

Estrategias en el tratamiento

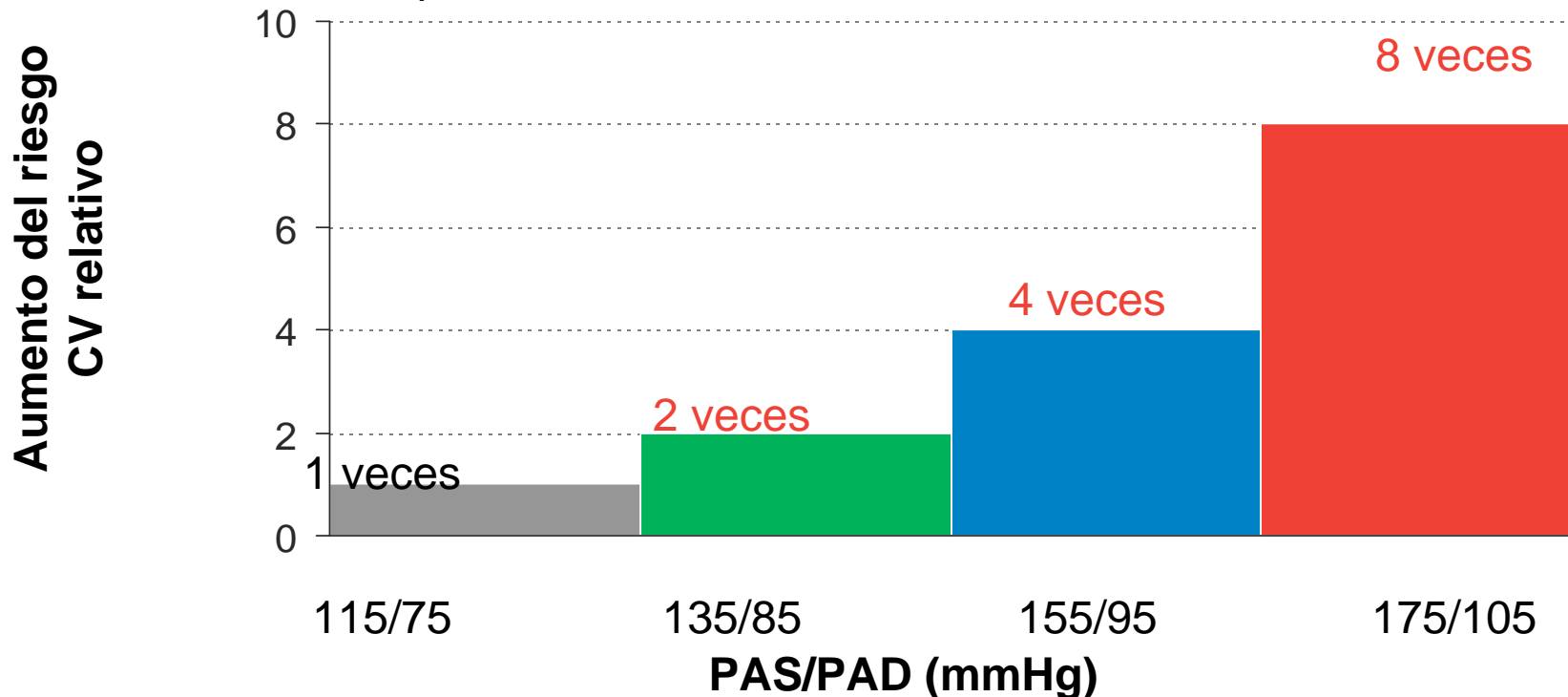
De la hipertensión arterial

Dr De Cerchio E. Alejandro

Presidente comité de hipertensión FAC

El riesgo de mortalidad CV se duplica con cada aumento de la PA de 20/10 mmHg

- Metaanálisis de 61 estudios observacionales prospectivos
- 1 millón de adultos de entre 40-69 años de edad con PA > 115/75 mmHg
- 12,7 millones de personas-año



