



XXXII Congreso Nacional de la SEMI

XIV Congreso de la Sociedad Canaria de Medicina Interna
26-28 Octubre 2011



Para la Dra. Anna Oliveras:

Incluso entre los pacientes con HTA Resistente existen subgrupos de pacientes con diferentes etiologías (SAOS, Obesidad, DM, etc). También en aquellos con HTA Resistente Sistólica y Diastólica, frente a aquellos con HTA Resistente con HTA Sistólica aislada: **“pronóstico y tratamiento diferentes”**

Costa Meloneras

Palacio de Congresos Expomeloneras
Maspalomas. San Bartolomé de Tirajana
Gran Canaria. Las Palmas



XXXII Congreso Nacional de la SEMI

XIV Congreso de la Sociedad Canaria de Medicina Interna
26-28 Octubre 2011



ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS PARA EL CONTROL DEL PACIENTE CON HTA RESISTENTE O DE DIFÍCIL CONTROL

Anna Oliveras

Unitat HTA. S. Nefrologia

Hospital del Mar - Parc de Salut Mar Barcelona



Costa Meloneras

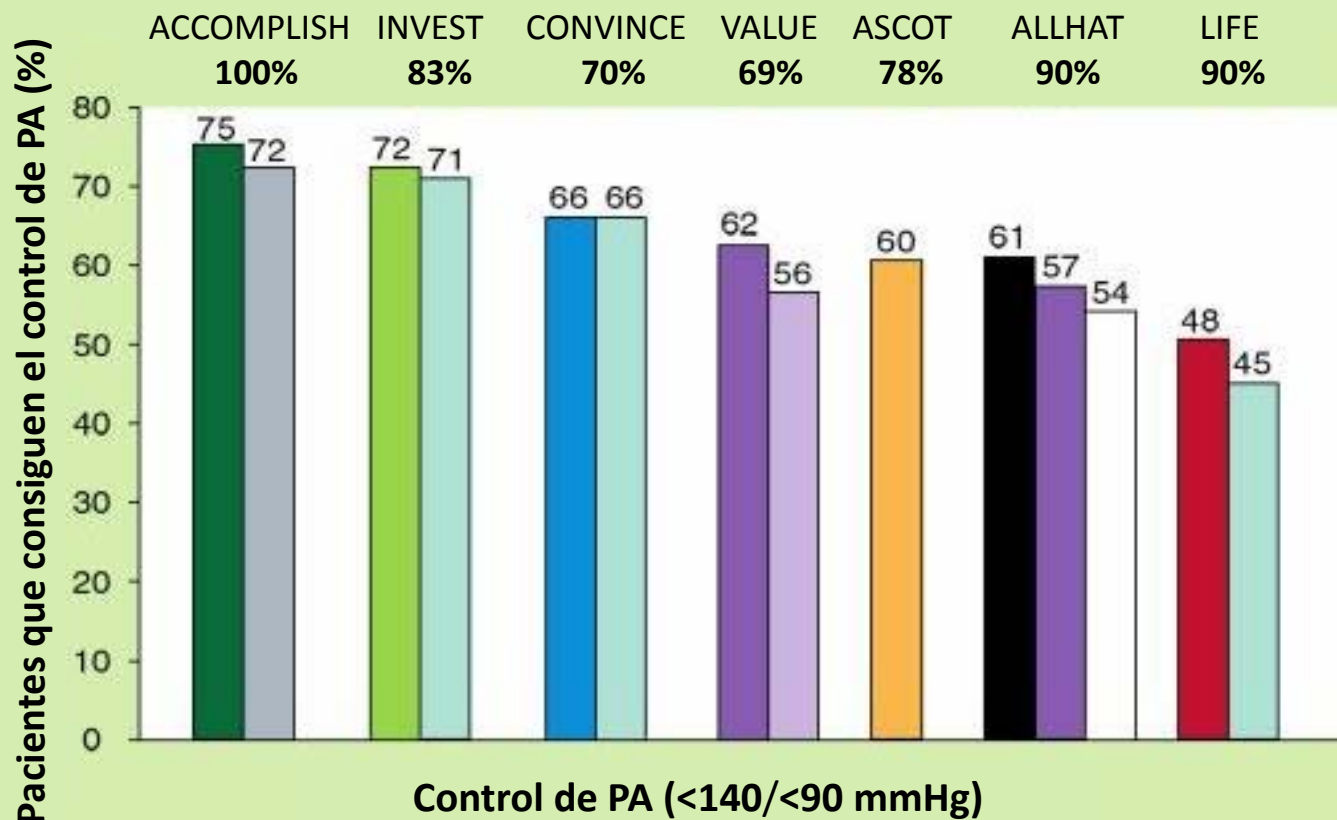
Palacio de Congresos Expomeloneras
Maspalomas. San Bartolomé de Tirajana
Gran Canaria. Las Palmas

- **Combinaciones. Tipos y evidencias que las soportan**
- **Combinaciones de 3 fármacos**
- **Eficacia y seguridad de las combinaciones que incluyen un BSRA, antagonista del calcio y diurético**
- **Fármacos de 2ª línea: clases y su papel en la ayuda del control de la HTA**
- **Terapias no farmacológicas**
- **Conclusiones**

COMBINACIONES: TIPOS Y EVIDENCIAS

- en la mayoría de hipertensos, el control de PA sólo puede conseguirse mediante la **combinación de ≥ 2 fármacos**
- es recomendable **añadir un fármaco de otro grupo** al inicialmente prescrito, a menos que éste deba discontinuarse por efectos adversos o ausencia de algún efecto antihipertensivo
- puede ser ventajoso el **inicio** del tratamiento con la **combinación** de 2 antihipertensivos, sobretodo en pacientes de elevado riesgo cardiovascular
- cuando sea posible, es preferible utilizar **combinaciones fijas**, pues la simplificación terapéutica mejora el **cumplimiento**

Nombre estudio (% pacientes que toman ≥ 2 fármacos al final del estudio)

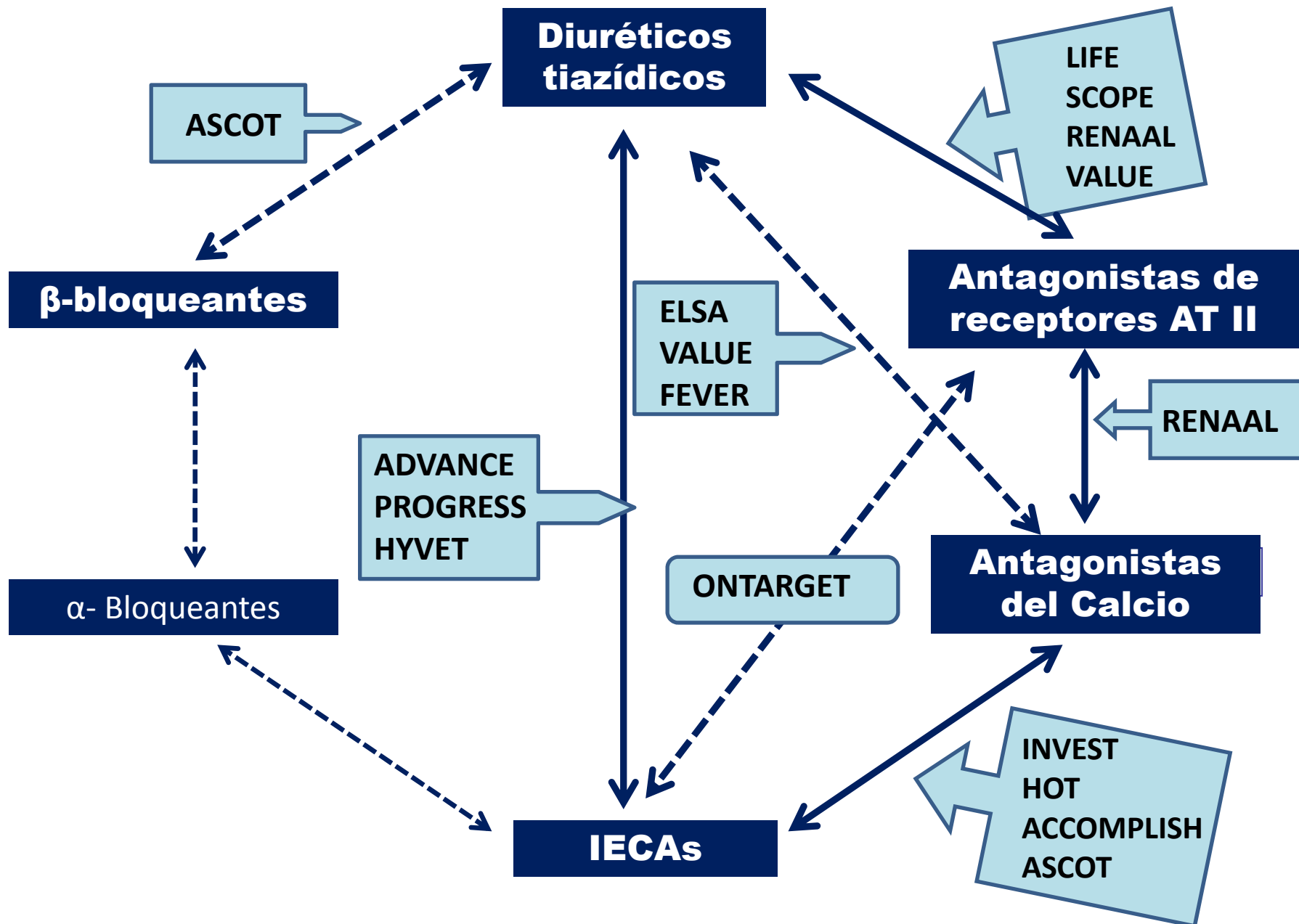


Adaptado de Expert Rev Cardiovasc Therapy 2009.

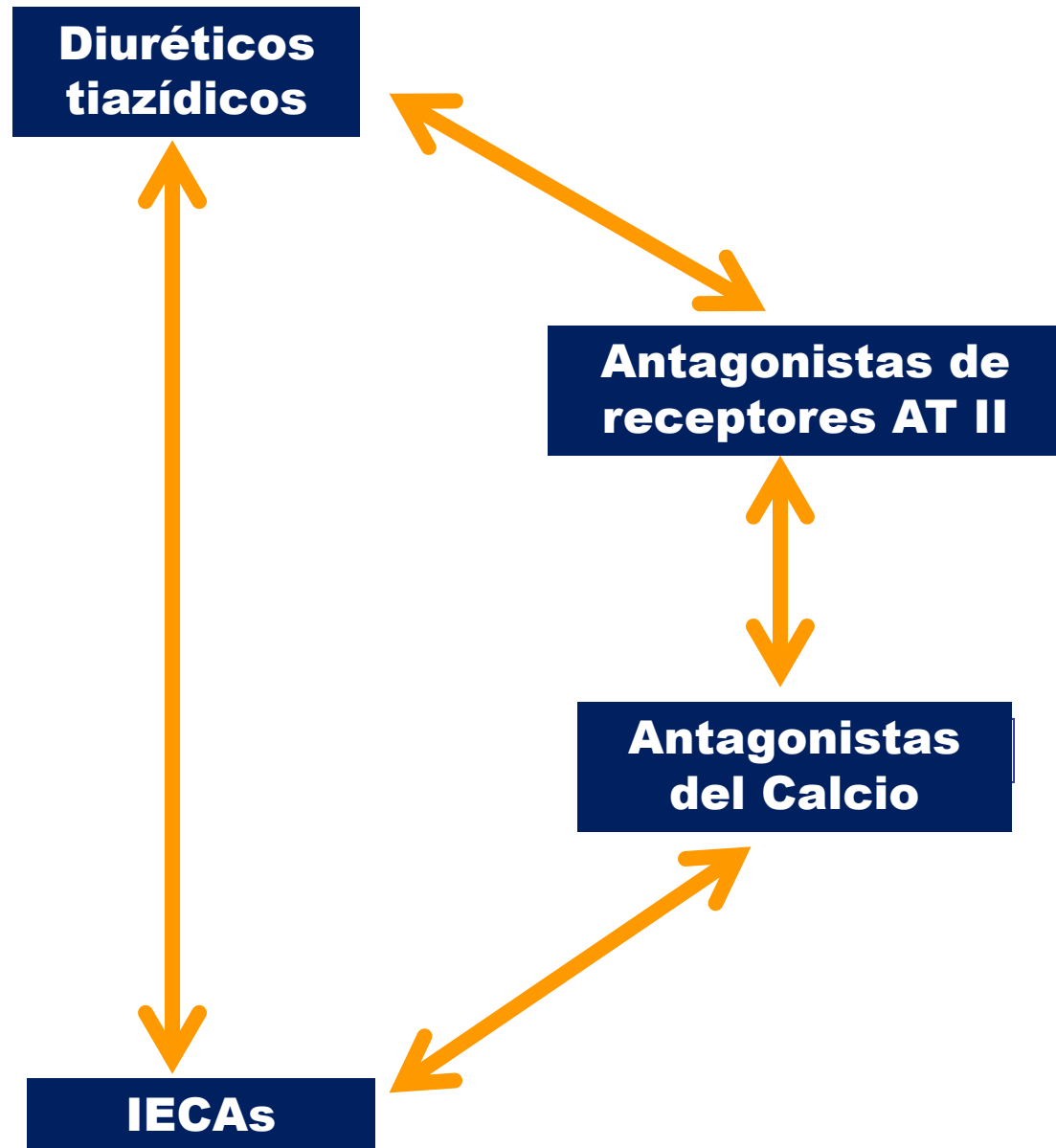
Combinación de fármacos antihipertensivos de diferentes clases: REQUISITOS

- 1) mecanismos de acción diferentes y complementarios**
- 2) mayor efecto antihipertensivo**
- 3) perfil de tolerabilidad favorable**

