

COMBINACIONES FIJAS DE ANTIHIPERTENSIVOS

Cristina Sierra

*Unidad de Hipertensión Arterial
Servicio de Medicina Interna
Hospital Clínic de Barcelona*



¿ POR QUÉ?

Objetivos terapéuticos cada vez más estrictos (“agresivos”)

Estratificación del Riesgo Vascular para establecer el pronóstico

	<u>NORMAL</u> PAS 120-129 ó PAD 80-84	<u>NORMAL ALTA</u> PAS 130-139 ó PAD 85-89	<u>GRADO 1</u> PAS 140 159 ó PAD 90 9	<u>GRADO 2</u> PAS 160 179 ó PAD 100 109	<u>GRADO 3</u> PAS ≥180 ó PAD ≥110
Sin FRC adicionales	Riesgo de Referencia	Riesgo de Referencia	Riesgo Bajo Añadido	Riesgo Moderado	Riesgo Alto
1 ó 2 FRC adicionales	Riesgo Bajo Añadido	Riesgo Bajo Añadido	Riesgo Moderado	Riesgo Moderado	Riesgo Muy Alto
3 ó más FRC, ó Diabetes o LOD o SdMet	Riesgo Moderado	Riesgo Alto	Riesgo Alto	Riesgo Alto	Riesgo Muy Alto
Procesos Clínicos Asociados (PCA)	Riesgo Muy Alto	Riesgo Muy Alto	Riesgo Muy Alto	Riesgo Muy Alto	Riesgo Muy Alto

Riesgo absoluto añadido de enfermedad cardiovascular a 10 años:

Framingham	 < 15%	 15-20%	 20-30%	 > 30%
SCORE	 < 4%	 4-5%	 5-8%	 > 8%

2007 ESH/ESC Guidelines. J Hypertens 2007; 25: 1105-1187

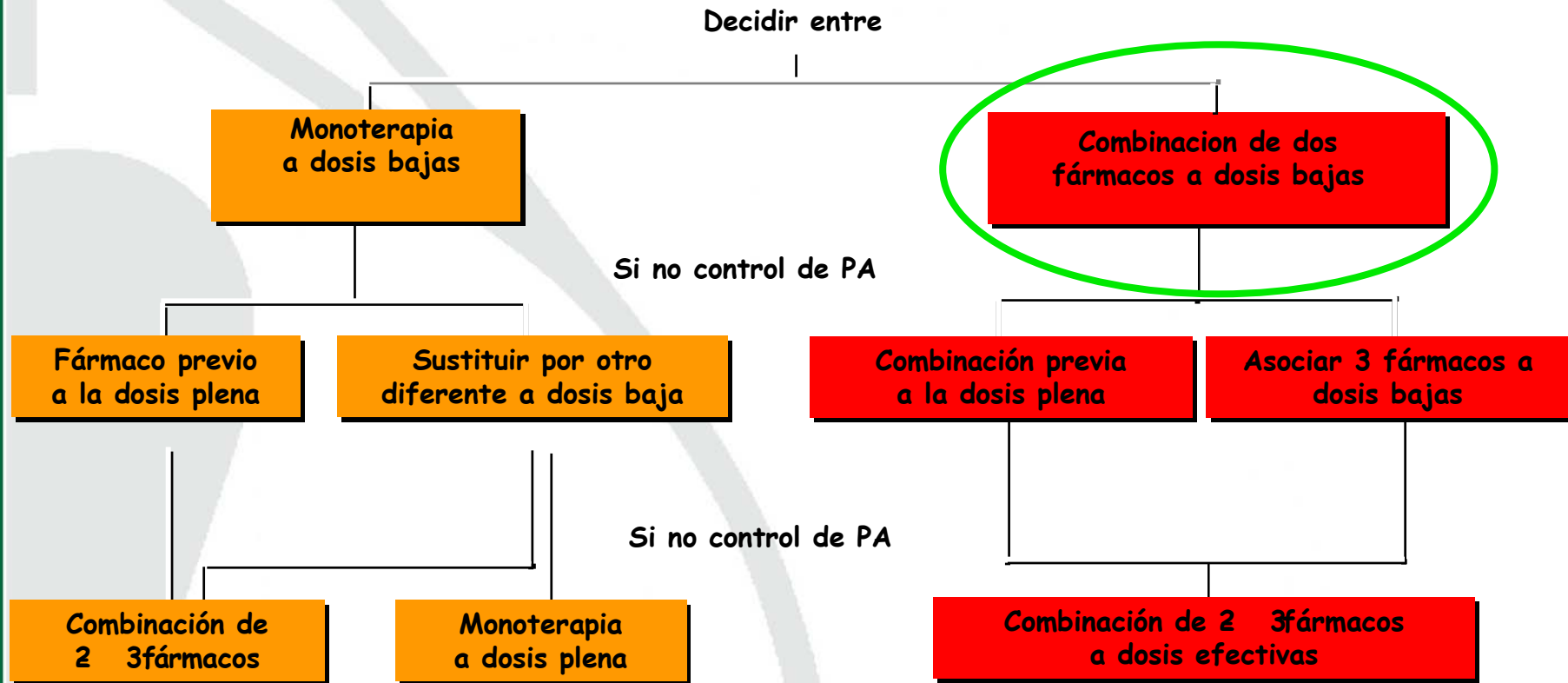
Objetivo de control de la Presión Arterial

<u>Grupo poblacional</u>	<u>Objetivo de PA</u>
Todas las personas de > 18 años	< 140/90 mmHg
Pacientes de alto riesgo: <i>Diabetes mellitus, enfermedad renal crónica o enfermedad CV clínica</i>	< 130/80 mmHg



Guía ESH/ESC 2007

Tratamiento Farmacológico



2007 ESH/ESC Guidelines. *J Hypertens* 2007; 25: 1105-1187

Combinaciones al inicio del tratamiento

JNC 7 (2003):

PA > 160 y/o 100 mmHg (Estadio 2)

PAS > 20 mmHg sobre el objetivo

PAD > 10 mmHg sobre el objetivo

SEH/ SEC (2007)

Riesgo elevado o muy elevado

Elevación importante de la PA

Objetivo de PA muy exigente



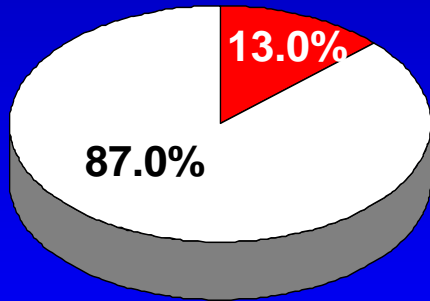
¿ POR QUÉ?

Control de la presión arterial

Ámbito	Objetivo PA < 140/90
Atención Primaria (2002)	36 %
Unidades Hospitalarias (2001)	42 %
>60 años tratados (2002)	30 %
Prevención 2aria.	48 %
<i>Banegas JR. Hipertensión 2005; 22:353-362</i>	
Insuficiencia renal crónica (COPARENAL)	Objetivo PA < 130/80
	17,4 %
<i>Marín R. Hipertension 2006; 24:395-402</i>	

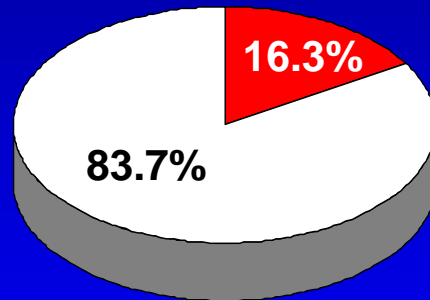
Control de la PA en España

Controlpres 1995



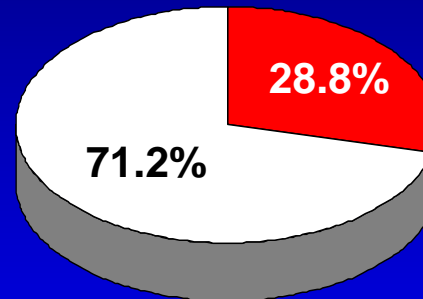
28% Combinado

Controlpres 1998



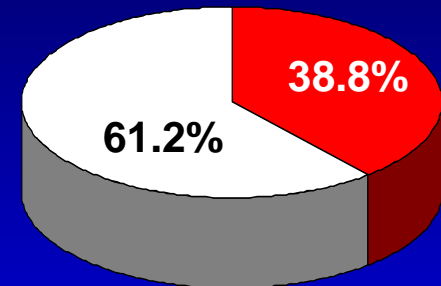
29% Combinado

Controlpres 2001



35% Combinado

Controlpres 2003



42% Combinado

 Control PA <140/90 mmHg

		Control PA clínica	
		Controlada ($<140/90$ mmHg)	No controlada ($\geq 140/90$ mmHg)
Control PA ambulatoria (MAPA)	Controlada ($<135/85$ mmHg)	18.2%	33.4%
	No controlada ($\geq 135/85$ mmHg)	5.4%	43%

