcio en el músculo liso vascular y Val bloquea la unión de la angiotensina II al receptor de angiotensina de tipo 1. Sin embargo, la eficacia antihi-

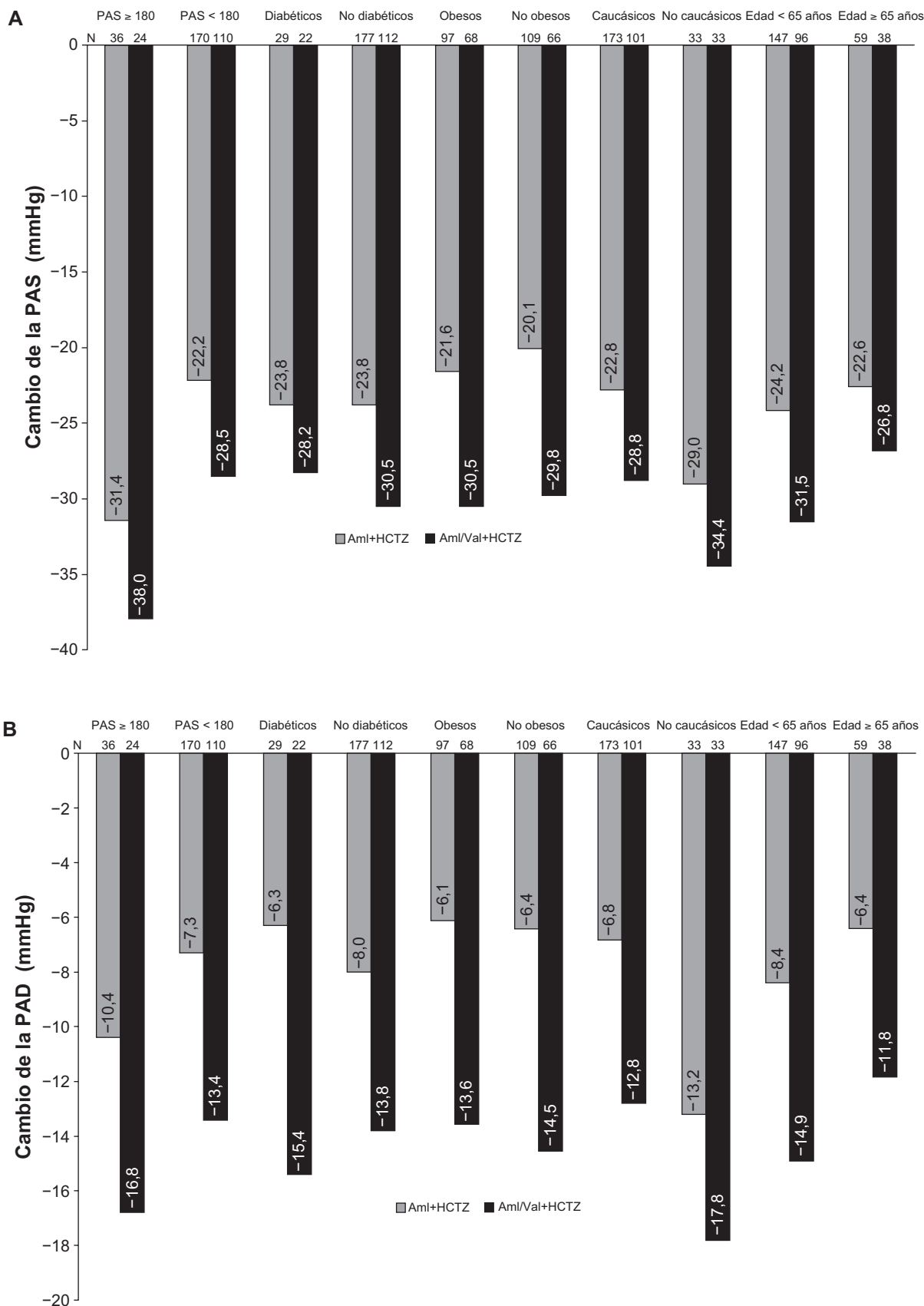


Figura 2 Cambio medio entre la situación basal y la semana 8 para la PASsm (A) y la PADsm (B) en los subgrupos.