Combinaciones entre diferentes grupos farmacológicos

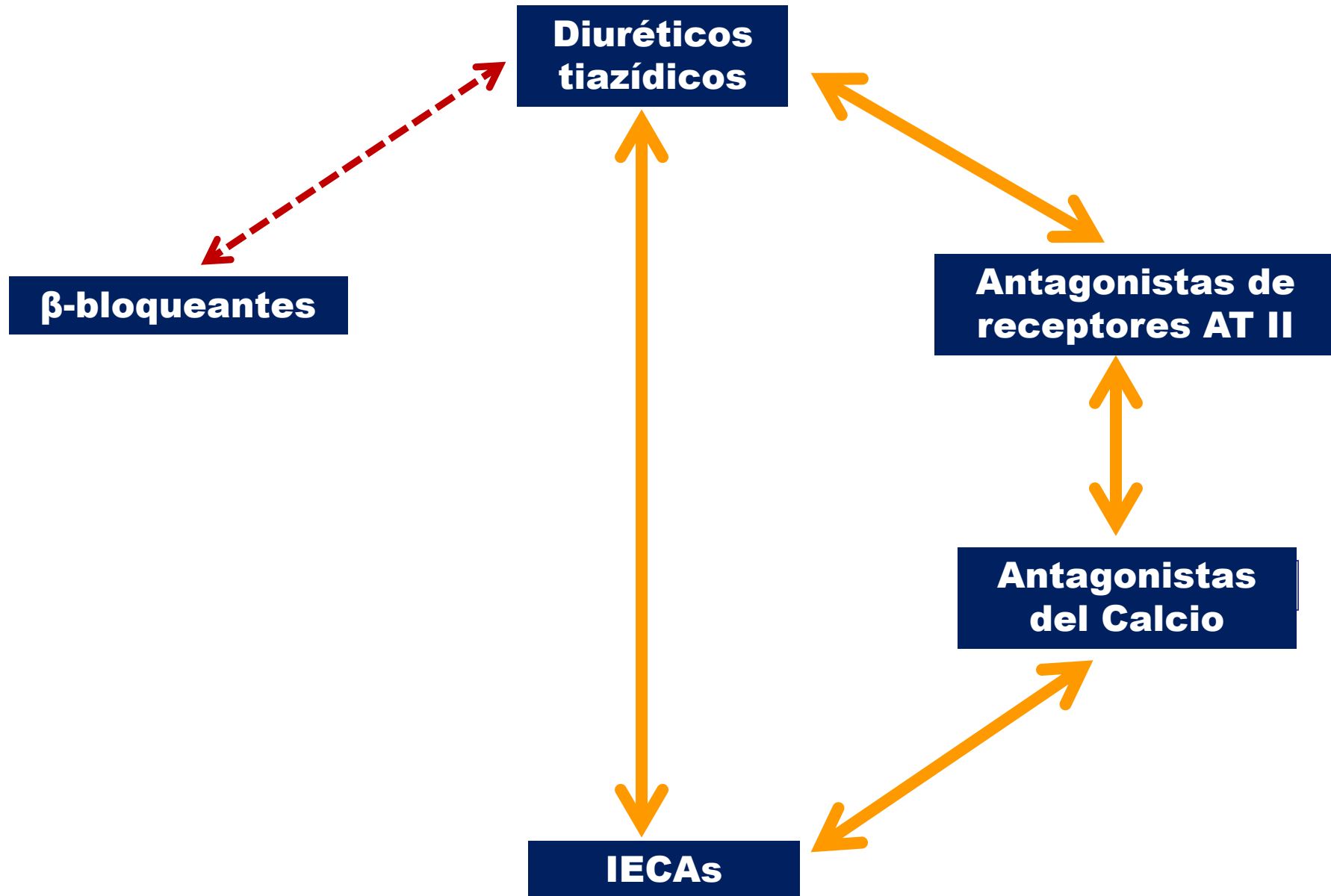


Combinaciones entre diferentes grupos farmacológicos

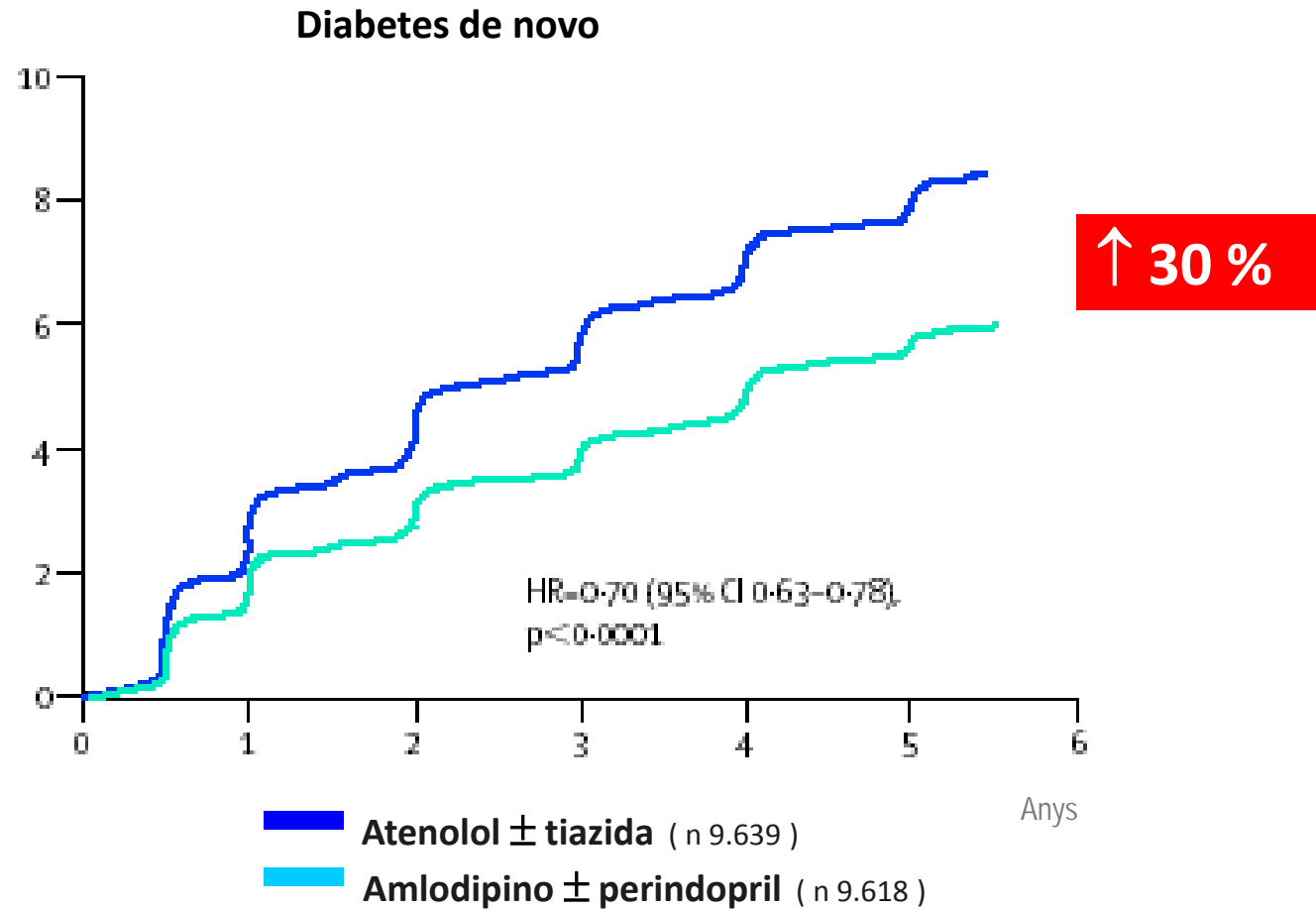


**INCONVENIENTES de
algunas combinaciones
de antihipertensivos**

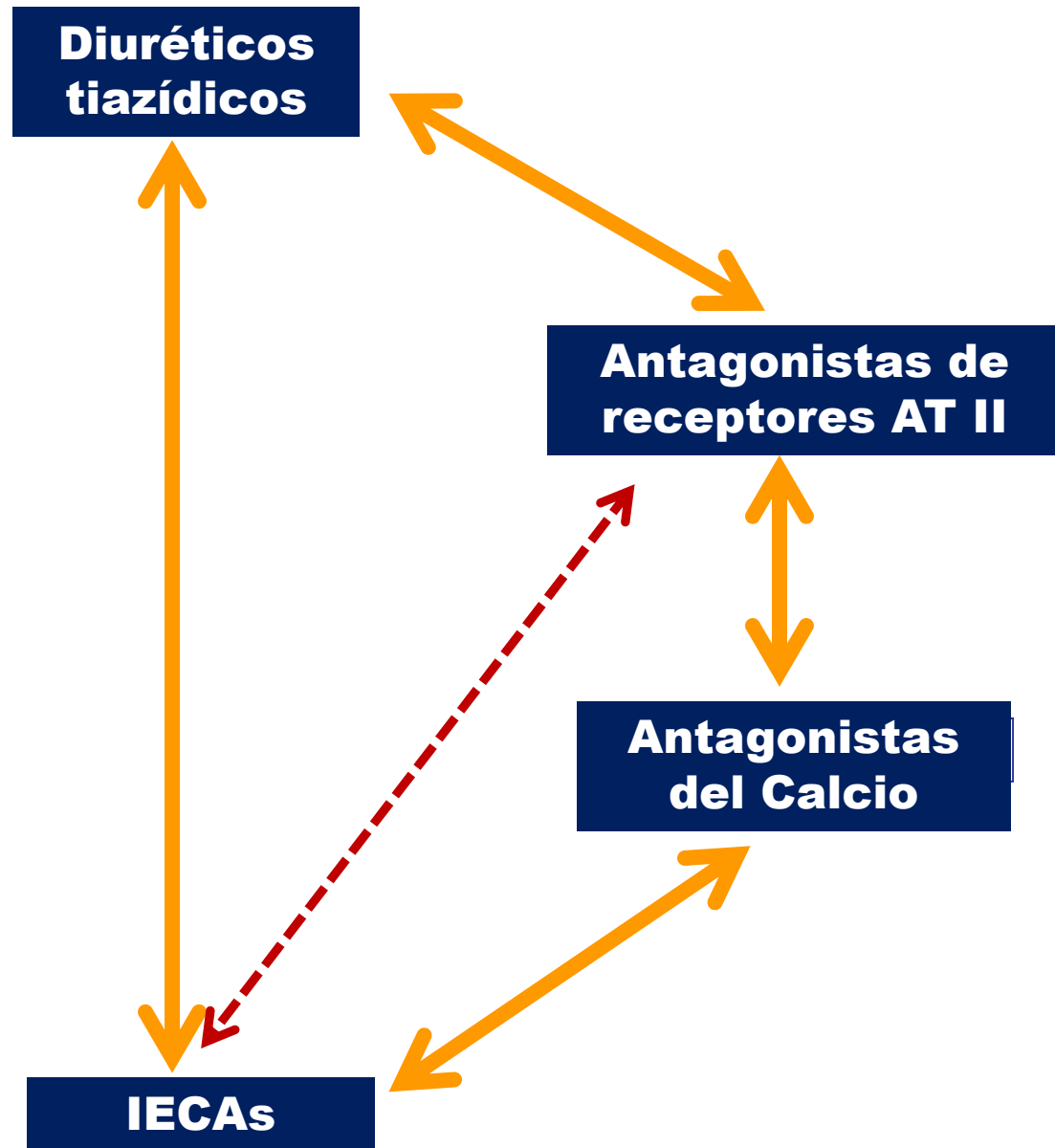
Combinación Diurético + β -bloqueante: INCONVENIENTES



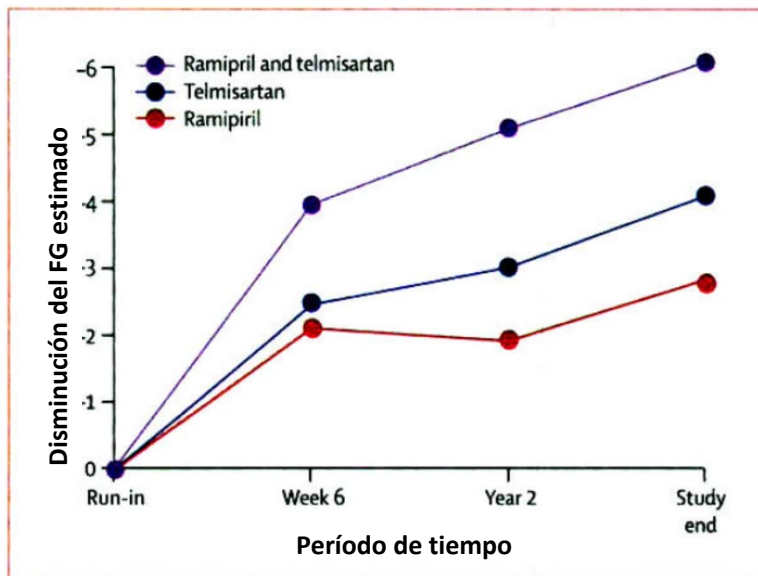
ASCOT (hipertensos con ≥ 3 FRCV):



Combinación IECA + ARA II: INCONVENIENTES



ONTARGET (pacientes ≥ 55 a con enf. vascular aterosclerótica o diabetes con daño orgánico):

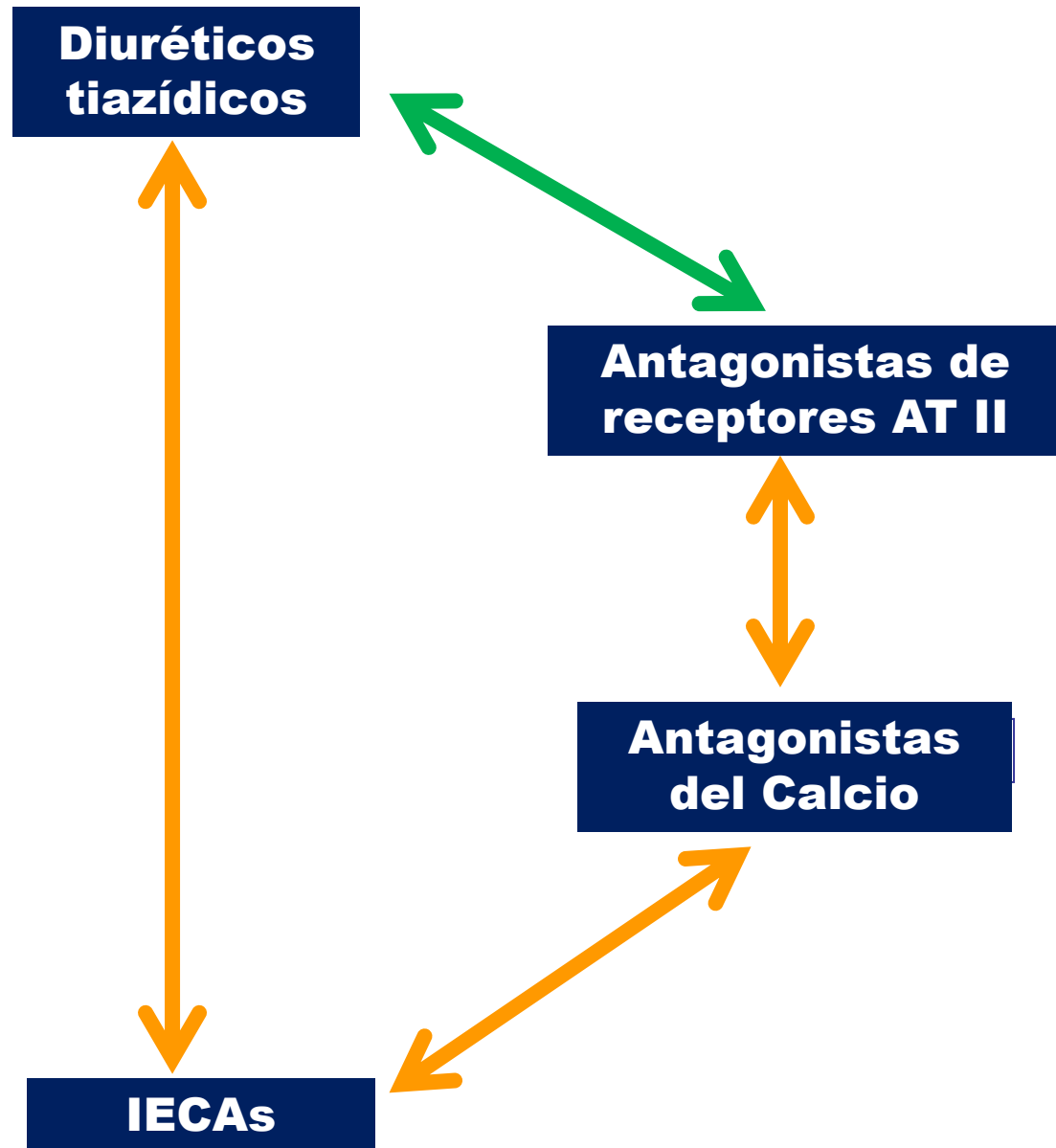


- n = 25.620
- tratamiento:
 - Ramipril 10 mg/día o
 - Telmisartán 80 mg/día o
 - Ram. 10 + Telmis. 80
- seguimiento: 56 meses

	Ramipril	Telmisartan	Ramipril + Telmis.	Ram. + Telm. vs. Ramipril HR (IC 95%)	p
Diálisis, dobl.creat., muerte	13.4%	13.4%	14.5%	1.09 (1.01-1.18)	0.037
Diálisis, dobl.creat.	2.03%	2.21%	2.49%	1.24 (1.01-1.51)	0.038
Diálisis aguda	0.15%	0.23%	0.33%	1.24 (1.01-1.51)	0.020

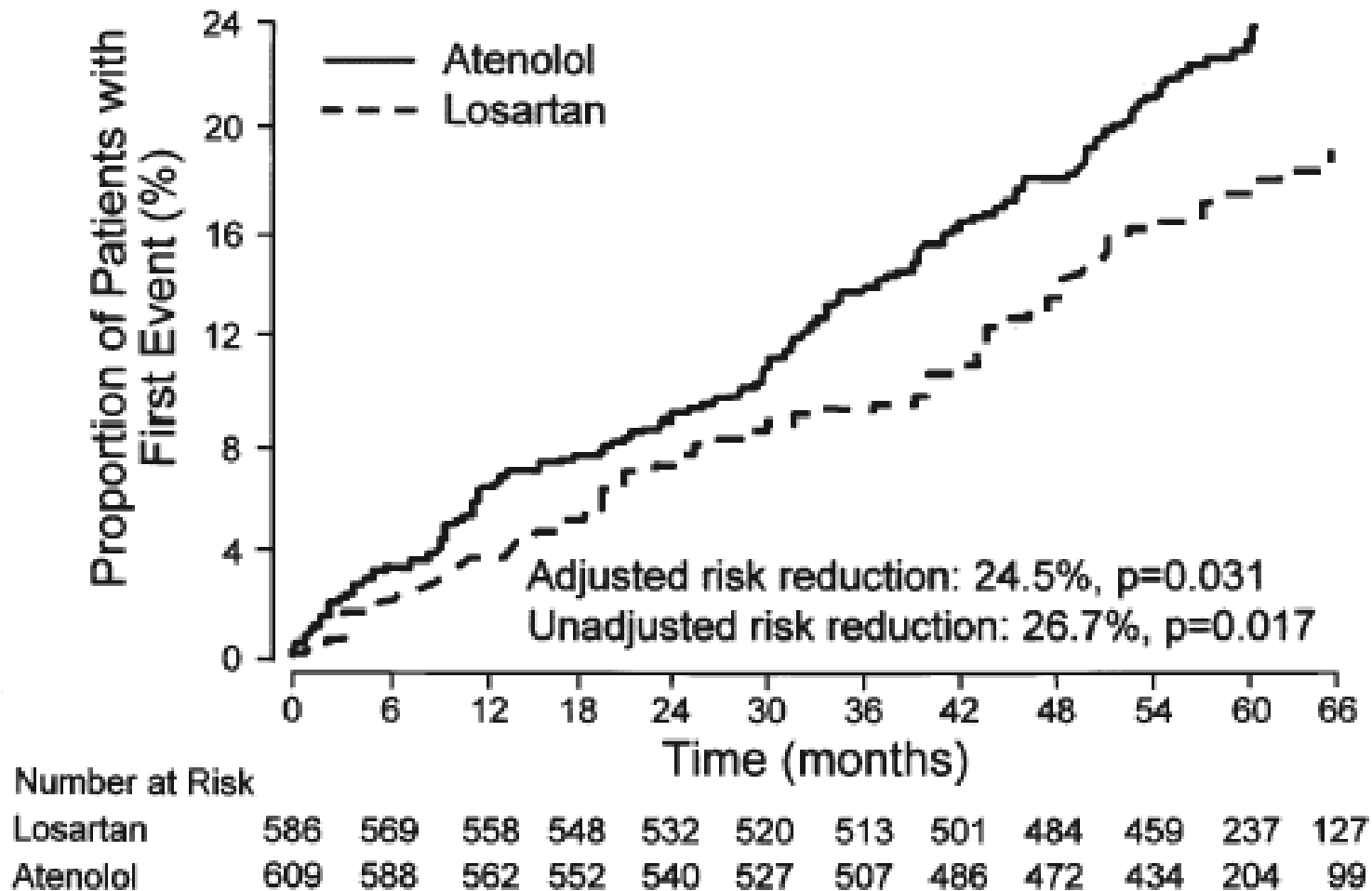
VENTAJAS de algunas combinaciones de antihipertensivos

Combinación Diurético TZ + ARA II: VENTAJAS



LIFE: pacientes 55 - 80a + HTA + HVI (ECG)