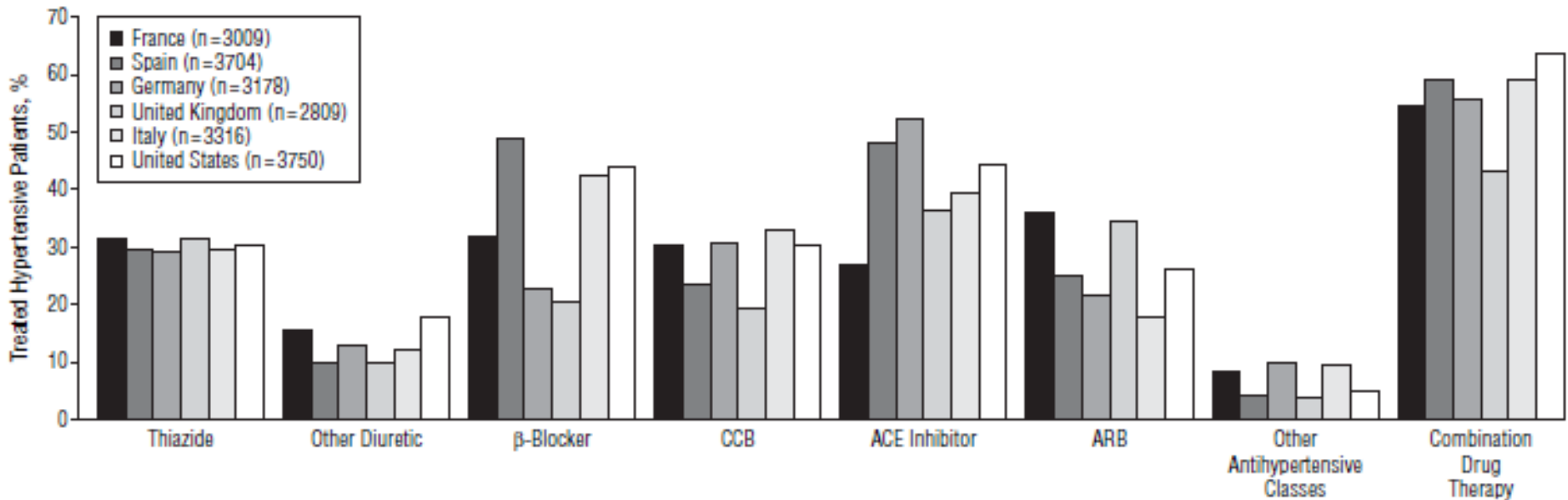
Control según PA clínica = **23.6%**

Control según MAPA = **51.6%**

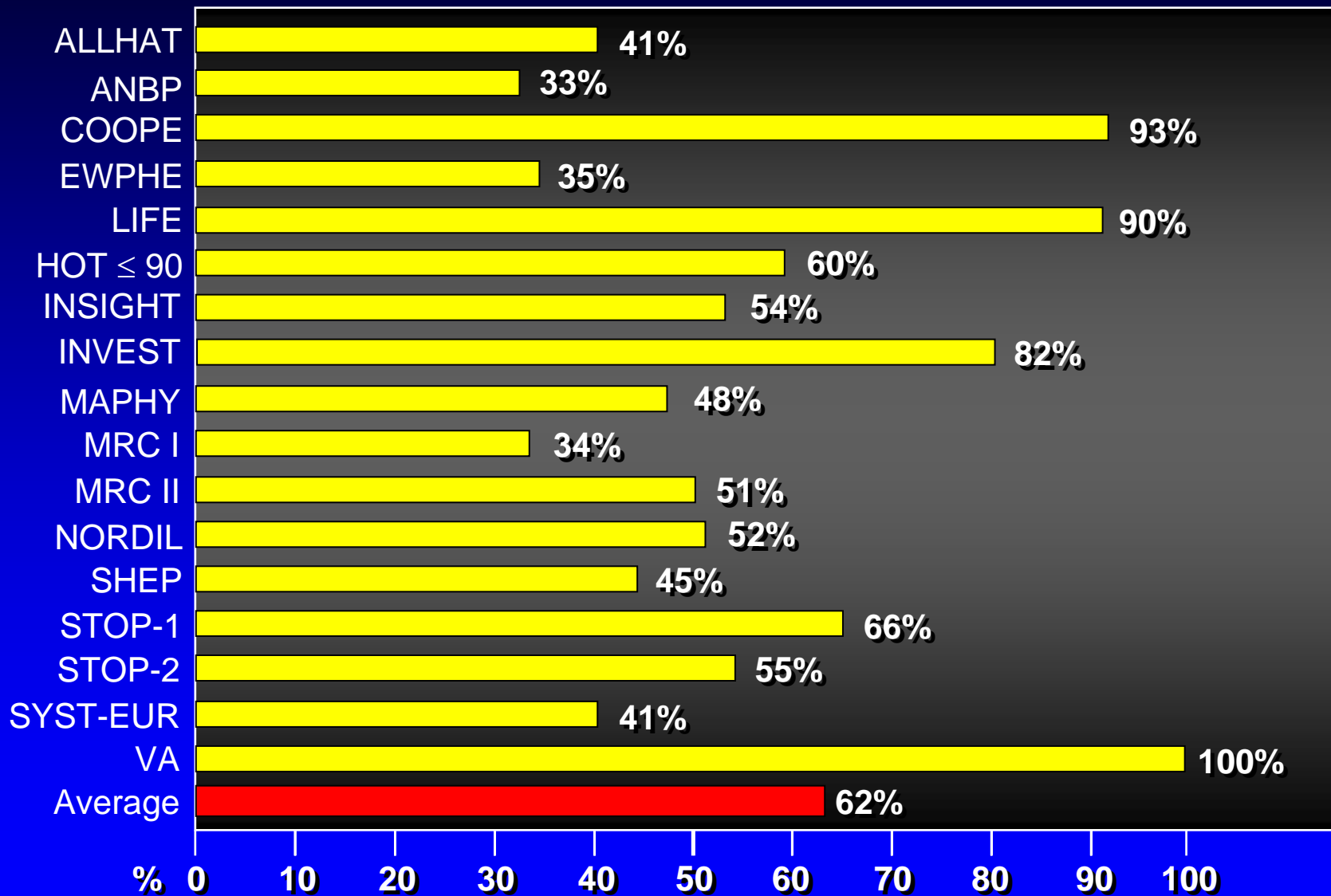
Utilización de los diferentes fármacos antihipertensivos y de combinaciones terapéuticas:

Comparación de 6 países: 5 Europeos y EEUU

21.053 hipertensos; En EEUU mayor control de PA vs Europa: objetivos más "agresivos"; mayor probabilidad de aumento tratamiento

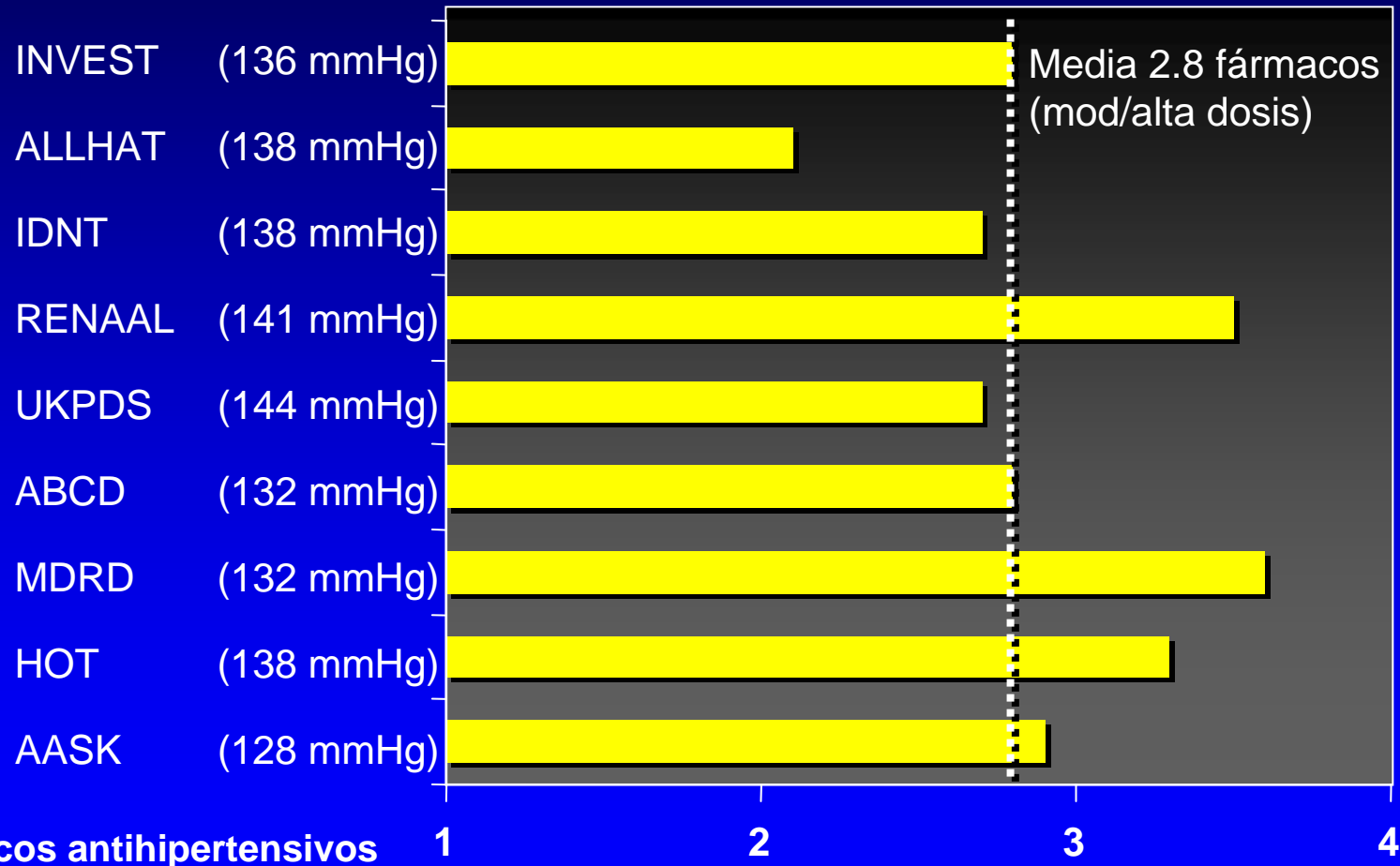


Tratamiento combinado en grandes estudios

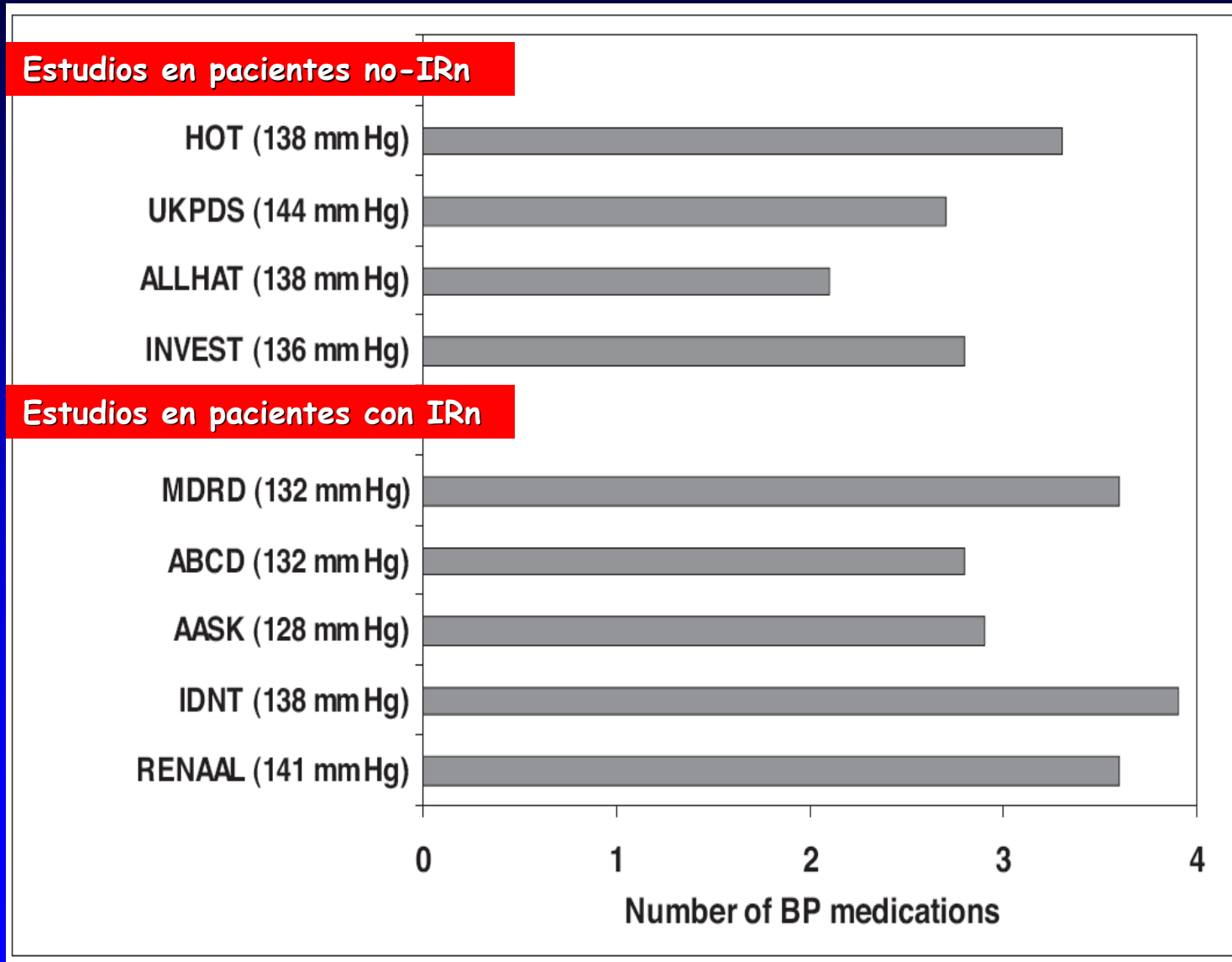


Tratamiento combinado para alcanzar el objetivo de presión arterial sistólica

Estudio/PAS conseguida



Número de fármacos antihipertensivos: Pacientes CON y SIN insuficiencia renal.





