

Serie  
**Tratamiento de la  
Hipertensión Matinal**

**Eficacia de la Combinación de Losartán  
más Hidroclorotiazida en el Control  
de la Hipertensión Matinal**

Clinical and Experimental Hypertension  
37(6):473-481, Mar 2015

Comentario crítico  
Dr. Gabriel Darío Waisman



# Eficacia de la Combinación de Losartán más Hidroclorotiazida en el Control de la Hipertensión Matinal

**La combinación de losartán más hidroclorotiazida fue eficaz en el control de la hipertensión matinal, especialmente la hipertensión matinal aislada.**

## Introducción

La hipertensión (HTA) matutina es un factor de riesgo establecido de eventos cardiovasculares y cerebrovasculares. La monitorización ambulatoria de la presión arterial (MAPA) es el método de referencia para su medición y para la detección de la alteración de ritmo circadiano, como es el caso de la HTA matinal. La HTA matinal puede indicar que la terapia antihipertensiva administrada es insuficiente o inadecuada, a pesar de un control favorable de la presión arterial clínica. En el estudio *Morning Hypertension and Angiotensin Receptor Blocker/Hydrochlorothiazide Combination Therapy* (MAPPY) se demostró que la combinación losartán más hidroclorotiazida (LOS/HCTZ) fue superior al losartán solo en dosis altas (100 mg) en la reducción de la presión arterial sistólica (PAS) matinal y la excreción urinaria de albúmina luego de 3 meses de tratamiento. También, se verificó que la reducción de la PAS matinal es clave para disminuir la excreción urinaria de albúmina, independientemente del régimen terapéutico utilizado. En el estudio MAPPY, la HTA matinal se definió con un valor de presión arterial de 135/85 mm Hg o más, en tanto que la HTA sostenida se estableció con un valor de presión arterial de 135/85 mm Hg o más, tanto matinal como vespertina.

El objetivo de la presente investigación fue determinar si la terapia combinada con LOS/HCTZ fue eficaz para el control de la HTA matinal aislada, la hipertensión sostenida, o ambas, en los participantes del estudio MAPPY.

## Métodos

El estudio MAPPY tuvo un diseño prospectivo, aleatorizado, abierto, de grupos paralelos y multicéntrico; se prolongó durante 3 meses y se realizó en 32 instituciones japonesas. Se incluyeron pacientes con HTA matinal (PAS > 135 mm Hg y presión arterial diastólica [PAD] > 85 mm Hg, o ambas), determinada en el domicilio por automonitorización, en 7 días diferentes durante un mes, bajo tratamiento antihipertensivo. El subanálisis comprendió a 110 sujetos con datos completos para la PAS y la PAD en la mañana y en la tarde, al inicio y luego de 3 meses de tratamiento. En el estudio MAPPY, los participantes fueron divididos al azar para recibir LOS/HCTZ en una combinación de dosis fijas (50 mg/12.5 mg, respectivamente) o LOS en dosis altas (100 mg), una vez por día, a la mañana, en lugar del tratamiento inicial.

Los pacientes midieron la presión arterial en su domicilio después de 5 minutos de reposo en posición sentada, a intervalos

de 1 a 2 minutos, a la mañana y a la tarde; se promediaron por lo menos 2 mediciones. Se determinaron los parámetros bioquímicos circulantes y la excreción urinaria de albúmina a la mañana, en ayunas, tanto al inicio como a los 3 meses. Se calculó la tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) con la ecuación modificada para la población japonesa de Cockcroft-Gault. Para las comparaciones se utilizó análisis de varianza de dos vías.

