

Avances en terapia combinada en riesgo cardiovascular

Terapia combinada en el control de la hipertensión y prevención de las complicaciones cardiovasculares

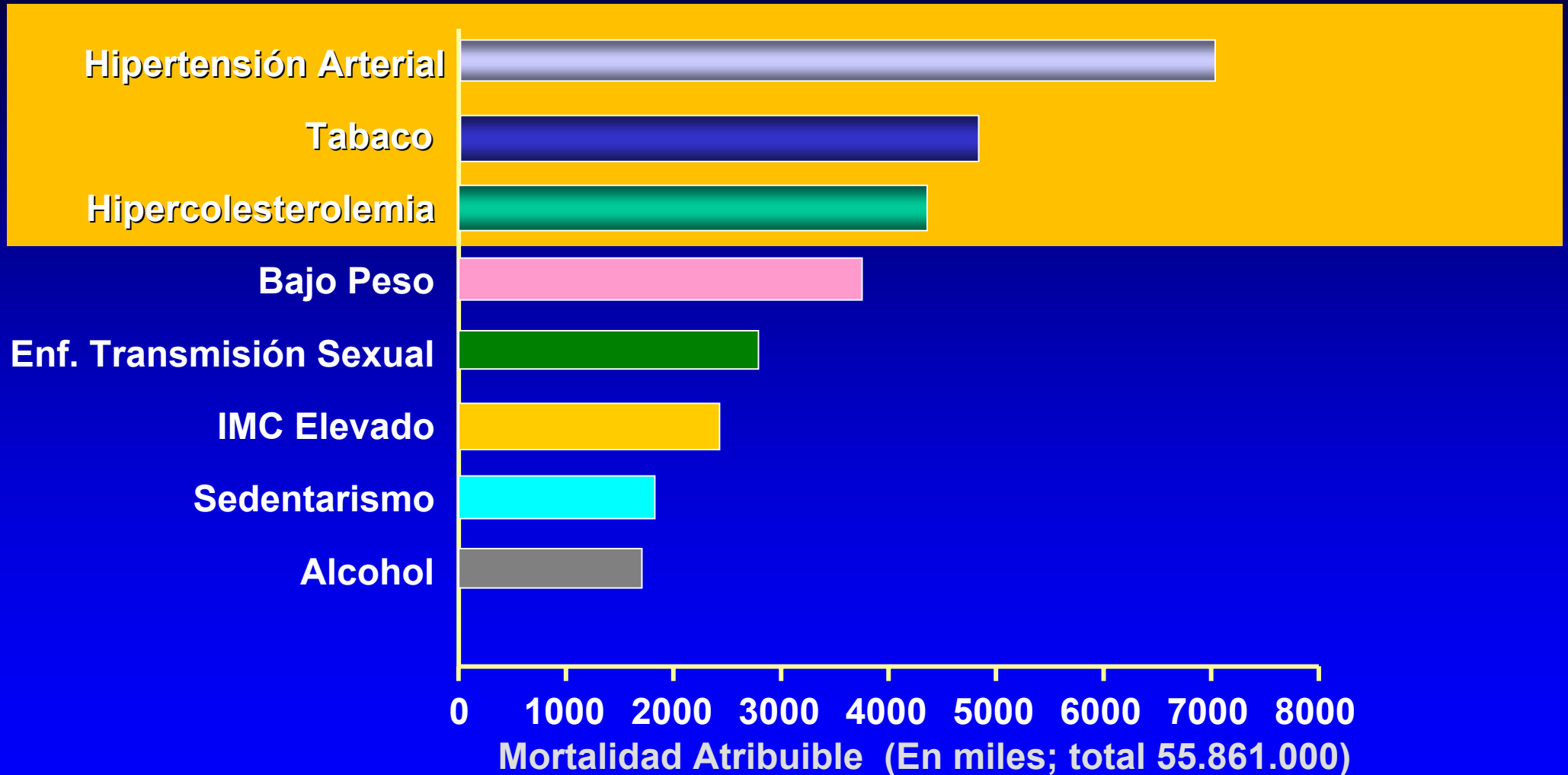
Carlos Calvo



Complejo Hospitalario
Universitario de
Santiago de Compostela



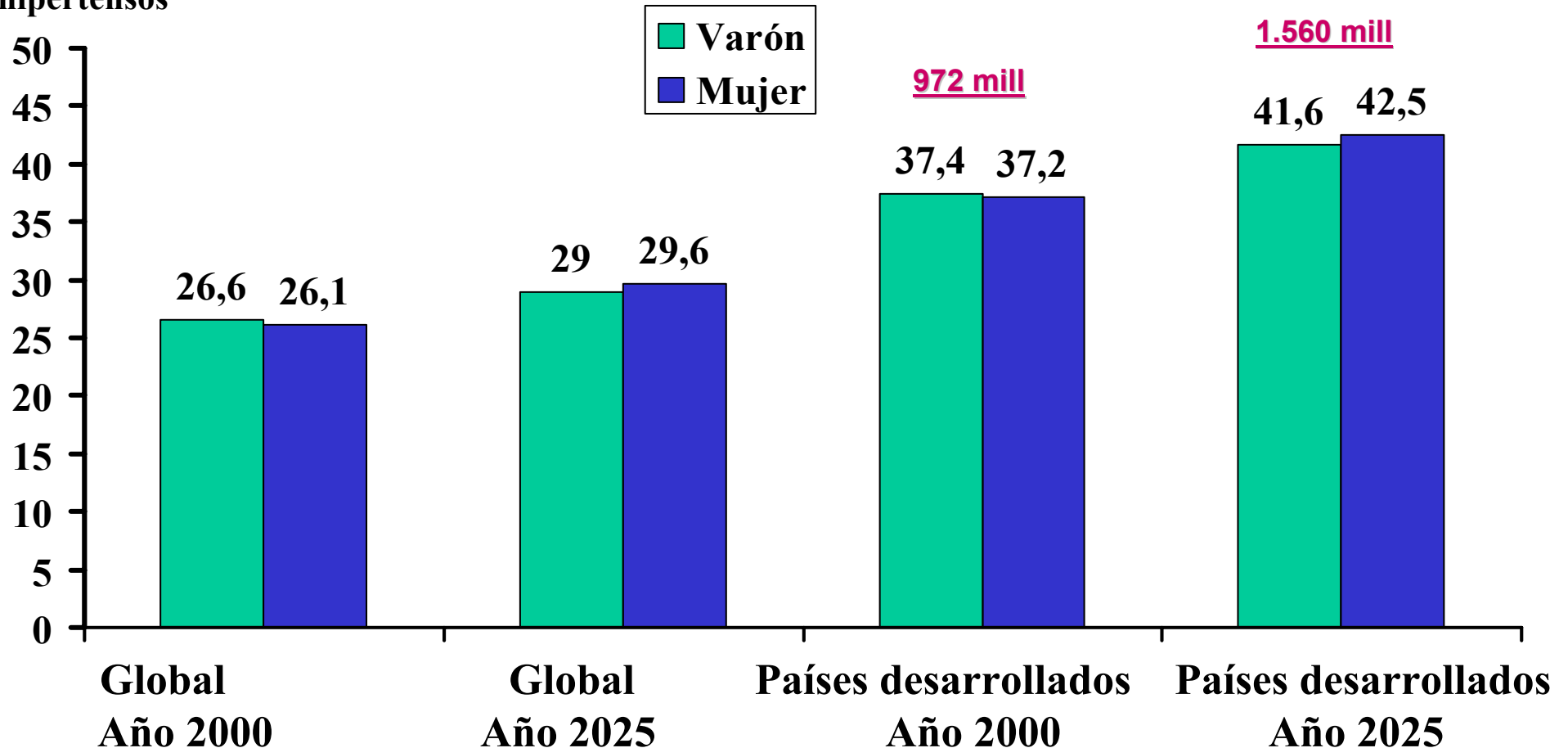
Mortalidad Global 2000: Principales Causas



Ezzati et al. Lancet. 2002;360:1347-1360.

Prevalencia de la hipertensión arterial en el mundo

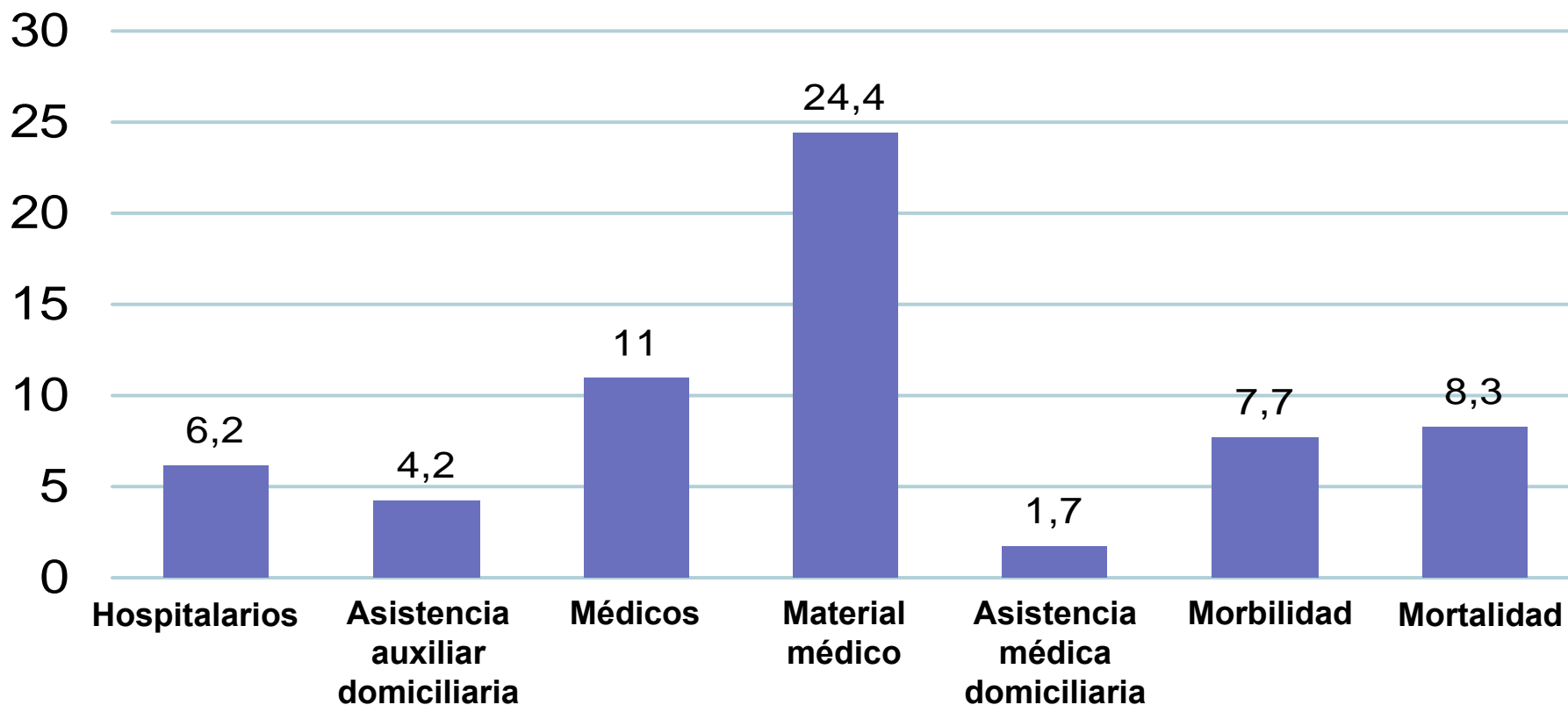
% de hipertensos



Kearney et al. *Lancet* 2005; 365:217-23

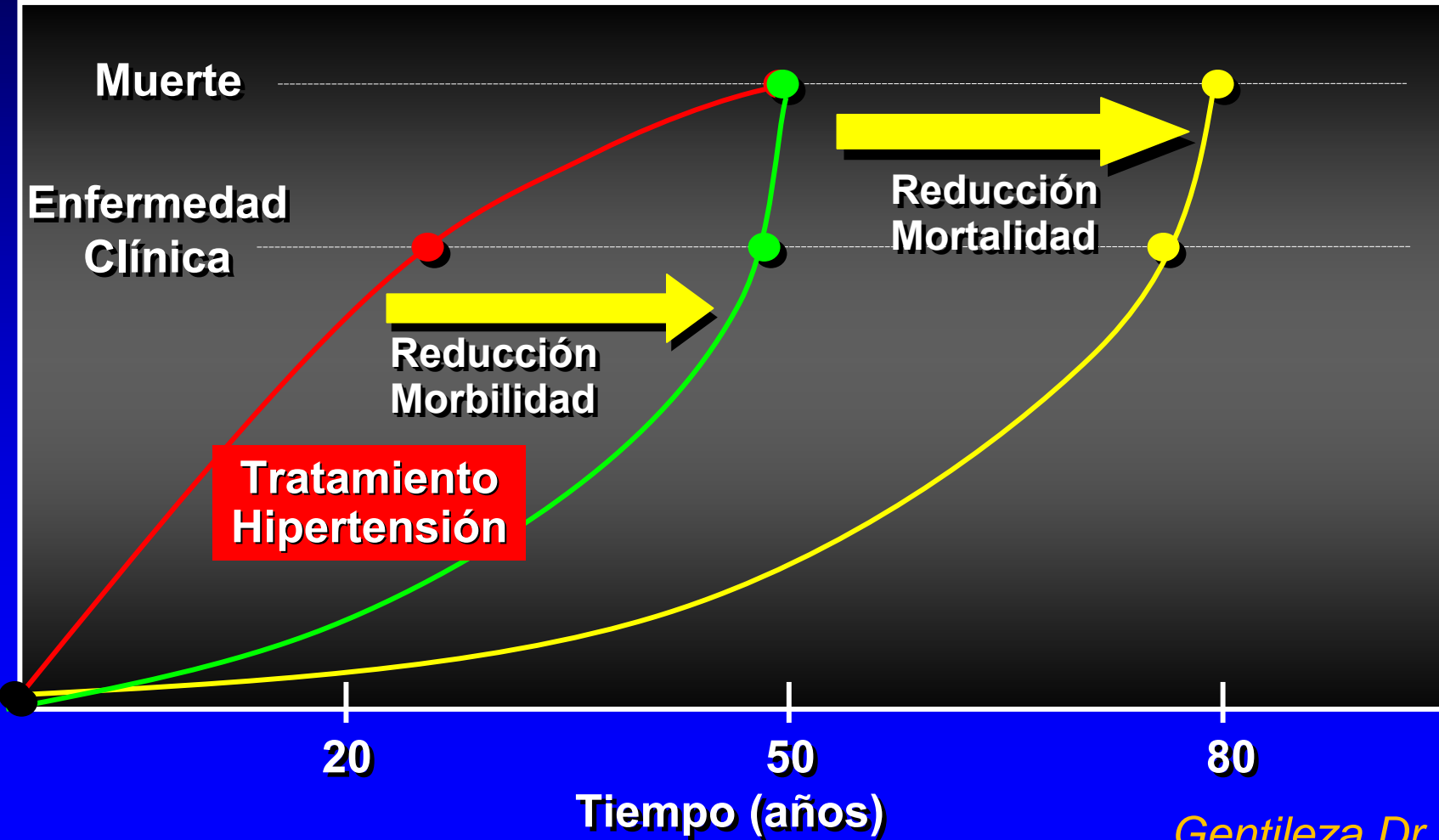
El tratamiento subóptimo de la hipertensión acarrea enormes costes económicos para la sociedad