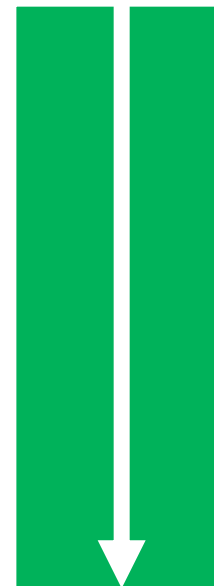
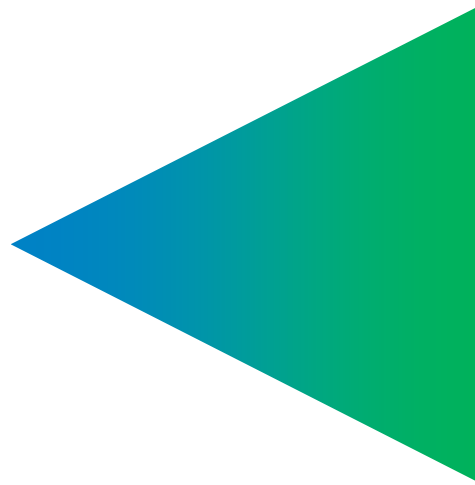
Objetivos del tratamiento

Disminuir el riesgo asociado con la hipertensión arterial, sin provocar efectos adversos que afecten la calidad de vida.

Cada disminución de 2 mmHg de la PAS reduce el riesgo CV en un 7-10%


- Metaanálisis de 61 estudios observacionales prospectivos
- 1 millón de adultos de entre 40-69 años de edad con PA 115/75 > mmHg
- 12,7 millones de personas-año

Disminución de **2 mmHg** de la PAS media



Reducción del 7% del riesgo de mortalidad por cardiopatía isquémica y otras enfermedades vasculares

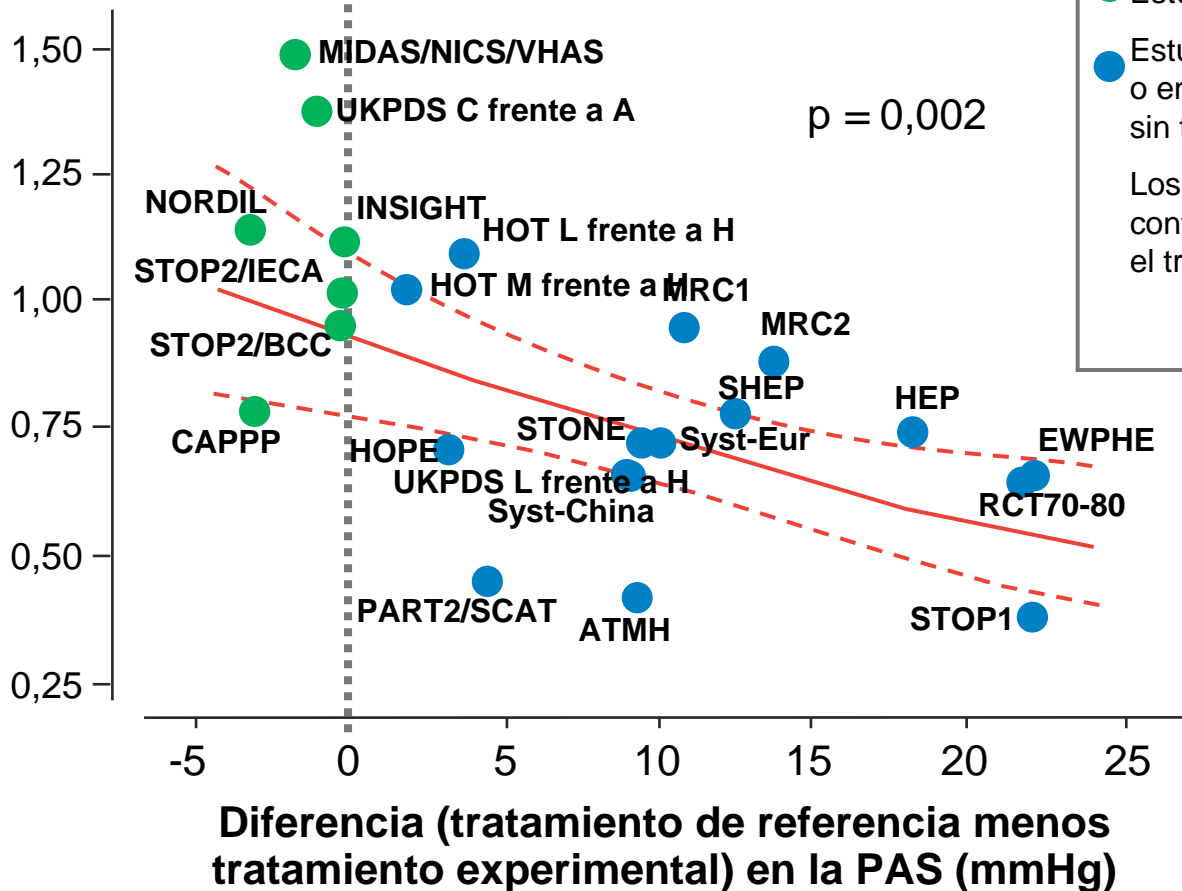
Reducción del 10% del riesgo de mortalidad por ictus



