Lesly Grisel Rodríguez Chávez, Georgina Escudero Hermosillo y Mayra Cristina García Anaya

# La hipertensión: ¿monoterapia o terapia combinada?

La monoterapia ha sido por muchos años el tratamiento de primera línea para la hipertensión arterial; sin embargo, su eficacia ha sido variable. En los últimos años se ha comprobado que la terapia combinada es más funcional. Recientemente, la terapia cuádruple o *quadpill* ha emergido como una terapia prometedora al mantener un control de la presión arterial a corto y largo plazo usando dosis bajas.

## Hipertensión arterial

La hipertensión, conocida comúnmente como presión arterial alta, es una condición médica crónica que afecta a millones de personas en todo el mundo. Se caracteriza por un incremento de la presión arterial en las arterias, lo que puede provocar una serie de problemas de salud graves, como enfermedades cardiovasculares, accidentes cerebrovasculares y daño renal (Gorostidi y De la Sierra, 2013; Velasco y McDermott, 2010). Según informes de la Organización Mundial de la Salud (OMS, 2019), la hipertensión afecta a uno de cada cuatro hombres y a una de cada cinco mujeres, con un total de más de mil millones de personas afectadas, representando uno de los principales factores de muerte temprana y discapacidad a nivel mundial (Ramos, 2019; Rosas y cols., 2020).

## Origen y clasificación de la hipertensión

Por muchos años la hipertensión ha sido una problemática sanitaria a nivel mundial. Según su etiología, esta enfermedad puede ser primaria o secundaria. La hipertensión primaria se refiere a una condición médica provocada por un origen desconocido, mientras que la hipertensión secundaria es el resultado de un problema de origen médico. Entre estos dos tipos de hipertensión, la más común es la hipertensión primaria, la cual afecta a alrededor del 90 % de las personas que padecen esta enfermedad (Velasco y McDermott, 2010). Como se mencionó, su origen es complejo y es prácticamente el resultado de un proceso multifactorial que se ha relacionado con el estilo de vida, incluyendo la falta de ejercicio y la mala alimentación.