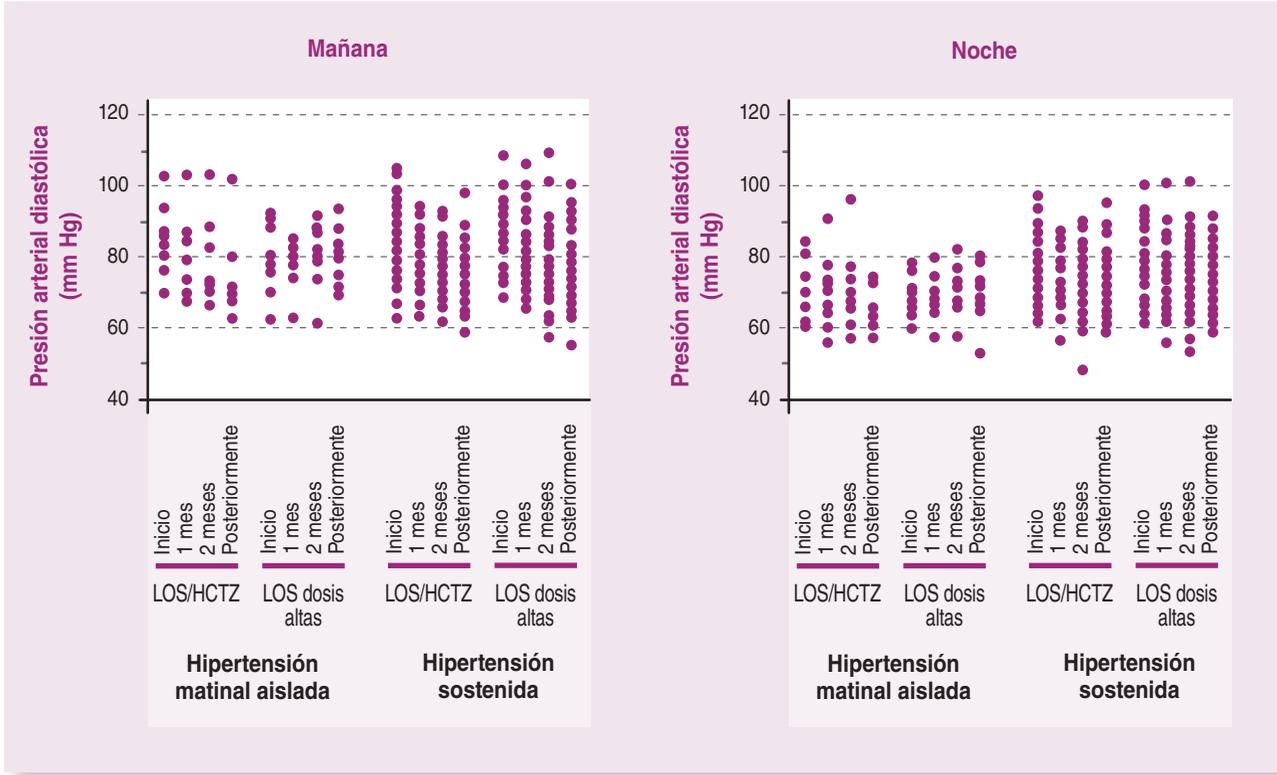
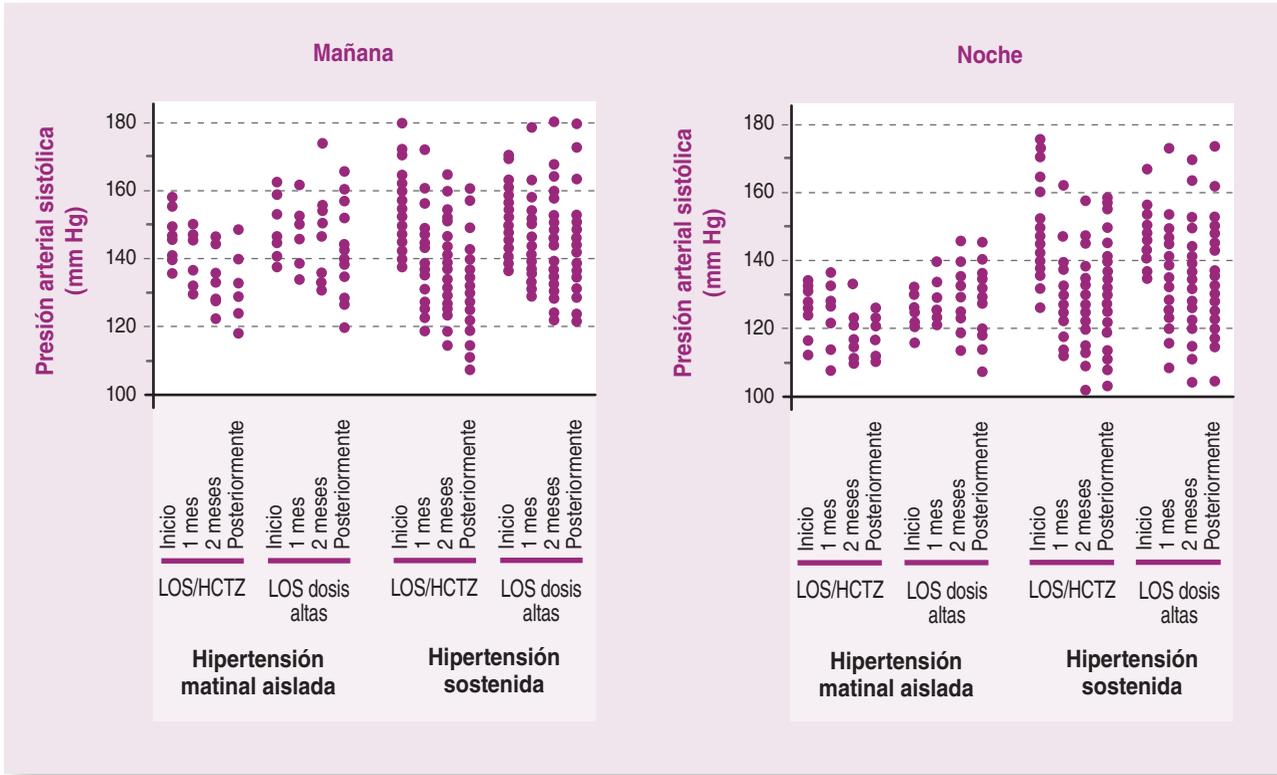
## Resultados