Abreviaturas: PASsm, presión arterial sistólica en sedestación media; PADsm, presión arterial diastólica en sedestación media; Aml/Val+HCTZ, amlodipino/valsartán+hidroclorotiazida; Aml+HCTZ, amlodipino+hidroclorotiazida.

pertensiva de los calcioantagonistas (CA), se reduce como consecuencia de la activación asociada del sistema renina-angiotensina (SRA) y del sistema nervioso simpático.²⁰ La administración conjunta de un antagonista de receptores de angiotensina (ARA-II) permite evitar de manera eficaz estas respuestas.

En este estudio, la respuesta a HCTZ dependió del tratamiento inicial utilizado, es decir, Aml/Val o Aml. El efecto beneficioso aportado por la adición de HCTZ fue mayor en los pacientes tratados con Val. Esto puede explicarse por el hecho de que los diuréticos reducen el volumen intravascular, activando el SRA, con la consiguiente reducción de la respuesta antihipertensiva. Este efecto de contrarregulación se evita en presencia de un ARA-II. En estudios previos, se ha demostrado que la combinación de Val y HCTZ aporta unos efectos adicionales de reducción de la PA; en comparación con cada componente en monoterapia.^{21,22} Aunque se ha observado una reducción de la eficacia de los CA con el empleo concomitante de un tratamiento diurético, en otros estudios controlados se ha descrito una eficacia antihipertensiva adicional con un CA y un diurético de forma combinada.^{23,24}

La adición de HCTZ a Aml/Val no sólo fue efectiva para reducir la PA, sino que fue, además, bien tolerada. Los abandonos del tratamiento y la incidencia de AA fueron bajos con la terapia triple y no se observaron diferencias con la terapia doble a este respecto. El AA registrado con más frecuencia fue el edema periférico, que parecía atenuarse en presencia de Val.

Se ha recomendado también el uso de terapias combinadas con fármacos que tengan mecanismos de acción complementarios, ya que con ello pueden atenuarse determinados AA como el edema periférico asociado a los CA y la hipopotasemia asociada a los diuréticos tiazídicos.^{25,26} Por ejemplo, anteriormente se ha descrito que Val reduce la incidencia de la hipopotasemia asociada a HCTZ y el edema periférico asociado a Aml.^{21,27} Además, se ha sugerido que la combinación de diferentes fármacos en un solo comprimido puede proporcionar una mejor cumplimentación del tratamiento, y por tanto un mejor control de la PA.^{28,29}

Este estudio aporta una información relevante puesto que se atiende a la práctica clínica de prescribir un tercer fármaco antihipertensivo de manera escalonada tras la terapia doble inicial, en función de los niveles de PA del paciente. Sin embargo, los análisis aquí presentados tienen ciertas limitaciones: 1) se trata de un análisis *post hoc* de un estudio que no se diseñó para evaluar la eficacia de la terapia triple en comparación con una terapia doble; 2) los pacientes no

fueron aleatorizados al tratamiento con Aml/Val/HCTZ y con Aml/HCTZ; y 3) la duración del tratamiento con la terapia triple fue de cuatro semanas.

En resumen, la terapia combinada triple con Aml/Val/HCTZ aporta unas reducciones de la PA significativamente superiores y es bien tolerada, en comparación con la terapia doble de Aml/HCTZ en la hipertensión en estadio 2 y puede aportar un beneficio adicional en los pacientes que necesitan más de dos fármacos para alcanzar el objetivo de PA.