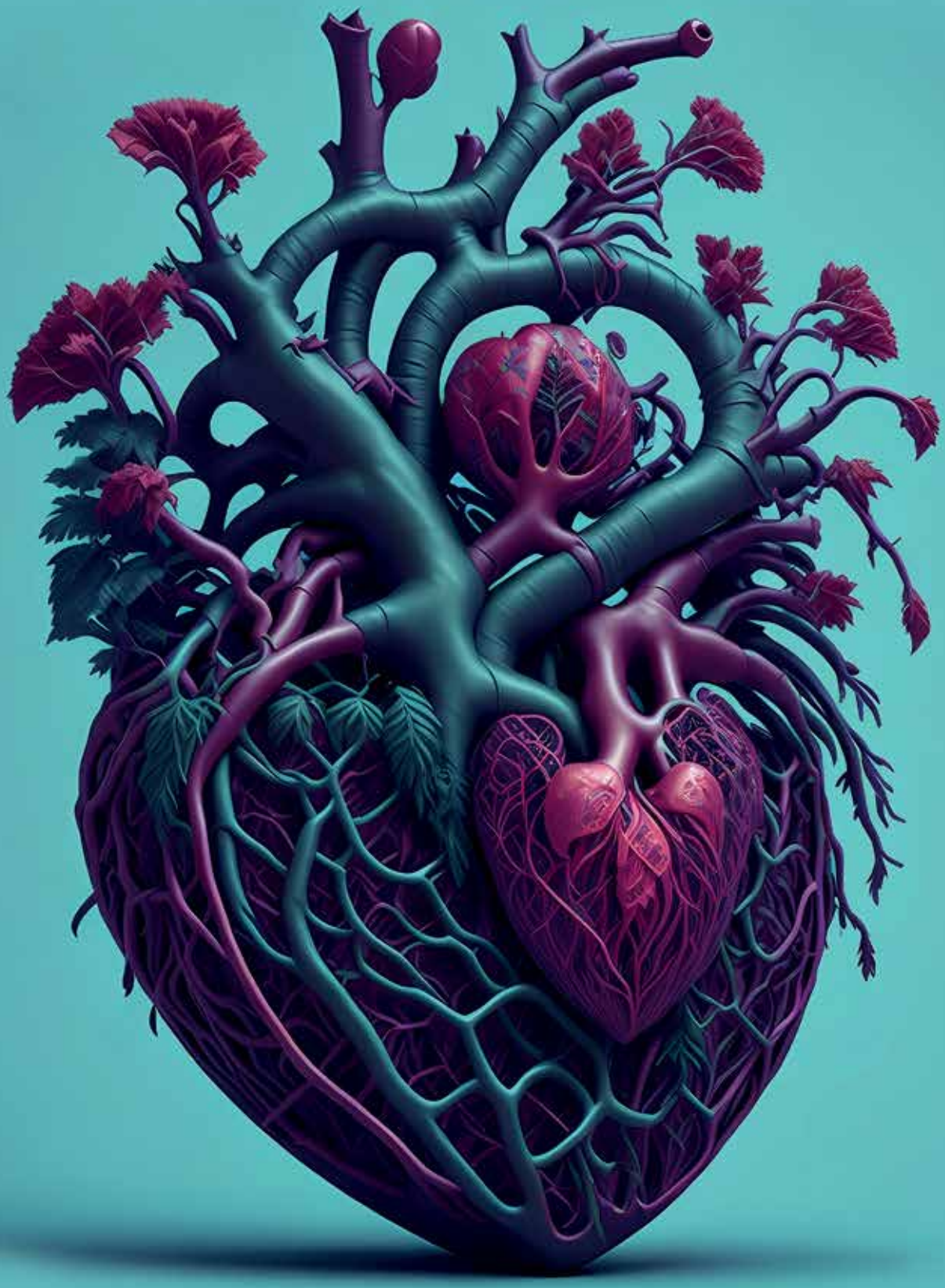

**Tabla 1.** Clasificación de la hipertensión arterial según la American Heart Association.

| Clasificación | Presión arterial sistólica (mmHg) | Presión arterial diastólica (mmHg) |
|---|---|---|
| Normal | Menos de 120 | Menos de 80 |
| Elevada | 120-129 | Menos de 80 |
| Hipertensión etapa 1 | 130-139 | 80-89 |
| Hipertensión etapa 2 | 140 | 90 o más alta |
| Hipertensión etapa 3 | Más alta de 180 | Más alta de 120 |

**Presión arterial sistólica**
Presión arterial cuando el corazón se contrae.

**Presión arterial diastólica**
Presión arterial cuando el corazón se relaja.

La American Heart Association ha definido tres tipos de hipertensión según la etapa en la que se encuentra (Tabla 1). Por otro lado, Yang y cols. (2025) la clasifican en tres niveles: *1)* hipertensión leve, cuando hay una **presión arterial sistólica** de 140 a 159 mmHg o una **presión arterial diastólica** de 90 a 99 mmHg; *2)* hipertensión moderada, cuando hay una presión sistólica de 160 a 179 mmHg o una presión diastólica de 100 a 109 mmHg, y la *3)* hipertensión grave, cuando hay una presión sistólica superior a 180 mmHg y una presión diastólica superior a 110 mmHg. Estas clasificaciones son muy importantes, ya que están diseñadas para mejorar la prevención y el manejo de enfermedades cardiovasculares.

## Tratamientos actuales para la hipertensión

**Antihipertensivo**
Medicamentos utilizados para el tratamiento de la hipertensión.

La primera línea de defensa en el tratamiento de la hipertensión comienza, en muchos casos, con una modificación en el estilo de vida del paciente. Entre las principales recomendaciones se encuentran la adopción de una dieta saludable, también denominada dieta DASH (siglas en inglés para *dietary approaches to stop hypertension*). Otras de las recomendaciones son el ejercicio regular, la reducción de peso, una limitación en la ingesta de alcohol y cafeína, así como la abstención en el consumo de tabaco. Sin embargo, cuando los cambios en el estilo de vida no son suficientes para controlar la hipertensión en el paciente, el médico suele recurrir a un tratamiento con medicamentos que permiten controlar la hipertensión y reducir el riesgo de complicaciones. Las estrategias terapéuticas para el manejo de la hipertensión han llevado al surgimiento de dos tipos de terapia. La primera de ellas se define como monoterapia, en la cual se administra un solo medicamento para tratar la hipertensión. La segunda, y de relevancia actual, es la terapia combinada como formulación farmacéutica, la cual incluye la administración de más de un fármaco.