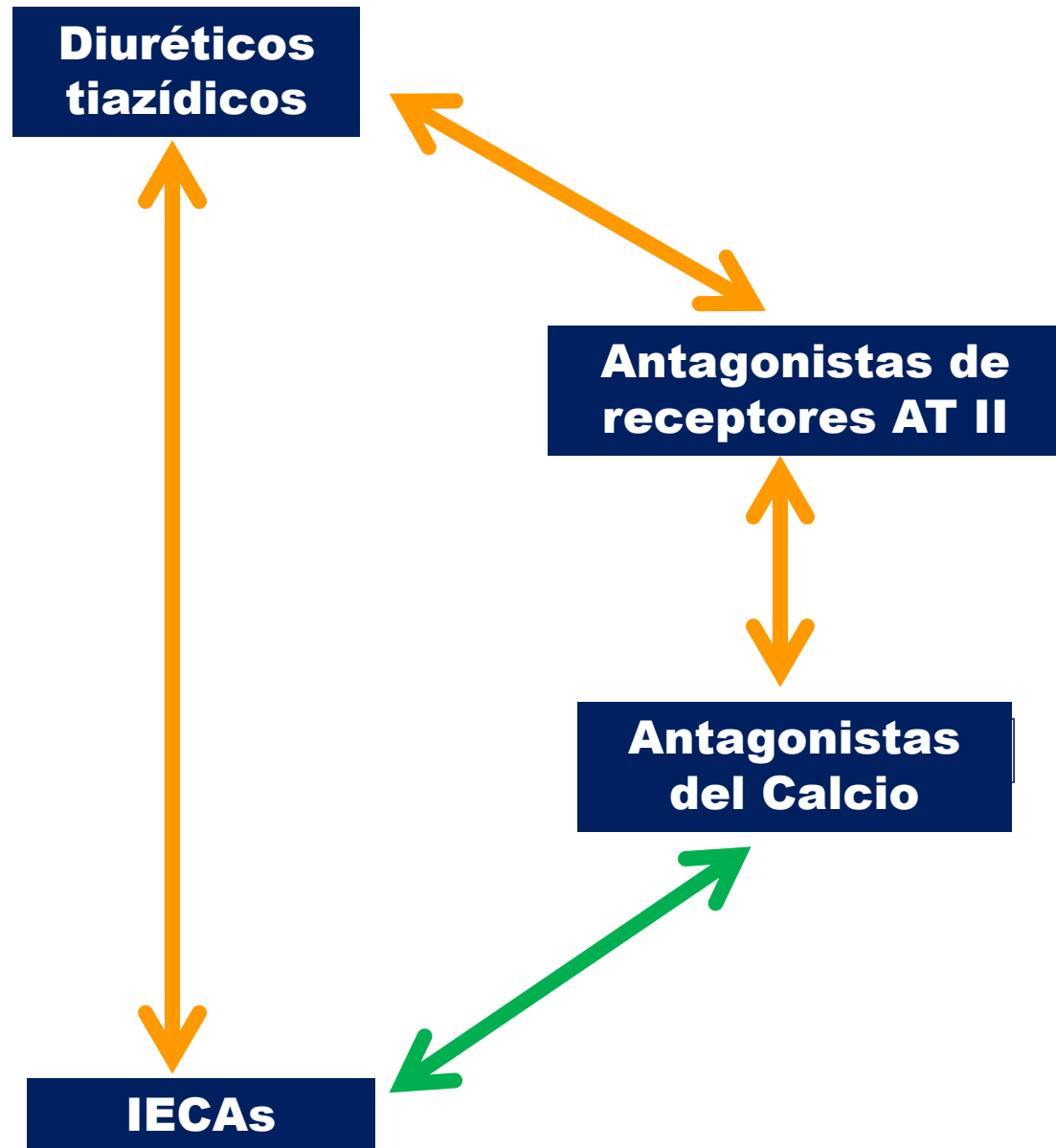
Variable principal combinada



90 % ⇒ combinación

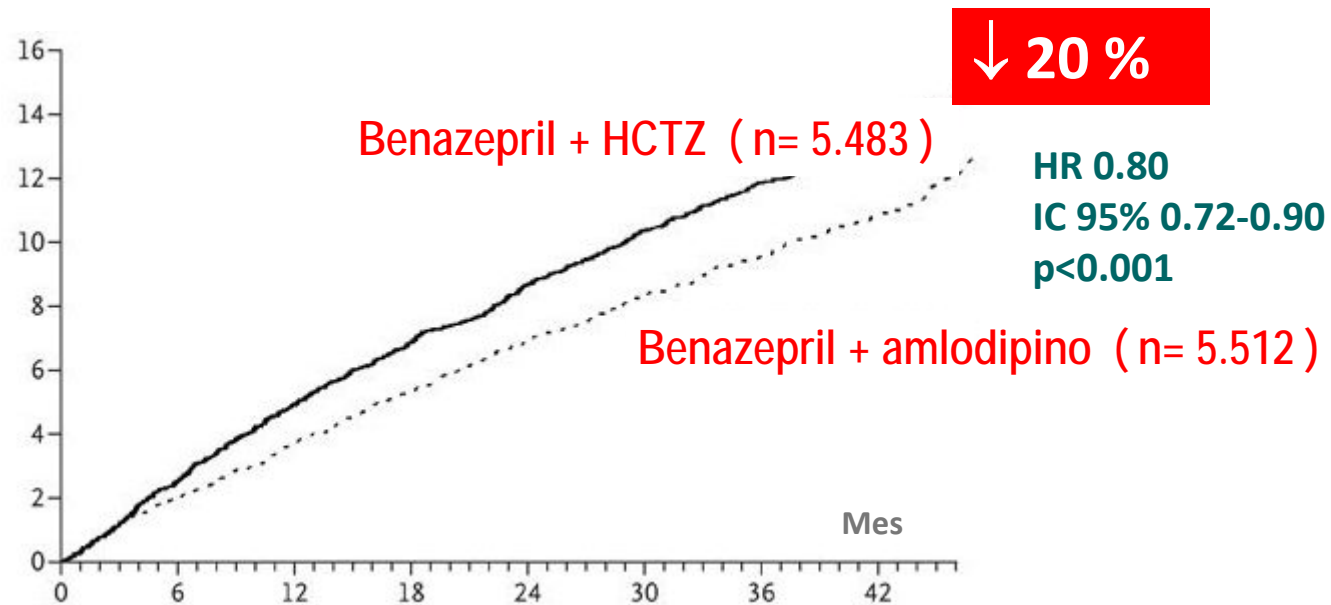
Por protocolo, el 2º fármaco a añadir era HCTZ

Combinación IECA + calcio-antagonista: VENTAJAS



ACCOMPLISH pacientes de alto riesgo (>60% diabéticos):

Incidencia del 1^{er} episodio de la variable principal (%) *



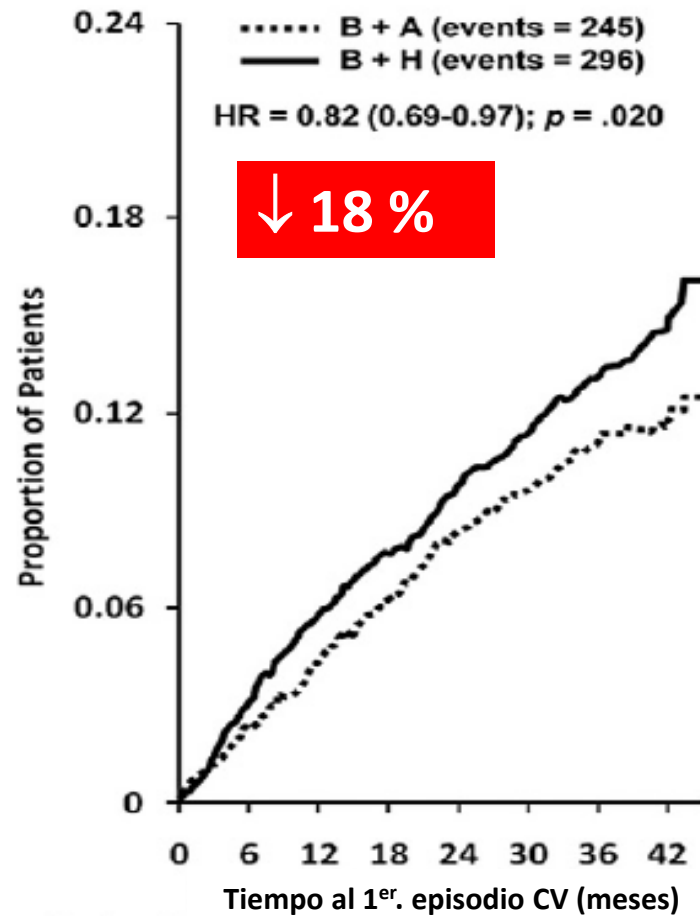
* Muerte de causa cardiovascular, IAM no mortal, ictus no mortal, hospitalización por angor, procedimientos de revascularización coronaria y reanimación después de paro cardiaco.

100 % ⇒ combinación

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

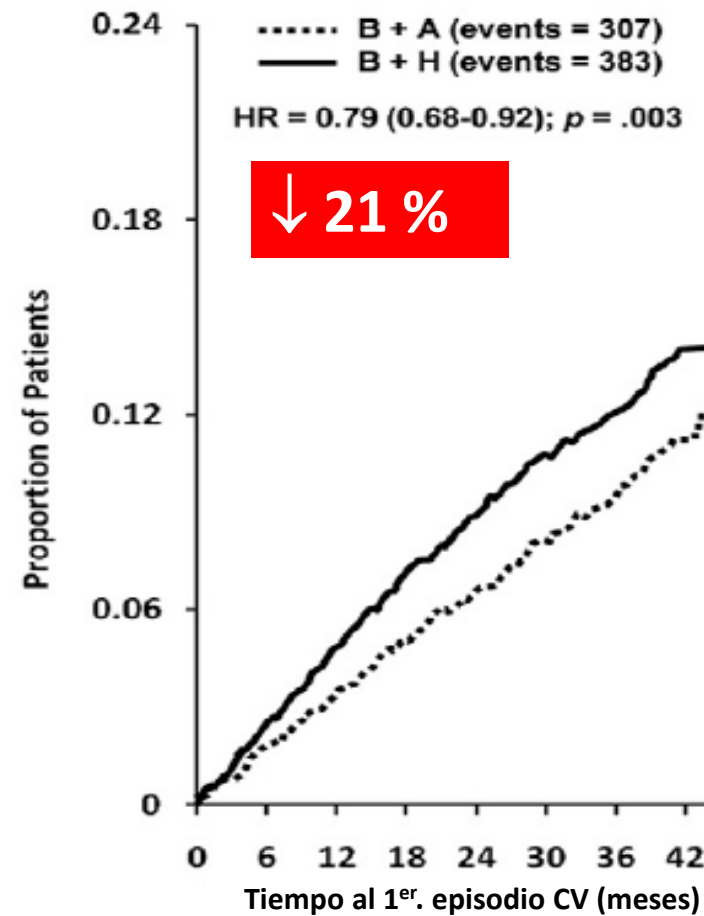
ACCOMPLISH en diabéticos y en no diabéticos:

No-Diabéticos



Number at Risk	
B + A	2266 2180 2200 2040 1965 1885 1149 594
B + H	2293 2172 2087 2012 1937 1839 1102 534

Diabéticos



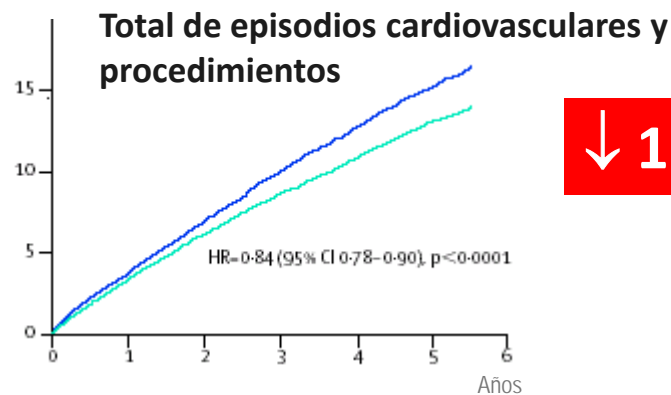
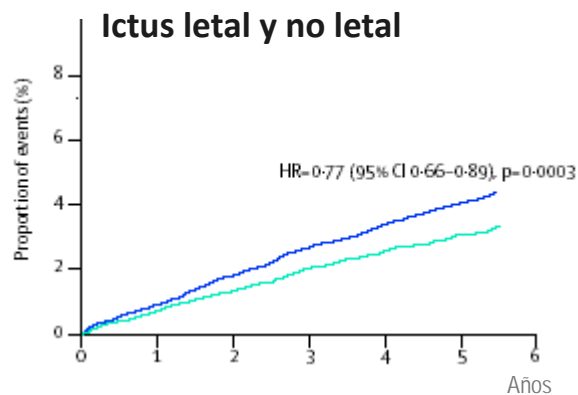
Number at Risk	
B + A	3347 3332 3217 3101 2994 2854 1677 853
B + H	3468 3310 3186 3069 2954 2815 1647 856

* Muerte de causa cardiovascular, IAM no mortal, ictus no mortal, hospitalización por angor, procedimientos de revascularización coronaria y reanimación después de paro cardiaco.

ASCOT (hipertensos con ≥ 3 FRCV):

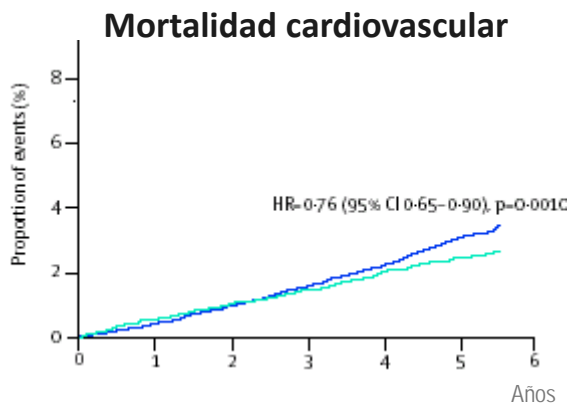
Curvas de incidencia acumulada

↓ 23 %

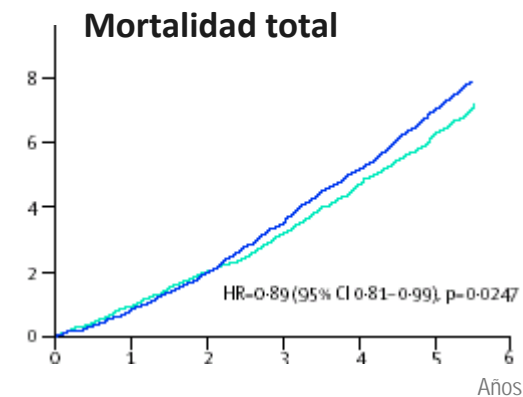


↓ 16 %

↓ 24 %



Mortalidad total



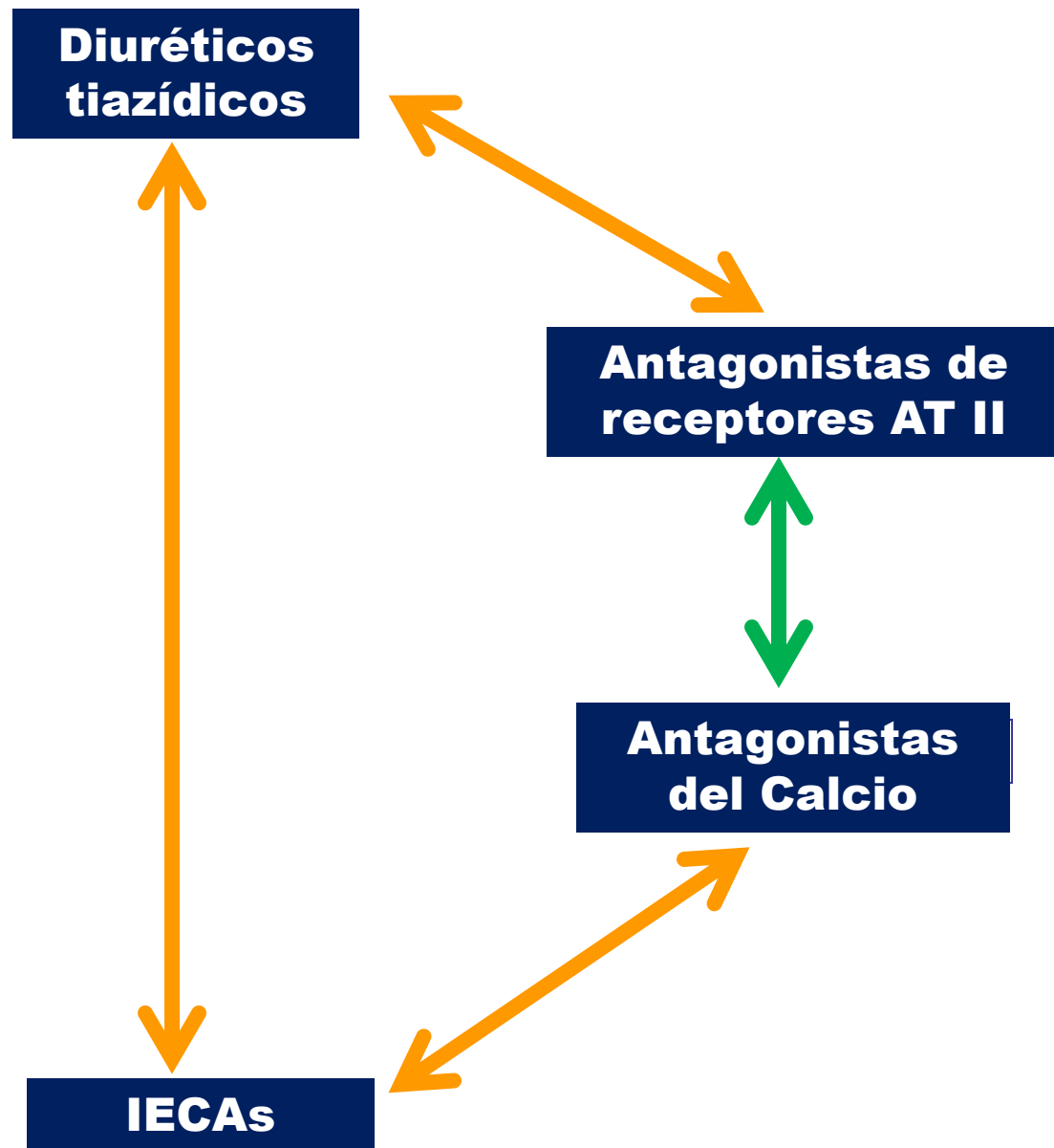
↓ 11 %

78 % \Rightarrow combinación

■ Atenolol \pm tiazida (n= 9.639)
■ Amlodipino \pm perindopril (n= 9.618)

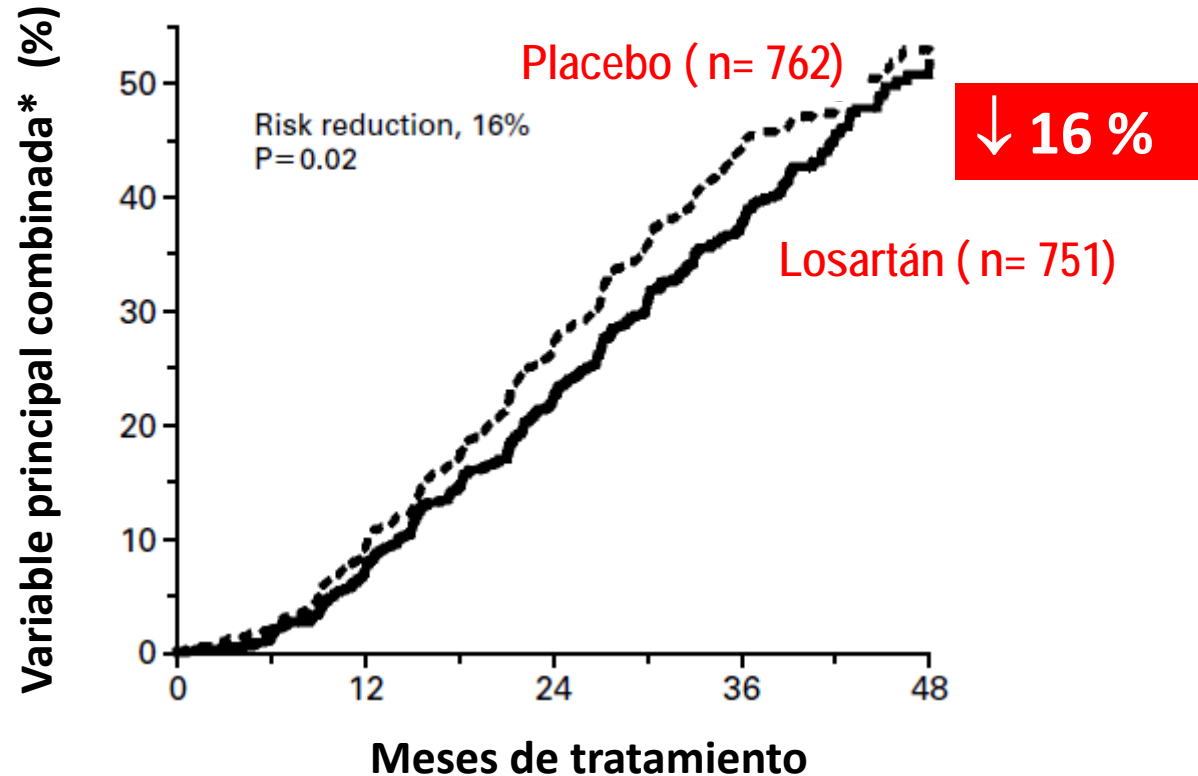
Dahlöf B, et al. *Lancet* 2005;366:895-906.

Combinación ARA II + calcio-antagonista: VENTAJAS



RENAAL: pacientes de 31-70a, con DM 2 y nefropatía:

* Doblar la concentración de creatinina sérica basal, insuficiencia renal crónica terminal o muerte.