Costes estimados (en billones de dólares)



Coste total estimado por la hipertensión en los EEUU en 2006: 63.5 billones de dólares

Control de Presión Arterial: Morbilidad y Mortalidad



Gentileza Dr. A. Coca

Estrategia Poblacional

Distribución de PAS

Después de
Intervención

Antes de
Intervención

Reducción
de PA

Reducción de PAS
mmHg

% Reducción en Mortalidad
Ictus EC Total

2

-6

-4

-3

3

-8

-5

-4

5

-14

-9

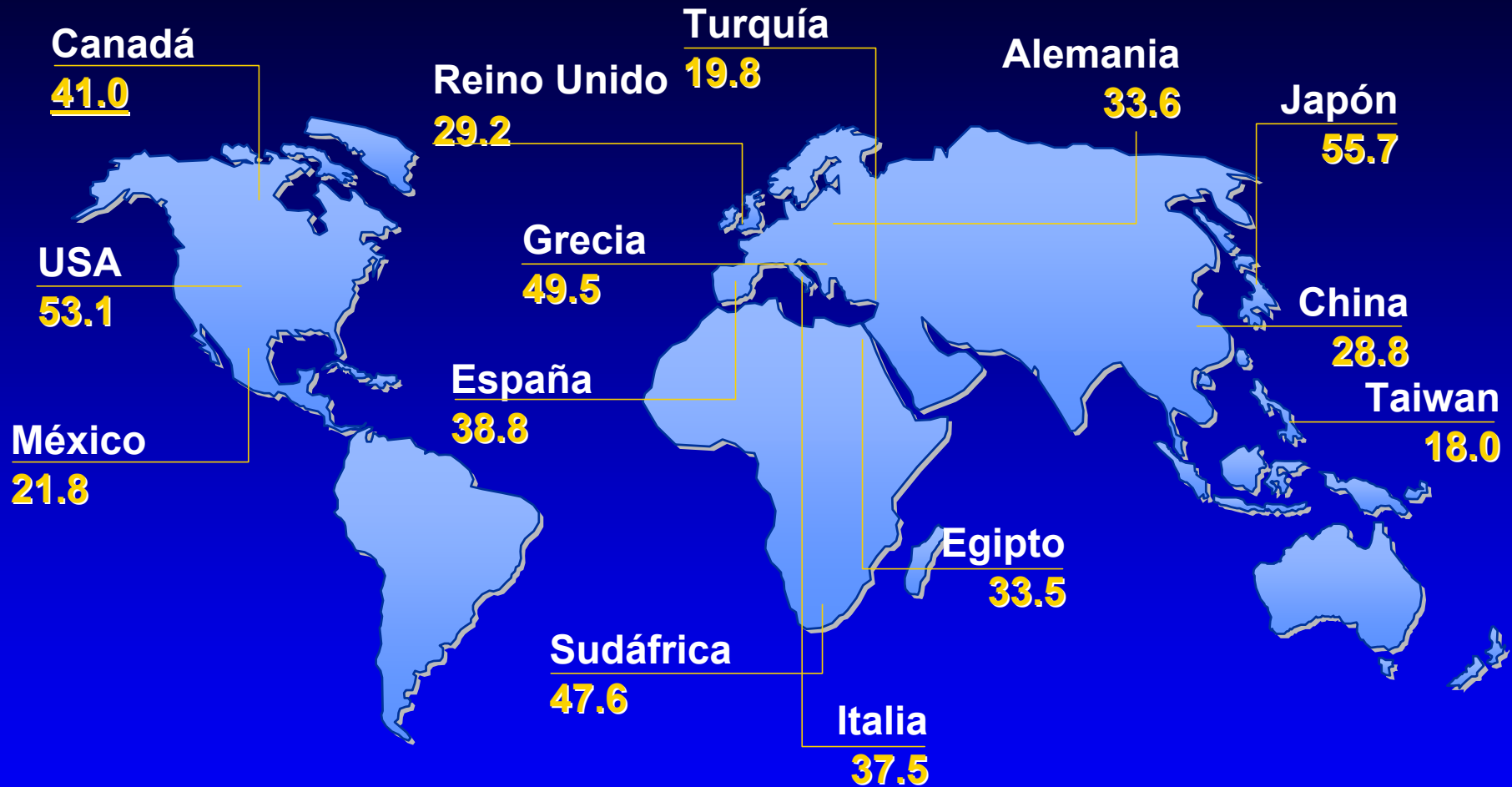
-7

Guías de Hipertension SEH/SEC 2007: Objetivos del tratamiento

- Reducir riesgo CV global
- Tratamiento de la HTA y de los FRCV acompañantes
- <140/90 mmHg como mínimo e incluso valores inferiores si son tolerados
- <130/80 mmHg en diabéticos y los pacientes con enfermedades clínicas acompañantes
- Debe iniciarse antes de que se produzca daño orgánico



Control de HTA tratada



Tratamiento Antihipertensivo

Terapia combinada

- Es probable que la mayoría de pacientes requieran terapia combinada para conseguir el control de PA
- Dependiendo de la PA basal y de la presencia de complicaciones o enfermedad asociada parece razonable iniciar el tratamiento con terapia combinada

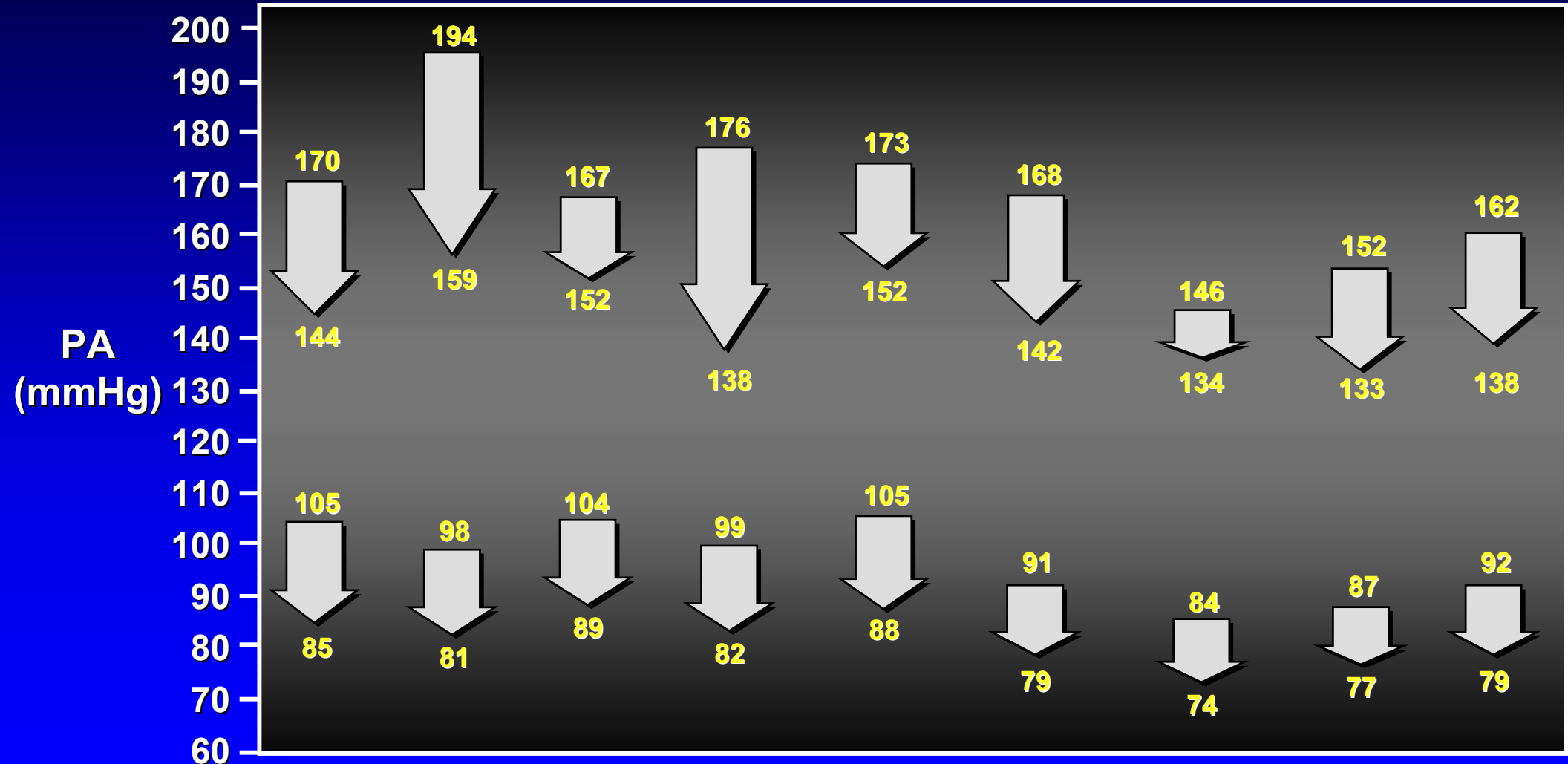
[ESH/ESC Guidelines. J Hypertens 2007;25:115-1187]

- Cuando la PAS/PAD basal supera en 20/10 mmHg la PA objetivo a alcanzar, se debe considerar el inicio del tratamiento con terapia combinada de dos fármacos por separado o en asociación fija

[JNC-VII Report. JAMA 2003; 289: 2560-2572]

Reducción Media de Presión Arterial en Estudios de Morbilidad y Mortalidad

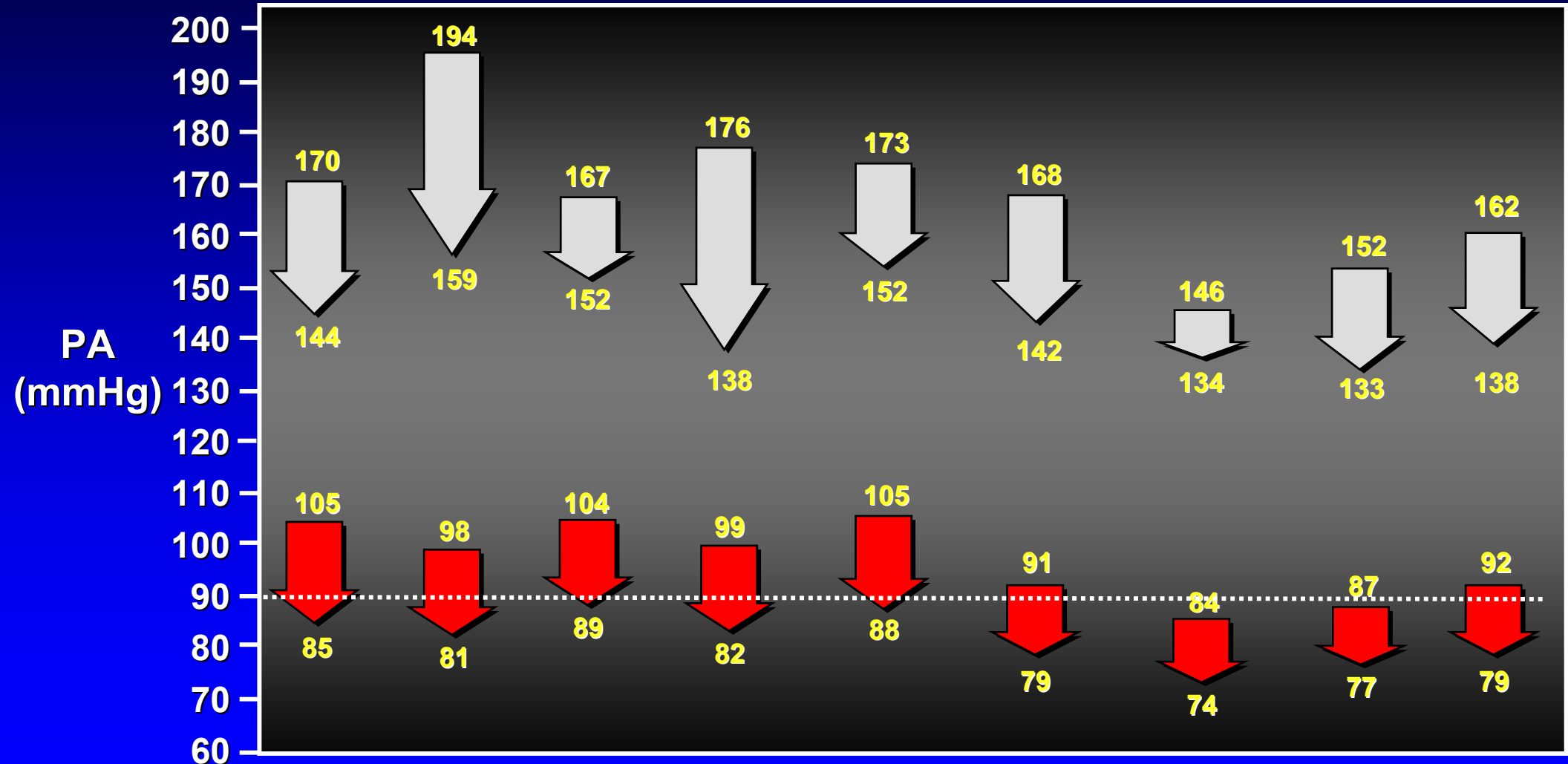
HOT STOP CAPP INSIGHT NORDIL ANBP ALLHAT INVEST VALUE



[Adaptado de Coca A, Ruilope LM. Med Clin (Barc) 2000; 115: 178-180]