La disminución de la presión arterial sigue siendo un reto, pues de todas las personas que se someten a tratamiento para descender su presión arterial, sólo el 35 % logra disminuirla. Este bajo porcentaje de eficiencia se asocia con una mala administración de la dosis por parte del médico, falta de uso de más fármacos o un mal seguimiento por parte del paciente (Ramos, 2019).

## Monoterapia: el primer enfoque para el tratamiento de la hipertensión

Por muchos años la monoterapia ha sido el punto de partida en el tratamiento de la hipertensión. Esta estrategia implica la administración de un solo medicamento **antihipertensivo** en pacientes con hipertensión leve a moderada. Diferentes grupos de fármacos han sido utilizados para este fin, incluyendo los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de los receptores de angiotensina II, betabloqueadores, bloqueadores de los canales de calcio y diuréticos (Ramos, 2019). En esta terapia la comodidad del paciente ha sido un factor denominador, primero, para que el paciente no tenga que tomar múltiples medicamentos y, segundo, para que tenga menos efectos secundarios (Sabio y cols., 2019). A pesar de que la monoterapia ha sido una estrategia comúnmente utilizada para el tratamiento inicial de la hipertensión, su eficacia es baja, ya que reduce la presión arterial en aproximadamente 9/5 mmHg (Chow y cols., 2017). Además, muchos pacientes no alcanzan a obtener un control

adecuado de la presión arterial, lo que hace necesario intensificar el tratamiento. Una de las causas de esta ineficacia ha sido una respuesta insuficiente a parte del tratamiento, especialmente cuando la hipertensión es moderada o grave. Otra causa se ha asociado con una resistencia en parte del tratamiento a medida que la enfermedad progresa como resultado de la activación de sistemas de compensación (Gorostidi y De la Sierra, 2013).

## Sistemas de compensación: un combate silencioso entre el cuerpo y la hipertensión

Un sistema de compensación es aquel que tiene la finalidad de mantener el equilibrio y la estabilidad interna del cuerpo; en otras palabras, el cuerpo intenta arreglar las cosas cuando algo cambia, aunque a veces no se obtenga un beneficio. En la hipertensión, estos sistemas de compensación se activan de manera natural y ocasionan que poco a poco el fármaco pierda su efecto. Enseguida se muestra un ejemplo de un sistema de compensación por la administración de un diurético.

Te estarás preguntando ¿qué es un diurético? Un diurético es un medicamento que ayuda a eliminar el exceso de agua y sal del cuerpo a través de la orina. Ahora, ¿qué pasa cuando una persona consume un diurético?, ¿qué es lo que sucede dentro del cuerpo? La respuesta es fácil: lo que hace este fármaco es que los riñones eliminen más sal, es decir, excretan sodio, y cuando se excreta sodio, también se elimina agua. Cuando se reduce la cantidad de líquido en el cuerpo, el volumen de sangre disminuye. ¿Y qué pasa ahora? Imagina que tus arterias son como una manguera de jardín. Si tienes mucha agua (o volumen de sangre) fluyendo por la manguera, la presión den-

tro de la manguera será alta. Pero si reduces la cantidad de agua que pasa a través de la manguera, la presión será baja.