La edad promedio de los 110 participantes fue de  $68.4 \pm 9.9$  años y el 45.9% fue de sexo masculino. El 22.7% de los pacientes tuvo HTA matinal aislada y el 72.3%, hipertensión sostenida al inicio. En el grupo de HTA matinal aislada, 11 pacientes recibieron LOS/HCTZ y 14, LOS en dosis altas, mientras que, en los casos de hipertensión sostenida, 44 sujetos fueron tratados con LOS/HCTZ y 41, con LOS en dosis altas.

Al inicio, la PAS y la PAD vespertinas fueron superiores en el grupo de HTA sostenida respecto de los sujetos con HTA matinal aislada.

En los pacientes con HTA matinal aislada, la combinación de LOS/HCTZ redujo significativamente los valores de PAS matinal al mes, en comparación con los niveles iniciales ( $p < 0.001$ ); este descenso se mantuvo posteriormente. La PAS vespertina mostró una tendencia similar, aunque el descenso significativo se observó solamente después de 3 meses de tratamiento ( $p < 0.01$ ). En el grupo de LOS en dosis altas no se produjeron cambios significativos en la PAS matinal y vespertina en los sujetos con HTA matinal aislada. En los pacientes con hipertensión sostenida, tanto LOS/HCTZ como LOS en dosis altas redujeron significativamente la PAS matinal y vespertina al mes de tratamiento, en comparación con los valores basales ( $p < 0.001$  para ambos), y los efectos sobre la PAS se mantuvieron durante 3 meses. Los efectos de la combinación de LOS/HCTZ y de LOS en dosis altas sobre la PAD fueron similares a los observados con la PAS, aunque de menor magnitud. Se logró el control de la HTA en el 81.8% de los pacientes en el grupo de HTA matinal aislada tratados con LOS/HCTZ y en el 21.4% de aquellos que recibieron LOS en dosis altas ( $p = 0.003$ ). En el grupo de HTA sostenida se logró el control de la HTA en el 47.7% de los pacientes tratados con LOS/HCTZ y en el 31.7% de los que recibieron LOS en dosis altas; la diferencia no fue significativa.

No hubo diferencias entre los grupos en los valores basales de la TFGe y en los niveles de ácido úrico.



**Figura 1.** Cambios durante el tratamiento de 3 meses con losartán/hidroclorotiazida o losartán 100 mg en la presión arterial sistólica y la diastólica, por la mañana y por la tarde.  
 LOS, losartán; LOS/HCTZ, losartán/hidroclorotiazida.

## Discusión

Según los autores, la combinación de LOS/HCTZ redujo la presión arterial matinal y mejoró el control de la HTA en los pacientes con HTA matinal y sostenida, aunque en esta última los efectos fueron menos pronunciados. Dado que aproximadamente el 90% de los pacientes había recibido un bloqueante de los receptores de angiotensina (BRA) antes del ingreso al estudio, los datos obtenidos pueden considerarse el efecto del cambio de una dosis estándar de un BRA a LOS/HCTZ o LOS en dosis altas.