Agradecimientos/declaración de intereses

M Destro ha recibido apoyo para investigación como investigador de estudios de Novartis Pharma AG, Basilea, Suiza, y ha dictado conferencias en congresos científicos organizados por Novartis. M Destro ha recibido pagos por consultoría y por conferencias, así como subvenciones para investigación de Boehringer Ingelheim, AstraZeneca, Servier, Menarini IFR, Schering-Plough, Guidotti, Pfizer, Knoll, Bayer, Chiesi, Daiichi-Sankyo, Merck Sharp & Dohme, Malesci y Errekappa. N Crikelair, J Yen y R Glazer son empleados de Novartis Pharmaceuticals Corporation, East Hanover, New Jersey, EEUU. Este estudio fue financiado por una subvención de Novartis Pharma AG, Basilea, Suiza.

Los autores agradecen a los Drs. Shivali Arora, Ashish Agarwal, y Ramya Rajagopal (Novartis, India) su ayuda de redacción y editorial en este manuscrito.

Bibliografía

1. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA*. 2003;289(19):2560–2572.
2. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, et al. ESH-ESC Practice Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: ESH-ESC Task Force on the Management of Arterial Hypertension. *J Hypertens*. 2007;25(9):1751–1762.
3. Ong KL, Cheung BM, Man YB, Lau CP, Lam KS. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension among United States adults 1999–2004. *Hypertension*. 2007;49(1):69–75.
4. Wolf-Maier K, Cooper RS, Kramer H, et al. Hypertension treatment and control in five European countries, Canada, and the United States. *Hypertension*. 2004;43(1):10–17.
5. Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, et al. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N Engl J Med*. 2008;359(23):2417–2428.
6. Sica DA. Current concepts of pharmacotherapy in hypertension – fixed dose combination antihypertensive therapy: is this the future? *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2000;2(1):46–53.
7. Sica DA. Rationale for fixed-dose combinations in the treatment of hypertension: the cycle repeats. *Drugs*. 2002;62(3):443–462.
8. Bangalore S, Kamalakkannan G, Parkar S, Messerli FH. Fixed-dose combinations improve medication compliance: a meta-analysis. *Am J Med*. 2007;120(8):713–719.