Necesidad de terapia combinada para alcanzar objetivos terapéuticos

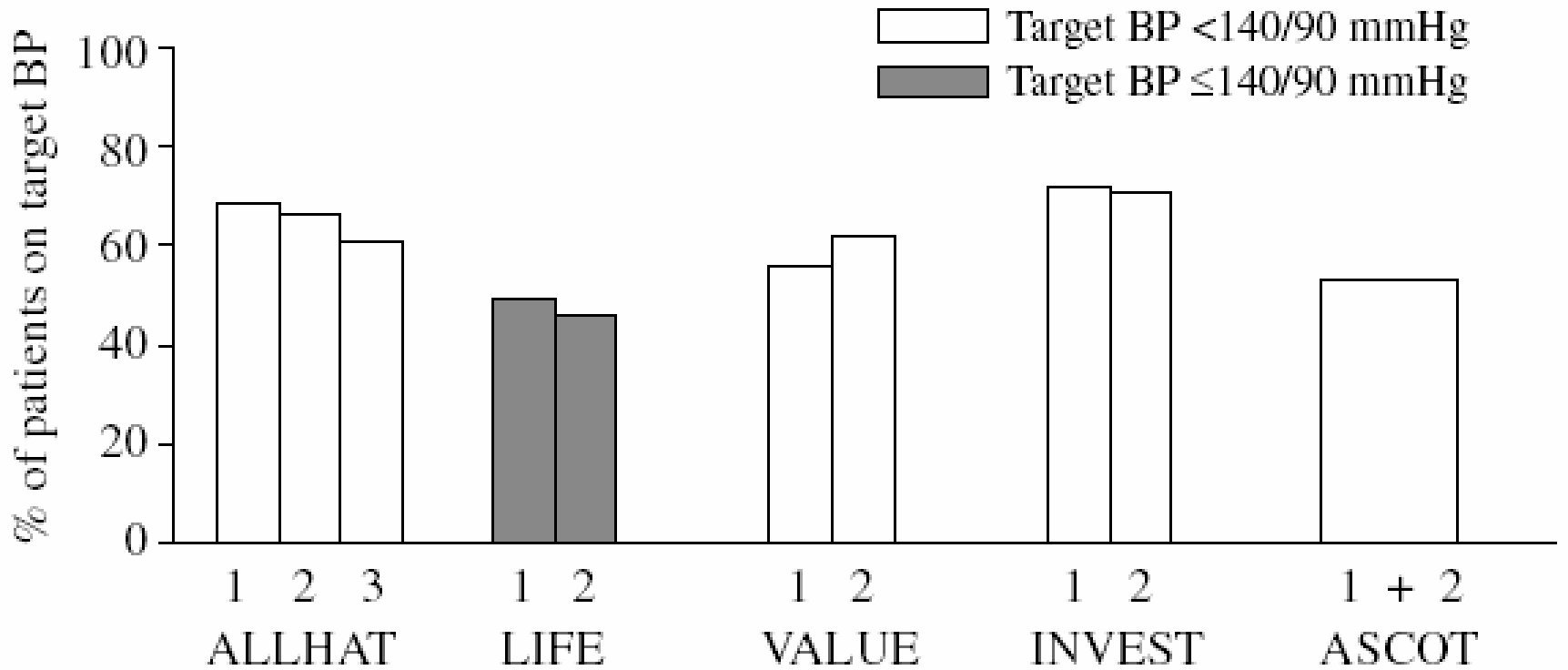
Table 1 Target blood pressure treatment strategies and cardiovascular (CV) risk profile in the ALLHAT, LIFE, VALUE, INVEST and ASCOT trials

Trial	Treatment groups (n)	Target BP (mmHg)	Treatment strategy		CV risk profile
			First line	Second line	
ALLHAT	15,255	SBP < 140, DBP < 90	D	BB	Hypertension + additional CV risk factors
	9048	SBP < 140, DBP < 90	CA	BB	
	9054	SBP < 140, DBP < 90	ACE-I	BB	
LIFE	4605	SBP ≤ 140, DBP ≤ 90	AT ₁ -B	D	Hypertension + left ventricular hypertrophy
	4588	SBP ≤ 140, DBP ≤ 90	BB	D	
VALUE	7649	SBP < 140, DBP < 90	AT ₁ -B	D	Hypertension + additional CV risk factors or disease
	7596	SBP < 140, DBP < 90	CA	D	
INVEST	11,267	SBP < 140, DBP < 90*	CA	ACE-I	Hypertension + coronary heart disease
	11,309	SBP < 140, DBP < 90*	BB	D	
ASCOT	9639	SBP < 140, DBP < 90†	CA	ACE-I	Hypertension + additional risk factors
	9618	SBP < 140, DBP < 90†	BB	D	

*SBP < 130 mmHg and DBP < 85 mmHg in patients with diabetes or renal impairment. †SBP < 130 mmHg and DBP < 80 mmHg in patients with diabetes. ACE-I, angiotensin-converting enzyme inhibitor; ALLHAT, Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial; ASCOT, Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial; AT₁-B, AT₁-receptor blocker; BB, β-blocker; CA, calcium antagonist; D, diuretic; DBP, diastolic blood pressure; INVEST, International Verapamil–trandolapril Study; LIFE, Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension trial; SBP, systolic blood pressure; VALUE, Valsartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation trial.



Necesidad de terapia combinada para alcanzar objetivos terapéuticos

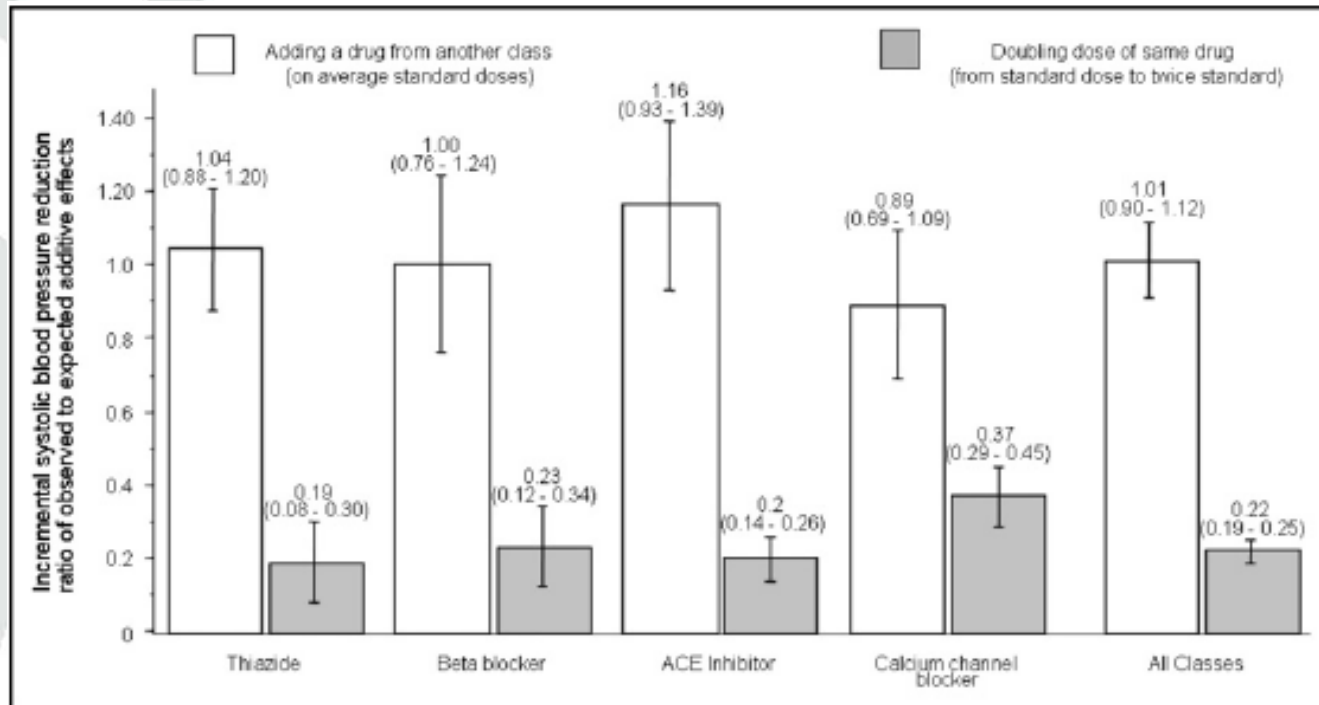


C=66%	C=49%-46%	C=56%-62%	C=71%-70%	C=60%
F ≥2 =<u>63%</u>	F ≥2 =<u>85%</u>	F ≥2 =<u>47%-41%</u>	F ≥2 =<u>83%</u>	F ≥2 =<u>78%</u>

Struijker-Boudier HAJ, et al. Int J Clin Pract 2007; 61: 1592-1602

Control de la PA: ¿Añadir fármaco o aumentar dosis ?

Metaanálisis de 11.000 pacientes de 42 ensayos clínicos



Wald DS, et al. Am J Med 2009; 122: 290-300

¿ POR QUÉ?

Tratamiento combinado: **ASOCIACIONES FIJAS**

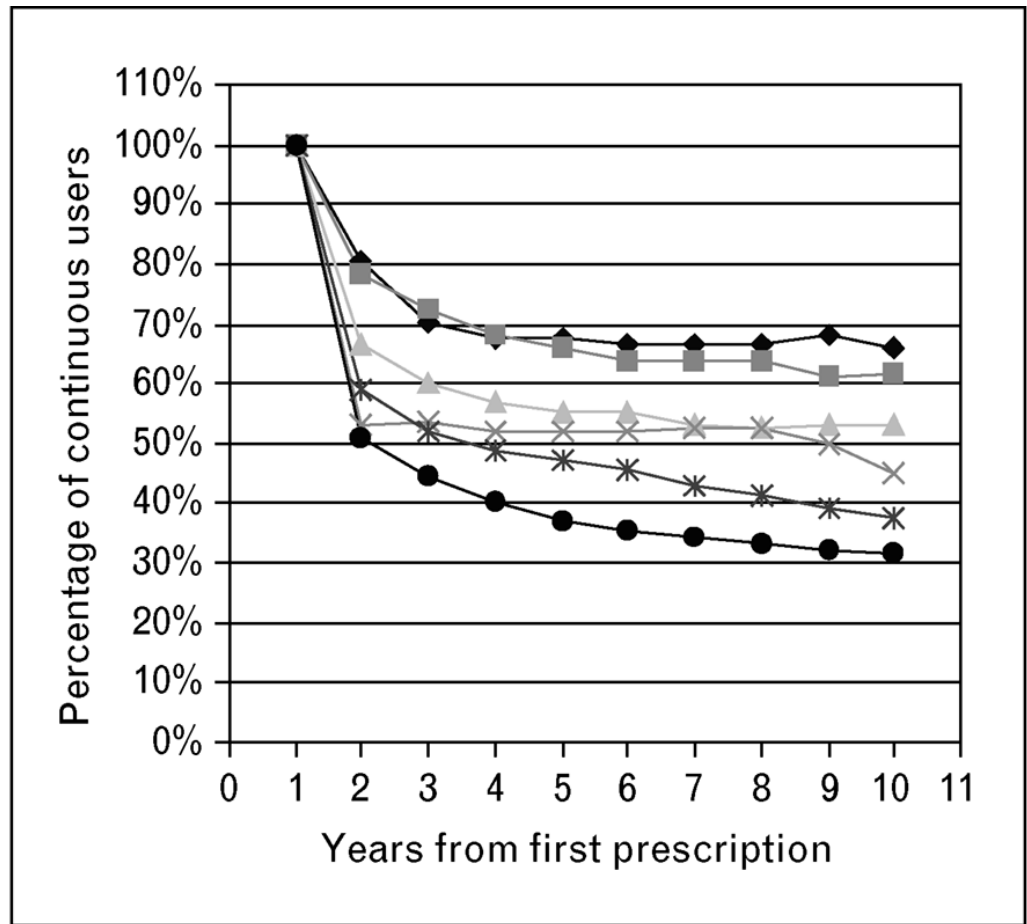


MEJOR ADHERENCIA AL TRATAMIENTO



(... mejor control de la presión arterial...
... menor morbimortalidad CV...)