Los datos de la presente investigación indicaron que más del 70% de los pacientes con aumento de la presión matinal tuvo HTA vespertina no controlada. Estos hallazgos avalan las recomendaciones de las normas japonesas sobre el tratamiento de la HTA acerca de la importancia de efectuar mediciones de la presión arterial en el hogar, tanto por la mañana como por la tarde, para realizar un diagnóstico correcto, estratificar el riesgo y elegir la estrategia terapéutica más adecuada.

El hallazgo más importante de este ensayo fue que la combinación de LOS/HCTZ permitió el control de la presión arterial en la mayoría de los casos de HTA matinal y en la mitad de los pacientes con HTA sostenida.

Los efectos beneficiosos de la combinación de LOS/HCTZ pueden explicarse por un efecto sinérgico debido a mecanismos complementarios de acción, con lo cual la acción antihipertensiva es independiente de la dosis. La combinación terapéutica también tiene mayor duración de acción, y la HCTZ mejora la sensibilidad a la sal y el ritmo circadiano de la presión arterial, sumado a la ventaja de la combinación en el control de la HTA matinal aislada.

## Conclusión

La combinación de LOS/HCTZ fue eficaz en el control de la HTA matinal, especialmente la HTA matinal aislada, y en el logro del control de la presión arterial, en comparación con la administración de LOS en dosis altas.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2020  
www.siicsalud.com

**Título original:** Benefit of Losartan/Hydrochlorothiazide-Fixed Dose Combination Treatment for Isolated Morning Hypertension: The MAPPY Study

**Autores:** Kai H, Ueda T, Imaizumi T y colaboradores

**Institución:** Kurume University School of Medicine, Kurume, Japón

**Fuente:** Clinical and Experimental Hypertension 37(6):473-481, Mar 2015

## Comentario crítico

# Incremento Matinal de la Presión Arterial: su Asociación con Eventos Cardiovasculares y el Beneficio del Tratamiento Antihipertensivo



## Dr. Gabriel Darío Waisman

Médico Clínico, Miembro de la Sociedad Argentina de Hipertensión Arterial, Ciudad de Buenos Aires, Argentina

Desde hace ya algunas décadas se ha establecido que numerosos eventos cardiovasculares –incluyendo muerte súbita, infarto de miocardio y accidente cerebrovascular (ACV)– suceden dentro de las 4 a 6 h luego del despertar, suscitándose, en consecuencia, gran interés en el período matutino temprano. La presión arterial (PA) ha sido señalada como una de las posibles responsables de esta relación, en vista que sigue el mismo patrón temporal que los mencionados eventos. De hecho, se ha demostrado que el incremento matutino de la PA detectado por monitorización ambulatoria de la PA se asocia con daño de órgano blanco y con mayor incidencia de eventos cardiovasculares.<sup>1-3</sup>

La prevalencia del 13.4% de incremento matinal de la PA detectada en Argentina<sup>4</sup> se encuentra dentro del rango comunicado en la literatura para hipertensos medicados, que va del 8% al 36%, y es muy similar a la prevalencia del 16% descrita por Lee y colaboradores.<sup>5</sup>

La PA muestra un incremento pronunciado cuando el individuo comienza a despertar, que se prolonga hasta el momento en que inicia su actividad cotidiana. En ese momento del día se observa un incremento concomitante en la agregación plaquetaria y una reducción en la actividad fibrinolítica,<sup>6</sup> así como un aumento de la variabilidad de la frecuencia cardíaca, y es máximo el tono alfa adrenérgico, con un pico de incidencia de eventos coronarios y de ACV.<sup>7-10</sup> Parece razonable, por lo tanto, que en caso que se indique terapia farmacológica, este período de aumento de la PA esté cubierto en función de la farmacocinética del fármaco empleado. En el estudio MAPPY, en comparación con losartán 100 mg/día (n = 55), la combinación