Reducción Media de Presión Arterial en Estudios de Morbilidad y Mortalidad

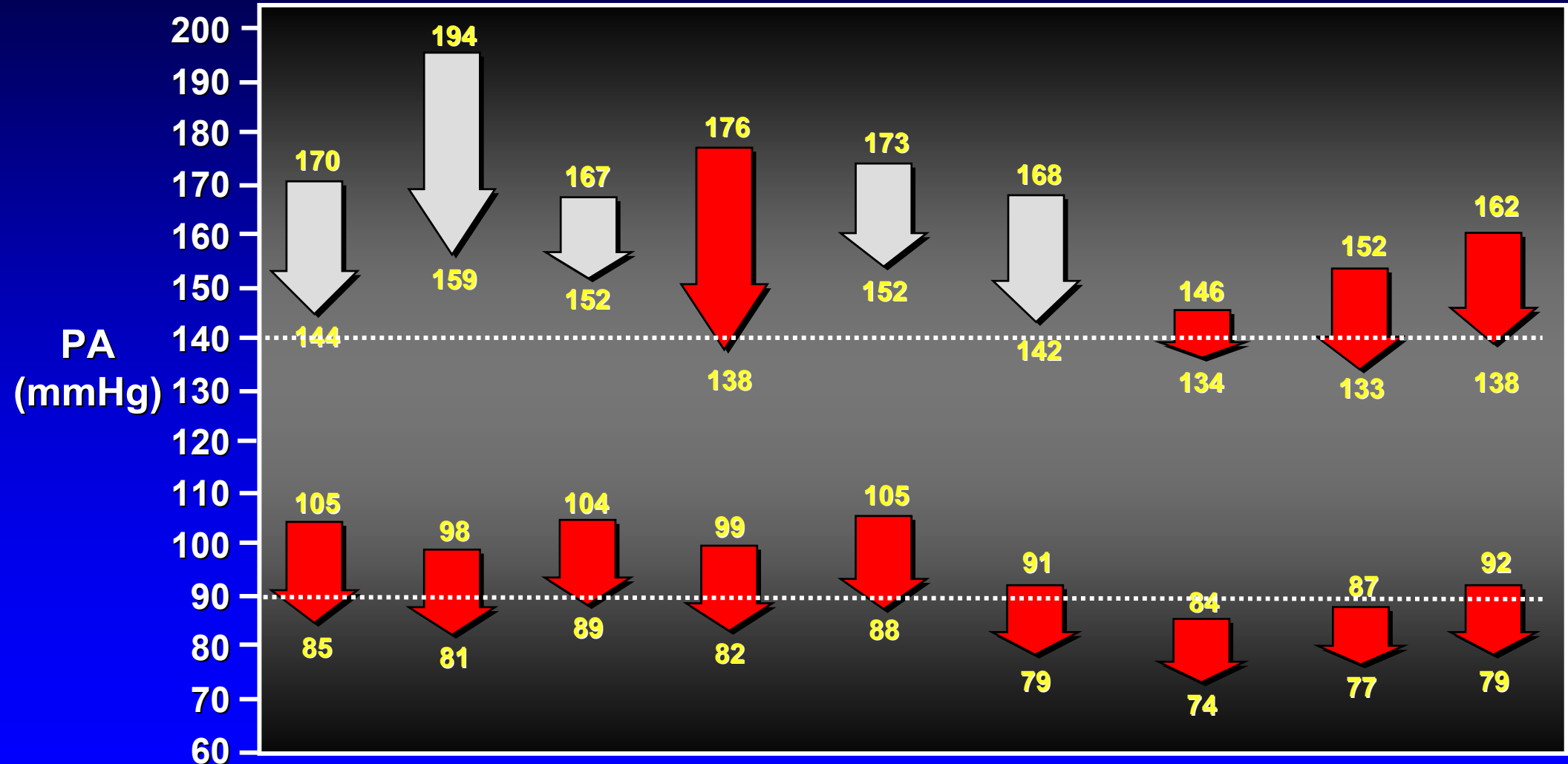
HOT STOP CAPP INSIGHT NORDIL ANBP ALLHAT INVEST VALUE



[Adaptado de Coca A, Ruilope LM. Med Clin (Barc) 2000; 115: 178-180]

Reducción Media de Presión Arterial en Estudios de Morbilidad y Mortalidad

HOT STOP CAPP INSIGHT NORDIL ANBP ALLHAT INVEST VALUE

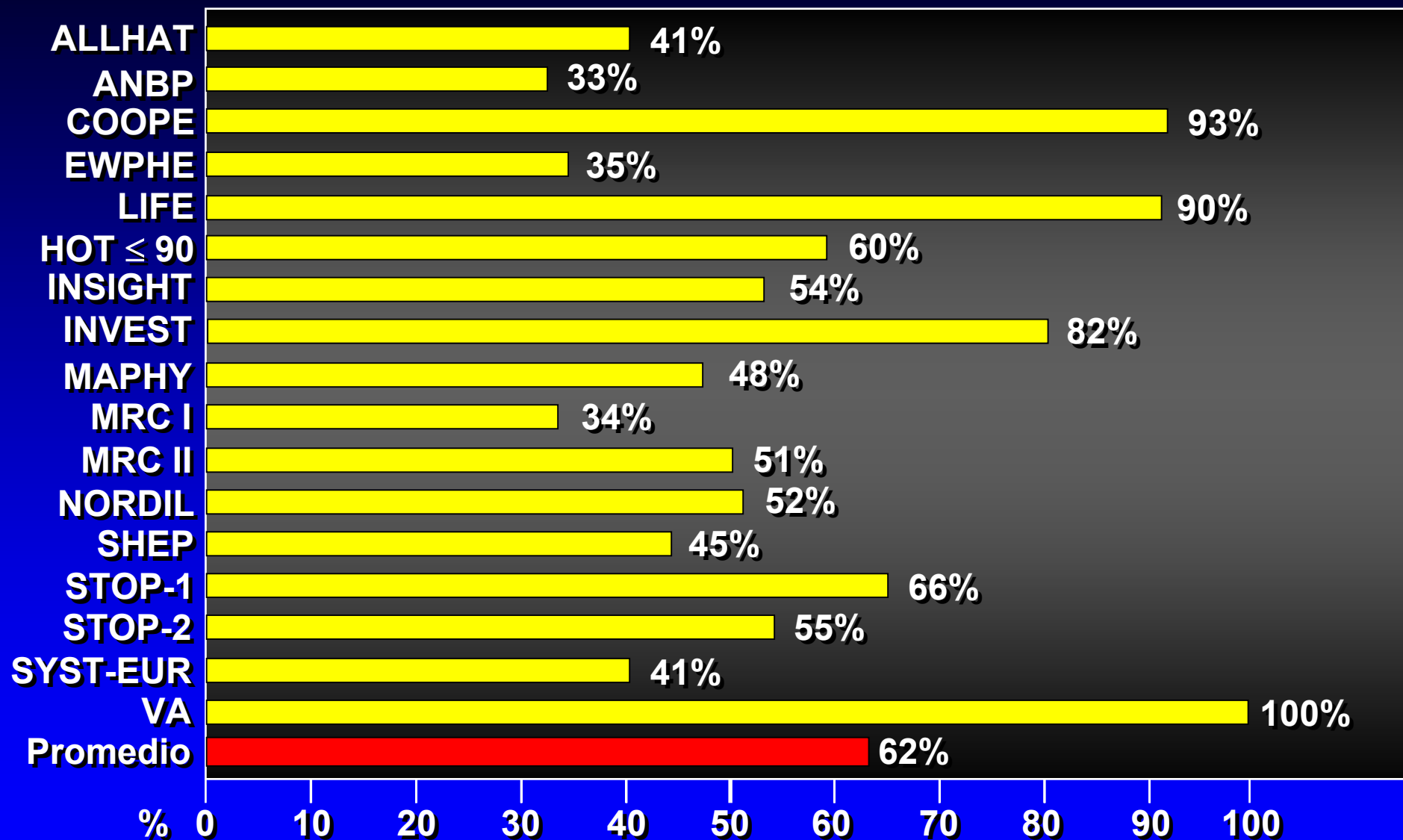


[Adaptado de Coca A, Ruilope LM. Med Clin (Barc) 2000; 115: 178-180]

Causas del Inadecuado Control de PA

- **Metodología: medida de la PA**
 - Reacción de alerta (efecto “bata-blanca”)
- **Bajo cumplimiento terapéutico**
 - **Múltiples fármacos (número de comprimidos)**
 - **Número de tomas diarias**
- **Objetivos terapéuticos mal definidos**
 - Guías confusas
 - Algunos médicos no asumen los objetivos
- **Tratamiento Subóptimo**
 - Dosis subóptimas. Inercia terapéutica
 - Uso insuficiente de terapia combinada

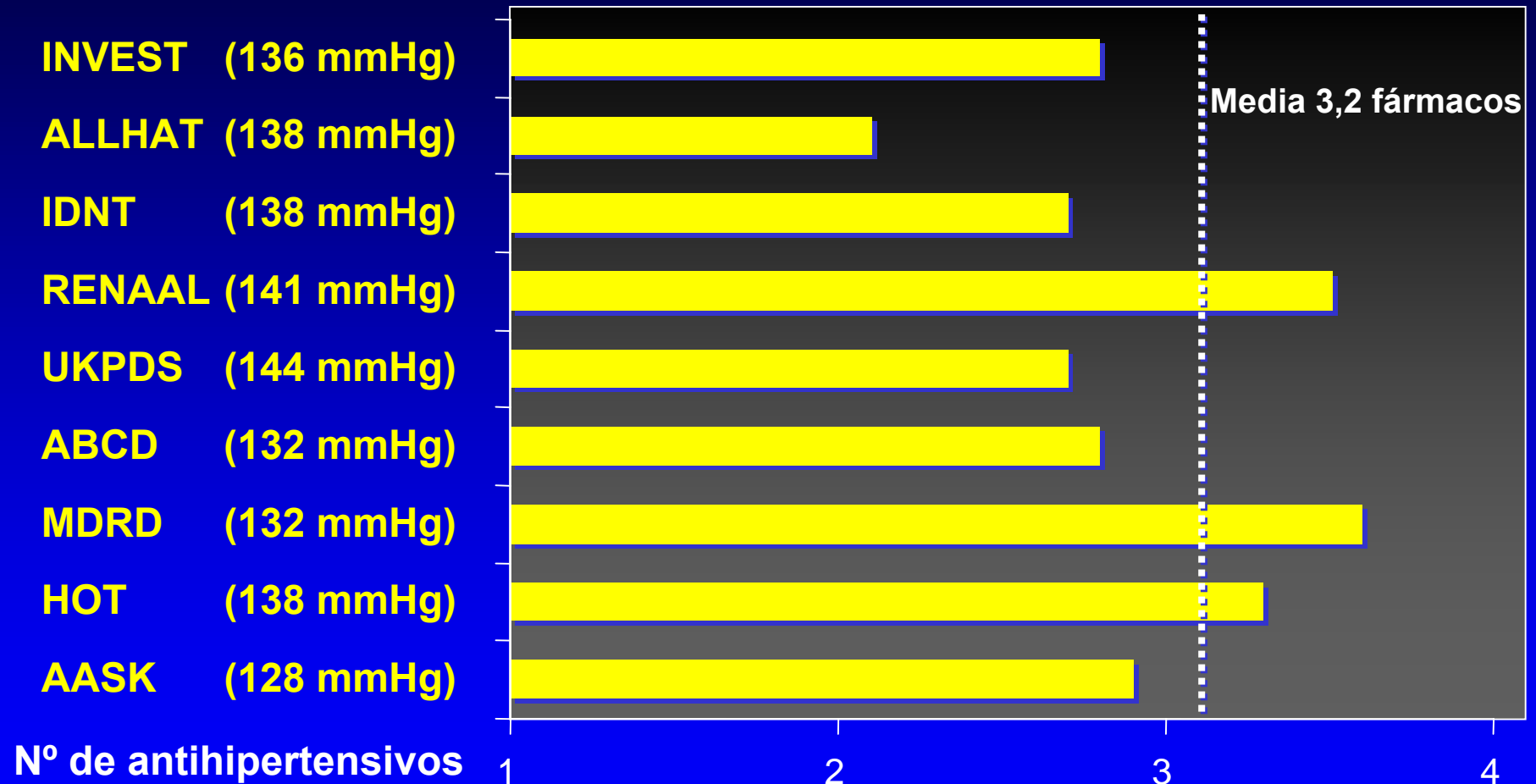
Terapia Combinada y Estudios de Morbimortalidad



[Adaptado de Coca A. J Cardiovasc Pharmacol 1999; 34(suppl 3): 29-35]