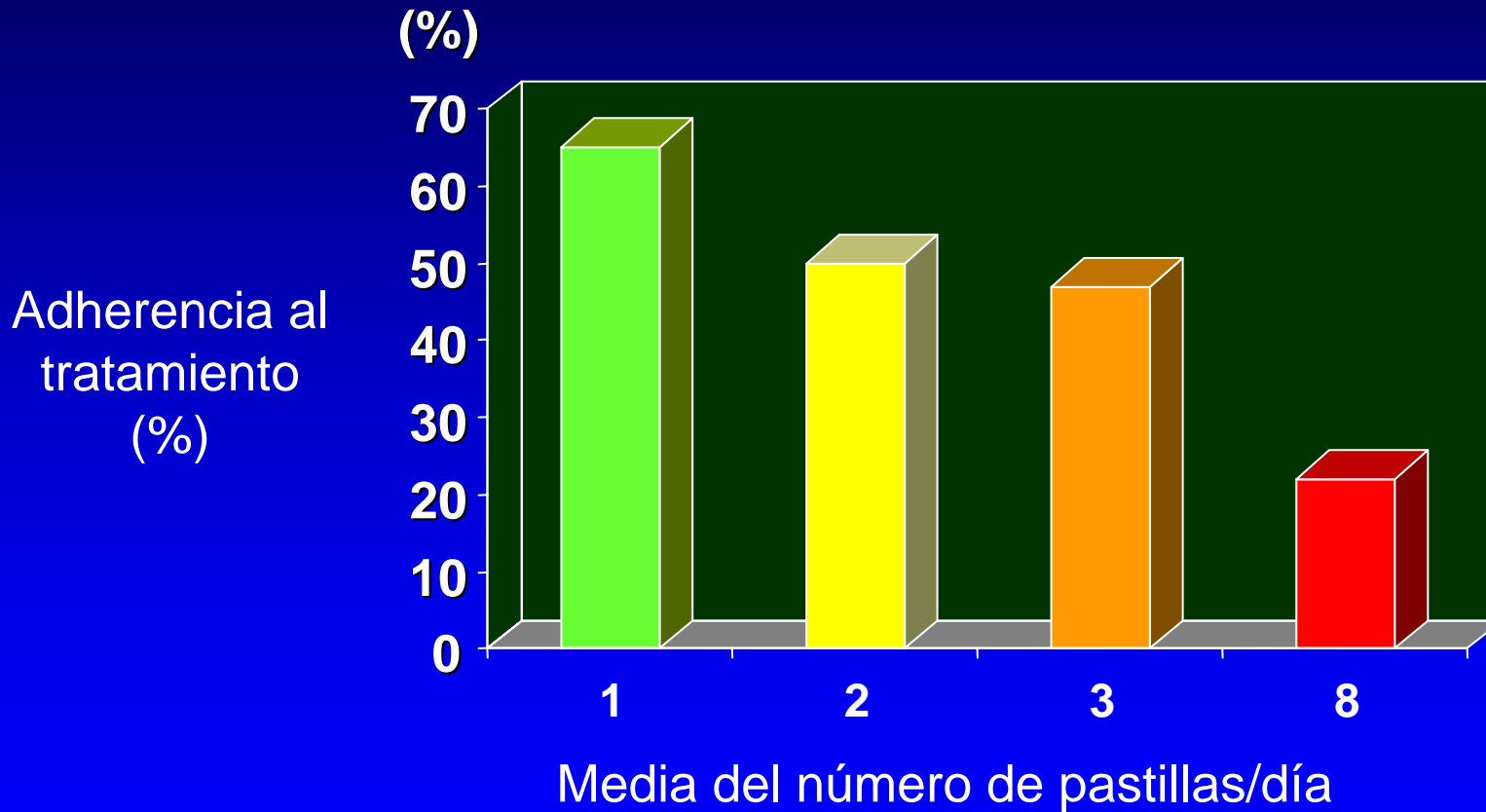
Determinantes de la adherencia al tratamiento antihipertensivo a los 10 años



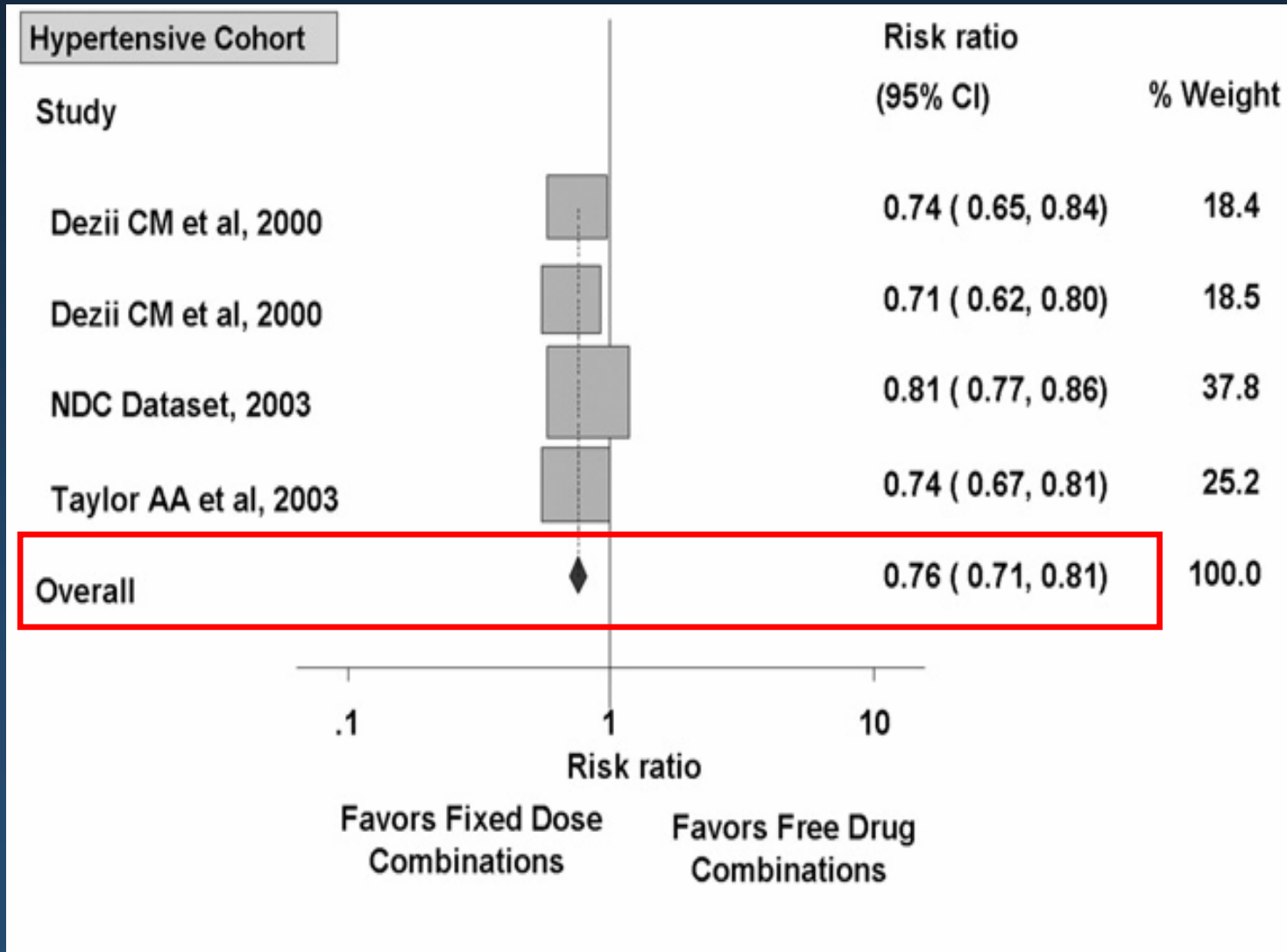
Percentage of continuous users in each of the 10 intervals by first antihypertensive drug. —◆— More than one antihypertensive drug; —■— angiotensin-converting enzyme inhibitors; —▲— dihydropyridine calcium antagonists; —×— alpha-blockers; —✱— diuretics; —●— beta-blockers.

Van Wijk BLG, et al. J Hypertens 2005

Relación entre el cumplimiento terapéutico y el número de pastillas prescritas



Combinaciones antihipertensivos a dosis fijas vs. sus componentes administrados por separado: ADHERENCIA TRATAMIENTO



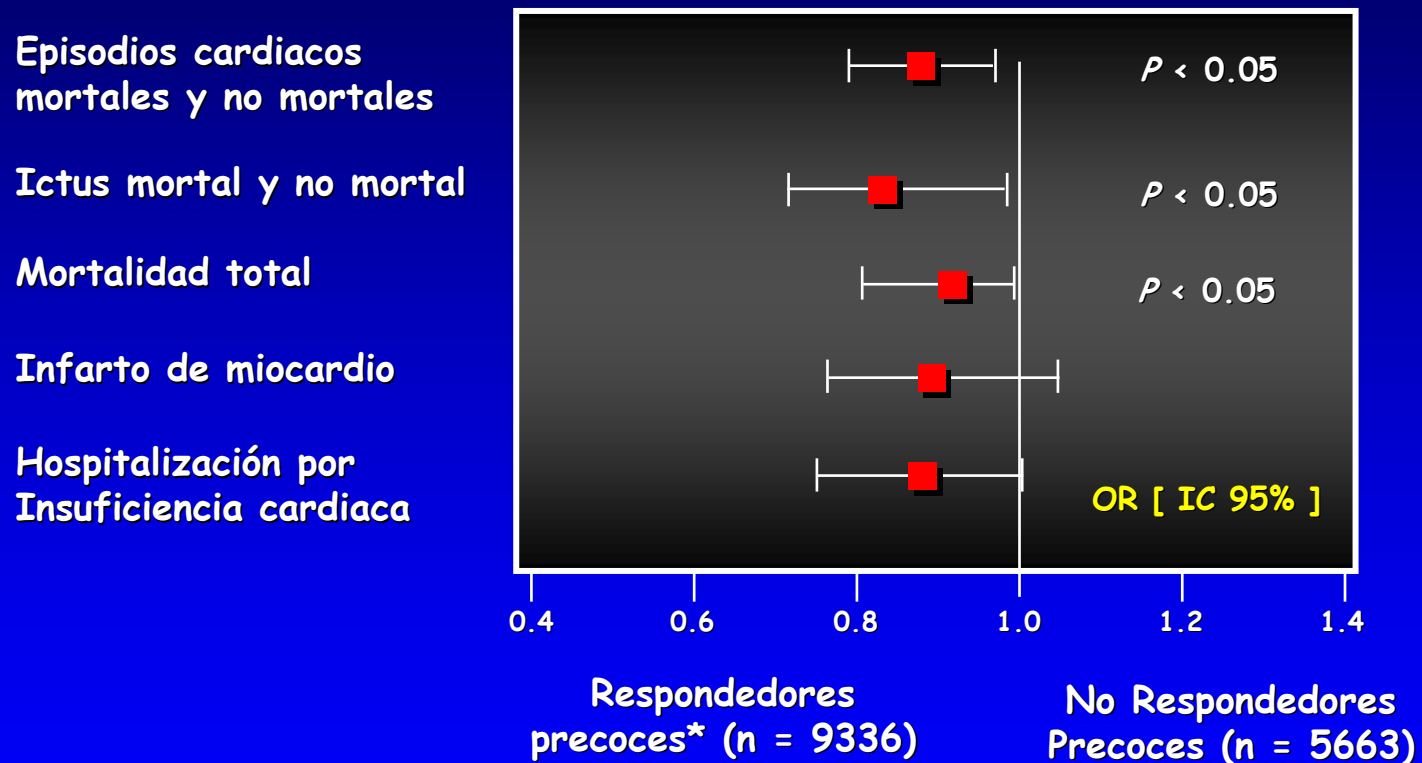


¿ POR QUÉ?