Ahora bien, cuando tomas un diurético es como si estuvieras eliminando un poco del volumen sanguíneo de la manguera, y al haber menos volumen en las arterias, la presión arterial baja. Aunque suene ilógico, el cuerpo piensa que en su estado hipertenso está funcionando "bien" y está en "equilibrio". Después de la toma de un diurético el cuerpo se da cuenta de que algo cambió y activa sistemas de compensación para intentar volver al equilibrio. Sin embargo, si los diuréticos se consumen a largo plazo, los sistemas compensatorios buscan adaptarse a esos cambios. Esto significa que a veces puede haber un ajuste en cómo funcionan los riñones o en la producción de hormonas que regulan el agua y los electrolitos. Si el cuerpo empieza a retener más agua y sal, eso puede hacer que el volumen de sangre vuelva a aumentar y con ello la presión de las arterias, resultando en un estado hipertenso.

## Terapia combinada como formulación farmacéutica

La terapia combinada se refiere al uso de dos o más medicamentos antihipertensivos diferentes, que se combinan para contrarrestar los mecanismos que contribuyen al aumento de la presión arterial. Esta estrategia se ha utilizado principalmente en pacientes con hipertensión moderada a grave o en pacientes que no responden adecuadamente a una monoterapia. Esta terapia ha ganado popularidad ya que se ha evidenciado una mejoría más notoria en pacientes hipertensos en comparación con la monoterapia. Por ejemplo, un estudio realizado por Velasco y cols. (2010) comparó el uso de monoterapia y terapia combinada como formulación farmacéutica. Los resultados evidenciaron una disminución de la presión arterial en el 75 % del total de los pacientes, del cual el 68 % estaba tratado con terapia combinada, mientras que sólo el 6 % estuvo bajo la administración de monoterapia. En otro estudio, también se encontró que la combinación inicial de losartán e hidroclorotiazida fue más eficaz al reducir la presión sistólica (19 mmHg), en comparación con la monoterapia con losartán o hidroclorotiazida (11 mmHg) (McDonald y cols., 2017).

## Requerimientos básicos para el uso de la terapia combinada como formulación farmacéutica

Diferentes estudios recomiendan la terapia combinada según sea el caso. Primero, para aquellos pacientes que presenten una presión arterial mayor o igual a 160/100 mmHg. Segundo, para los pacientes con una presión arterial mayor o igual a 140/90 mmHg, siempre y cuando presenten alto riesgo de padecer algún tipo de enfermedad metabólica, como la diabetes. Tercero, para aquellos pacientes con valores de presión elevada que necesiten disminuir su presión arterial 20 mmHg. Cuarto, si el paciente presenta una elevación de 20 mmHg en la presión sistólica, y de 10 mmHg en la presión diastólica (Ramos, 2019; Rosas y cols., 2020; Sabio y cols., 2019; Velasco y McDermott, 2010).

## *Quadpill*: una nueva frontera para el tratamiento de la hipertensión

En los últimos años dentro de la terapia combinada ha resurgido la terapia cuádruple, o *quadpill*, una estrategia más intensiva que utiliza cuatro medica-