Terapia de Combinación y Control de PA

Estudio/PAS Alcanzada



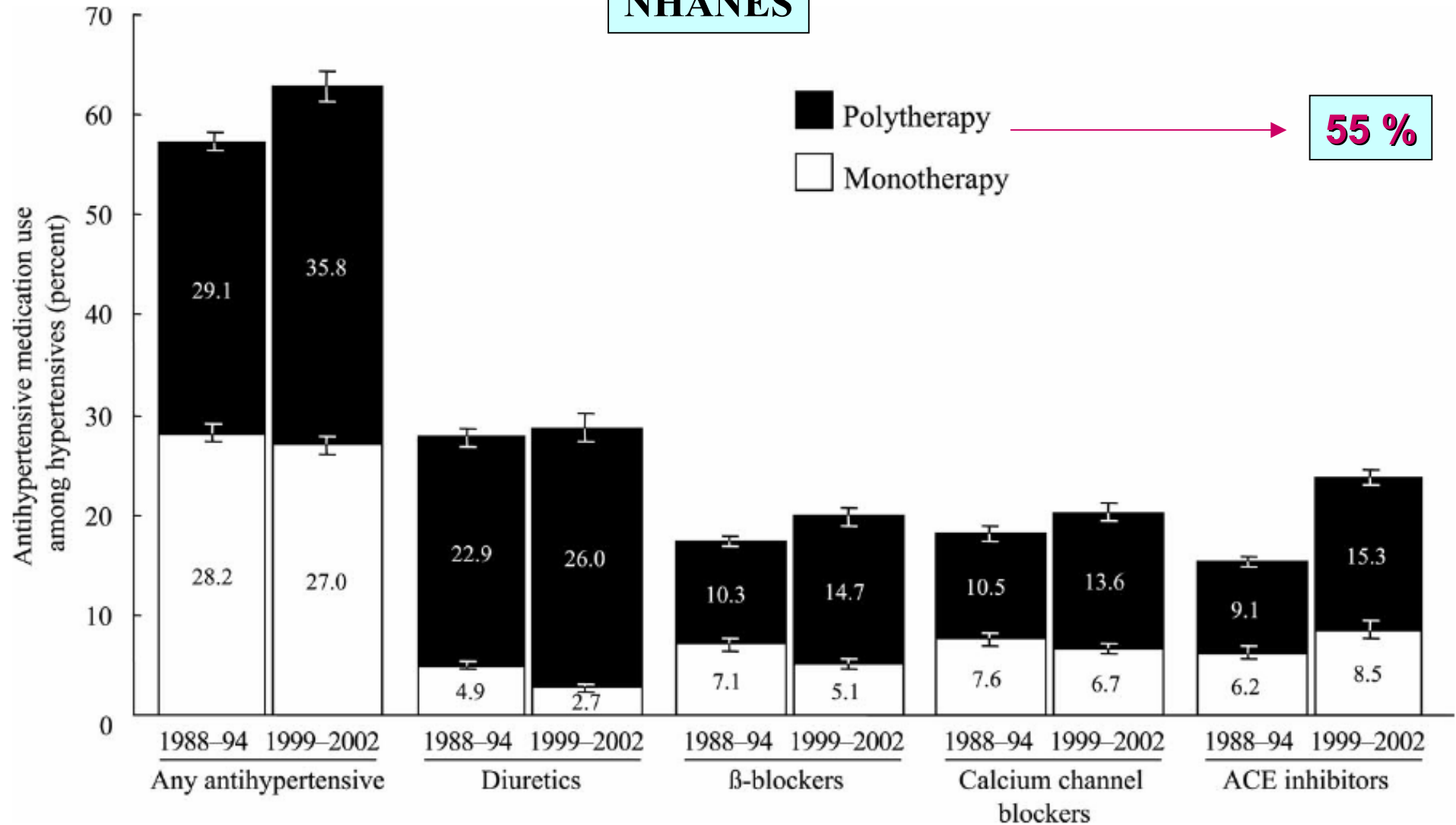
Guías de Hipertension SEH/SEC 2007: Monoterapia vs tratamiento combinado

- El uso de mas de un fármaco es **a menudo necesario** para conseguir los objetivos de control
- El inicio puede ser **monoterapia**, con incremento posterior de dosis o número de fármacos, o **terapia combinada**
- **Se aconsejaría la terapia combinada con valores de PA grado 2 o 3 (≥ 160 y/o ≥ 100 mmHg) o en presencia de alto o muy alto riesgo**
- Hipertensos no complicados o ancianos el tx debe iniciarse gradualmente
- Terapia combinada en el mismo comprimido puede simplificar el tratamiento y mejorar la cumplimentación

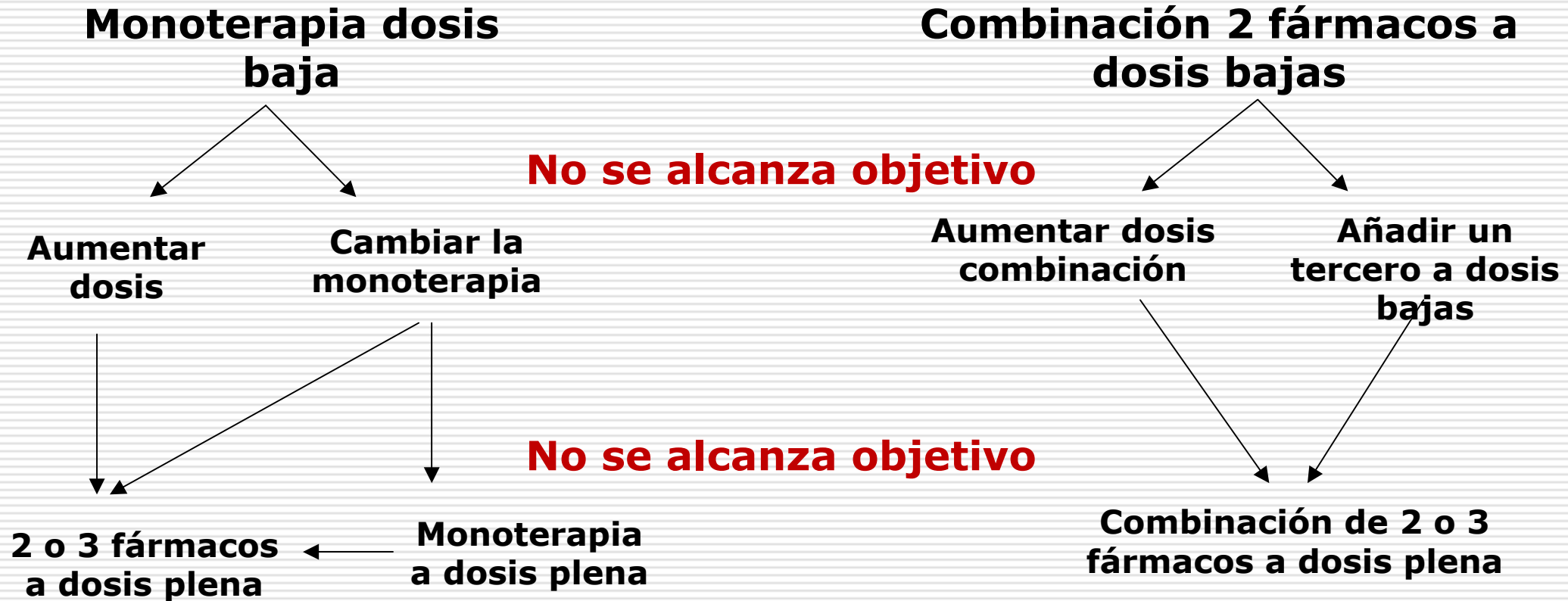


Tratamiento antihipertensivo en USA: datos evolutivos

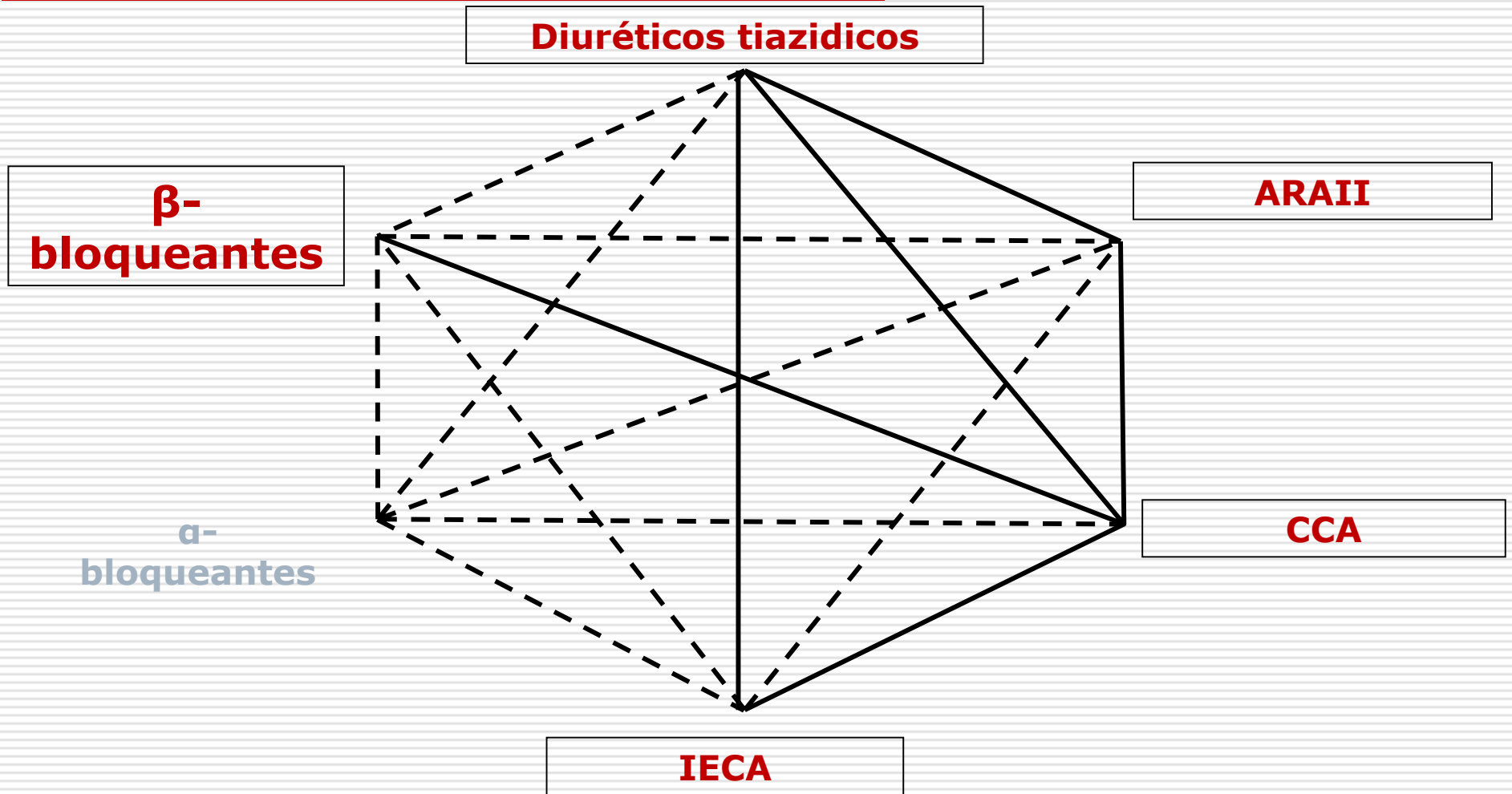
NHANES



Guías de Hipertension SEH/SEC 2007: Monoterapia vs tratamiento combinado (II)



Guías de Hipertension SEH/SEC 2007: Combinaciones recomendadas



**¿QUÉ COMBINACIONES DE
ANTIHIPERTENSIVOS?**

¿ASOCIACIONES A DOSIS FIJAS O VARIABLES?

FIJAS



- Mejor cumplimiento
- Fármacos sinérgicos
- Dosis bajas, medias o máximas

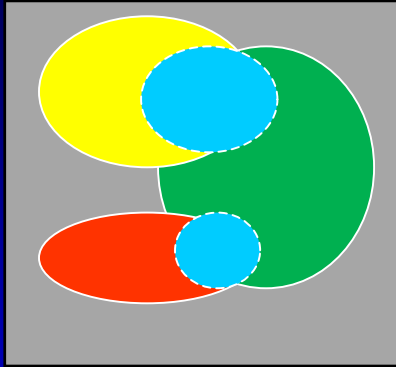
VARIABLES



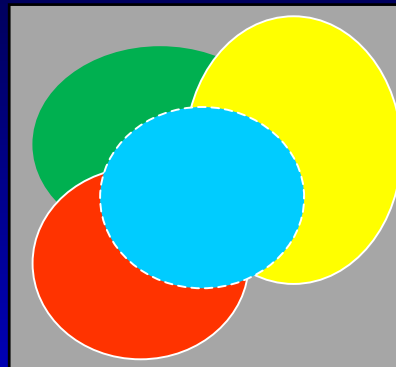
- Ajuste individualizado de la dosis y fármaco
- Más económicas para el paciente
- **Cronoterapia**

MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS IMPLICADOS EN LA GÉNESIS Y MANTENIMIENTO DE LA HTA

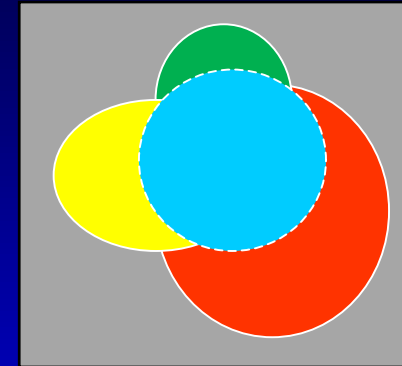
Paciente 1






Paciente 2



Paciente 3



-  Sistema Nervioso Simpático
-  Sistema Renina Angiotensina
-  Sodio total

“El aumento en la eficacia antihipertensiva está probablemente relacionado con el bloqueo simultáneo de los diferentes mecanismos contrarregulatorios involucrados en la elevación anormal de la PA”

Waeber B.

Guías de Hipertension SEH/SEC 2007: Estratificación del riesgo en categorías y tratamiento

Other risk factors, OD or disease	Blood pressure (mmHg)				
	Normal SBP 120-129 or DBP 80-84	High normal SBP 130-139 or DBP 85-89	Grade 1 HT SBP 140-159 or DBP 90-99	Grade 2 HT SBP 160-179 or DBP 100-109	Grade 3 HT SBP ≥180 or DBP ≥110
No other risk factors	Average risk	Average risk	Low added risk	Moderate added risk	High added risk
1-2 risk factors	Low added risk	Low added risk	Moderate added risk	Moderate added risk	Very high added risk
3 or more risk factors, MS, OD or diabetes	Moderate added risk	Moderate added risk	Moderate added risk	Moderate added risk	Very high added risk
Established CV or renal disease	Very high added risk	Very high added risk	Very high added risk	Very high added risk	Very high added risk



TRATAMIENTO INICIAL HTA

¿MONOTERAPIA?



¿COMBINACIÓN?