Control *PRECOZ* de la presión arterial

Estudio VALUE: Morbilidad y Mortalidad en Respondedores Precoces

Todos los Grupos de Tratamiento



*No tratados: Reducción de PAS > 10 mmHg al primer mes
Tratados: Reducción de PAS al primer mes

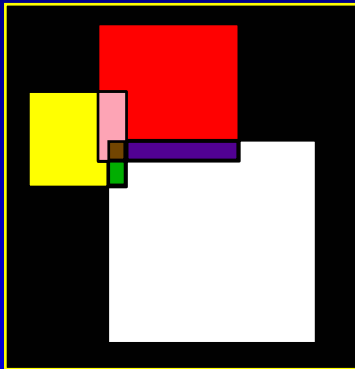


RAZONAMIENTO DEL TRATAMIENTO COMBINADO

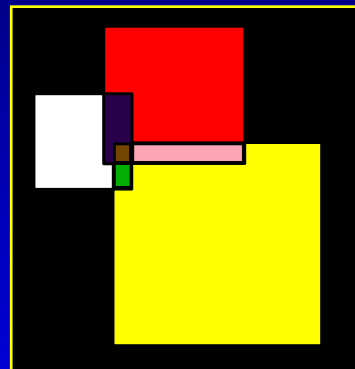
“Rationale” del Tratamiento combinado

Mecanismos patogenéticos en la HTA

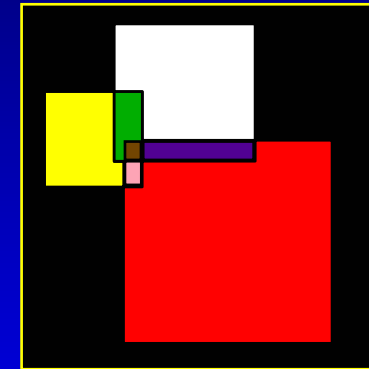
Paciente A






Paciente B

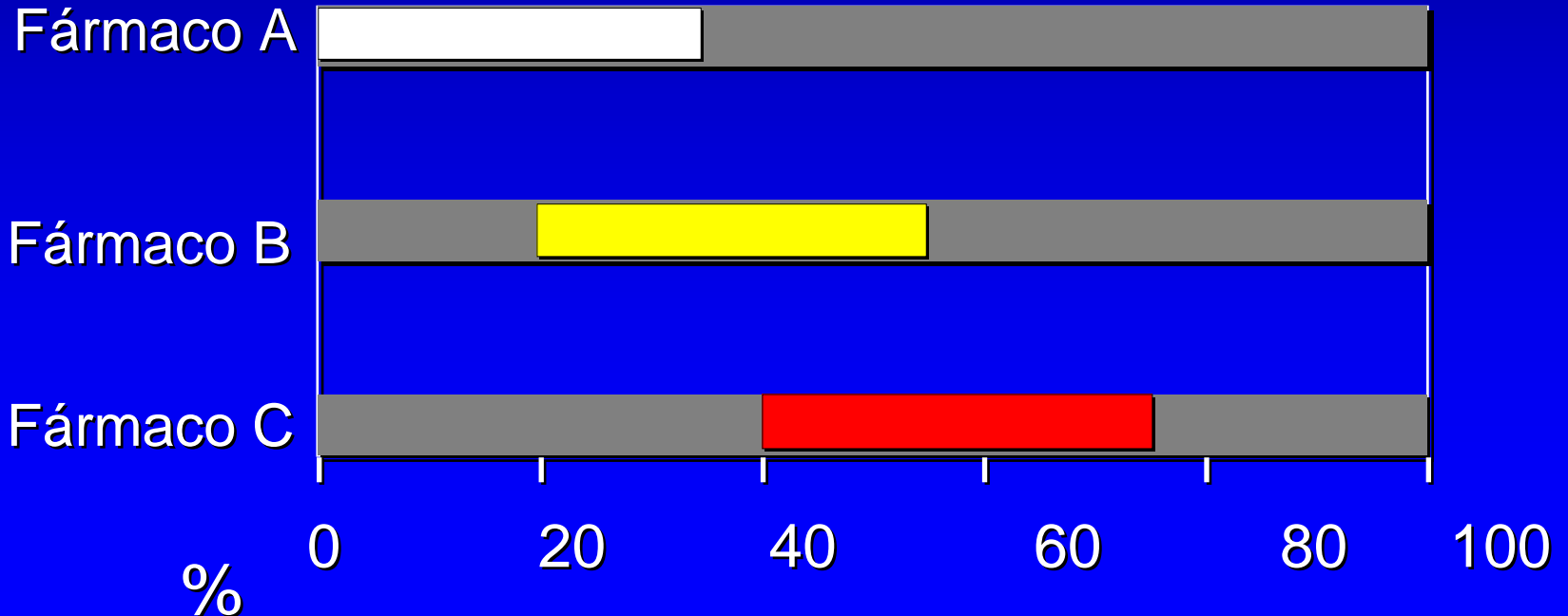
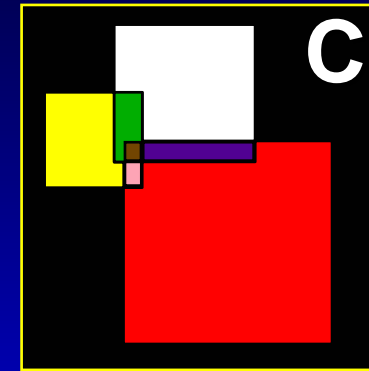
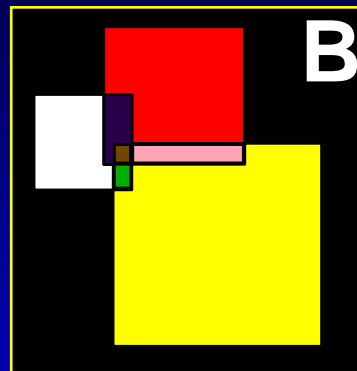
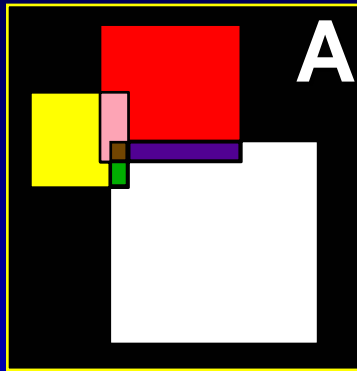


Paciente C

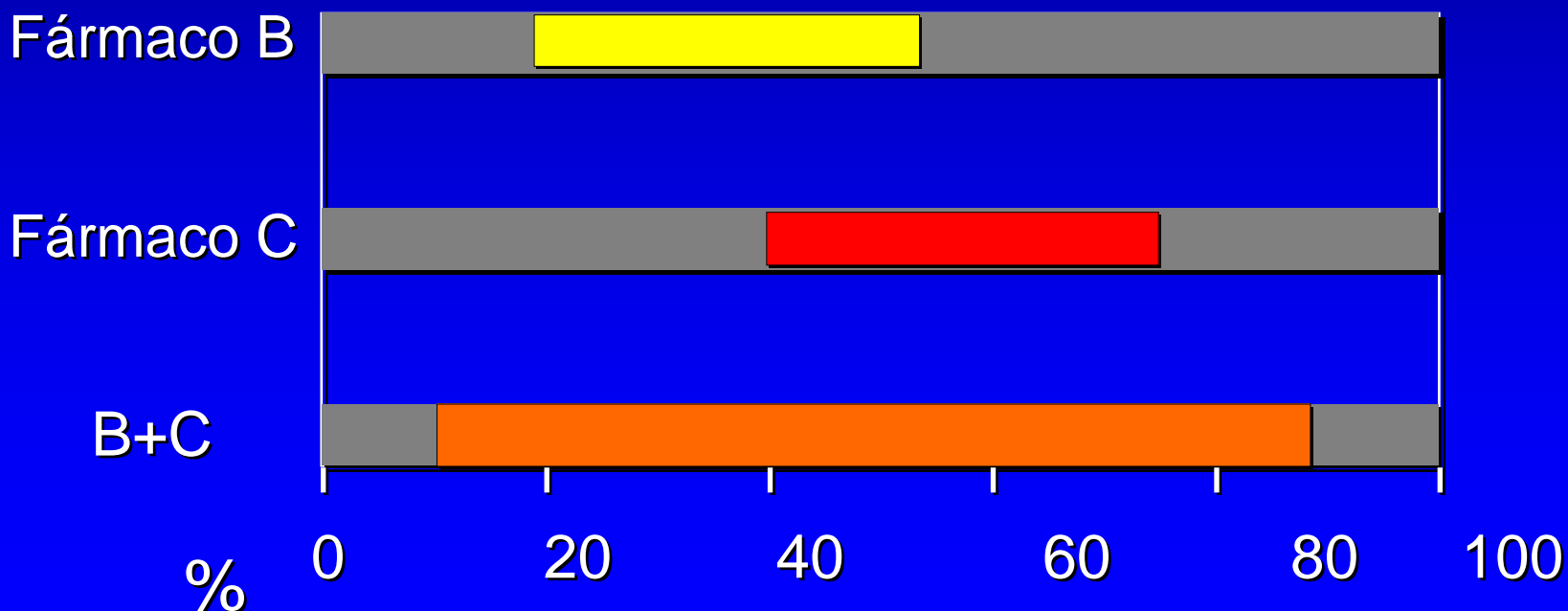
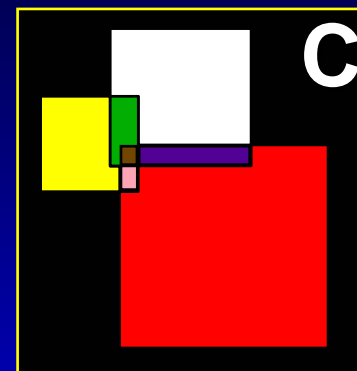
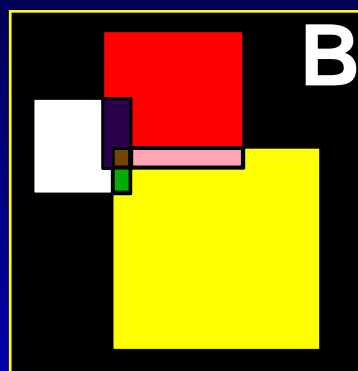
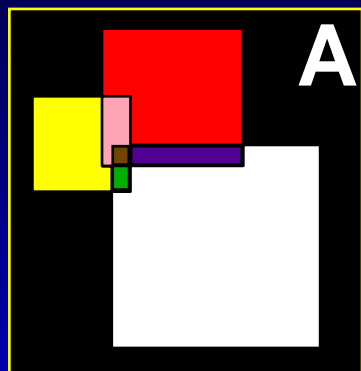