Las evidencias indican que la reducción per se de la presión arterial determinan la reducción del riesgo cardiovascular.

Datos sólidos procedentes de ensayos clínicos indican que la disminución de la PA reduce el riesgo CV

Odds ratio de mortalidad CV (experimental/referencia)



- Estudios controlados activamente
- Estudios controlados con placebo o ensayos con un grupo control sin tratamiento

Los valores negativos indican un control más estricto de la PA con el tratamiento de referencia



Cualquier orden de fármacos que pretenda ser establecida, resulta innecesaria y probablemente engañosa.

Mecanismos presores

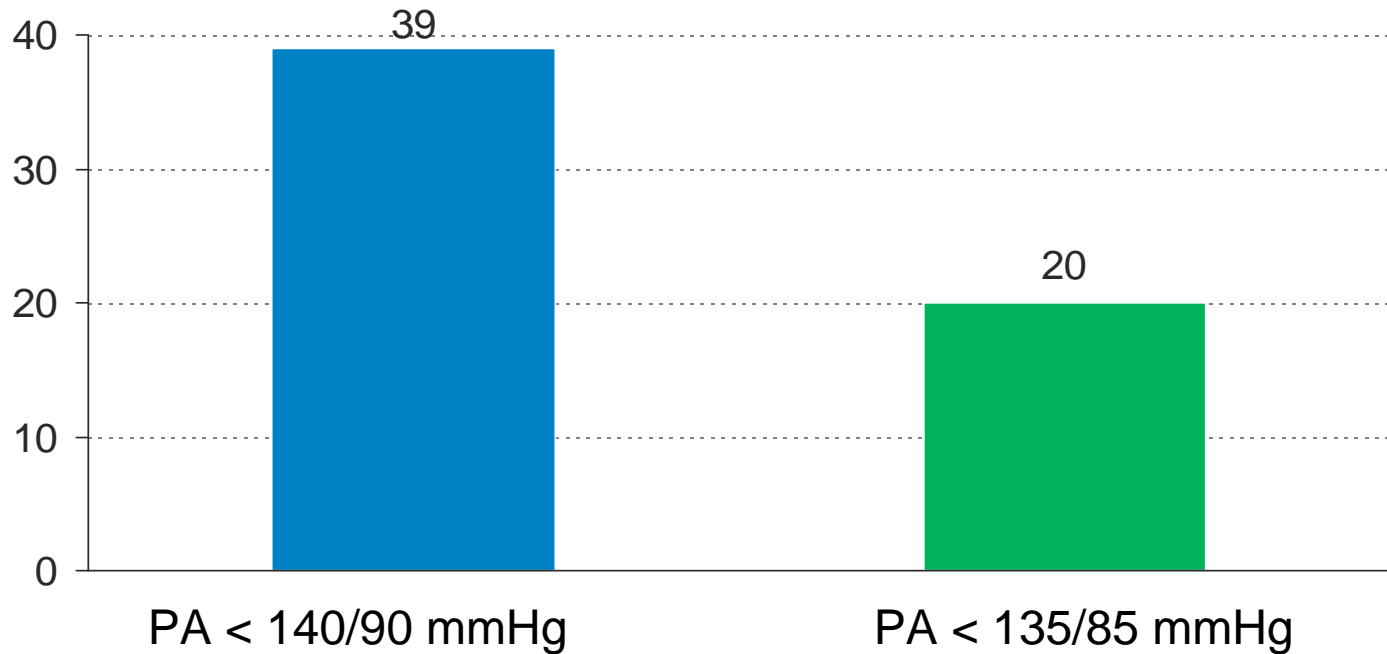
1- Excreción renal de sodio: Volumen corporal