El tratamiento de inicio con combinaciones de fármacos debe considerarse en los siguientes casos:

- PA inicial alta (≥ 160 y/o 100 mmHg)
- PA está 20/10 mmHg por encima del objetivo de PA (PAS/PAD respectivamente).
- Necesidad de control rápido de PA (RCV alto o muy alto)

‘The use of combination [*multiple mechanism*] therapy as first-line treatment, or early in the management of hypertension, will substantially enhance BP control rates and ultimately have a significant impact on cardiovascular disease among hypertensive patients.’

Guías de Hipertension SEH/SEC 2007: Pacientes de riesgo alto o muy alto

- ≥ 180 mmHg PAS o ≥ 110 mmHg PAD
- PAS >160 mmHg y PAD <70 mmHg
- Diabetes mellitus
- Síndrome metabólico
- ≥ 3 factores de riesgo
- Enfermedad cardiovascular o nefropatía establecida



COMBINACIONES A DOSIS FIJAS

1. COMBINACIONES SINÉRGICAS A DOSIS MEDIA DE UN FÁRMACO Y BAJA DEL OTRO:

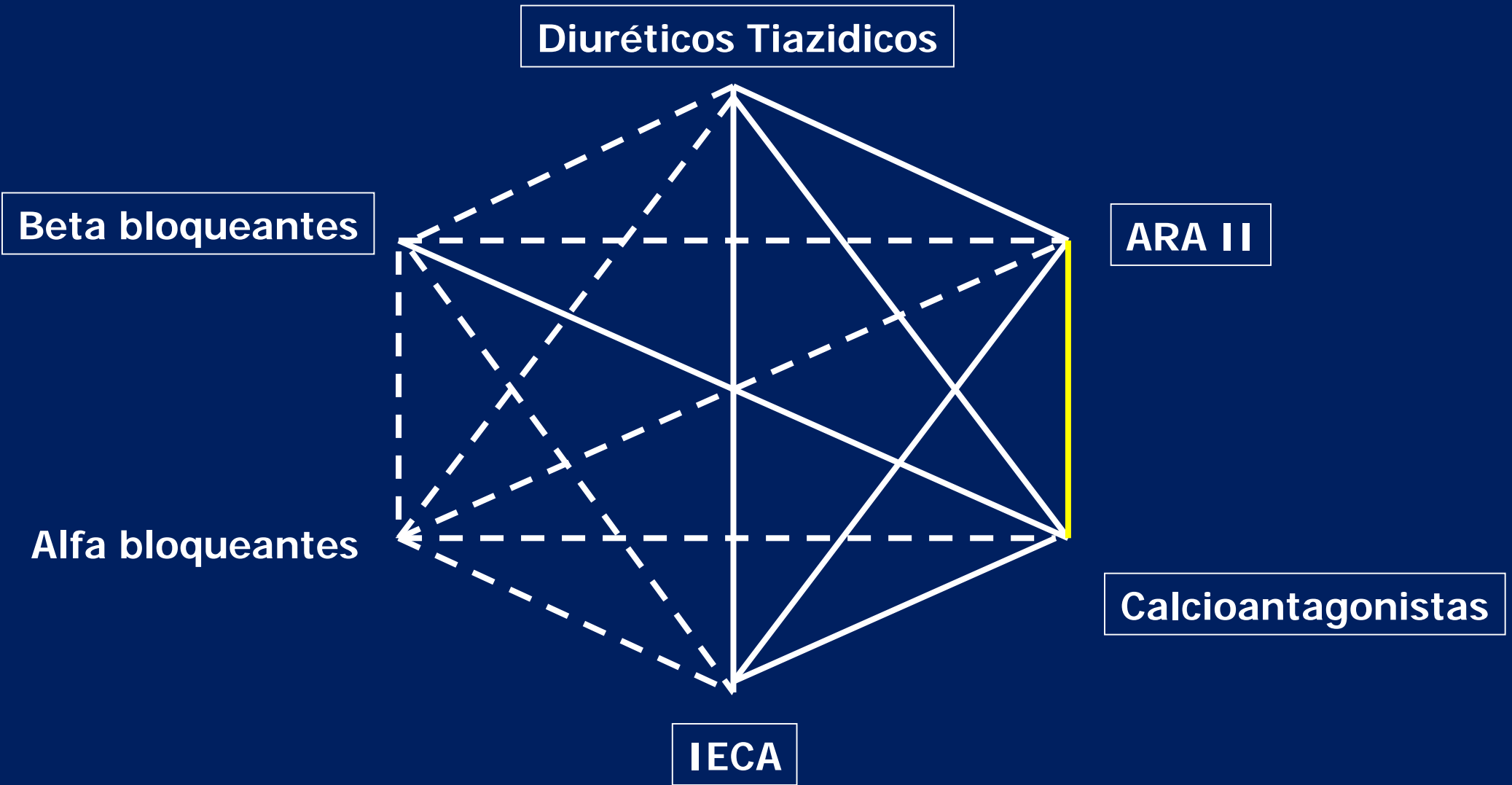
BB+DIU, IECA+DIU, IECA+CA, BB+CA, ARA II+DIU

2. COMBINACIONES SINÉRGICAS A DOSIS MEDIAS DE AMBOS FARMACOS: ARA II+DIU, IECA+DIU

3. COMBINACIÓN A DOSIS BAJAS DE AMBOS FARMACOS (IECA + DIURETICO)

¿Hay lugar para una nueva
combinación?

Combinaciones Terapéuticas Eficaces



EXFORGE[®]
amlodipine besylate/valsartan

Calcioantagonista + ARA II: Sinergismo

AMLODIPINO

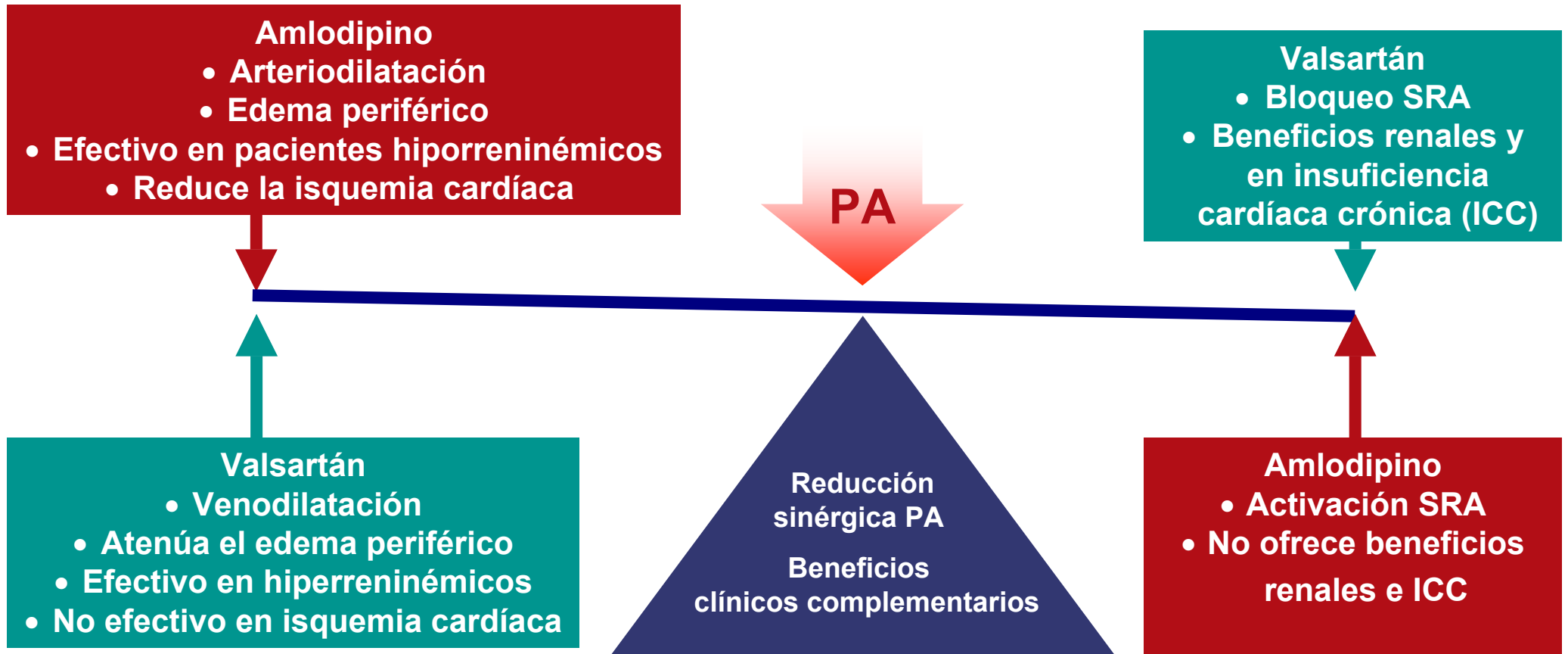
- **Volúmen: Natriurético**
- **Vasodilatador arterial**
- **Efectos beneficiosos sobre el metabolismo:**
 - Mejora resistencia a insulina
 - Neutro sobre perfil lipídico
- **Protección de órgano diana (Estudios publicados)**
- **Evidencias acumuladas en morbimortalidad**

VALSARTAN

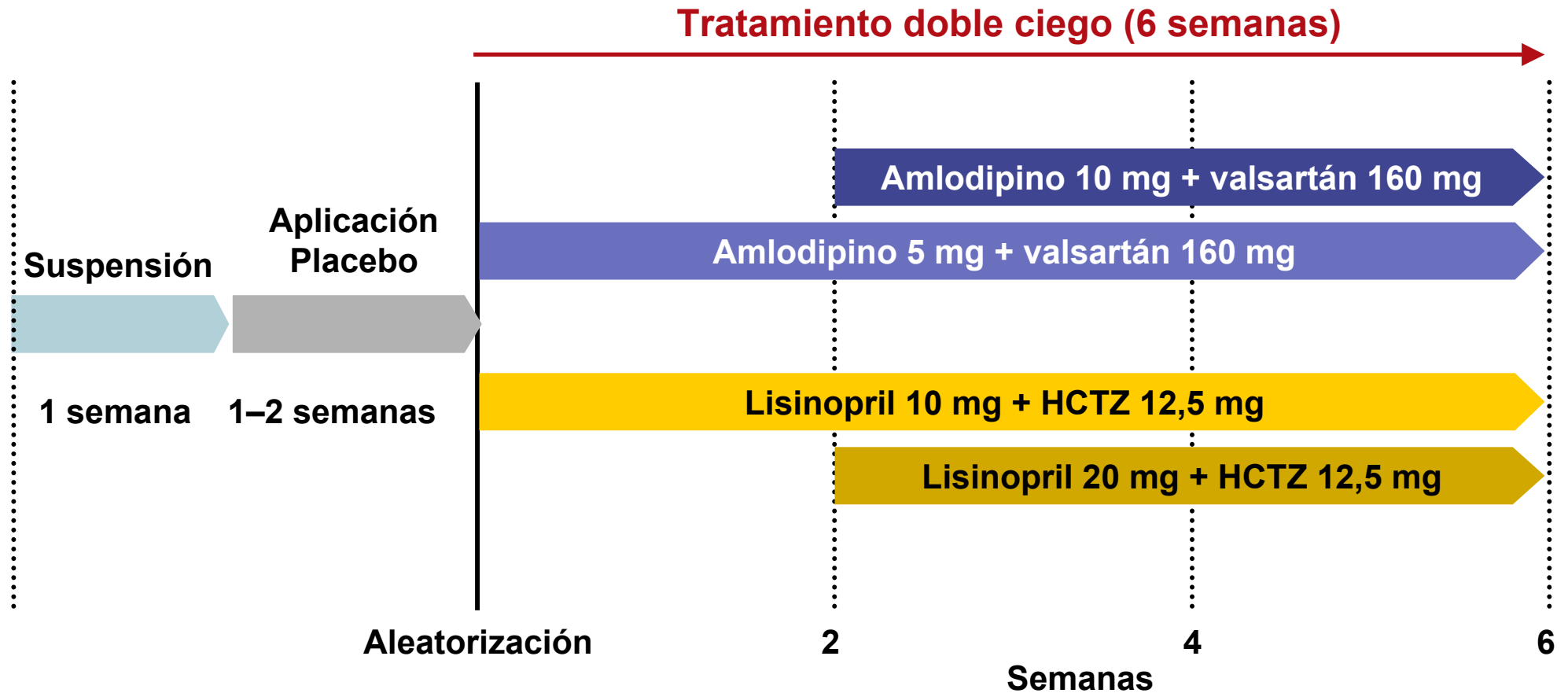
- **Resistencias: Vasodilatador arterial y venoso**
- **Efectos beneficiosos sobre el metabolismo:**
 - Disminuye progresión a diabetes.
 - Efecto beneficioso sobre perfil lipídico
- **Protección de órgano diana (Estudios publicados)**
- **Evidencias acumuladas en morbimortalidad**