**Tabla 2.** Terapias utilizadas para el tratamiento de la hipertensión.

| Participantes | Terapia | Monoterapia | Terapia combinada | País | Resultados | Referencias |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 591 | *Quadpill vs.* monoterapia | Irbesartán 150 mg | Irbesartán 37.5 mg, amlodipino 1.25 mg, indapamida 0.625 mg, bisoprolol 2.5 mg | Australia | Monoterapia: reducción de la presión arterial sistólica en 6.9 mmHg a las 12 semanas. Tasa de control de presión sanguínea = 58 % *Quadpill.* Reducción de la presión arterial sistólica de 7.7 mmHg a las 52 semanas. Tasa de control = 81 % | Chow y cols. (2021) |
| 605 | Monoterapia *vs.* terapia dual | Losartán 50 mg o hidroclorotiazida 12.5 mg | Losartán 50 mg más hidroclorotiazida 12.5 mg | Reino Unido | La terapia combinada redujo más la presión sistólica comparada con la monoterapia después de 16 semanas (19 *vs.* 11 mmHg). | MacDonald y cols. (2017) |
| 21 | *Quadpill vs.* placebo | | Irbesartán 37.5 mg, amlodipino 1.25 mg, hidroclorotiazida 6.25 mg y atenolol 12.5 mg | Australia | *Quadpill* redujo 19 mmHg la presión sistólica cuando se comparó con el grupo placebo. | Chow y cols. (2017) |
| 90 | *Quadpill* de baja dosis *vs.* terapia dual estándar | Irbesartán 150 mg + amlodipino 5 mg | Irbesartán 75 mg + metoprolol 23.75 mg + amlodipino 2.5 mg + indapamida 1.25 mg | China | *Quadpill* redujo la presión sistólica 22.61 mmHg y la terapia dual sólo redujo 17.94 mmHg. | Zhao y cols. (2023) |
| 62 | Monoterapia *vs. Quadpill* | Candesartán 8 mg | Candesartán 2 mg; amlodipino 1.25 mg; indapamida 0.625 mg; bisoprolol 2.5 mg | Estados Unidos | *Quadpill* redujo la presión sistólica 15.65 mmHg y la monoterapia redujo 10.87 mmHg. | Baldridge y cols. (2022) |
| 108 | Monoterapia *vs.* Quadpill | Amlodipino 5 mg; atenolol 50 mg, bendroflumetiazida 2.5 mg; o captopril 100 mg | Amlodipino 1.25 mg; atenolol 12.5 mg, bendroflumetiazida 0.625 mg, o captopril 25 mg | Irlanda | Amlodipino redujo 14 mmHg la presión sistólica y 7 mmHg la presión diastólica. Atenolol redujo 11 mmHg la presión sistólica y 7 mmHg la presión diastólica. Bendroflumetiazida redujo 8 mmHg la presión sistólica y 5 mmHg la presión diastólica. Captopril redujo 15 mmHg la presión sistólica y 9 mmHg la presión diastólica. La terapia cuádruple redujo 26 mmHg la presión sistólica y 15 mmHg la presión diastólica. | Mahmud y Feely (2007) |

mentos diferentes en dosis ultra bajas en una sola píldora. Esta estrategia es de particular interés como una opción en pacientes con hipertensión resistente o difícil de controlar. En general, la terapia cuádruple combina: *1)* un diurético; *2)* un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina o un antagonista de los receptores de angiotensina II; *3)* un bloqueador de los canales de calcio, y *4)* un betabloqueador. Los estudios han demostrado que la terapia cuádruple es más efectiva que la monoterapia estándar para reducir la presión arterial (Tabla 2).

En los ensayos Quartet, se ha observado que los pacientes tienen una mayor reducción en la presión arterial sistólica y diastólica en comparación con la monoterapia tanto a corto como a largo plazo (Abuelazm y cols., 2023; Chow y cols., 2021). Por ejemplo, Chow y cols. (2021) realizaron un estudio con 591 participantes a los que les administraron

una pastilla con combinación cuádruple (irbesartán, amlodipino, indapamida, bisoprolol) utilizando dosis bajas. Los resultados de este estudio demostraron una mayor reducción de la presión arterial en pacientes tratados con *quadpill*, con una tasa de control de la presión arterial del 81 % en comparación con la monoterapia, donde se obtuvo una tasa de control de apenas el 58 % después de la administración de 150 mg de irbesartán.

La terapia cuádruple representa, pues, una estrategia prometedora para el manejo de la hipertensión, ya que también ha demostrado ser segura y bien tolerada por los pacientes. Además, se ha reportado que tiene una alta tasa de adherencia y sus efectos adversos se han reportado sin diferencias significativas. Estos puntos sugieren que la terapia cuádruple es una opción viable para aquellos pacientes que no logran sus objetivos con la monoterapia o la terapia combinada estándar. Además, podría ser más útil iniciar un tratamiento con una píldora que trae dosis bajas de medicamentos que intensificar la dosis de un solo medicamento o recurrir a dosis estándar de varios medicamentos.

Tradicionalmente se ha pensado que se puede controlar la hipertensión con un solo medicamento. Sin embargo, conforme avanza el tiempo y se hacen nuevos estudios se confirma que la terapia combinada como formulación farmacéutica, incluida la terapia cuádruple, constituye el mejor tratamiento para la hipertensión. Esto no sólo por el mayor índice de eficacia que presenta en la reducción de la presión arterial, sino también porque tiene menos efectos indeseados sobre la persona, además de no perder su efecto a largo plazo.