-  Sistema nervioso simpático
-  Sistema renina-angiotensina
-  Sodio corporal

Control de la PA por diferentes fármacos antihipertensivos



Control de la PA por diferentes combinaciones de fármacos antihipertensivos




Requisitos para la combinación de fármacos antihipertensivos de diferentes clases

1. Tener **mecanismos de acción** diferentes y complementarios.
2. Evidencia de que el **efecto antihipertensivo** de la combinación es mayor que el de cada componente individualmente.
3. La combinación puede tener un **perfil de tolerabilidad** favorable, de manera que los mecanismos de acción complementarios de los componentes puedan minimizar sus efectos colaterales individuales

TRATAMIENTO COMBINADO

- **Disminuir la PA a través de diferentes mecanismos:**
 - ↑ eficacia antihipertensiva
- **Acciones complementarias de fármacos de diferentes clases:**
 - ↑ eficacia antihipertensiva
 - ↑ Protección de órgano diana
 - ↓ incidencia de efectos secundarios (mecanismos compensadores de efectos deletéreos)
- **En general, se necesitan dosis bajas de ambos fármacos**
 - ↓ incidencia de efectos secundarios
- **Asociaciones fijas: aumenta el cumplimiento terapéutico**

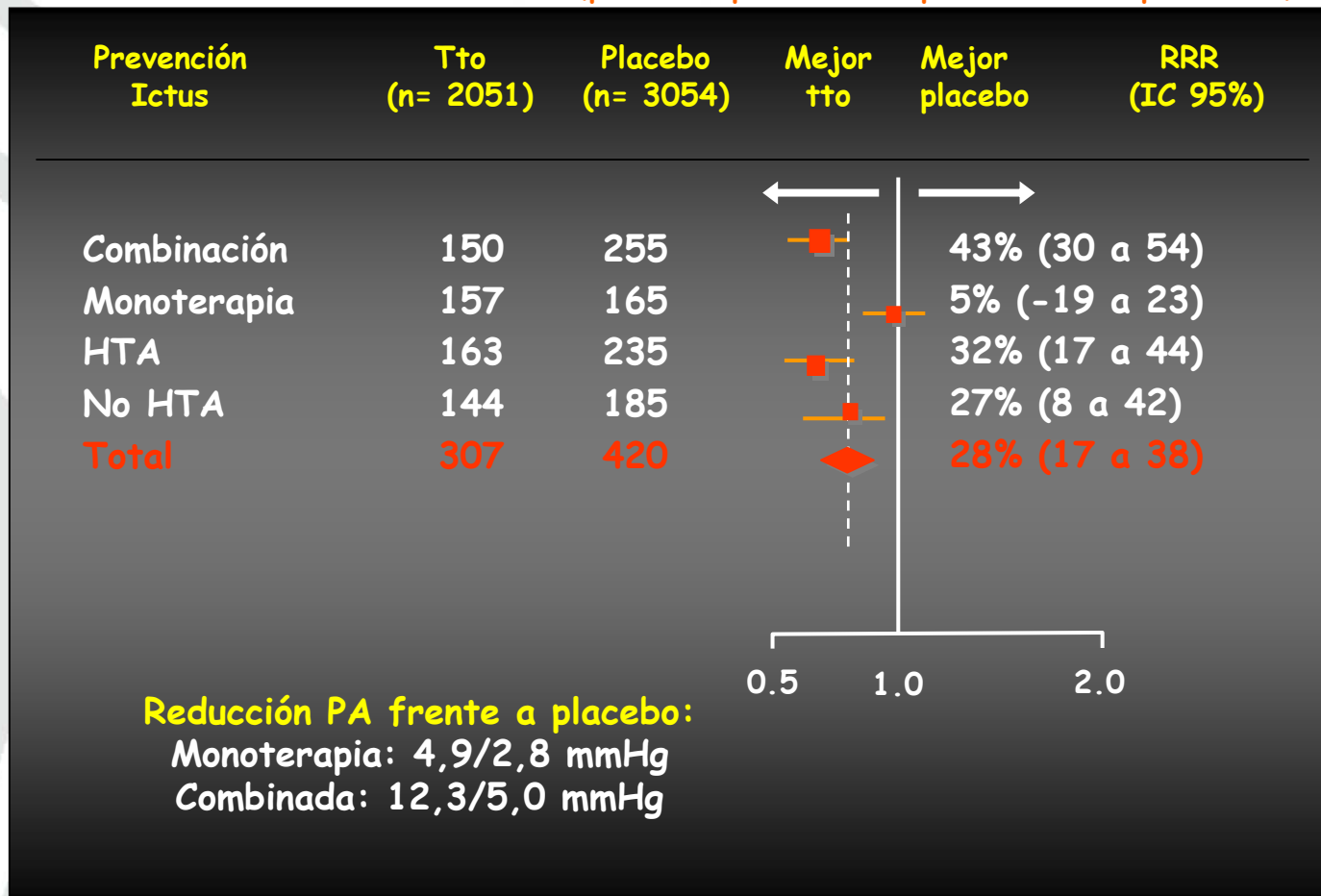
Exposición potencial de los pacientes a fármacos innecesarios



¿Existe alguna combinación
mejor que otra?

Tratamiento antihipertensivo y prevención 2^a de ICTUS

Estudio PROGRESS (perindopril ± indapamida vs placebo)



PROGRESS Collaborative Group. Lancet 2001; 358: 1033-1041

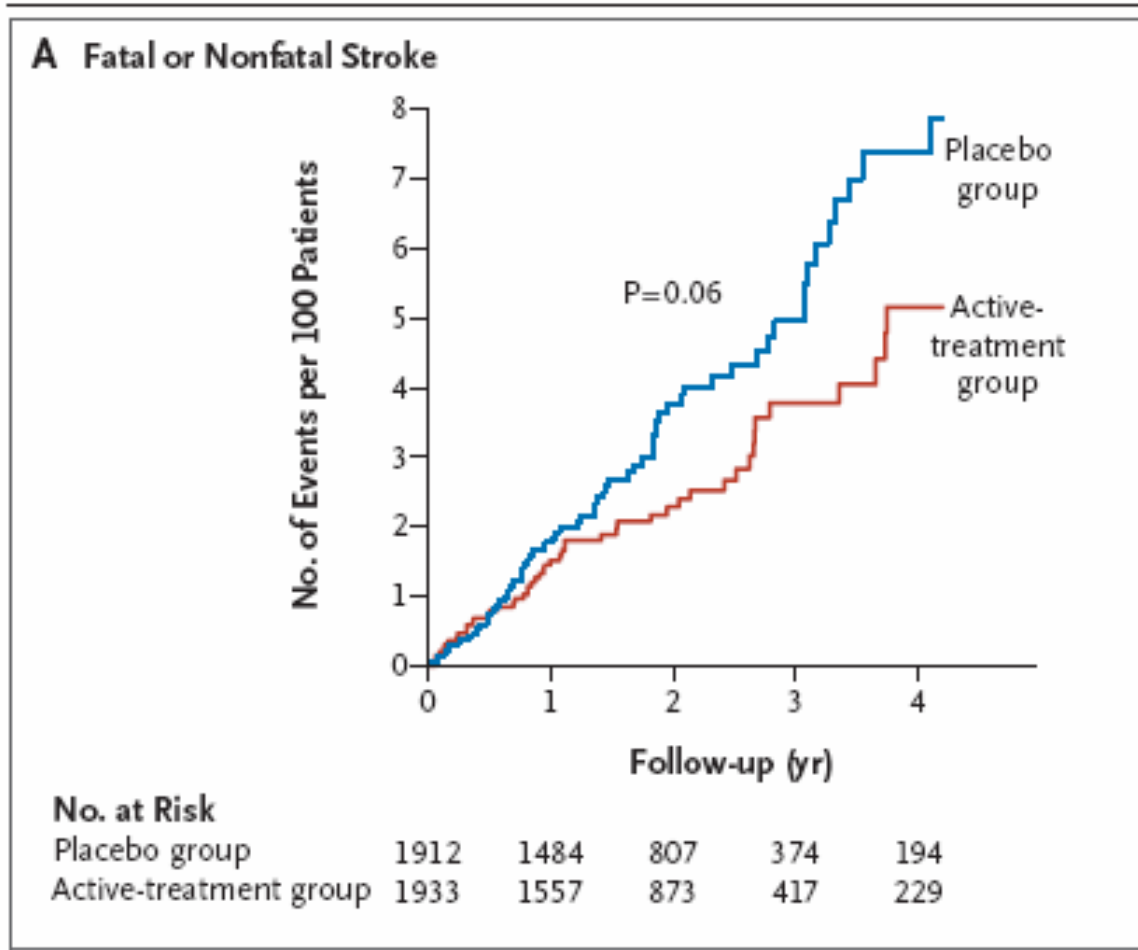
HYpertension in the Very Elderly Trial (HYVET)

- 3845 individuos de edad >80 años con PAS \geq 160 mmHg.

-Indapamida (añadir perindopril para control PA) Retard vs Placebo

-El 73.4% acabó con tto combinado

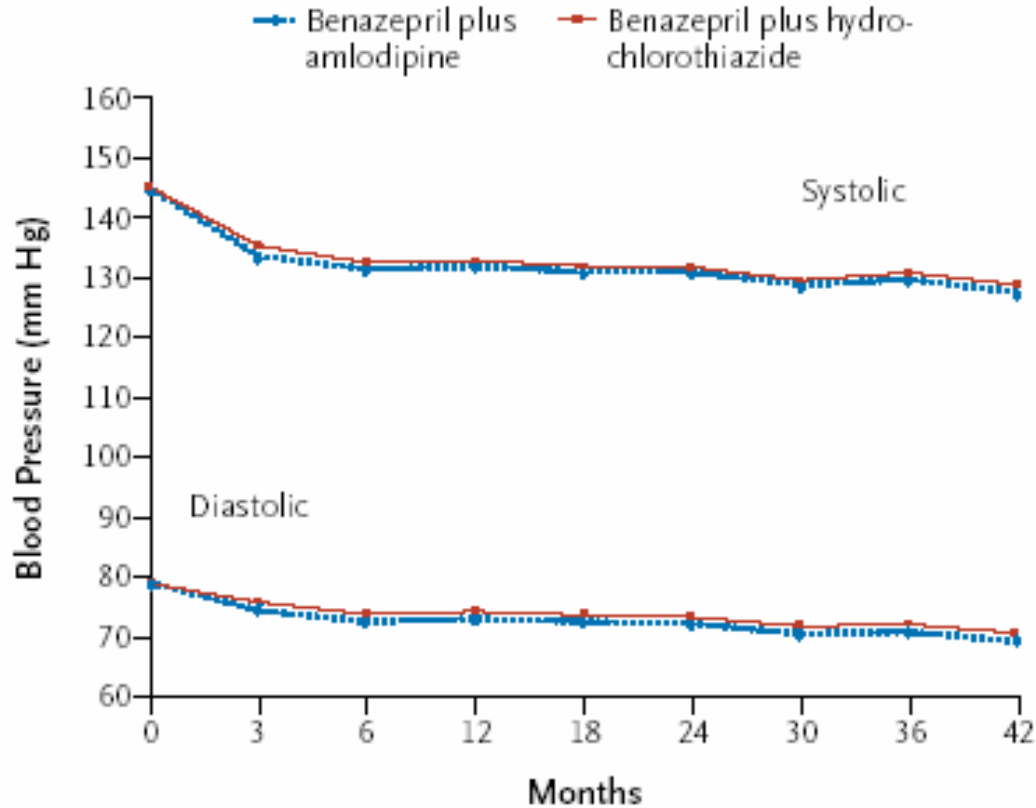
- Objetivo PA<150/80 mmHg



Beckett NS, et al. N Engl J Med 2008; 358: 1887-98

Estudio ACCOMPLISH

(>11.000 hipertensos)