Razonamiento conceptual del mecanismo de EXFORGE

Influencia sinérgica de la contrarregulación



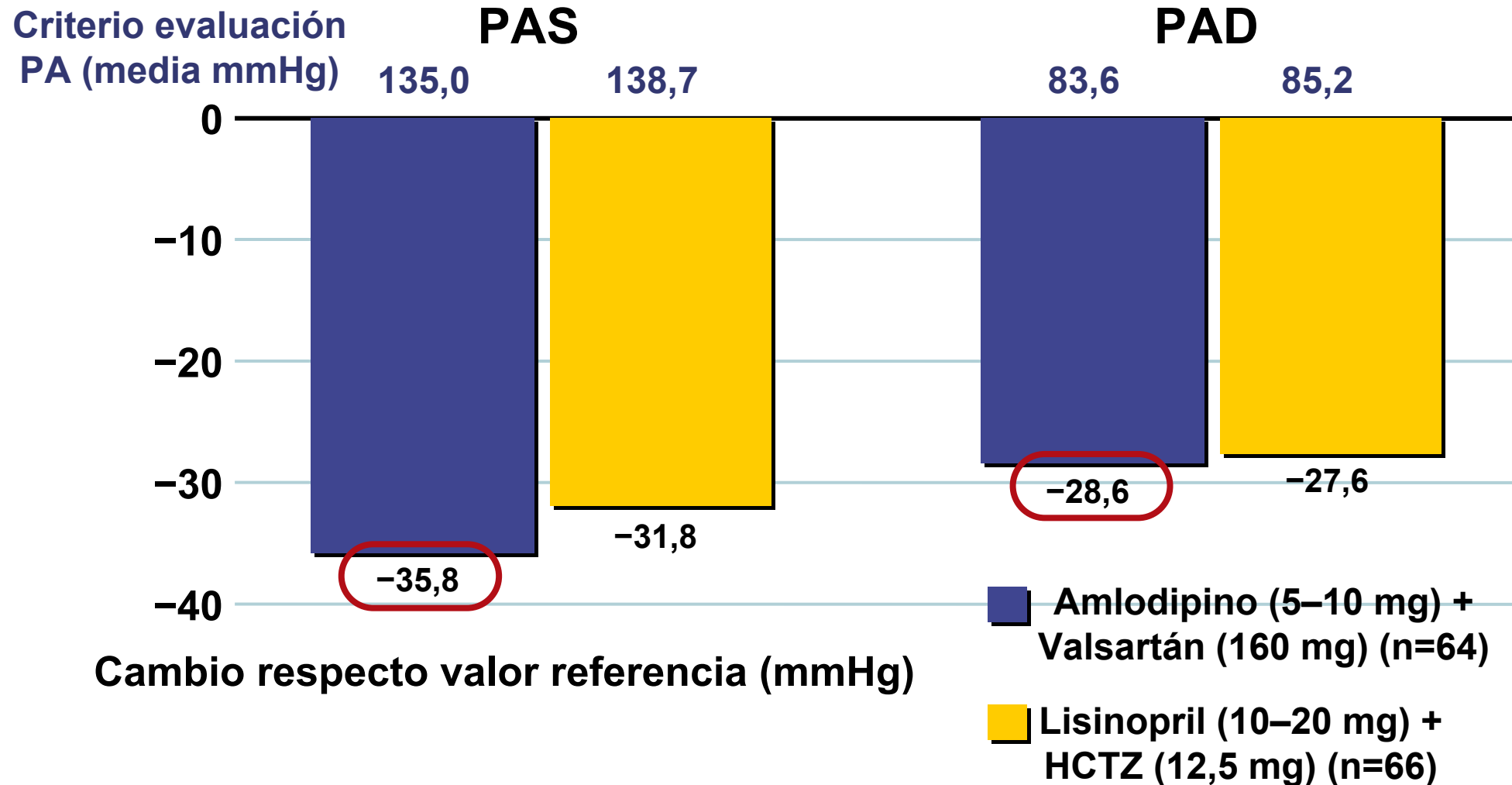
Comparación de Amlodipino/Valsartán y Lisinopril/Hidroclorotiazida en pacientes con hipertensión grado II



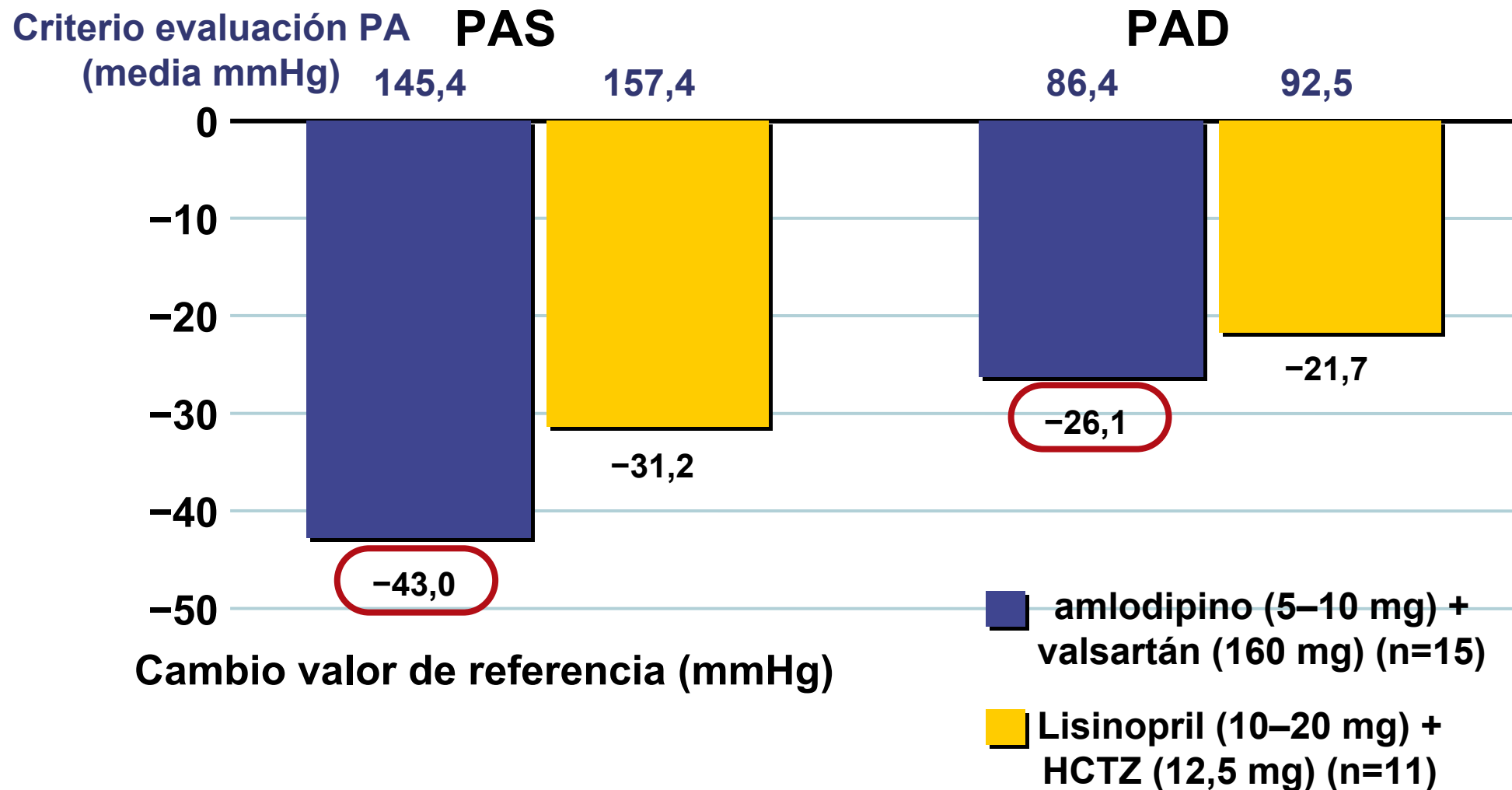
Evaluación de la eficacia y la seguridad

- Variable primaria de eficacia: cambio desde los valores de referencia en PAD (visita de aleatorización)
- Las variables secundarias incluyen:
 - Cambio en los valores de referencia de la PA sistólica media establecida (PAS)
 - Porcentaje de respuesta (definido como PAD <90 mmHg o una reducción desde los valores de referencia de ≥ 10 mmHg)
 - Porcentajes de control (definidos como una PAD <90 mmHg en el objetivo final)
- La evaluación de seguridad incluyó la monitorización de todos los eventos adversos y de los eventos adversos graves

Resultados: Efectos sobre la Presión Arterial

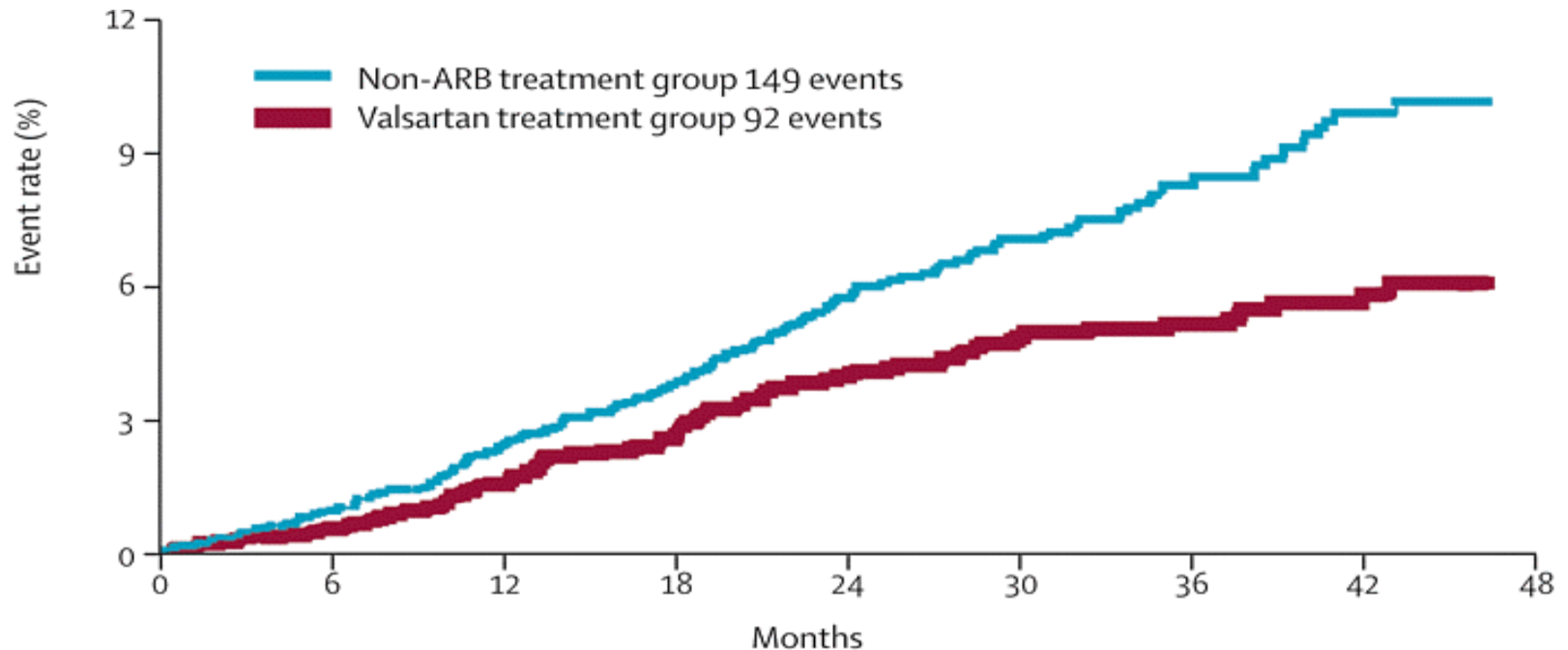


Eficacia en pacientes con PAS > 180 mmHg



Jikei Heart Study: Reducción de Eventos CV con Valsartan

N = 3.081



Number at risk

Valsartan group	1541	1504	1441	1257	1092	855	689	368	368
Non-ARB group	1540	1502	1447	1262	1075	835	657	344	343

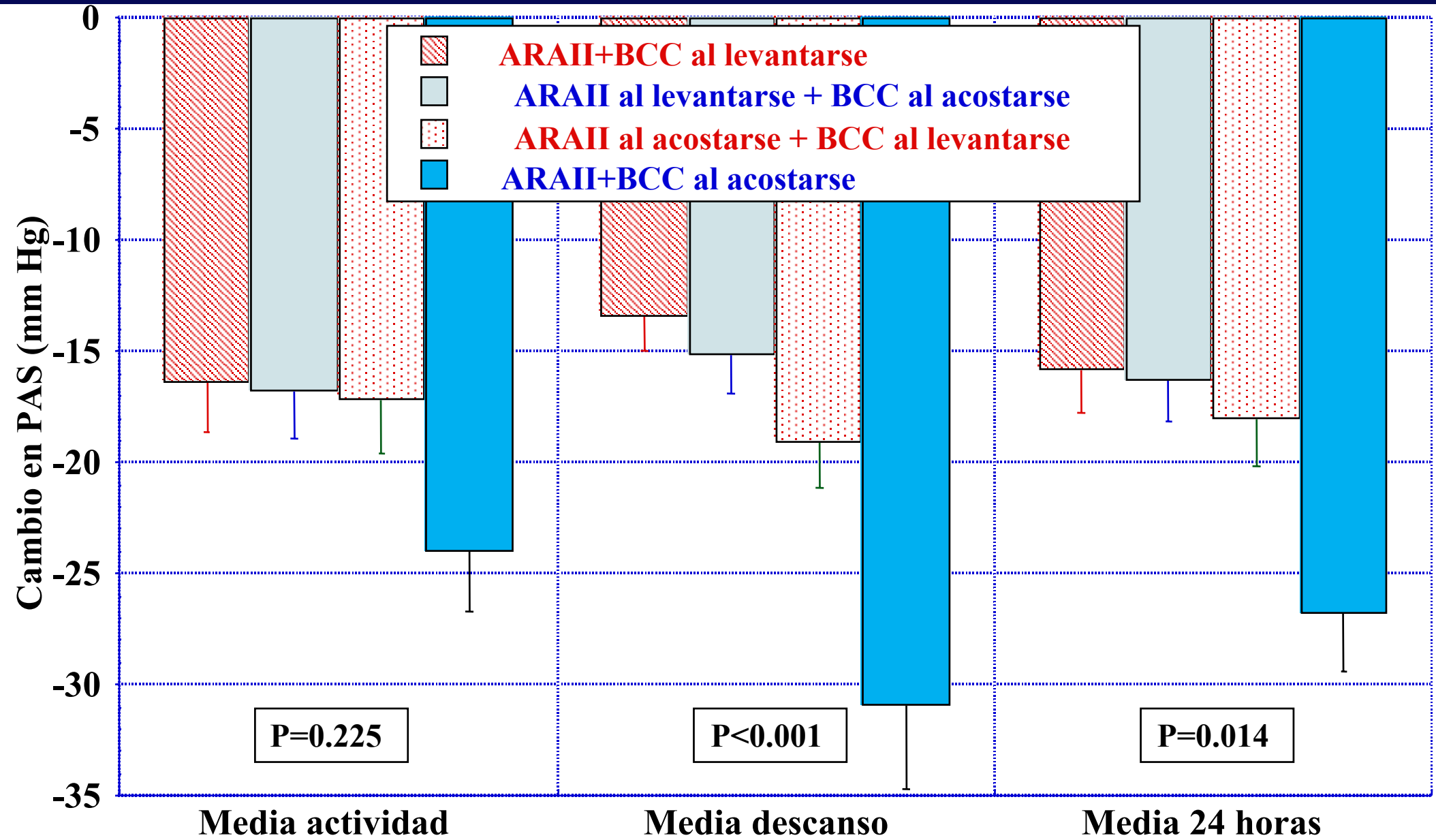
Jikey Heart Study: Morbimortalidad

	VALSARTAN (n=1541)	Terapia Convencional Sin Valsartan (n=1540)	P
PA Basales	139/81	139/81	NS