**Lesly Grisel Rodríguez Chávez**
Universidad Autónoma de Ciudad Juárez.
al203147@alumnos.uacj.mx

**Georgina Escudero Hermosillo**
Universidad Autónoma de Ciudad Juárez.
georgina.escudero@uacj.mx

**Mayra Cristina García Anaya**
Universidad Autónoma de Ciudad Juárez.
mayra.garcia@uacj.mx

**Referencias específicas**


Abuelazm, M., S. Ali, O. Saleh, A. Badr, O. Altobaishat *et al.* (2023), "The safety and efficacy of quadruple ultra-low-dose combination (quadpill) for hypertension treatment: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials", *Clinical Drug Investigation*, 43(11):813-826.

Baldridge, A. S., M. D. Huffman, D. Lazar, H. Abbas, F. M. Flowers *et al.* (2022), "Efficacy and safety of a quadruple ultra-low-dose treatment for hypertension (QUARTET USA): Rationale and design for a randomized controlled trial", *American Heart Journal*, 254:183-193.

Chow, C. K., J. Thakkar, A. Bennett, G. Hillis, M. Burke *et al.* (2017), "Quarter-dose quadruple combination therapy for initial treatment of hypertension: placebo-controlled, crossover, randomised trial and systematic review", *The Lancet*, 389(10073):1035-1042.

Chow, C. K., E. R. Atkins, G. S. Hillis, M. R. Nelson, C. M. Reid *et al.* (2021), "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", *The Lancet*, 398(10305):1043-1052.

Gorostidi, M. y A. de la Sierra (2013), "Combination therapy in hypertension", *Advances in Therapy*, 30: 320-336.

MacDonald, T. M., B. Williams, D. J. Webb, S. Morant, M. Caulfield, J. K. Cruickshank *et al.* (2017), "Combination therapy is superior to sequential monotherapy for the initial treatment of hypertension: A double-blind randomized controlled trial", *Journal of American Heart Association*, 6(11):e006986.

Mahmud, A. y J. Feely (2007), "Low-dose quadruple antihypertensive combination: more efficacious than individual agents-a preliminary report", *Hypertension*, 49(2):272-275.

OMS (2019), "Hipertensión", Organización Mundial de la Salud [en línea]. Disponible en: ‹https://www.who.int/es/health-topics/hypertension›, consultado el 22 de abril de 2025.

Ramos, M. V. (2019), "Hipertensión arterial: novedades de las guías 2018", *Revista Uruguaya de Cardiología*, 34(1):53-60.

Rosas-Peralta, M., G. Borrayo-Sánchez, L. Alcocer, J. L. Durán-Arenas y V. H. Borja-Aburto (2020), "Terapia dual o triple en hipertensión arterial sistémica, ¿a quiénes, cuándo y con qué?", *Gaceta Médica de México*, 156(3):225-228.

Sabio, R., P. Valdez, Y. Abuabara Turbay, R. E. Andrade Belgeri, G. A. Arbo Oze de Morvil *et al.* (2019), "Recomendaciones latinoamericanas para el manejo de la hipertensión arterial en adultos (RELAHTA 2)", *Revista Virtual de la Sociedad Paraguaya de Medicina Interna*, 6(1):86-123.

Velasco, M. J. y J. McDermott (2010), "Hipertensión arterial: monoterapia *vs.* terapia combinada", *Medicina*, 15(4):275-282.

Yang, H., H. Xing, X. Zou, M. Jin, Y. Li *et al.* (2025), "Efficacy and safety of intensive blood pressure control in patients over 60 years: A systematic review and meta-analysis", *Clinical and Experimental Hypertension*, 47(1):2465399.

Zhao, X., Y. Chen, G. Yang, X. Li, X. Tang *et al.* (2023), "Initial treatment with a single capsule containing half-dose quadruple therapy *vs.* standard-dose dual therapy in hypertensive patients (QUADUAL): study protocol for a randomized, blinded, crossover trial", *American Heart Journal*, 264:10-19.