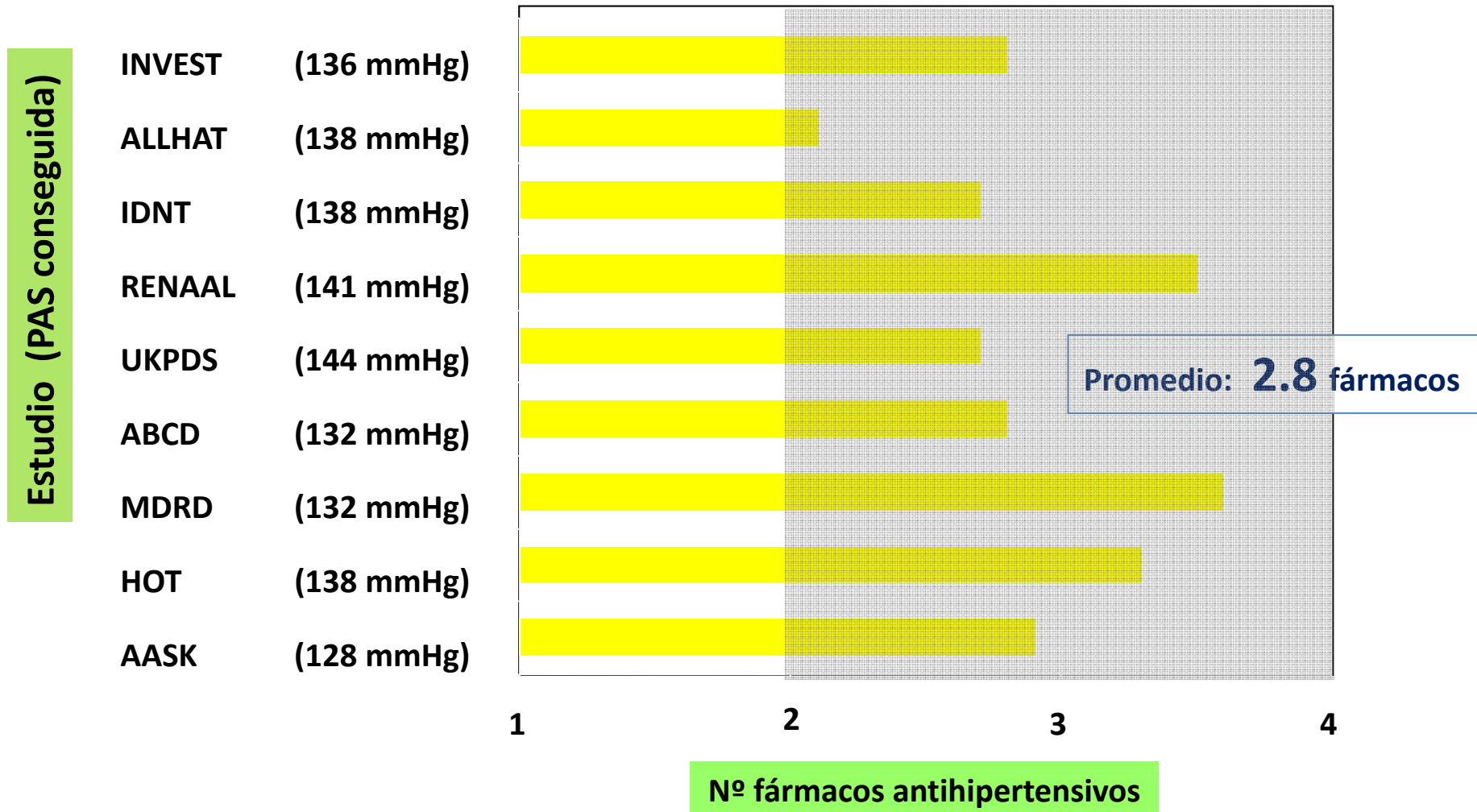
Durante el estudio, se añadió calcio-antagonista en

- * placebo: 81 %
- * Losartán: 78 %

COMBINACIONES DE 3 FÁRMACOS

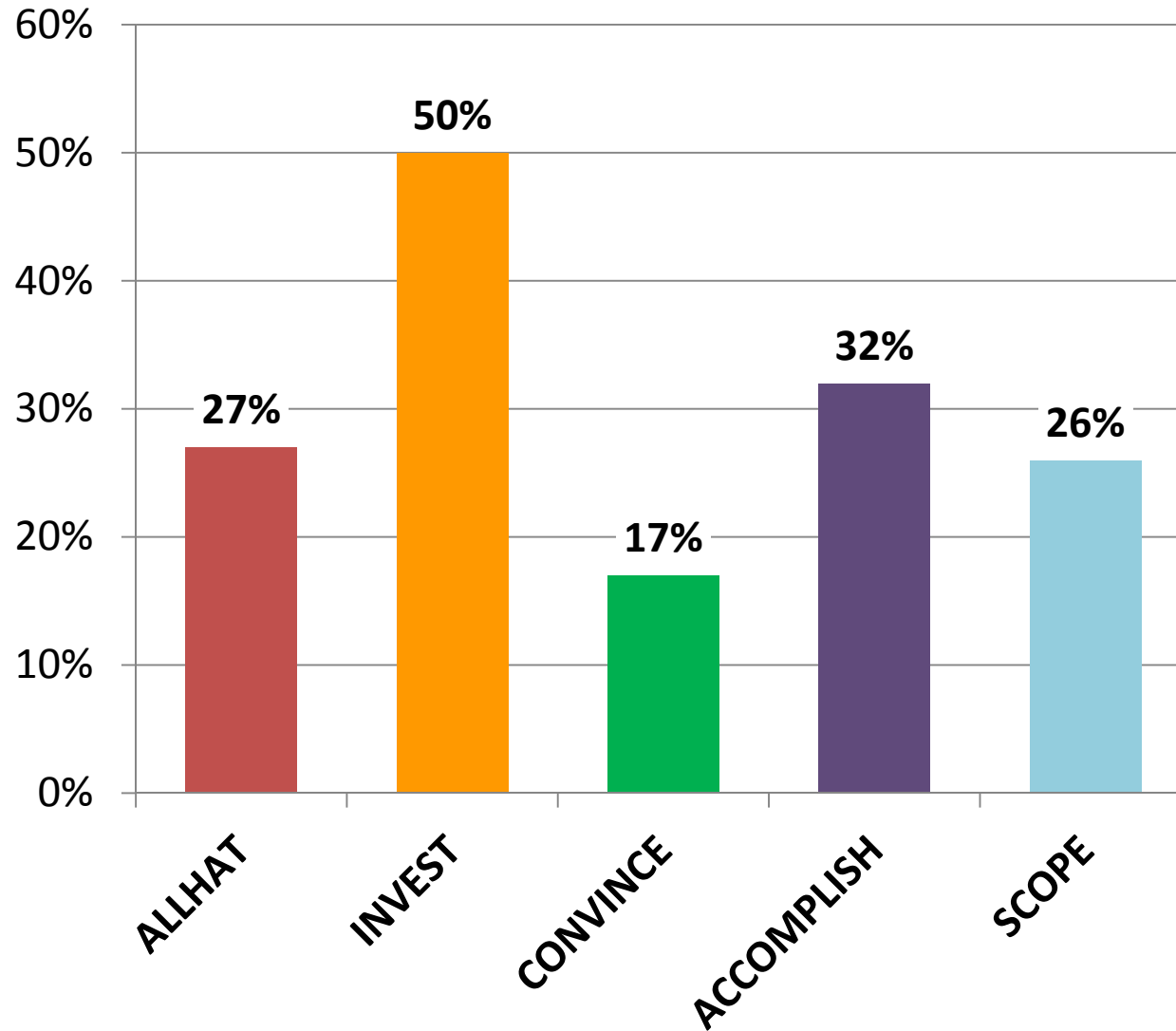
COMBINACIONES DE 3 FÁRMACOS

Tratamiento combinado para conseguir el objetivo de PA sistólica



Adaptado de Bakris GL et al. Am J Kidney Dis 2000;36:646-661.

Pacientes con requerimiento de ≥ 3 antihipertensivos para controlar la PA



Adaptado de Epstein BJ et al. *Expert Opin Pharmacother* 2010;11:2011-2026.

COMBINACIONES QUE INCLUYEN BSRA, CA y DIURÉTICO: justificación, eficacia y seguridad

- en alrededor del 15-20% de pacientes hipertensos, el control de la PA no se puede conseguir con una combinación de 2 fármacos
- cuando se necesitan 3 fármacos, la combinación más racional parece ser un bloqueador del sistema renina-angiotensina (BSRA), un calcio antagonista (CA) y un diurético (D) a dosis efectivas

■ en el momento actual, la información disponible en cuanto a la triple terapia antihipertensiva en combinación fija (1 solo comprimido) procede de los estudios realizados con las siguientes combinaciones:

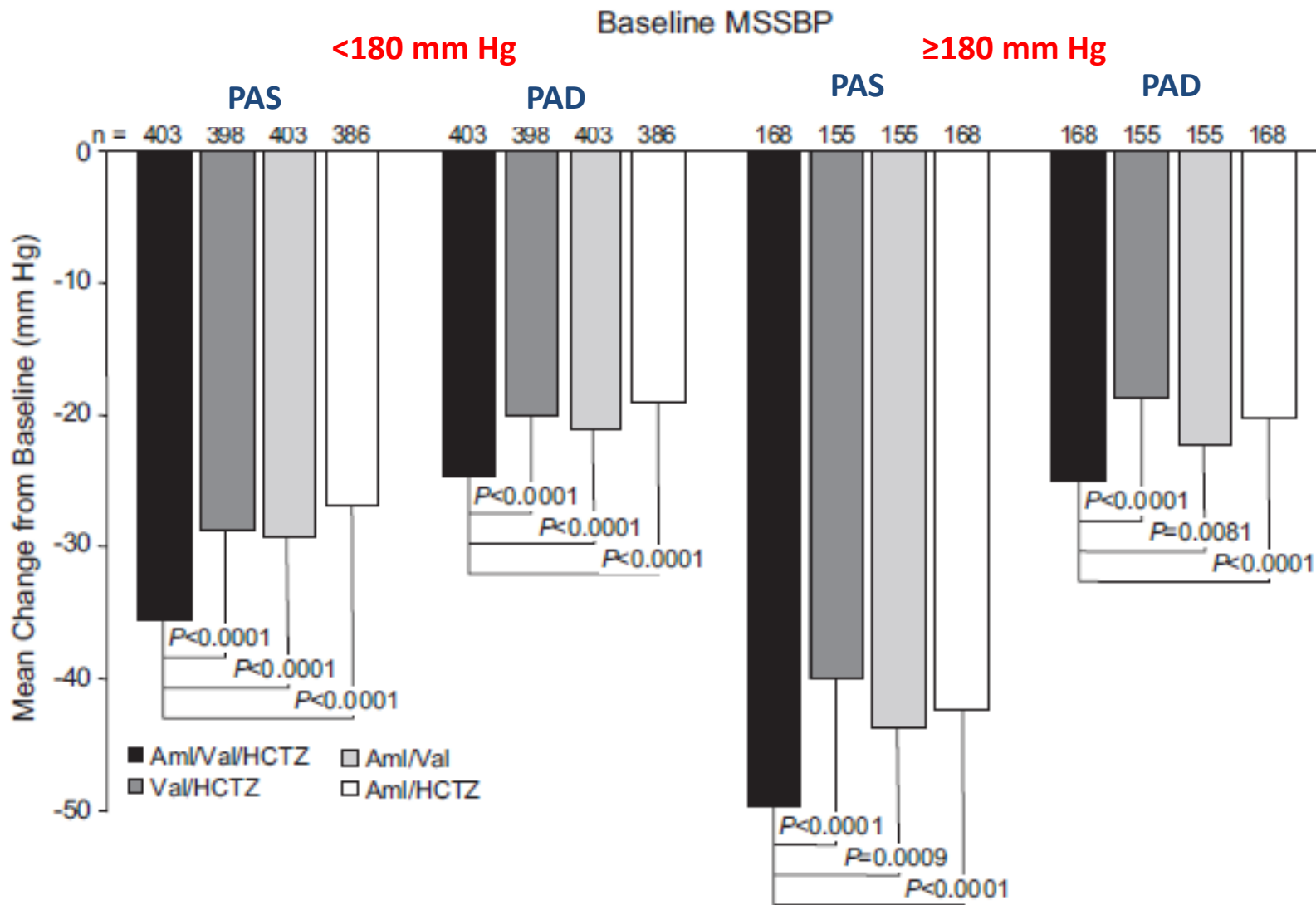
- **AMLODIPINO / VALSARTAN / HIDROCLOROTIAZIDA**
- **AMLODIPINO / OLMESARTAN / HIDROCLOROTIAZIDA**

AML / VAL / HCTZ: Pacientes con HTA estadio 2 o 3

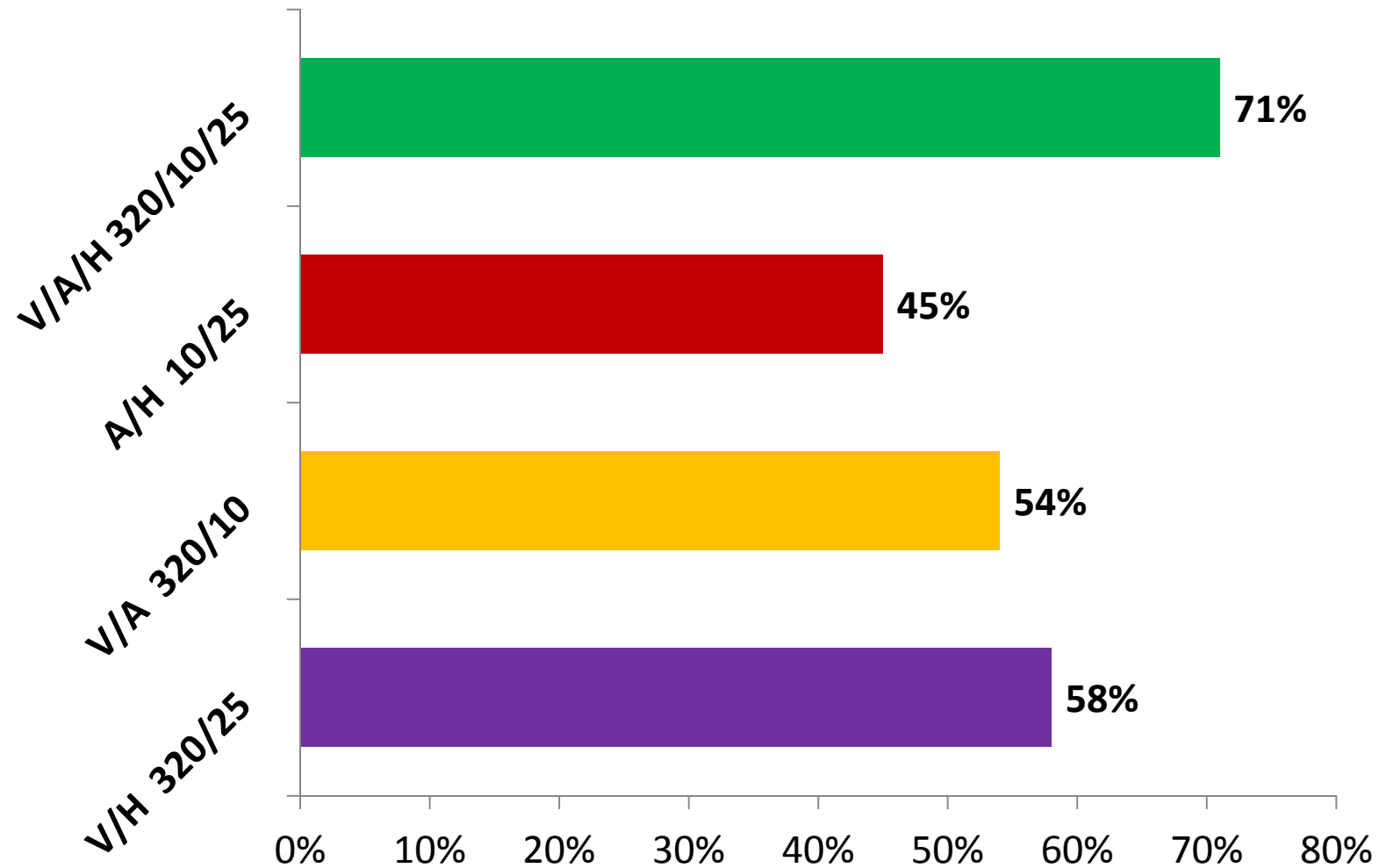
- **PAS** \geq **145** mmHg y **PAD** \geq **100** mmHg
- n = 2.271 (completan el estudio **2.060**)
- 72% blancos; 55% hombres; 10% diabéticos
- edad x= **53a** (14% \geq 65a)
- seguimiento: **8** semanas (con titulación dosis máxima: 6 semanas)

- • **AML 10 / HCTZ 25**
- • **VAL 320 / HCTZ 25**
- • **AML 10 / VAL 320**
- • **AML 10 / VAL 320 / HCTZ 25**

AML / VAL / HCTZ: Pacientes con HTA estadio 2 o 3



AML/VAL/HCTZ: Pacientes con PA <140/90 al final del estudio

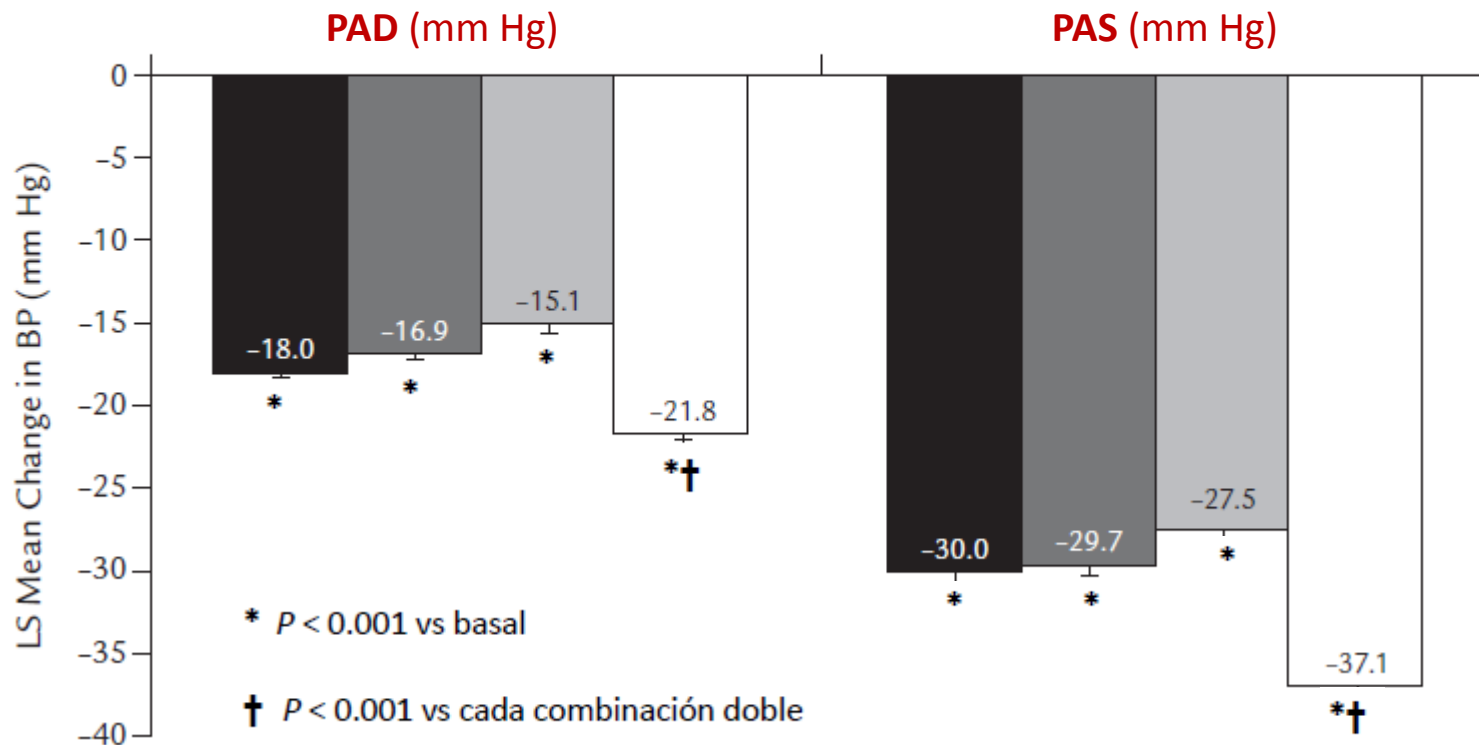


AML/OM/HCTZ: Pacientes con PAM $\geq 140/100$ o $\geq 160/90$

- n = 2.492 (completan el estudio **2.116**)
- 66.8% blancos; 52.9% hombres; 15.5% diabéticos
- edad x= **55.1a**