Un 80% de los pacientes consiguieron control de la PA (PA < 140/90 y PA < 130/80 en diabéticos)

No. at Risk

Benazepril plus amlodipine	5740	5517	5404	5178	5010	4866	4298	2804	1074
Benazepril plus hydrochlorothiazide	5757	5537	5408	5222	5033	4825	4299	2529	1042

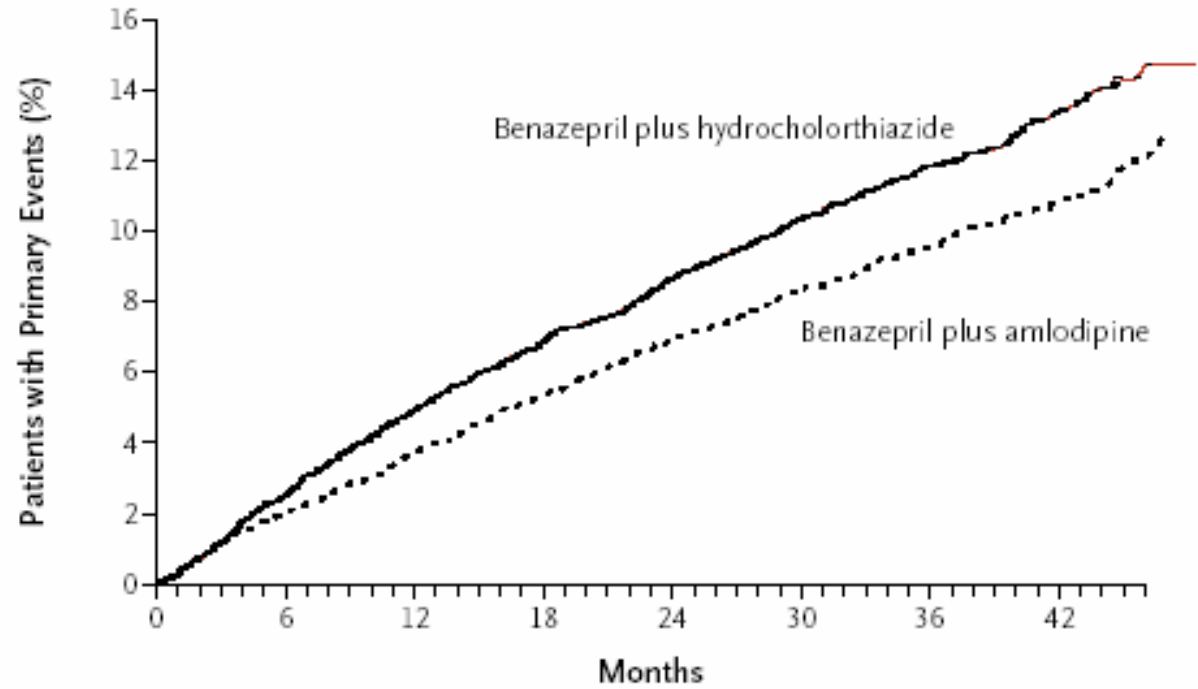
**PA IECA/CaAg:
131,6/73,3 mmHg**

**PA IECA/Diu:
132,5/74,4 mmHg**

Jamerson K, et al. N Engl J Med 2008; 359: 2417-2428



Estudio ACCOMPLISH



No. at Risk	0	6	12	18	24	30	36	42
Benazepril plus amlodipine	5512	5317	5141	4959	4739	2826	1447	
Benazepril plus hydrochlorothiazide	5483	5274	5082	4892	4655	2749	1390	

Figure 2. Kaplan–Meier Curves for Time to First Primary Composite End Point.

There were 552 patients with events (9.6%) in the benazepril–amlodipine group, as compared with 679 patients with events (11.8%) in the benazepril–hydrochlorothiazide group. The relative risk reduction was 20% (hazard ratio, 0.80; 95% CI, 0.72 to 0.90; P<0.001).

Jamerson K, et al. N Engl J Med 2008; 359: 2417-2428

Combinación de un ARA II con un Diurético y con un Calcioantagonista

- **ARA II + Diurético:** LIFE (Losartán \pm HCTZ vs Atenolol \pm HCTZ), SCOPE (Candesartán vs placebo \pm Diurético/otros)
- **ARA II + Calcioantagonista:** RENAAL (Losartán vs placebo \pm CaAg/otros)

- ARA II + Calcioantagonista
- ARA II + Diurético

- Reducción PA eficaz y mayor grado de control
- Mejor tolerabilidad que si se usa IECA
- Protección lesión subclínica

Mancia G, et al. J Hypertens 2009; 27



¿Efecto diabético de algún fármaco antihipertensivo?

Incremento del riesgo de desarrollar diabetes mellitus

- Glucemia anómala en ayunas
- Índice de masa corporal aumentado
- Presión arterial sistólica elevada
- Cifra de colesterol-HDL baja
- Tratamiento antihipertensivo previo

PREDIABETES

GLUCEMIA
ANÓMALA AYUNAS

HTA: 55,4%

INTOLERANCIA
ORAL GLUCOSA

HTA: 58,5%

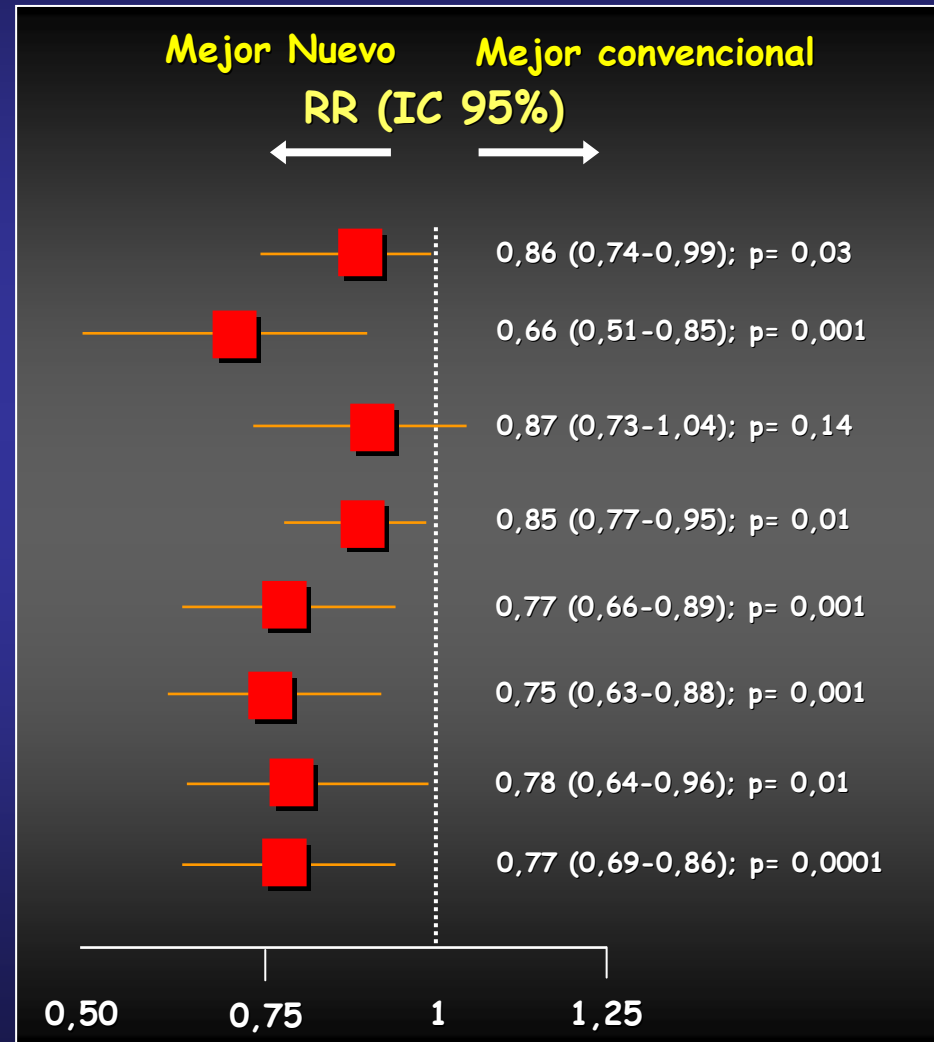
The Hoorn Study
6,5 años seguimiento
Riesgo 10 veces mayor vs
normoglucémicos

Siguientes 5-10 años:
20-30% probabilidad
desarrollar diabetes

DIABETES

Prevención de Nuevos Casos de Diabetes Tipo 2 en Diferentes Estudios

Estudio (fármacos nuevos)	Seguimiento (años)
CAPPP (IECA vs DIU-BB)	6,1
HOPE (IECA v Placebo)*	5,0
NORDIL (CA vs DIU-BB)	4,5
INVEST (CA vs BB)	2,7
ALLHAT (IECA vs DIU)	4,6
LIFE (ARA II vs BB)	4,8
CHARM (ARA II vs DIU-BB)	3,1
VALUE (ARA II vs CA)	4,2



Posibles mecanismos "antidiabetógenos" de IECAs y ARA II

- Aumento del flujo sanguíneo muscular
- Retención de potasio
- Protección de los islotes pancreáticos de la glucotoxicidad
- Ausencia/Disminución del estrés oxidativo inducido por angiotensina II
- Acción agonista PPAR- γ
- Reclutamiento/Diferenciación de adipocitos (\uparrow adiponectina)
- \uparrow transporte de GLUT 4 glucose

Posibles mecanismos de actuación de los CALCIOANTAGONISTAS en la prevención de diabetes

VASODILATACIÓN



```
graph TD; A[VASODILATACIÓN] -.-> B[↑ FLUJO SANGUINEO PERIFÉRICO]
```

↑ FLUJO SANGUINEO PERIFÉRICO

European Society of Hypertension:
Prevention of type 2 diabetes mellitus with antihypertensive drugs

- Desarrollo de hiperglucemia en pacientes hipertensos:
 - Trastornos metabólicos asociados a la elevación de la presión arterial *per se*
 - Influencia del tratamiento antihipertensivo
- ↑ Riesgo de hiperglucemia (alteración sensibilidad insulina y/o secreción de insulina):
 - Betabloqueantes, dosis altas de diuréticos y, especialmente, la combinación de ambos
- Calcioantagonistas: mayoritariamente efecto neutral
- IECAs o ARA II: probablemente mejoran la sensibilidad a la insulina y disminuyen el riesgo de desarrollar una diabetes

European Society of Hypertension:
Prevention of type 2 diabetes mellitus with antihypertensive drugs

- El riesgo asociado a una hiperglucemia/diabetes de novo está en relación con el tiempo de evolución:
 - La elección de un fármaco es más relevante en el adulto de mediana edad que en el paciente anciano
- Fármacos que bloquean el sistema renina-angiotensina (++ARA II) son una elección apropiada como "compañeros" en el tratamiento combinado de pacientes con riesgo de desarrollar una diabetes.