PA≤130/80	Riesgo Relativo	P	RRR
Variable de Morbimortalidad cardiovascular	0.61 (0.47-0.79)	0.0002	39%
• AVC	• 0.60 (0.38-0.95)	• 0.028	
• Hospitalización por IC	• 0.60 (0.38-0.95)	• 0.029	
• Hospitalización por angina	• 0.60 (0.38-0.95)	• <0.0001	

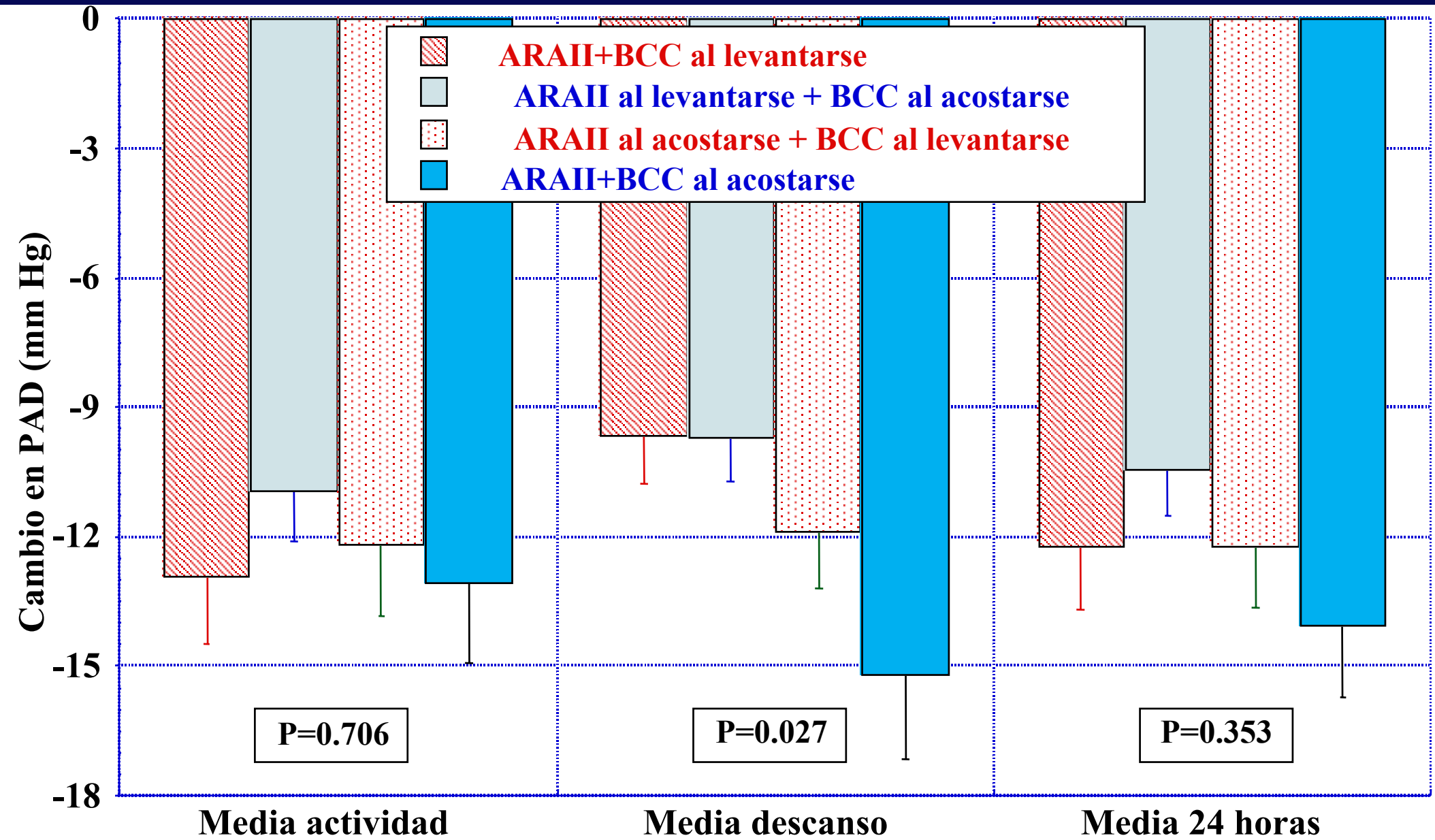
Combinacion Valsartan+Amlodipino

Efectos sobre la PAS ambulatoria



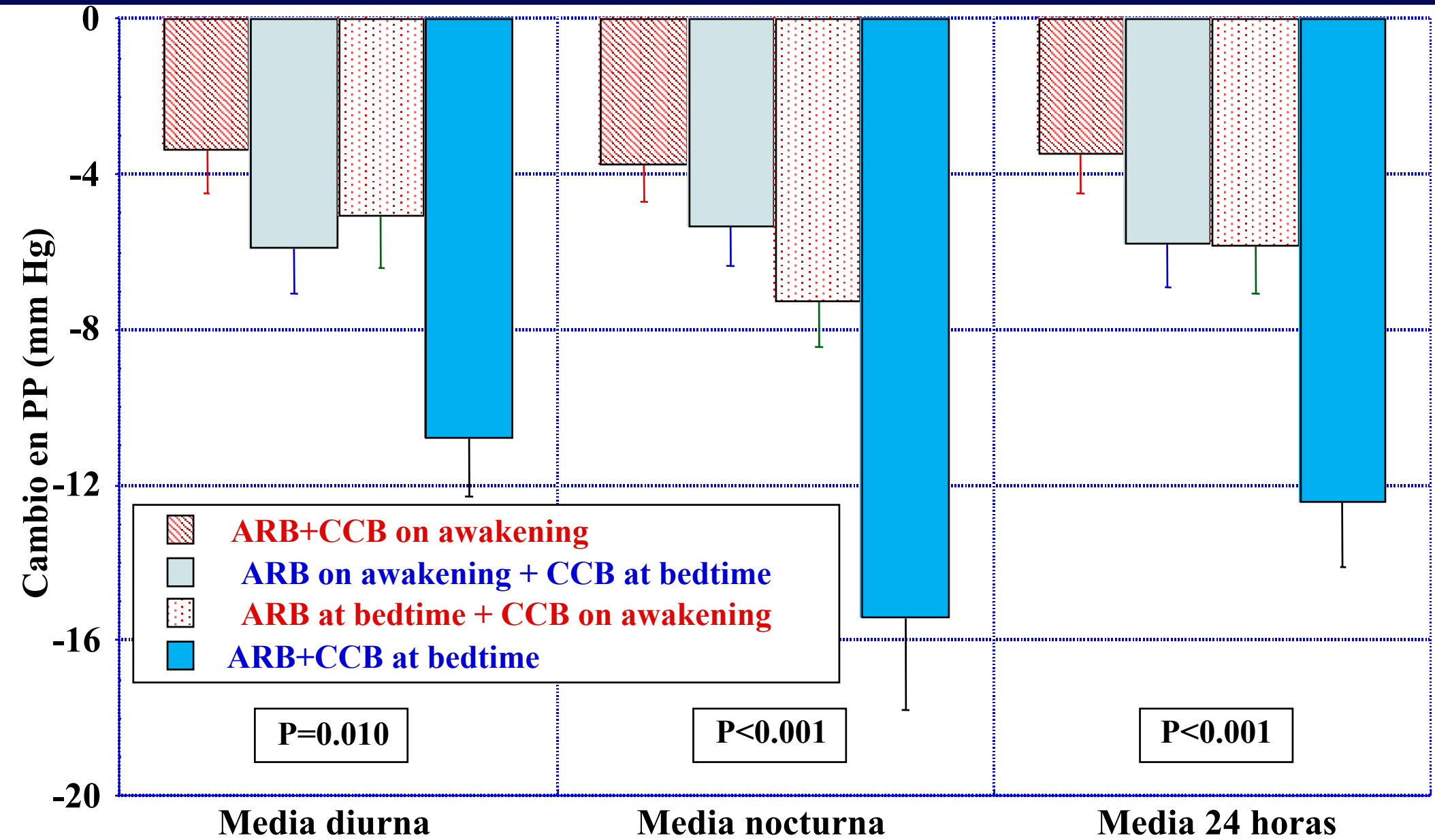
Combinacion Valsartan+Amlodipino

Efectos sobre la PAD ambulatoria



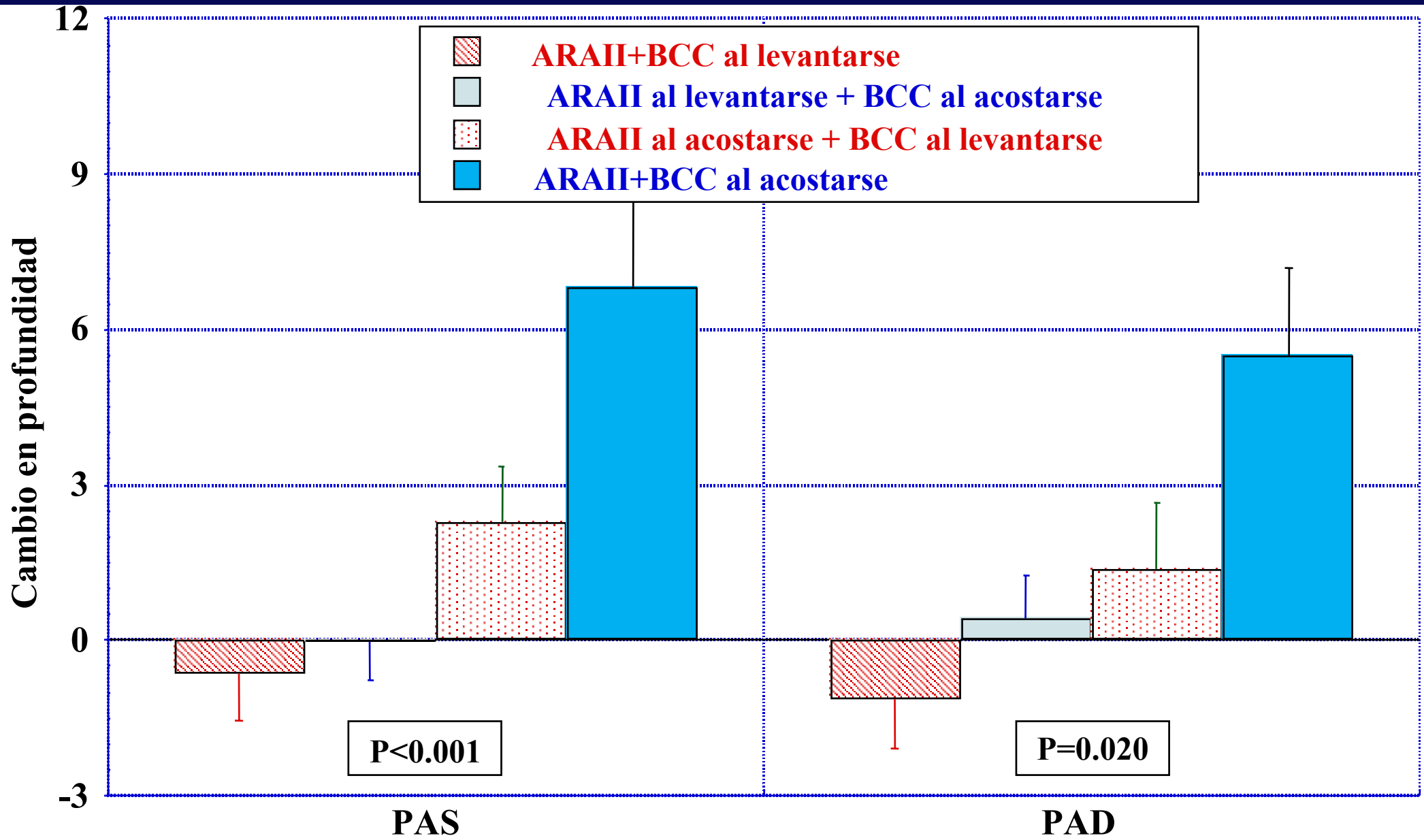
Combinacion Valsartan+Amlodipino

Efectos sobre la PP ambulatoria



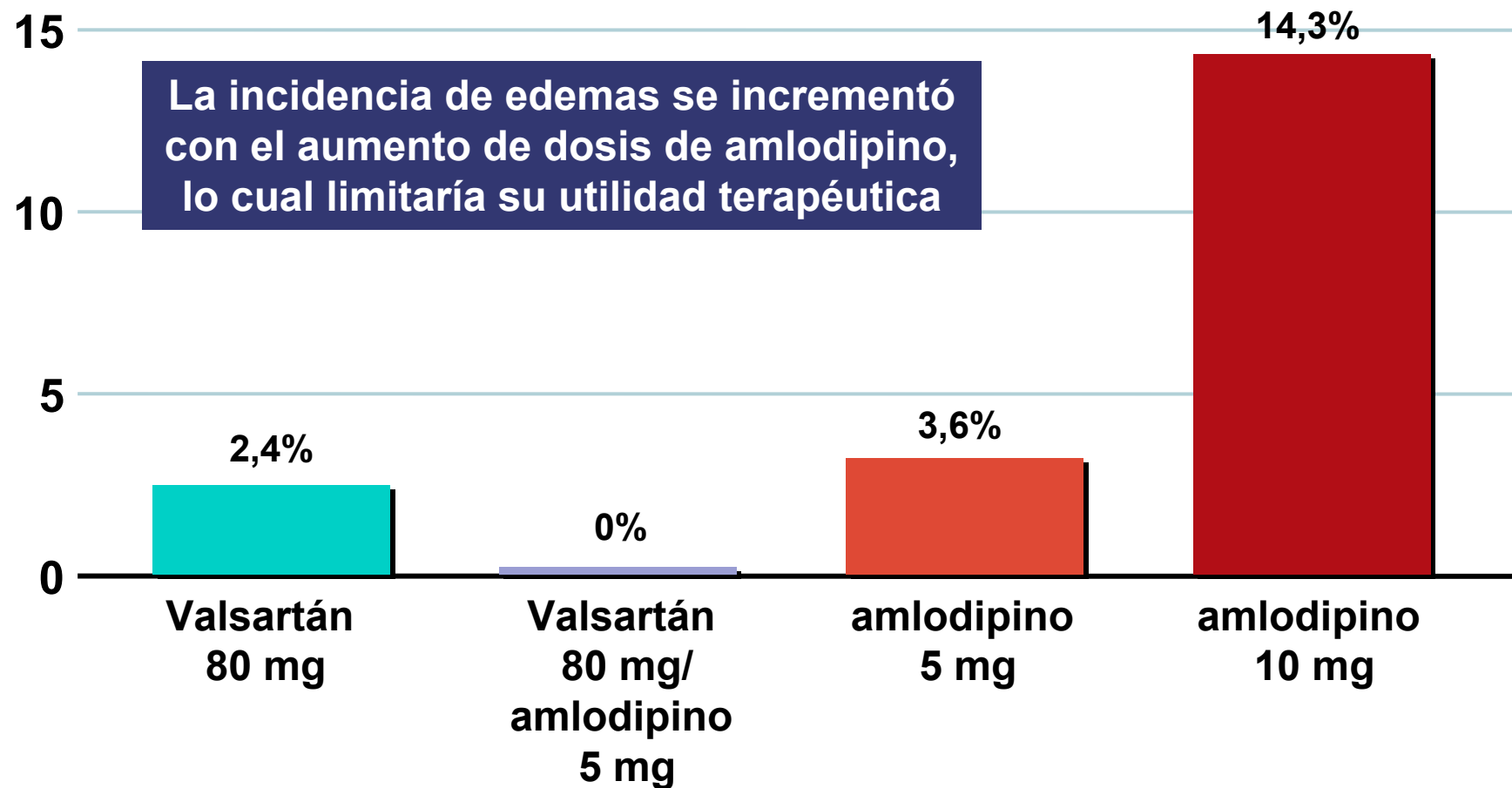
Combinacion Valsartan+Amlodipino

Efectos sobre la PROFUNDIDAD



Eventos adversos (edemas) por aumento de la dosis de Amlodipino

Eventos adversos relacionados con edemas (%)



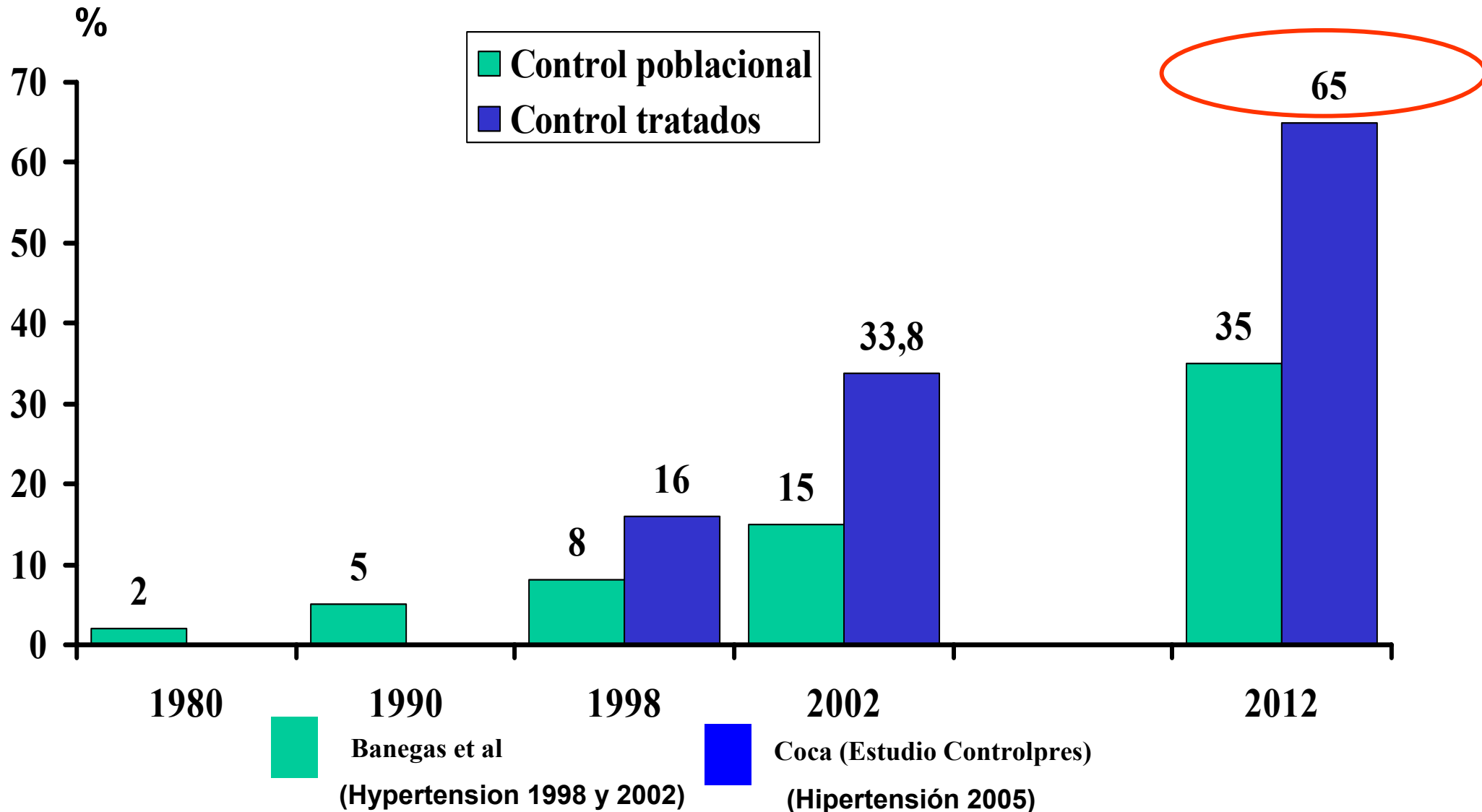
Resumen

- Las actuales directrices de tratamiento (ESH-ESC 2007, JNC VII) reconocen que muchos pacientes necesitan tratamiento combinado para alcanzar el objetivo PA
- La hipertensión, como enfermedad multifactorial, a menudo necesita terapias de multimecanismo, es decir, utilizar más de un agente con modos de acción complementarios
- La terapia de multimecanismo muestra eficacia, tolerancia, cumplimiento, persistencia y, potencialmente, beneficios económicos
- Existe un vacío importante en los agentes de mecanismo dual actualmente disponibles: una combinación que incluya BCC y un BRA
- La combinación BCC-BRA es una solución lógica para el tratamiento de la hipertensión, ya que incide en las dos vías clave efectoras: el SNS y el SRA
- En la combinación de BCC y BRA, cada agente neutraliza los mecanismos contrarreguladores desencadenados por el otro
- El resultado final es una reducción de la PA mejor de la que podría observarse con la utilización de cada agente por separado

Resumen

- Datos de estudios nacionales ponen de manifiesto la falta de control y la necesidad de terapias combinadas en pacientes hipertensos.
- Las actuales directrices de las guías para el tratamiento de la HTA reconocen la necesidad del uso de múltiples medicamentos.
- Los estudios del incumplimiento terapéutico en nuestro país, señalan la relación directamente proporcional entre el número de comprimidos que debe tomar el paciente y el incumplimiento.
- Es la primera combinación fija que aúna en el tratamiento antihipertensivo el *“bloqueo doble de receptores”*:
 - Bloqueo de Receptores del Canal del Calcio.
 - Bloqueo de Receptores de Angiotensina II.

Grado de control HTA en España: Futuro