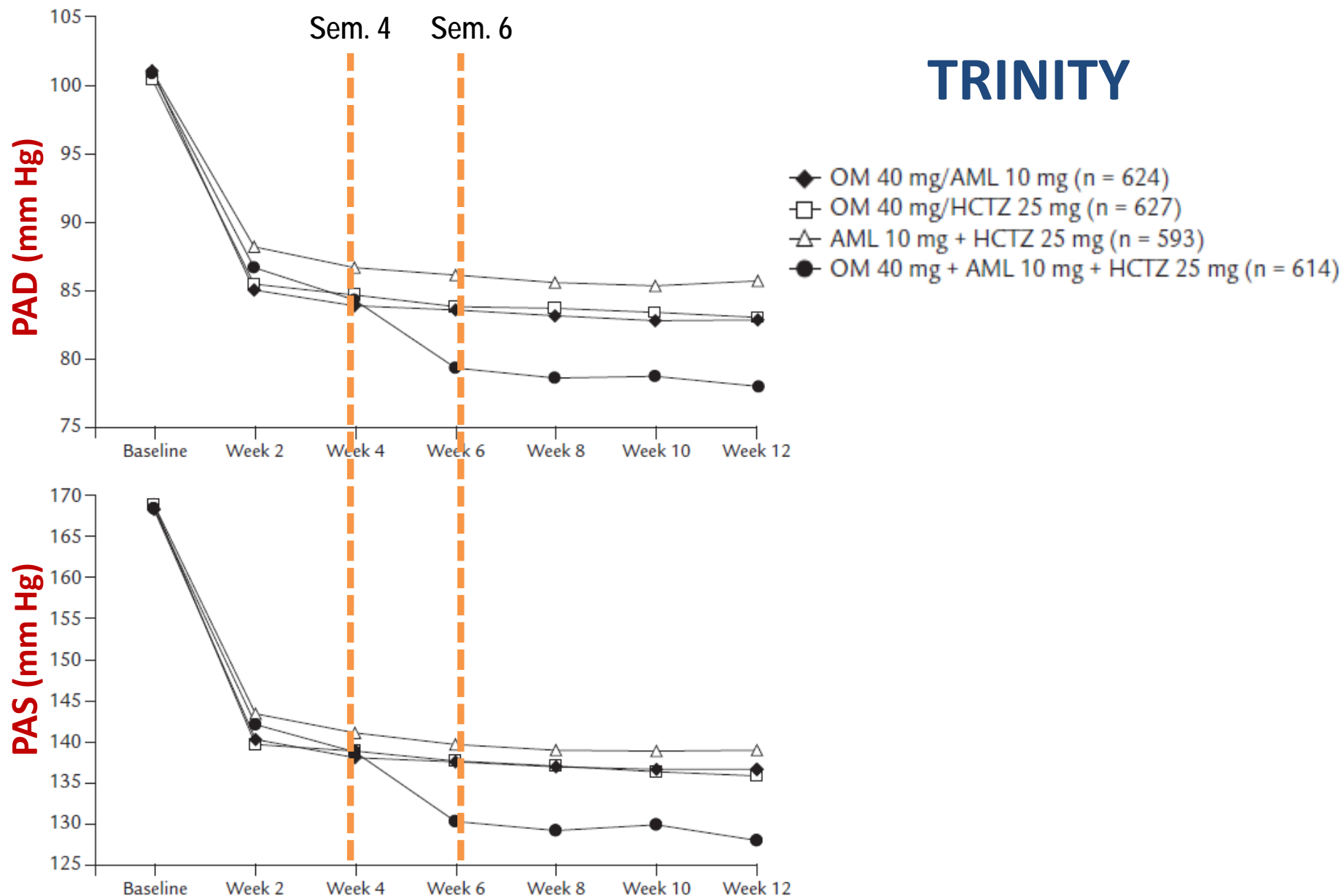
TRINITY

- OM 40 mg/AML 10 mg (n = 624)
- OM 40 mg/HCTZ 25 mg (n = 627)
- AML 10 mg + HCTZ 25 mg (n = 593)
- OM 40 mg + AML 10 mg + HCTZ 25 mg (n = 614)



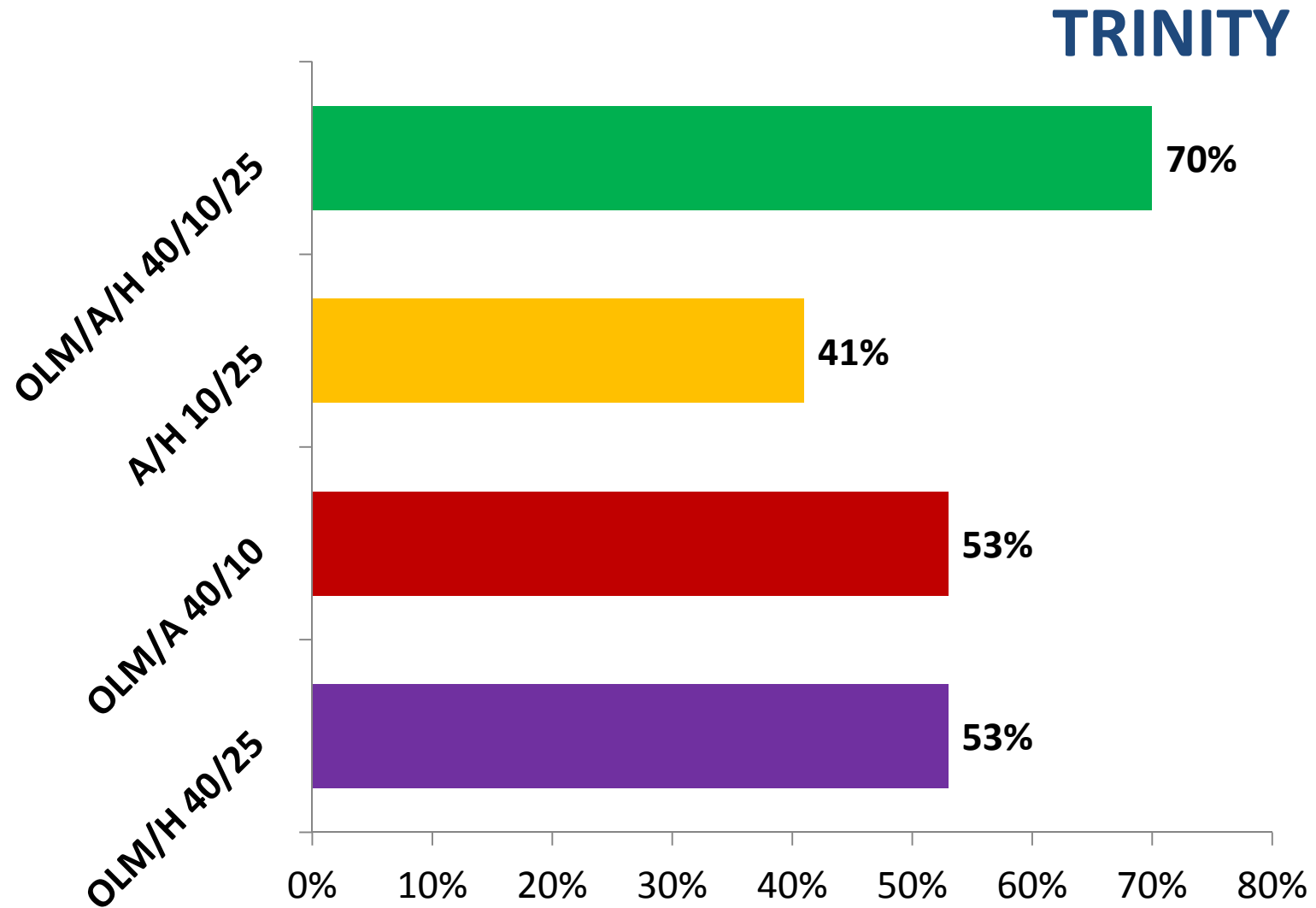
AML/OM/HCTZ : Pacientes con PAM $\geq 140/100$ o $\geq 160/90$:

TRINITY

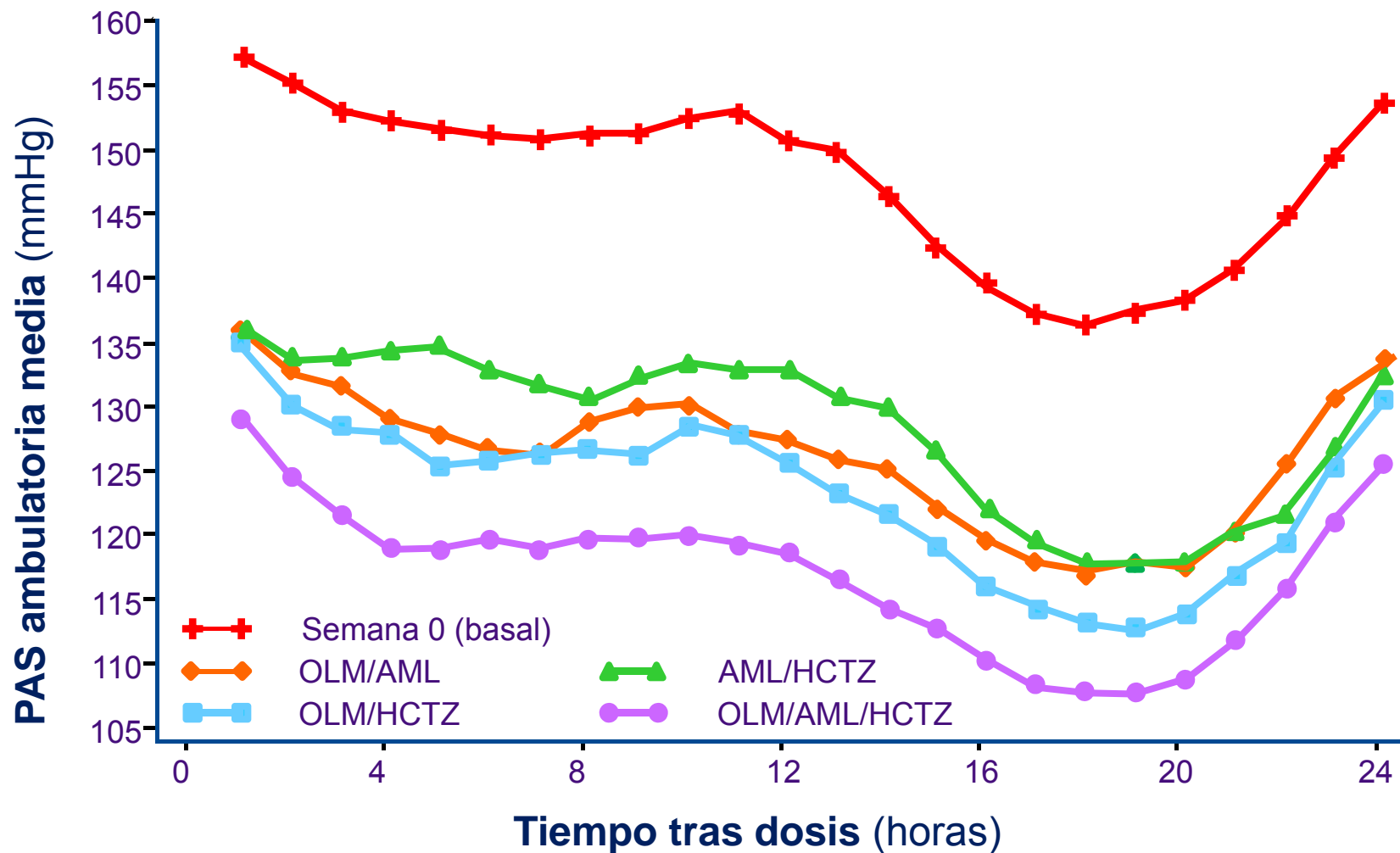


Adaptado de **Oparil S** et al. *Clinical Therapeutics* 2010; 32:1252-1269.

AML/OM/HCTZ : Pacientes con PA <140/90 en la semana 12:



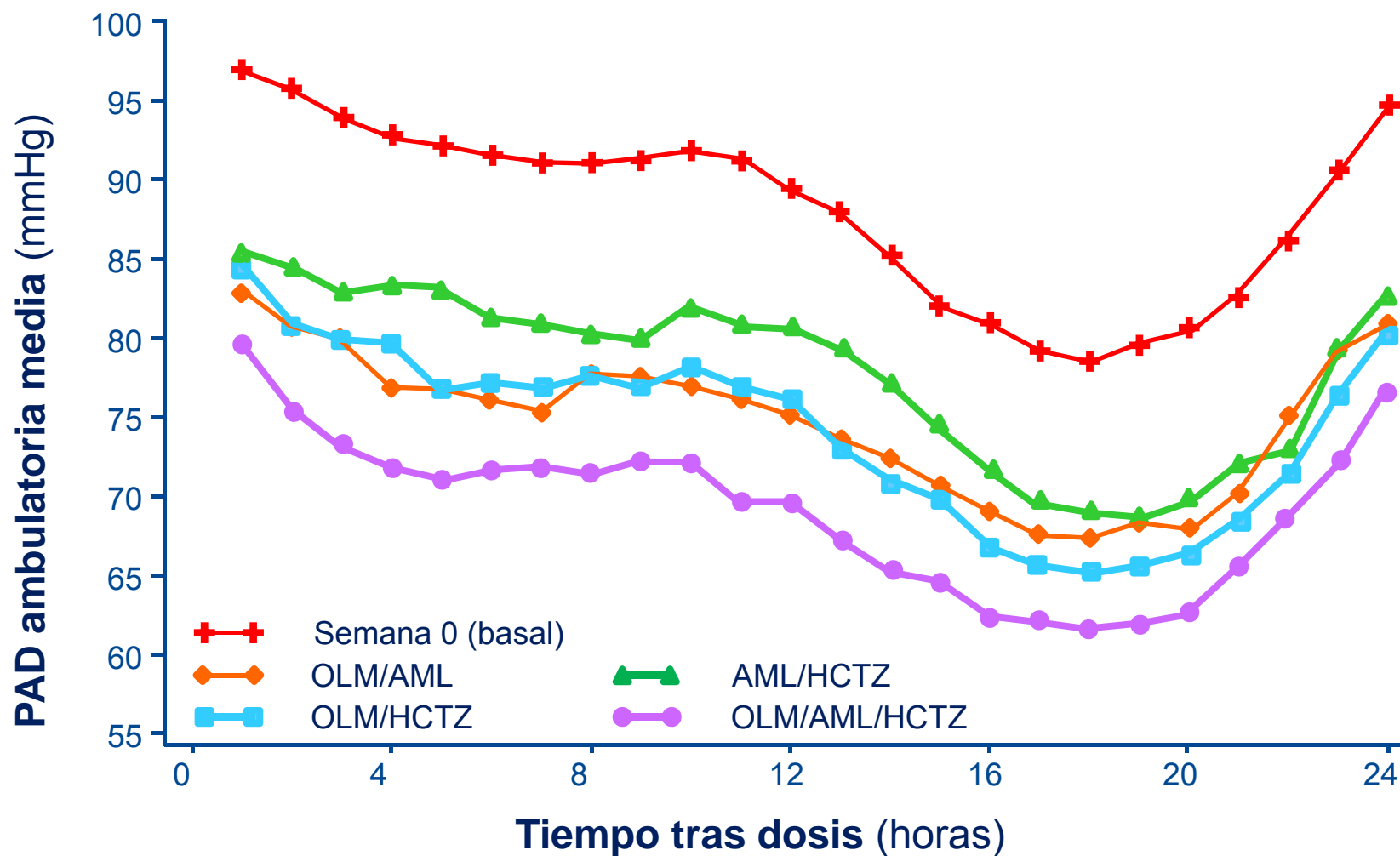
TRINITY: Perfil de la PAS en la MAPA-24h



* $p < 0.0001$ para OLM/AML/HCTZ vs. OLM/AML, OLM/HCTZ, y AML/HCTZ

Izzo et al. *J Clin Hypertens* 2010;12(Suppl 1):A34-5 y presentación en ASH 2010

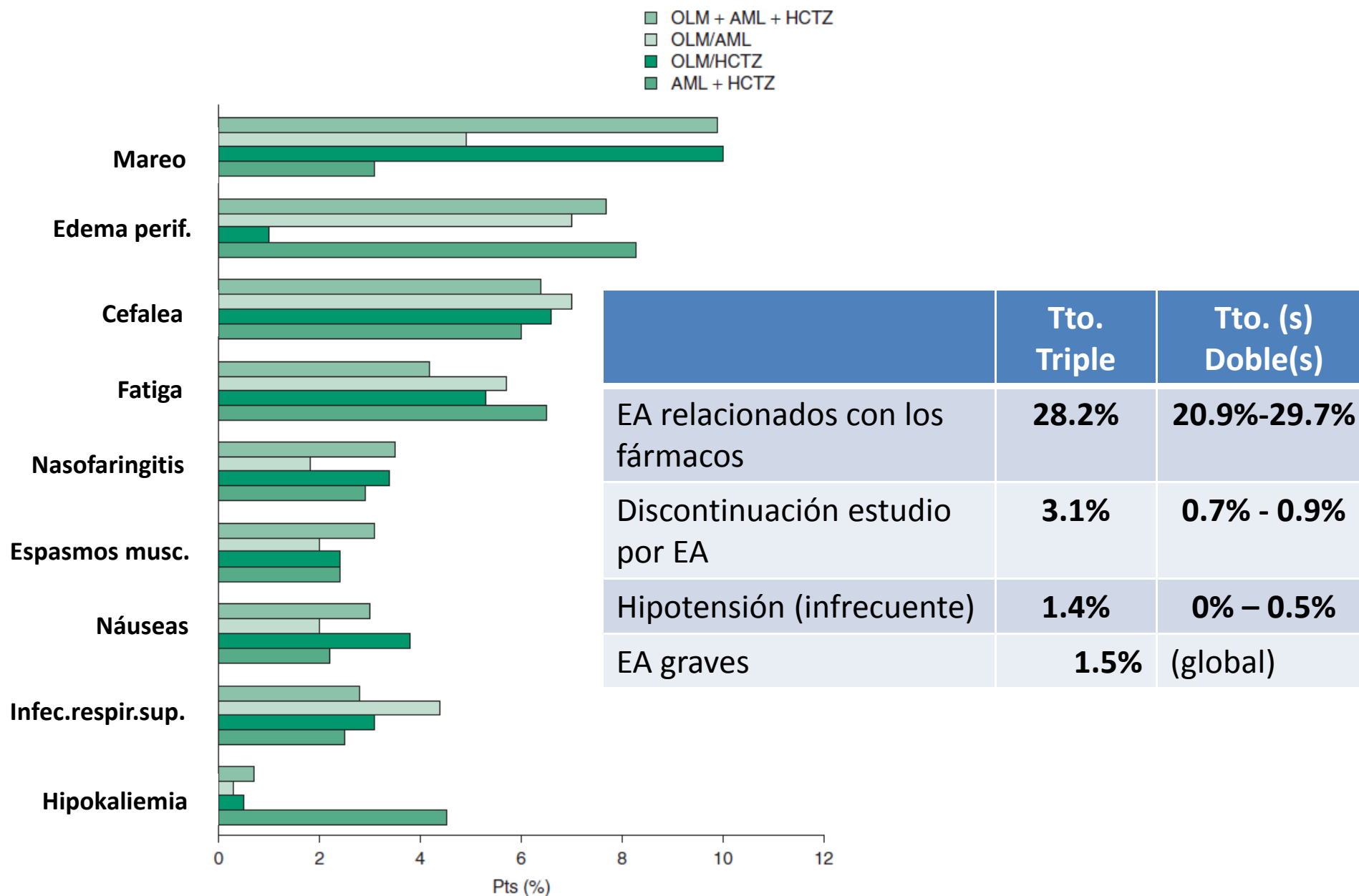
TRINITY: Perfil de la PAD en la MAPA-24h