Tratamiento antihipertensivo y Objetivos intermedios



Situaciones que van a favor del uso de unos antihipertensivos frente a otros

(Objetivos Intermedios de fácil detección y predictores independientes de riesgo)

Diuréticos tiazídicos

- Hipertensión sistólica aislada (ancianos)
- Insuficiencia cardíaca
- Hipertensión arterial en la raza negra

Betabloqueantes

- Angina de pecho
- Después de un infarto de miocardio
- Insuficiencia cardíaca
- Taquiarritmias
- Glaucoma
- Embarazo

Antagonistas del calcio (dihidropiridinas)

- Hipertensión sistólica aislada (ancianos)
- Angina de pecho
- Hipertrofia VI
- Aterosclerosis carotídea/coronaria
- Embarazo
- Hipertensión arterial en la raza negra

Antagonistas del calcio (verapamilo/diltiazem)

- Angina de pecho
- Aterosclerosis carotídea
- Taquicardia supraventricular

Inhibidores de la ECA

- Insuficiencia cardíaca
- Disfunción VI
- Después de un infarto de miocardio
- Nefropatía diabética
- Nefropatía no diabética
- Hipertrofia VI
- Aterosclerosis carotídea
- Proteinuria/oligoalbuminuria
- Fibrilación auricular
- Síndrome metabólico

Antagonistas del receptor de la angiotensina

- Insuficiencia cardíaca
- Después de un infarto de miocardio
- Nefropatía diabética
- Proteinuria/oligoalbuminuria
- Hipertrofia VI
- Fibrilación auricular
- Síndrome metabólico
- Tos inducida por IECA

Diuréticos (antialdosterónicos)

- Insuficiencia cardíaca
- Después de un infarto de miocardio

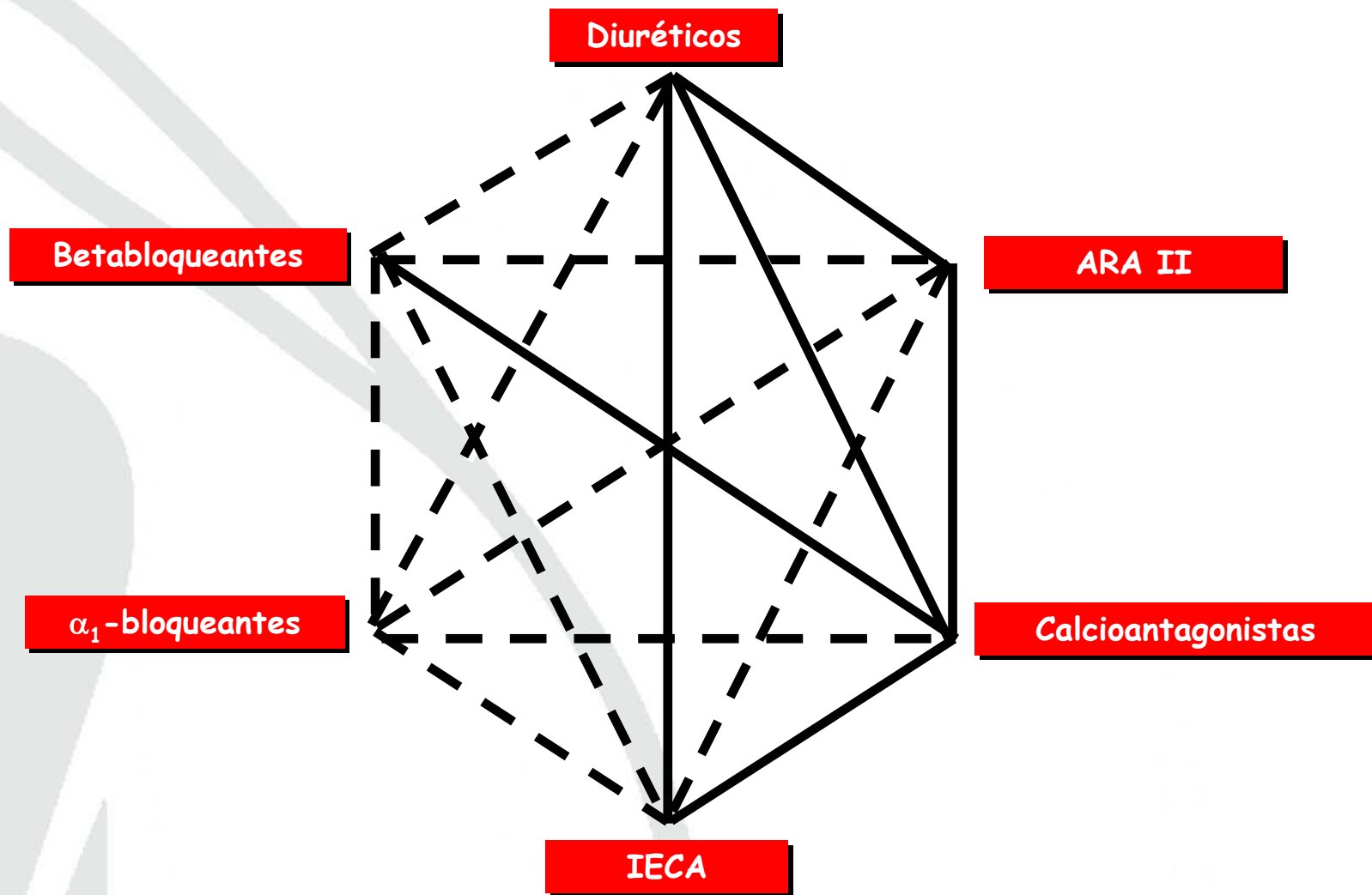
Diuréticos del asa

- Nefropatía terminal
- Insuficiencia cardíaca

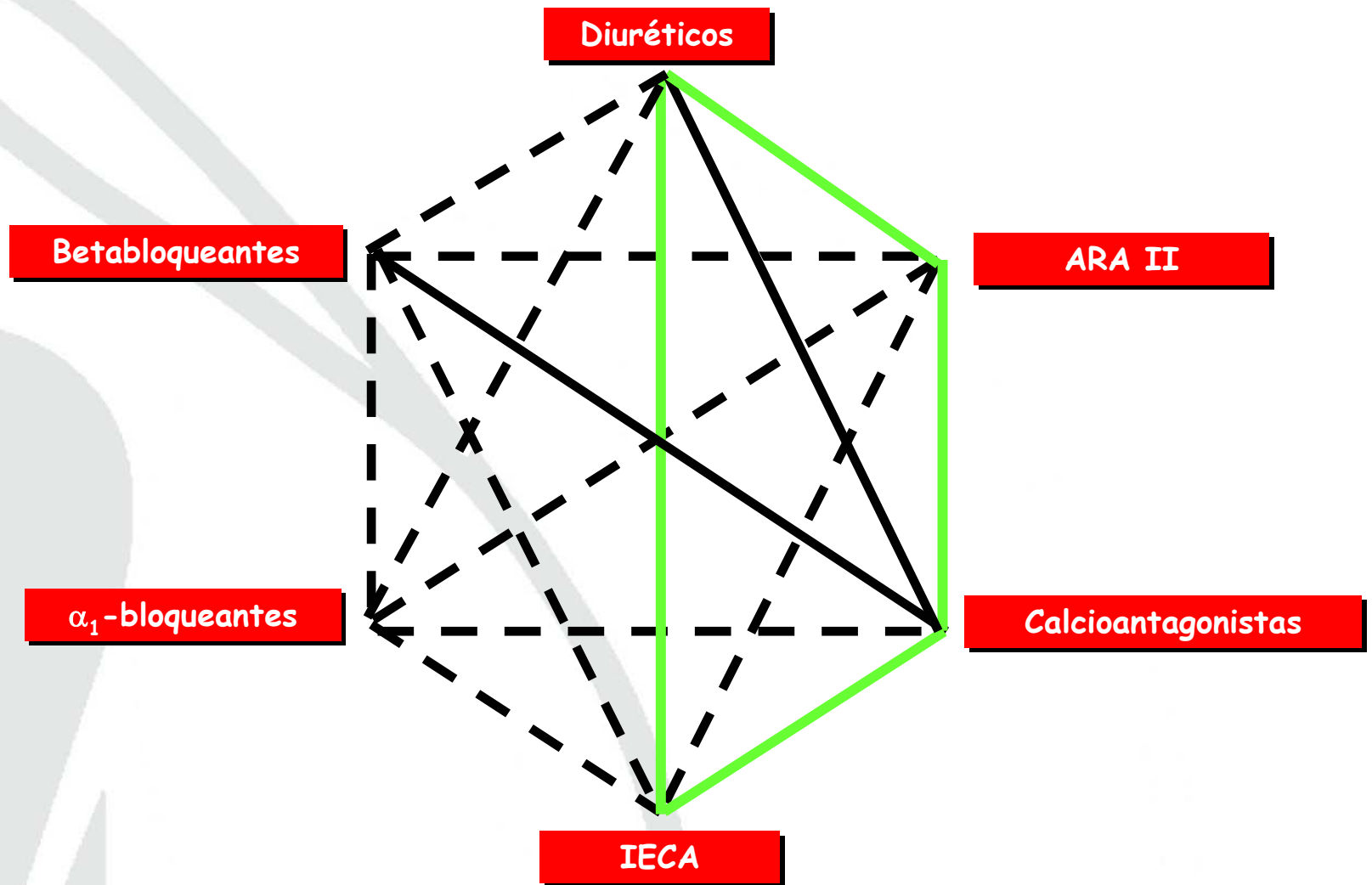
2007 ESH/ESC Guidelines. J Hypertens 2007

Guía ESH/ESC 2007

Combinaciones Farmacológicas



Guía ESH/ESC 2007 Combinaciones Farmacológicas





Tratamiento Combinado

(ReEvaluación Guías Europeas 2009)

- Mayor evidencia: la gran mayoría de hipertensos requieren un tto combinado para lograr un control de la PA
- Se recomienda "añadir" fármaco más que "aumentar" dosis
- En pacientes con alto riesgo CV es recomendable un control precoz de la PA: el tto combinado ofrece, posiblemente, mayores ventajas
- Simplificación del tratamiento para mejorar adherencia: asociaciones fijas cuando sea posible.
- Combinaciones recomendadas:
 - Diurético + IECA, o + ARA II, o + Calcioantagonista
 - IECA + Calcioantagonista
 - ARA II + Calcioantagonista
- Betabloqueante + Diurético: favorece desarrollo de diabetes y se debería evitar a menos que esté indicado por otras razones
- Cuando sean precisos 3 fármacos: bloqueo SRA+Calcioantagonista+Diurético

CONCLUSIONES

- Para alcanzar los objetivos terapéuticos en la reducción de la PA es necesario la utilización de una terapia combinada en la mayoría de hipertensos.
- Las asociaciones fijas mejoran la cumplimentación terapéutica.
- Efectos sinérgicos (no solo ↓PA): protección vascular y mejora de la función endotelial (cambios estructurales/funcionales en arterias de resistencia, efectos en la progresión de la aterosclerosis y estabilización de la placa, fibrinólisis).
- La elección de un tratamiento combinado específico para un paciente se debería basar en las condiciones fisiopatológicas y en la evidencia de los ensayos clínicos.
 - Prevención de desarrollo de diabetes mellitus tipo 2
 - Presencia o no de LOD o ECV