2- Performance cardíaca

3- Tono vascular

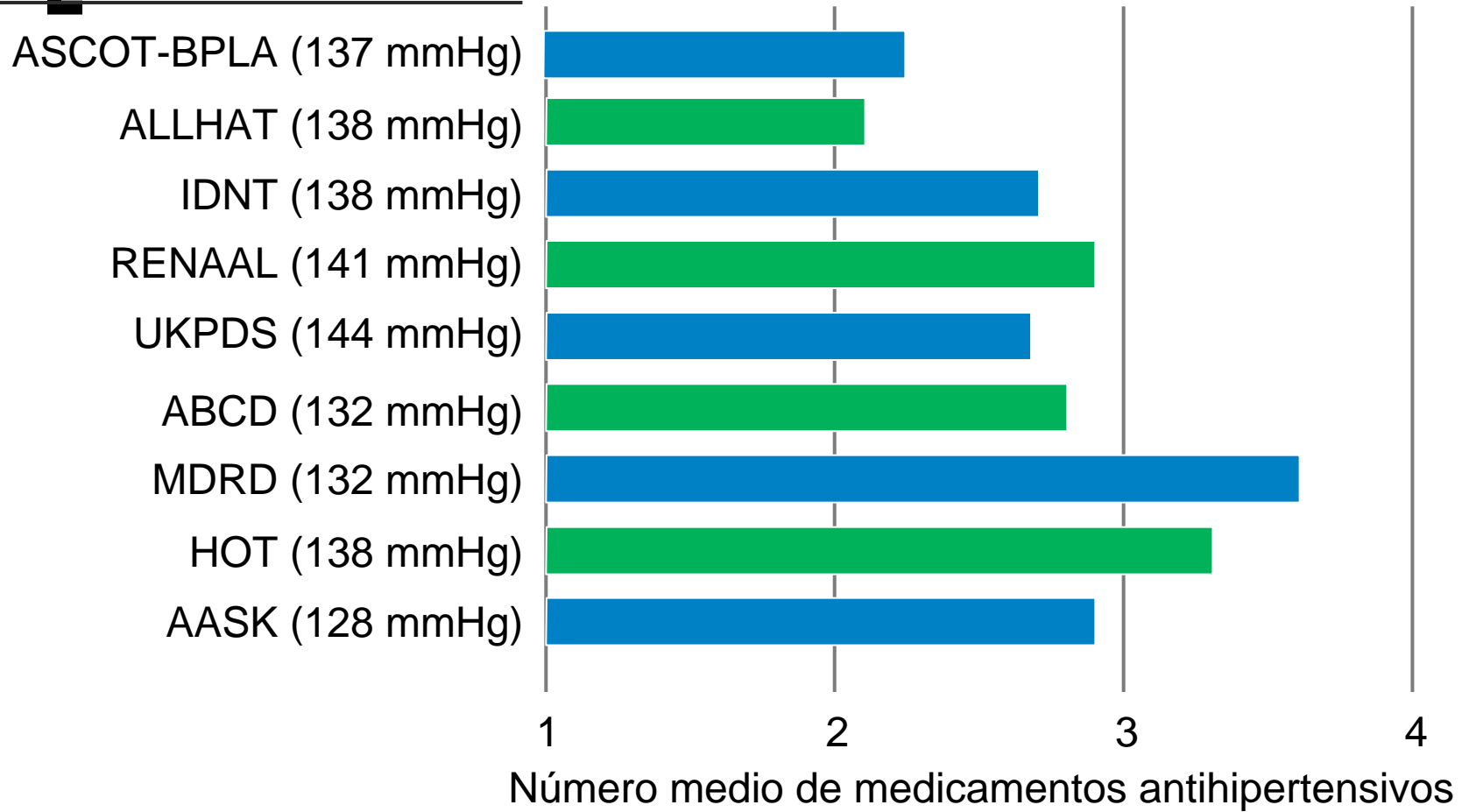
Una minoría de los pacientes logran controlar la PA con monoterapia

Pacientes con control de la PA (%)



La mayoría de los pacientes hipertensos necesitan un tratamiento combinado para alcanzar los objetivos de PA

Ensayo (PAS alcanzada)



[

]

TERAPIA COMBINADA: PRACTICA NECESARIA?