* $p < 0.0001$ para OLM/AML/HCTZ vs. OLM/AML, OLM/HCTZ, y AML/HCTZ

Izzo et al. *J Clin Hypertens* 2010;12(Suppl 1):A34-5 y presentación en ASH 2010

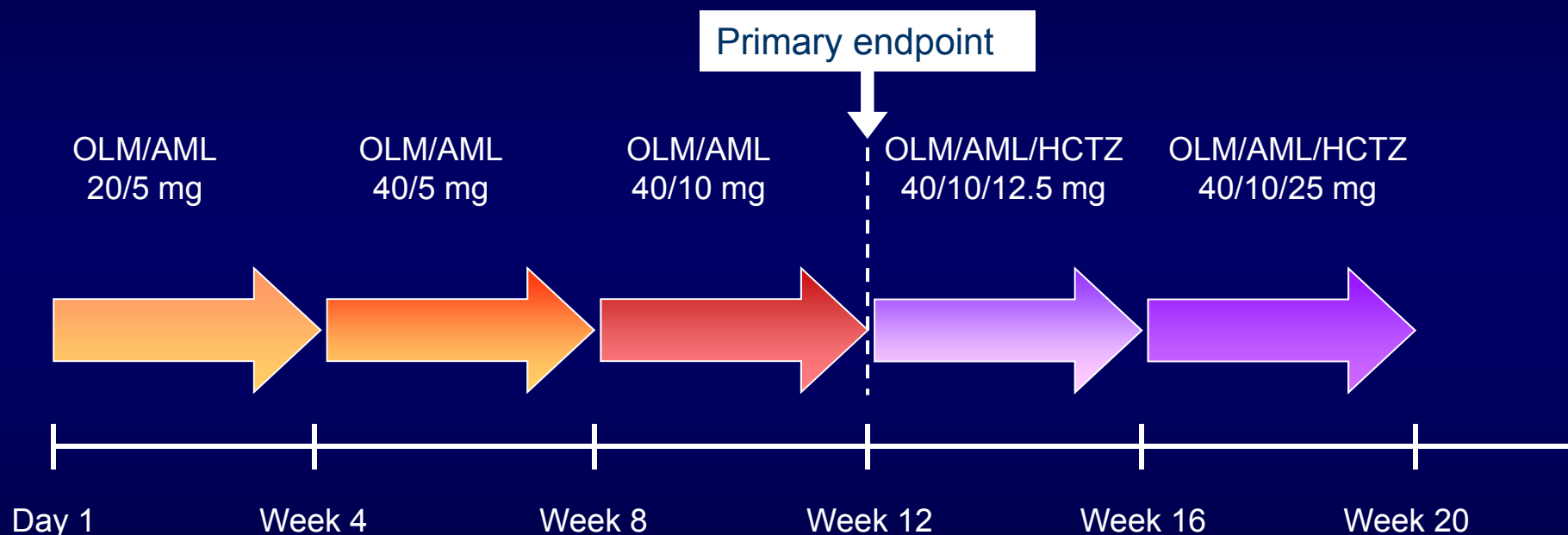
TRINITY: Tolerabilidad – Efectos adversos



	Tto. Triple	Tto. (s) Doble(s)
EA relacionados con los fármacos	28.2%	20.9%-29.7%
Discontinuación estudio por EA	3.1%	0.7% - 0.9%
Hipotensión (infrecuente)	1.4%	0% – 0.5%
EA graves	1.5%	(global)

The BP CRUSH trial: OLM/AML-based titration, with HCTZ included in extension phase

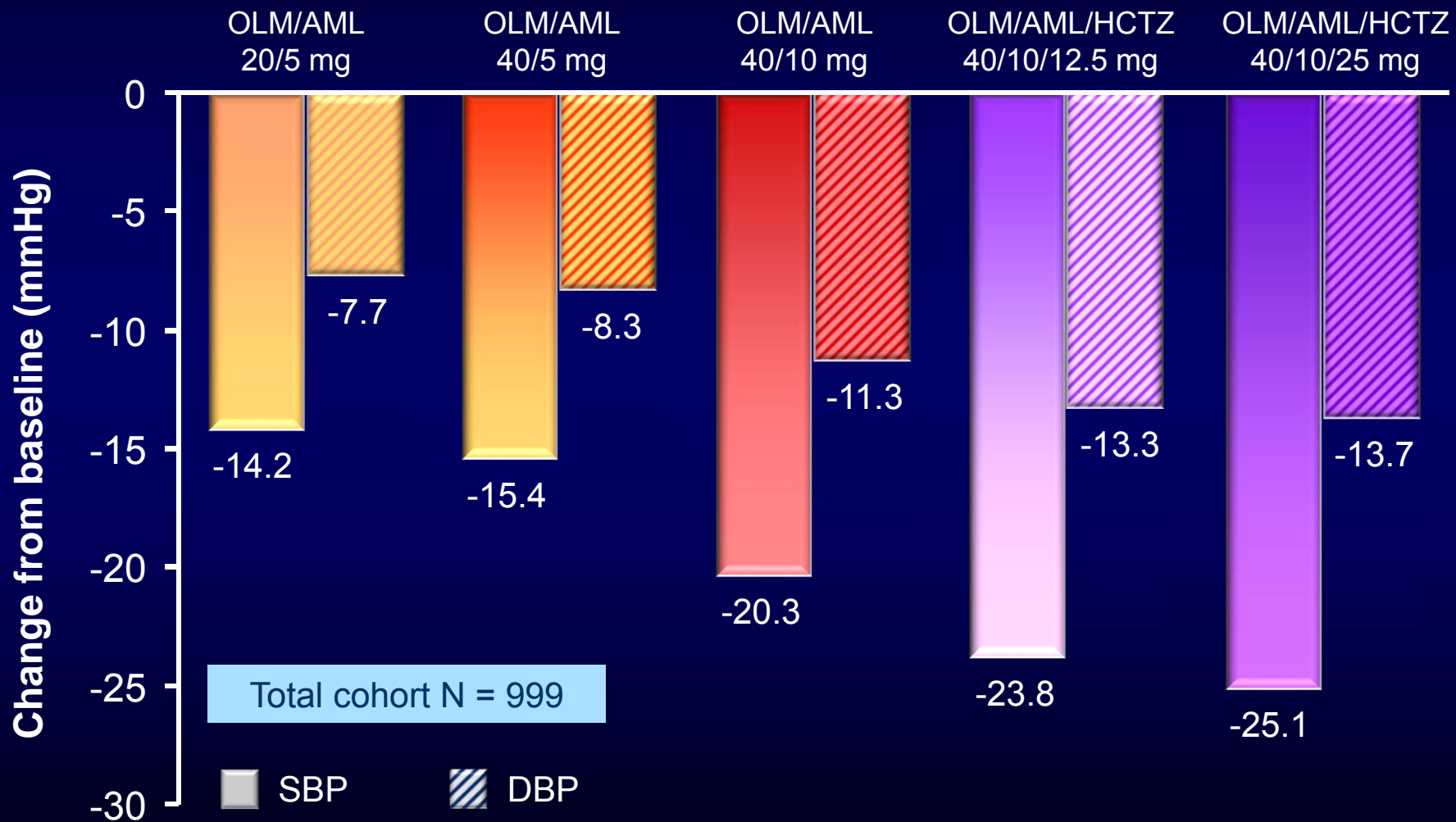
BP CRUSH: Blood Pressure Control in all subgroups with Hypertension
(a treat-to-target study in patients uncontrolled on monotherapy)



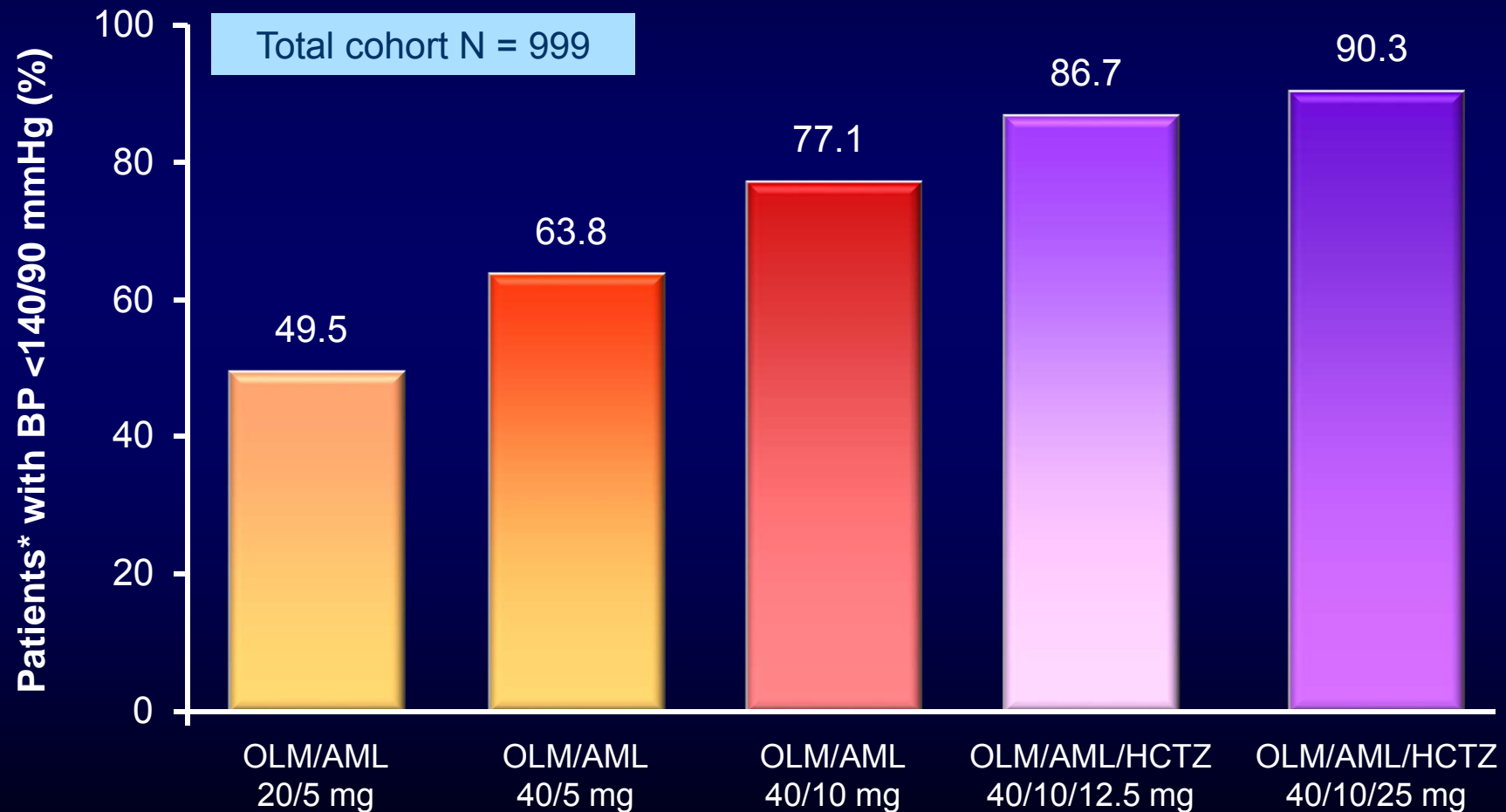
Medications Received:

- OLM/AML 5/20 (n = 999)
- OLM/AML 5/40 (n = 892)
- OLM/AML 10/40 (n = 795)
- OLM/AML 10/40 + HCTZ 12.5 (n = 699)
- OLM/AML 10/40 + HCTZ 25 (n = 497)

BP CRUSH: Significant, dose-dependent BP reductions with OLM/AML-based titration



BP CRUSH: Triple combination therapy got the great majority of patients to goal



*Cumulative proportion of patients

Weir et al. Late breaker presentation at ASH 2010

FÁRMACOS DE 2ª LINEA

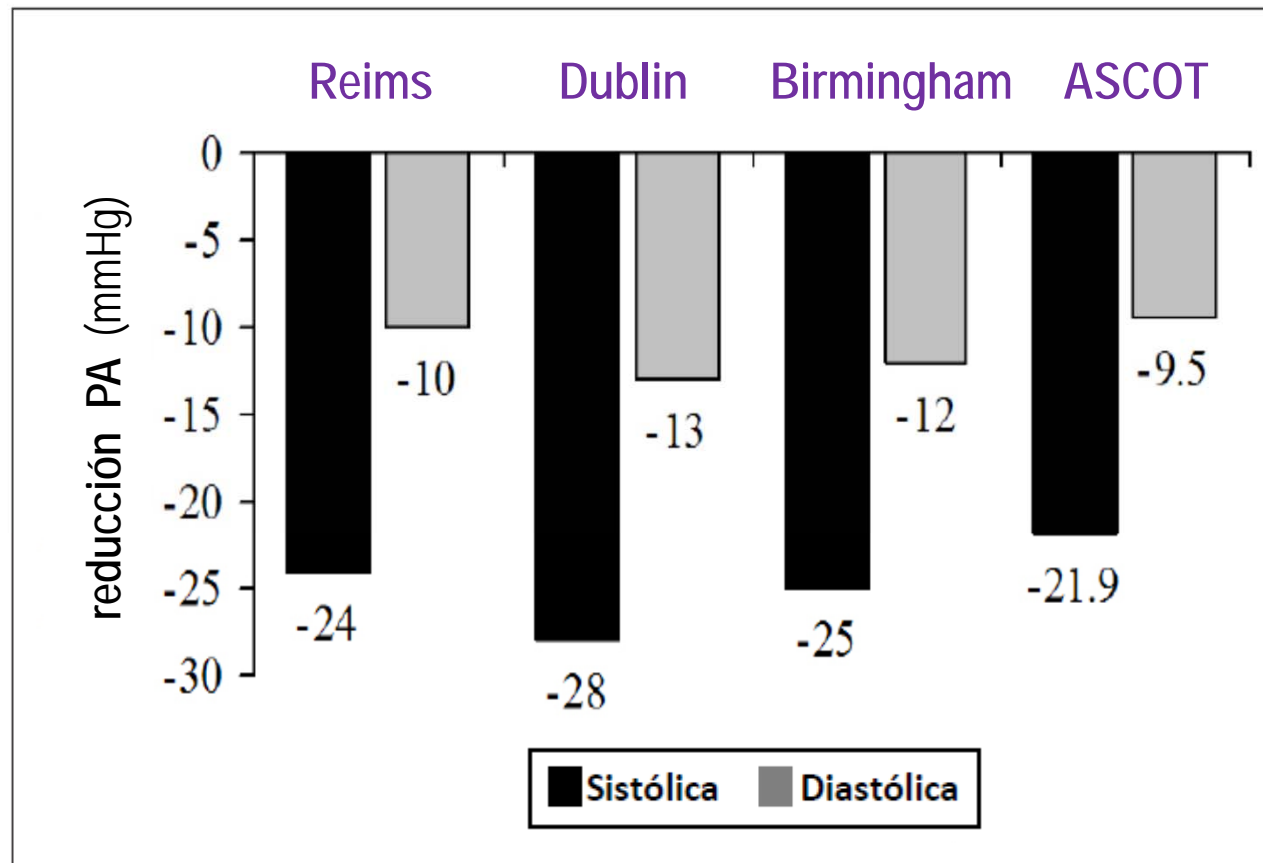
“Clásicos”

- **α_1 -bloqueantes** (doxazosina)
- **β -bloqueantes** (atenolol, bisoprolol, nebivolol, carvedilol)
- **vasodilatadores directos** (minoxidil, hidralazina)
- **agentes simpaticolíticos** (clonidina, moxonidina, metildopa)
- **bloqueadores de los receptores de aldosterona:**
espironolactona, eplerenona

FÁRMACOS DE 2ª LINEA

“Clásicos”

Efecto de reducción de PA al añadir espironolactona en pacientes con HTA resistente



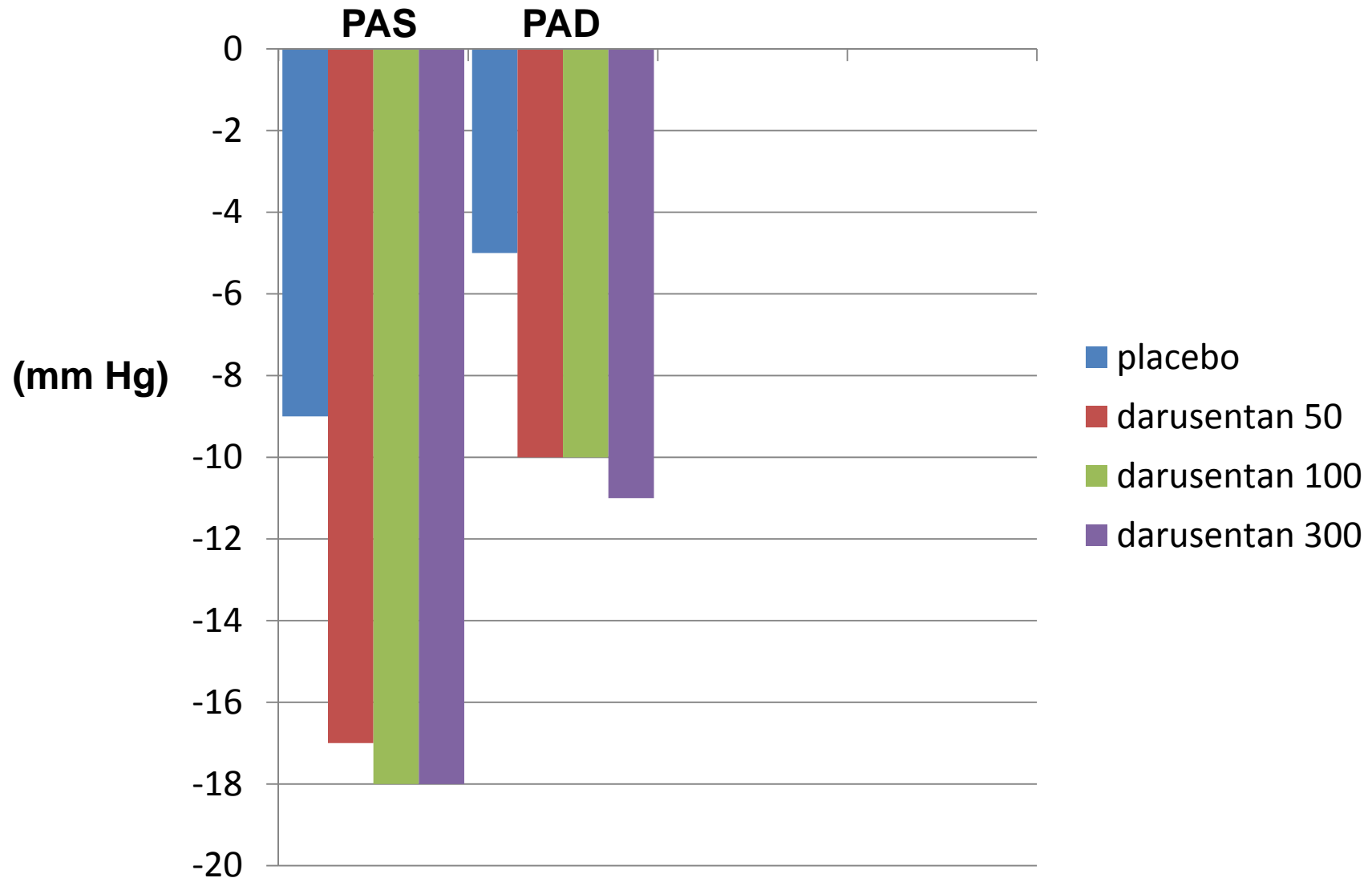
FÁRMACOS DE 2ª LINEA

“Nuevos”

- **antagonistas de los receptores de endotelina (*darusentán*)**
 - bloqueador selectivo de los receptores ET_A
 - mejora el control de PA al añadirse a terapia con 3 fármacos en pacientes con HTA resistente
 - efectos adversos: edema y retención de sodio (en un **27%** de pacientes)
- **inhibidores directos de renina (IDR): *aliskiren***. Dentro del grupo de “nuevos”, del que se dispone de más estudios:
 - efectivo en ↓ PAS y PAD, en monoterapia y dosis única
 - efectivo en combinación con D tiazídico, CA, IECA o ARA-II
 - protección órgano diana: evidencia en proteinuria (estudio **AVOID**). A otros niveles, aún por demostrar.