de losartán/hidroclorotiazida 50/12.5 mg (n = 55) mejoró significativamente el control de la PA, tanto en la mañana como en la noche. La tasa de control de la hipertensión matutina y vespertina (< 135/85 mm Hg) fue del 29.1% para losartán 100 mg/día y del 54.5% para la combinación de losartán/hidroclorotiazida 50/12.5 mg.<sup>11</sup> De particular interés, en 25 pacientes con hipertensión matinal aislada, la PA se controló en 9 de los 11 individuos en el grupo de combinación de losartán/hidroclorotiazida 50/12.5 mg y en 3 de los 14 pacientes en el grupo de losartán 100 mg/día (81.8% vs. 21.4%; p = 0.003). Independientemente del régimen de tratamiento, la reducción en la PA matutina se asoció con una reducción significativa en la excreción urinaria de albúmina.<sup>11,12</sup>

La PA matutina puede ser un factor crítico para la incidencia de eventos cardiovasculares y el abordaje de la hipertensión arterial. Debido a que la medicación antihipertensiva a menudo se toma por la mañana, la PA no controlada durante las horas de efecto mínimo podría ser un sello distintivo de la elección inadecuada de un régimen antihipertensivo, como el uso de fármacos de acción corta o intermedia, la dosificación insuficiente de medicamentos o la falta de uso o infrautilización de terapia combinada. Para mejorar el abordaje de la hipertensión arterial en general y de la hipertensión matutina en particular, se deben usar agentes antihipertensivos de acción prolongada en dosis apropiadas, a menudo completas y en combinaciones apropiadas. La utilidad clínica de los fármacos antihipertensivos con mecanismos específicos para la PA matutina o la dosificación dividida o programada de agentes de acción prolongada en el control de la PA matutina sigue bajo investigación.

### Bibliografía

- Gosse P, Ansoborlo P, Lemetayer P, Clementy J. Left ventricular mass is better correlated with arising blood pressure than with office or occasional blood pressure. *Am J Hypertens* 10:505-510, 1997.
- Marfella R, Siniscalchi M, Nappo F, Gualdiro P, Esposito K, Sasso F, et al. Regression of carotid atherosclerosis by control of morning blood pressure peak in newly diagnosed hypertensive patients. *Am J Hypertens* 18:308-318, 2005.
- Kario K. Morning surge in blood pressure and cardiovascular risk: evidence and perspectives. *Hypertension* 56:765-773, 2010.
- Barochiner J, Aparicio LS, Cuffaro PE, Rada MA, Morales MS, Alfie J, et al. Incremento matutino de la presión arterial domiciliar y daño de órgano blanco

en pacientes hipertensos. *Rev Fac Cien Med Univ Nac Cordoba* 71(4):171-177, 2014.

- Lee JH, Bae JW, Park JB, Park CG, Youn HJ, Choi DJ, et al. Morning hypertension in treated hypertensives: baseline characteristics and clinical implications. *Korean Circ J* 41:733-743, 2011.
- Fagard RH, Staessen JA, Thijs L. Optimal definition of daytime and night-time blood pressure. *Blood Press Monit* 2:315-321, 1997.
- Sobrie G, Chatellier G, Genes N, Clerson P, Vaur L, Vaisse B, et al. Cardiovascular prognosis of "masked hypertension" detected by blood pressure self measurement in elderly treated hypertensive patients. *JAMA* 291:1342-1349, 2004.
- Rocco MB, Nadel EG, Selwyn AP. Circadian rhythms and coronary artery disease. *Am J Cardiol*

59:13C-17C, 1987.

- Muller JE. Circadian variation in cardiovascular events. *Circulation* 12:35S-42S, 1999.
- O'Brien E, Sheridan J, O'Malley K. Dippers and nondippers. *Lancet* 2(8607):397, 1998.
- Kai H, Ueda T, Uchiwa H, Iwamoto Y, Aoki Y, Ane-gawa T, et al.; MAPPY Study Investigators. Benefit of losartan/hydrochlorothiazide-fixed dose combination treatment for isolated morning hypertension: the MAPPY study. *Clin Exp Hypertens* 37:473-481, 2015.
- Kai H, Kaneyuki M, Shihara M, Toyama Y, Mitsutake Y, Umei H, et al.; MAPPY Study Investigators. Reduction in morning blood pressure is a key factor for ameliorating urinary albumin excretion in patients with morning hypertension irrespective of treatment regimen. *Circ J* 77:1551-1557, 2013.