9. 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(7160):703–713.
10. Mancia G, Brown M, Castaigne A, 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(3):431–436.
11. Smith TR, Philipp T, Vaisse B, et al. Amlodipine and valsartan combined and as monotherapy in stage 2, elderly, and black hypertensive patients: subgroup analyses of 2 randomized, placebo-controlled studies. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2007;9(5):355–364.
12. Devereux RB, de Faire U, Fyhrquist F, et al. Blood pressure reduction and antihypertensive medication use in the losartan intervention for endpoint reduction in hypertension (LIFE) study in patients with hypertension and left ventricular hypertrophy. *Curr Med Res Opin*. 2007;23(2):259–270.
13. Bangalore S, Messerli FH, Cohen JD, et al. Verapamil-sustained release-based treatment strategy is equivalent to atenolol-based treatment strategy at reducing cardiovascular events in patients with prior myocardial infarction: an International Verapamil SR-Trandolapril (INVEST) substudy. *Am Heart J*. 2008;156(2):241–247.
14. Cushman WC, Ford CE, Cutler JA, et al. Success and predictors of blood pressure control in diverse North American settings: the anti-hypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT). *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2002;4(6):393–404.
15. Wright JT Jr, Bakris G, Greene T, et al. Effect of blood pressure lowering and antihypertensive drug class on progression of hypertensive kidney disease: results from the AASK trial. *JAMA*. 2002;288(19):2421–2431.
16. Pepine CJ, Handberg EM, Cooper-DeHoff RM, et al. A calcium antagonist vs a non-calcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease. The International Verapamil-Trandolapril Study (INVEST): a randomized controlled trial. *JAMA*. 2003;290(21):2805–2816.
17. Destro M, Luckow A, Samson M, Kandra A, Brunel P. Efficacy and safety of amlodipine/valsartan compared with amlodipine monotherapy in patients with stage 2 hypertension: a randomized, double-blind, multicenter study: the EX-EFFeCTS Study. *J Am Soc Hypertens*. 2008;2(3):294–302.
18. Williams B, Poulter NR, Brown MJ, et al. Guidelines for management of hypertension: report of the fourth working party of the British Hypertension Society, 2004-BHS IV. *J Hum Hypertens*. 2004;18(3):139–185.
19. Calhoun DA, Lacourciere Y, Chiang YT, Glazer RD. Triple antihypertensive therapy with amlodipine, valsartan, and hydrochlorothiazide: a randomized clinical trial. *Hypertension*. 2009;54(1):32–39.
20. Kjeldsen SE, Aksen TA, de la Sierra A, Ruilope L. Amlodipine and valsartan: calcium channel blockers/angiotensin II receptor blockers combination for hypertension. *Therapy*. 2007;4(1):31–40.
21. Pool JL, Glazer R, Weinberger M, Alvarado R, Huang J, Graff A. Comparison of valsartan/hydrochlorothiazide combination therapy at doses up to 320/25 mg versus monotherapy: a double-blind, placebo-controlled study followed by long-term combination therapy in hypertensive adults. *Clin Ther*. 2007;29(1):61–73.
22. Tuomilehto J, Tykarski A, Baumgart P, Reimund B, Le Breton S, Ferber P. Combination therapy with valsartan/hydrochlorothiazide at doses up to 320/25 mg improves blood pressure levels in patients with hypertension inadequately controlled by valsartan 320 mg monotherapy. *Blood Press Suppl*. 2008;1:15–23.
23. Magagna A, Abdel-Haq B, Pedrinelli R, Salvetti A. Does chlorthalidone increase the hypotensive effect of nifedipine? *J Hypertens*. 1986;4(Suppl 5):S519–S521.
24. Stergiou GS, Malakos JS, Achimastos AD, Mountokalakis TD. Additive hypotensive effect of a dihydropyridine calcium antagonist to that produced by a thiazide diuretic: a double-blind placebo-controlled crossover trial with ambulatory blood pressure monitoring. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1997;29(3):412–416.
25. Epstein BJ, Roberts ME. Managing peripheral edema in patients with arterial hypertension. *Am J Ther*. 2009;16(6):543–553.
26. Kjeldsen SE, Os I, Hoiweggen A, Beckey K, Gleim GW, Oparil S. Fixed-dose combinations in the management of hypertension: defining the place of angiotensin receptor antagonists and hydrochlorothiazide. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2005;5(1):17–22.
27. Philipp T, Smith TR, Glazer R, et al. Two multicenter, 8-week, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group studies evaluating the efficacy and tolerability of amlodipine and valsartan in combination and as monotherapy in adult patients with mild to moderate essential hypertension. *Clin Ther*. 2007;29(4):563–580.
28. Gerbino PP, Shoheiber O. Adherence patterns among patients treated with fixed-dose combination versus separate antihypertensive agents. *Am J Health Syst Pharm*. 2007;64(12):1279–1283.
29. Bramley TJ, Gerbino PP, Nightengale BS, Frech-Tamas F. Relationship of blood pressure control to adherence with antihypertensive monotherapy in 13 managed care organizations. *J Manag Care Pharm*. 2006;12(3):239–245.

Vascular Health and Risk Management

Publish your work in this journal

Vascular Health and Risk Management is an international, peer-reviewed journal of therapeutics and risk management, focusing on concise rapid reporting of clinical studies on the processes involved in the maintenance of vascular health; the monitoring, prevention and treatment of vascular disease and its sequelae; and the involvement of

metabolic disorders, particularly diabetes. This journal is indexed on PubMed Central and MedLine. The manuscript management system is completely online and includes a very quick and fair peer-review system, which is all easy to use. Visit <http://www.dovepress.com/testimonials.php> to read real quotes from published authors.

Submit your manuscript here: <http://www.dovepress.com/vascular-health-and-risk-management-journal>

Dovepress