• **n = 379**

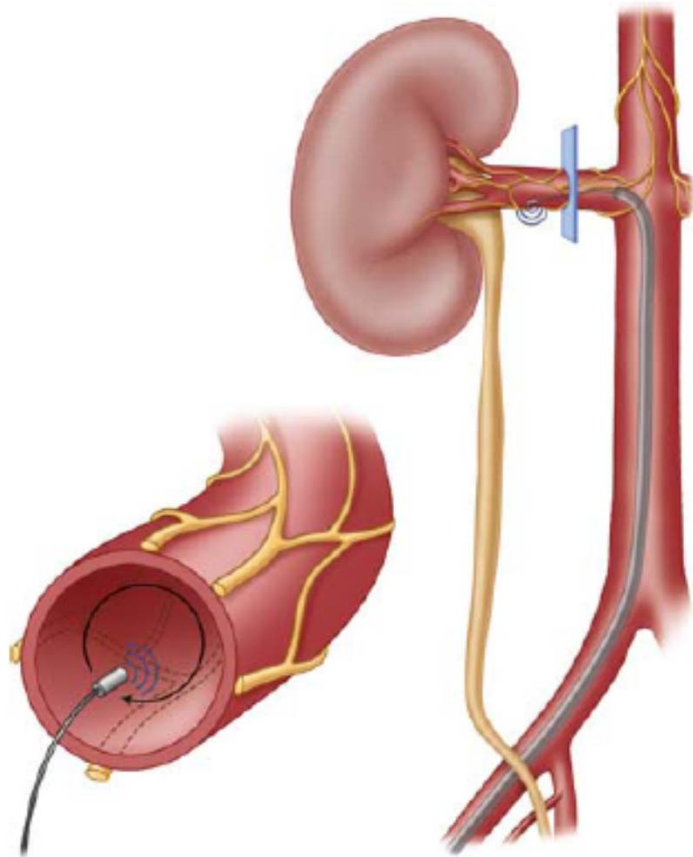
• pacientes con **PAS > 140** mmHg (>130 si diabéticos o insuf.renal)
a pesar de tratamiento con 3 fármacos antihipertensivos



TERAPIAS NO FARMACOLÓGICAS

- **ablación del sistema nervioso simpático renal mediante radiofrecuencia**
- **estimulación de los baroreceptores carotídeos**

Denervación simpática renal mediante catéter percutáneo

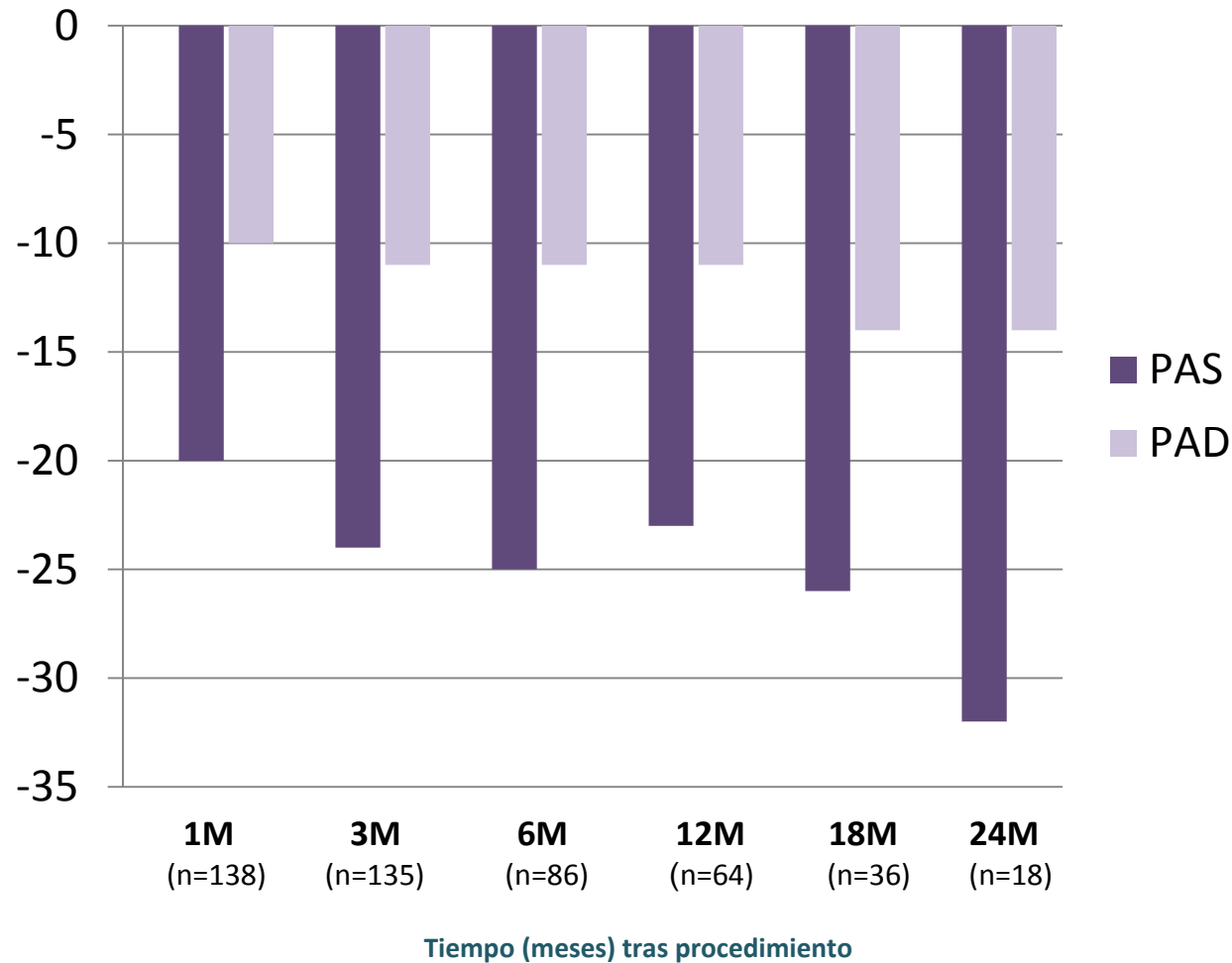


Schlaich MP. *et al. Curr Hypertens Rep* 2010; 12: 39-46.

Krum H. *et al. Circulation* 2011; 123: 209-215.

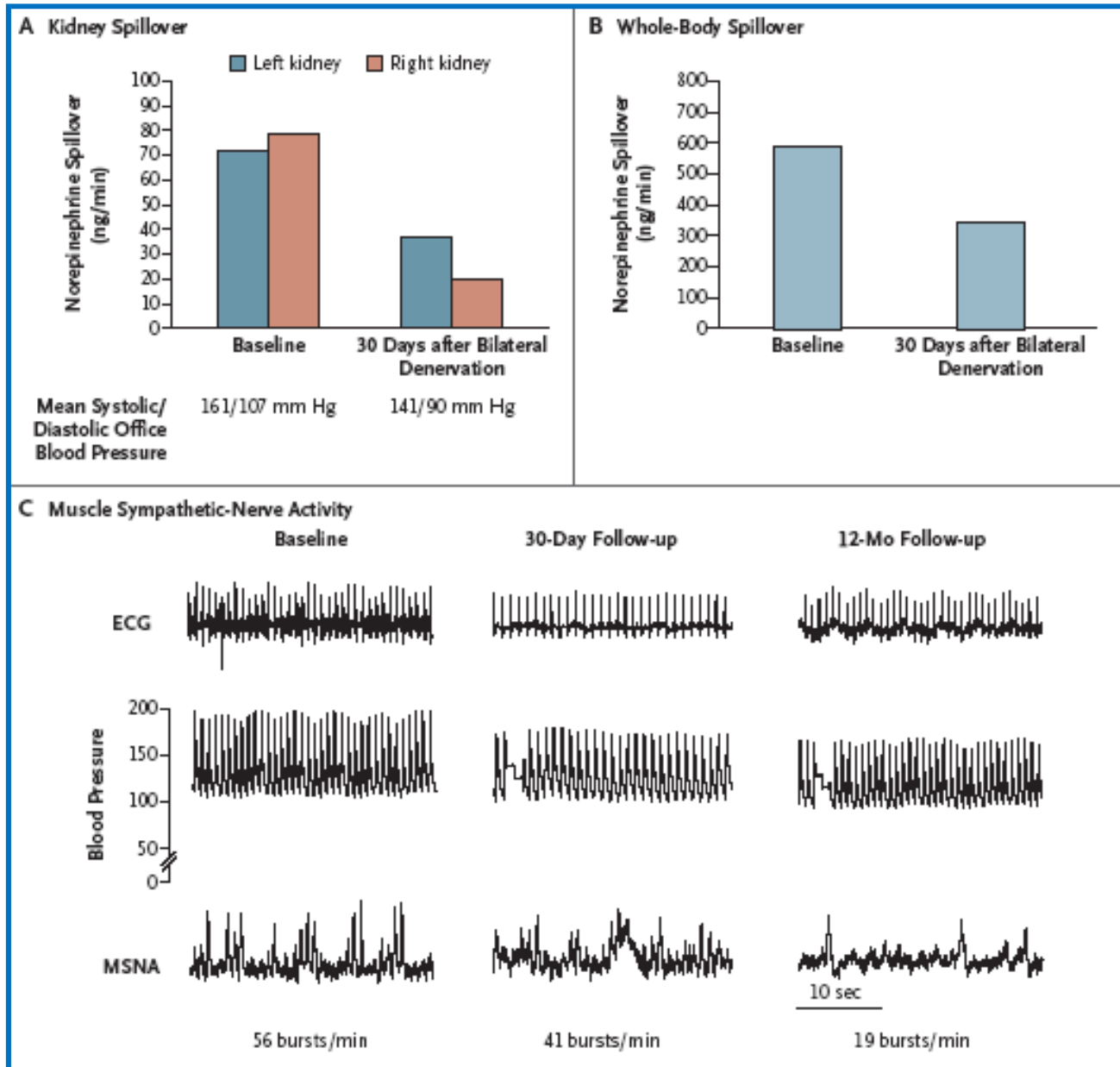
Symlicity HTN-1: denervación simpática renal por catéter

- **n = 153** pacientes con HTA resistente
- mantenimiento de la reducción de PAS a los 24 meses del procedimiento



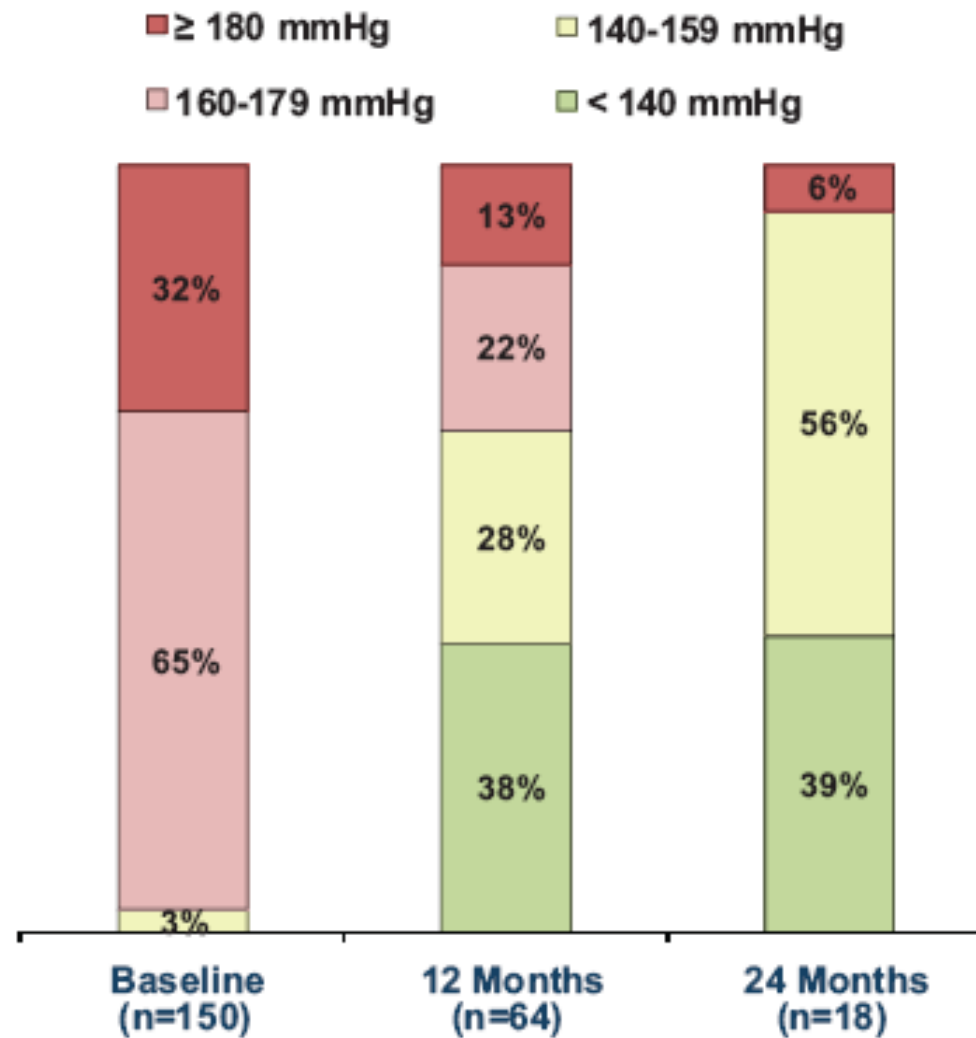
Adaptado de **Krum H. et al. Hypertension** 2011 [epub ahead]