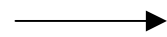
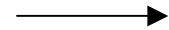


Estrategias para mejorar el control de la HTA en España

Objetivo básico



Disminuir PA sistólica



Asociaciones de 2 ó más fármacos

Población diana



> 60 años. Diabéticos.

Dificultades



Inercia del médico

Incumplimiento terapéutico

Fármacos poco efectivos

Polifarmacia

**Guías: Riesgos de su aplicación
en pacientes con patología múltiple**

Polifarmacia

Mujer de 74 años

**Inhibidor ECA
A del Calcio
Diurético**

**Lo que es bueno para
cada enfermedad
considerada de modo aislada
puede que no lo sea para el enfermo**

Tinetti et al. N Engl J Med 2004; 351:2.870-4

Insomnio

**Omeprazol
Lorazepam**

N= 20 comprimidos

Inercia Clínica en el Tratamiento de la HTA

No modificar la terapéutica cuando la PA sigue elevada

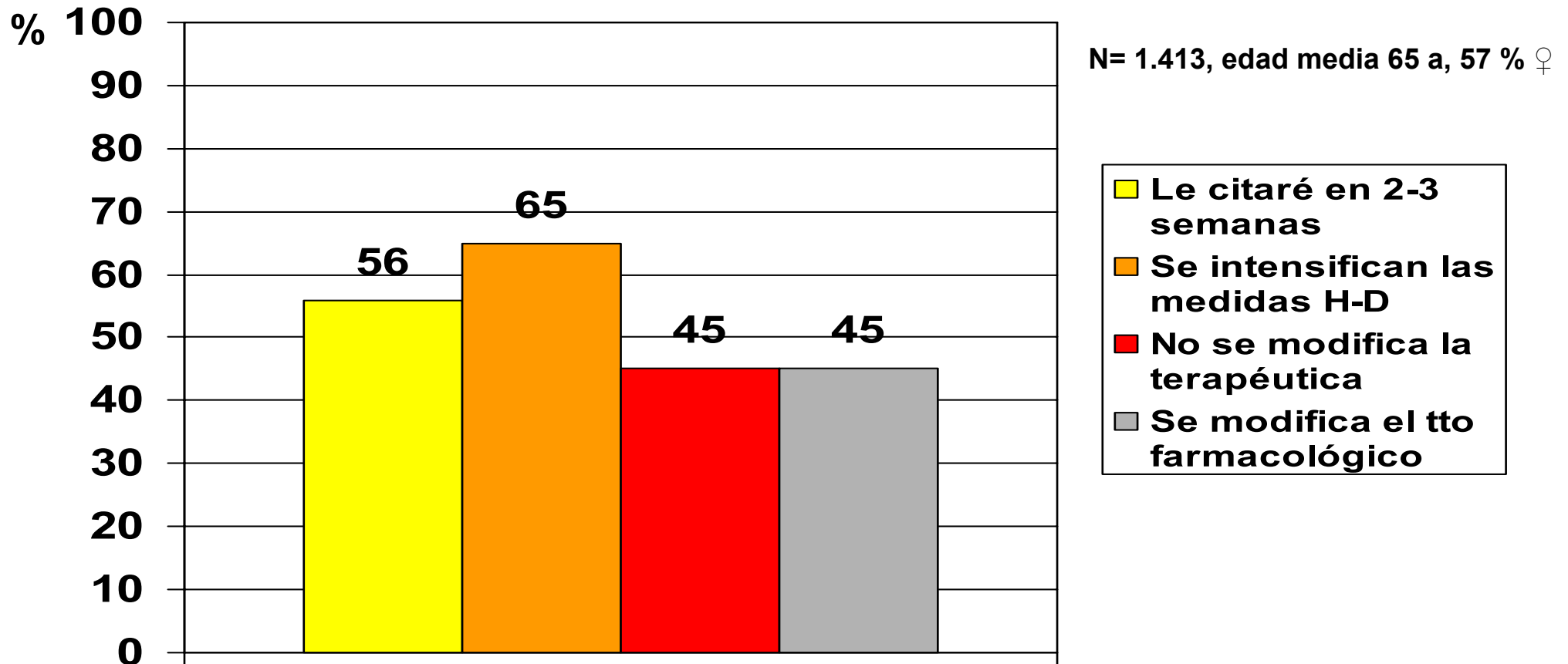
Berlowitz et al. *N Engl J Med* 1998: Con PA > 160/90 mmHg sólo 7 % médicos modificaban el tto.

Okonofua et al. *Hypertension* 2006: con PA > 140/90 mmHg sólo el 13 % modificaban el tto.

Variables	Reference	Odds Ratio	95% CI	P Value
<u>BP, stage 2</u>	Stage 1	0.600	0.547 to 0.658	<0.0001
Race				
Black	White	0.984	0.872 to 1.111	0.9954
Unknown		0.968	0.863 to 1.086	0.5799
<u>Age</u>		1.110	1.070 to 1.150	<0.0001
Sex, male	Female	0.965	0.876 to 1.064	0.4761
<u>No. of medications</u>		0.523	0.505 to 0.541	<0.0001
Nephropathy, yes	No	1.028	0.902 to 1.171	0.6815
<u>CHF, yes</u>	No	1.196	1.033 to 1.384	0.0168
<u>CVD, yes</u>	No	1.246	1.122 to 1.384	<0.0001
Tobacco, yes	No	0.906	0.725 to 1.132	0.3830
<u>Diabetes mellitus, yes</u>	No	1.234	1.120 to 1.368	<0.0001
<u>Hypercholesterolemia, yes</u>	No	1.207	1.092 to 1.334	0.0002

BP stage based on untreated BP levels for those not on medications and treated levels for those on medications.

Inercia Clínica en el Tratamiento de la HTA



Inercia Clínica en el Tratamiento de la HTA

¿Qué será necesario para que los médicos cambien de conducta?

Información:

Promover adherencia a Guías terapéuticas.

Informes regulares sobre el porcentaje de pacientes controlados

Motivación:

Pago por rendimiento.

Recompensa económica por % pacientes controlados

Diagnóstico e Intervención precoz en Enfermedad Hipertensiva

Prehipertensión → Lesión de órgano diana → Enfermedad CV o renal asociada

Evolución de la enfermedad: 10 – 50 años

Riesgo Cardiovascular

Nº de Fármacos

Jóvenes

≥ 55 años

Dislipemia
ITG
No LOD
No ECV

Hipertrofia de V. Izdo.
Placas ateroscleróticas
Microalbuminuria
Ligero descenso FG

C Isquémica
Ictus. Demencia.
Insuficiencia Renal
Muerte