Denervación simpática renal en HTA no controlada

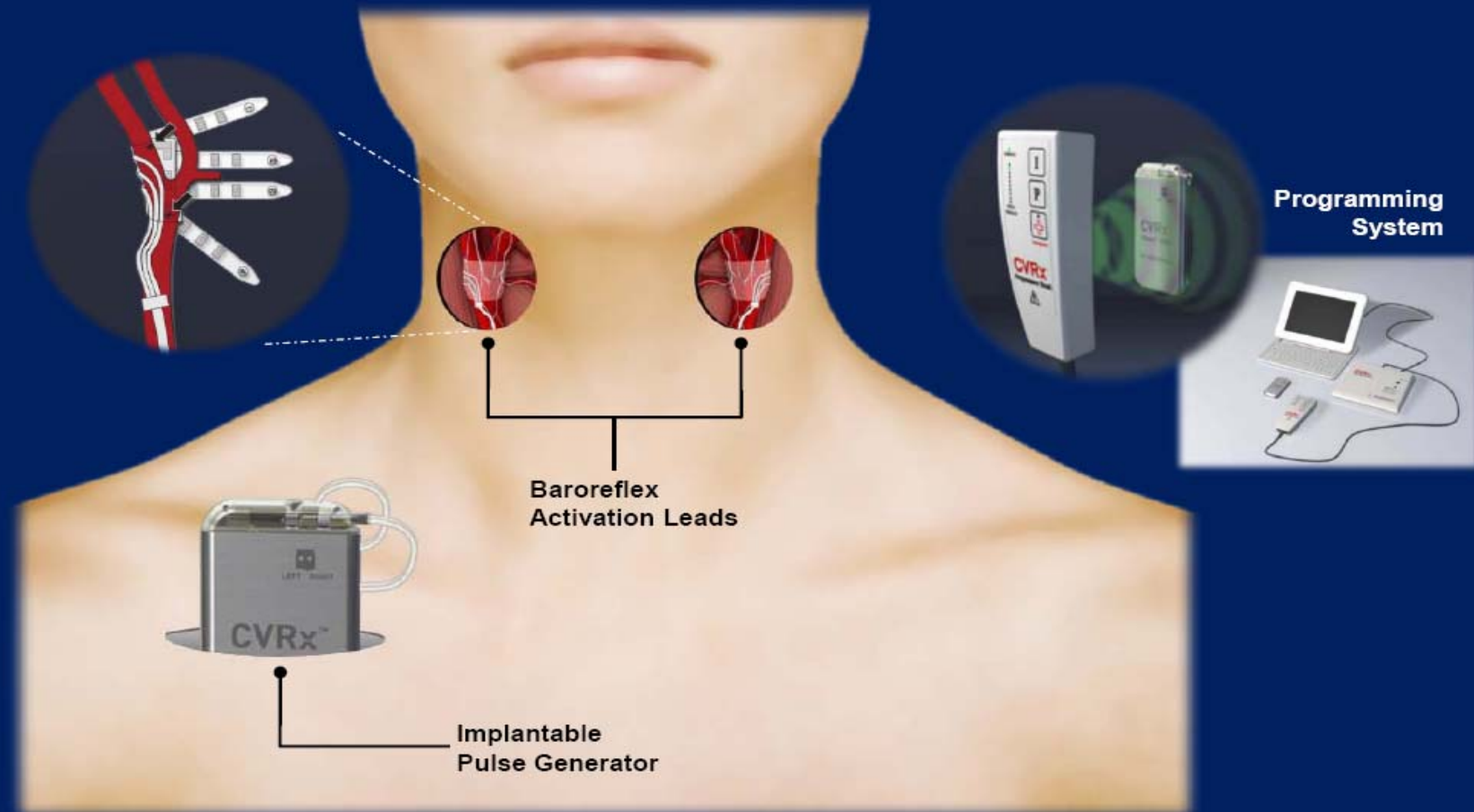


Symplicity HTN-1: denervación simpática renal por catéter

Distribución de la PAS clínica basal, a los 12 meses y a los 24 meses

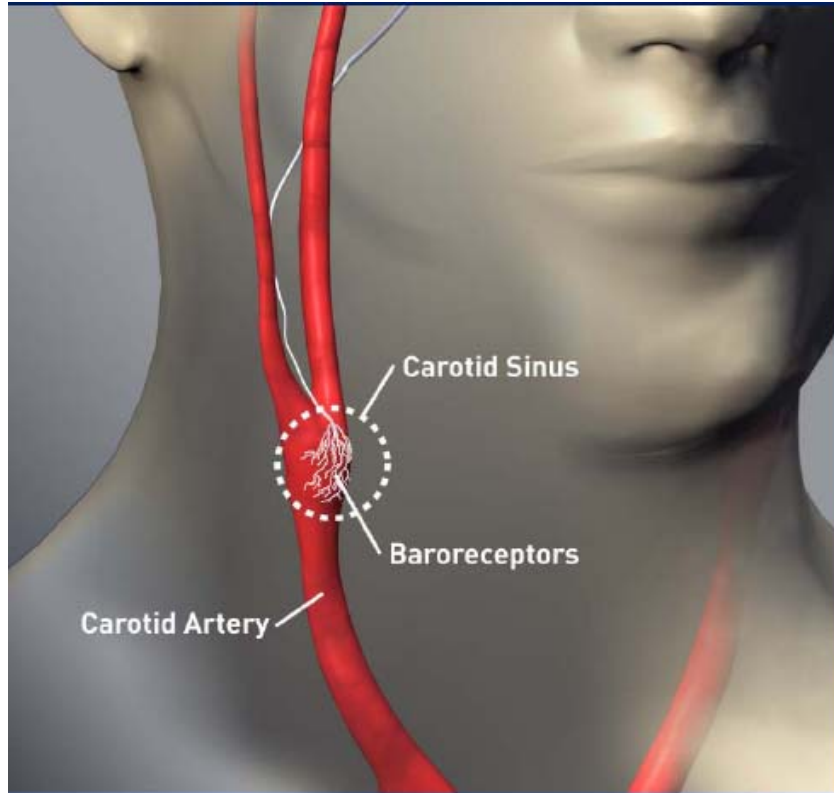


Terapia de Activación Barorefleja (BAT). El sistema Rheos®

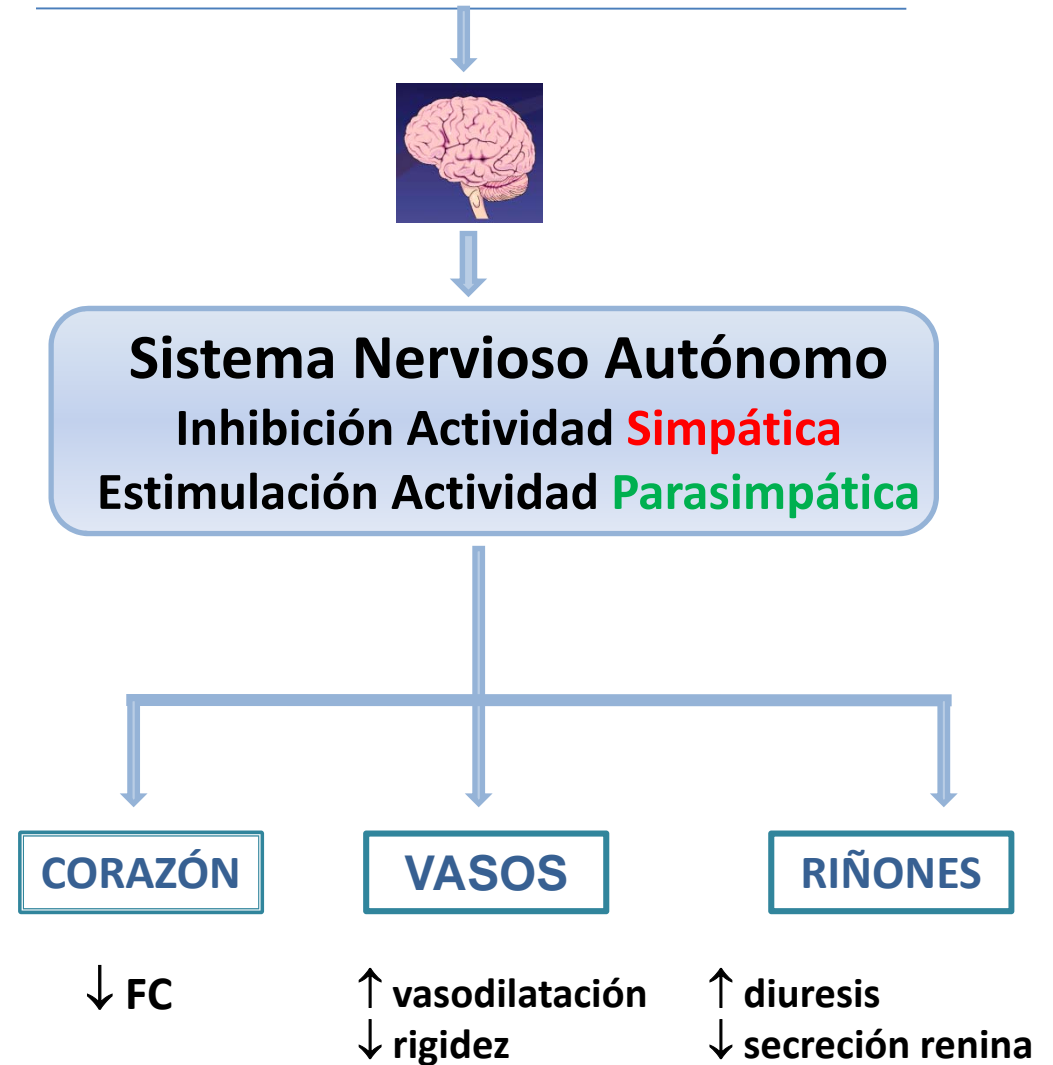


Adaptado de **Bisognano J. et al.** Presentado en ACC, New Orleans, 2011.
Ng MM. et al. *Cardiology in Review*, 2011;19:52-57.

Sistema Rheos de estimulación del seno carotídeo

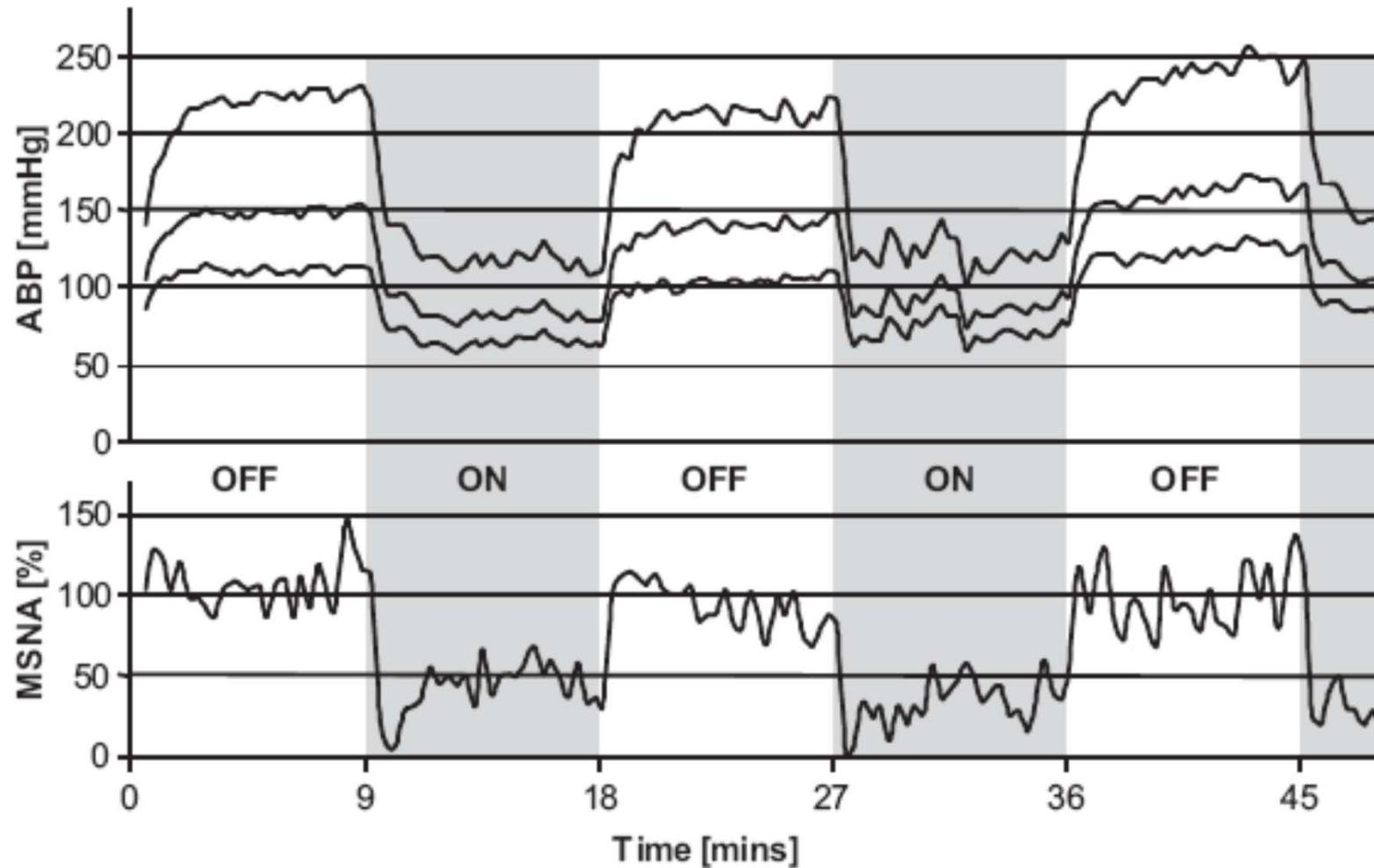


Estimulación Baroreceptores Carotídeos



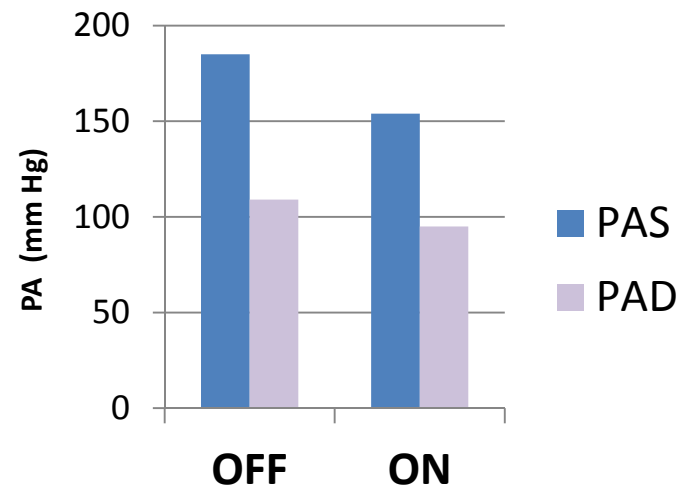
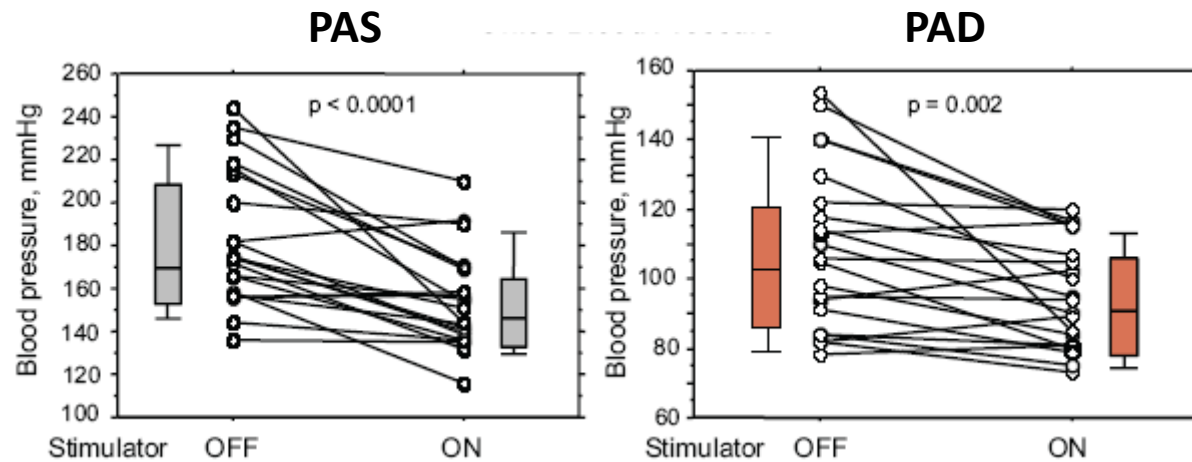
Adaptado de **Bisognano J. et al.** Presentado en ACC, New Orleans, 2011.
Ng MM. et al. *Cardiology in Review*, 2011;19:52-57.

Estimulación de los baroreceptores carotideos, actividad simpática y PA en pacientes con HTA resistente



Subestudio del Device Based Therapy in Hypertension Trial

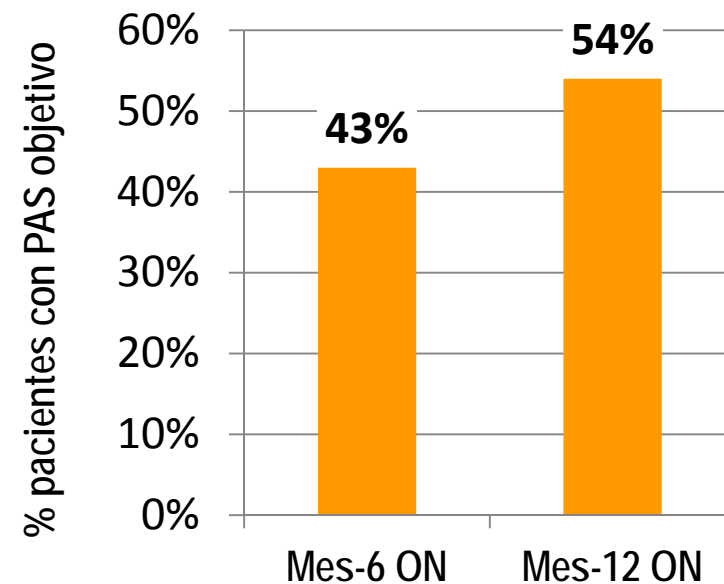
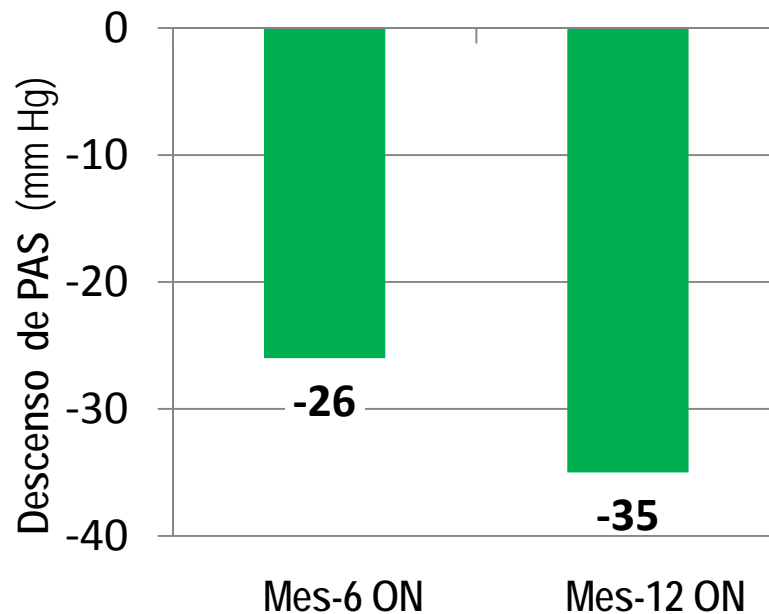
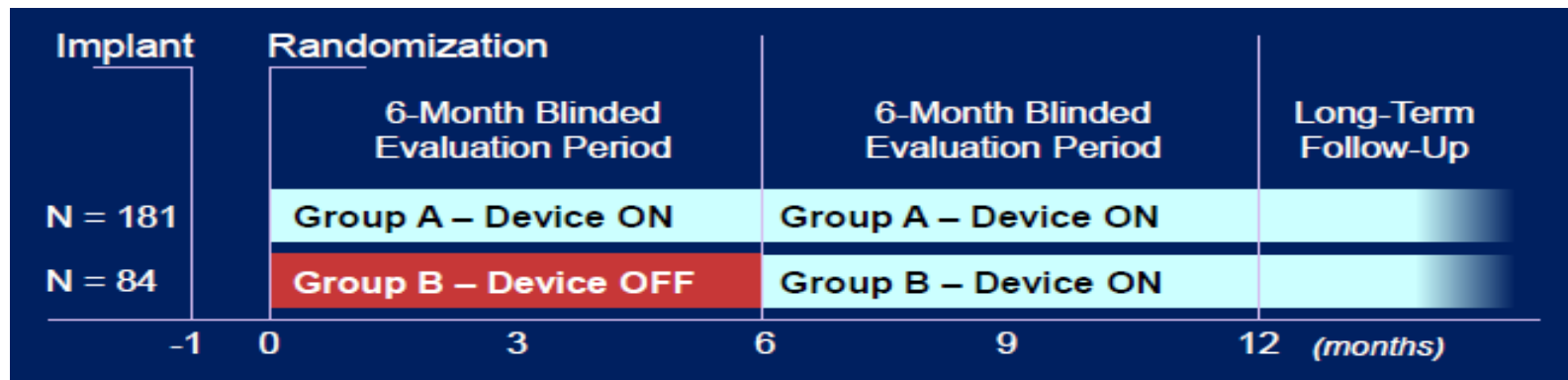
- **n = 21** pacientes con HTA resistente (**PAS > 160/90** mmHg a pesar de tratamiento con ≥ 3 fármacos)
- medidas **1 mes** tras implantación (estimulador **OFF**) y **3 meses** tras estimulación eléctrica crónica (estimulador **ON**)



Adaptado de Wustmann K. *et al. Hypertension* 2009;54:530-536.

Resultados del Rheos Pivotal Trial

• **n = 265** pacientes con HTA resistente (**PAS \geq 160, PAD \geq 80, MAPA-24h \geq 135**, mmHg a pesar de tratamiento con \geq 3 fármacos)



Adaptado de Ng MM. *et al. Cardiology in Review*, 2011;19:52-57.

CONCLUSIONES (I)

- la mayoría de pacientes hipertensos (>70%) necesitan combinar al menos 2 fármacos para controlar la PA
- por otro lado, especialmente en sujetos de alto riesgo vascular, alrededor de un 25% van a requerir ≥ 3 fármacos para alcanzar el objetivo de PA
- la combinación de ≥ 2 fármacos puede ser útil, además, para minimizar los efectos adversos y, en el caso de la combinación fija, mejorar el cumplimiento
- estudios randomizados prospectivos (RCT) han evaluado estrategias de tratamiento antihipertensivo basados en 2 fármacos distintos, aun cuando la mayoría de pacientes han requerido combinación

CONCLUSIONES (II)

- ACCOMPLISH es el único gran estudio hasta ahora que ha comparado 2 combinaciones fijas de 2 antihipertensivos desde el inicio del estudio
- los datos más sólidos de los que disponemos sugieren que una combinación óptima sería **IECA o ARA-II ± calcio-antagonista y/o diurético**
- las terapias triples frente a las dobles han demostrado conseguir una mayor reducción de la PA sin un incremento significativo de los efectos adversos
- los fármacos antihipertensivos de 2ª línea, así como algunos tratamientos no farmacológicos, pueden contribuir al control de la PA en determinados pacientes