Fundamentos

- Solo el 50 % de HTA grado I alcanza el objetivo
- Los mecanismos contraregulatorios pueden ser atenuados
- Tiempo para lograr el objetivo

ESTRATEGIA DE TRATAMIENTO

- **Deberíamos iniciar tratamiento con monoterapia o una combinación?**
- **Si iniciamos una combinación, debe ser una asociación fija o drogas separadas?**

A microscopic view of several red blood cells (erythrocytes) in a blood vessel. The cells are biconcave and have a reddish-brown color. The background is a textured, wavy surface, likely representing the endothelium of the vessel.

Que dicen las guías?

También las directrices reconocen que la mayoría los pacientes necesitan un tratamiento combinado para alcanzar los objetivos de PA

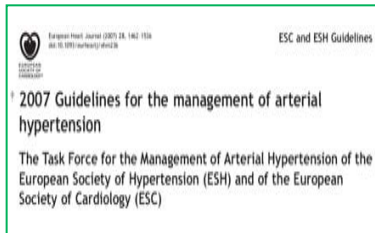
JNC VII



- La mayoría de los pacientes con hipertensión requerirán dos o más medicamentos antihipertensivos para lograr sus objetivos de PA

- Cuando la PA es > 20/10 mmHg sobre el objetivo, debe considerarse la posibilidad de iniciar el tratamiento con dos fármacos

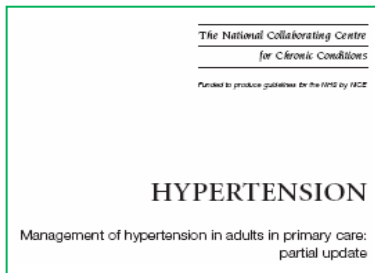
ESH/ESC



- **El tratamiento combinado debe ser considerado como primera opción cuando hay alto riesgo CV**

- Es decir, en individuos en los que la PA se encuentre notablemente por encima del umbral de hipertensión (> 20/10 mmHg), o esté asociada a múltiples factores de riesgo, daño subclínico en órganos, diabetes, enfermedad renal o CV

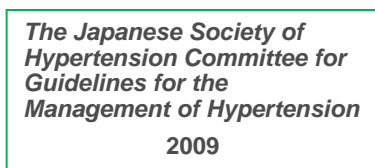
NICE



- **Muchos pacientes requerirán más de un medicamento para lograr un control adecuado de la PA**

- El razonamiento fisiopatológico sugiere que la adición de un IECA/ARA a un BCC o a un diurético (o viceversa en el grupo más joven) son combinaciones lógicas

JSH



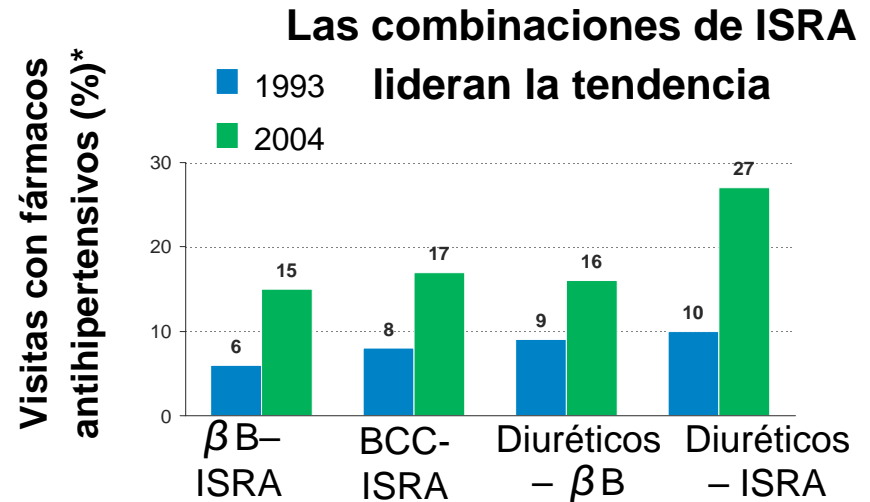
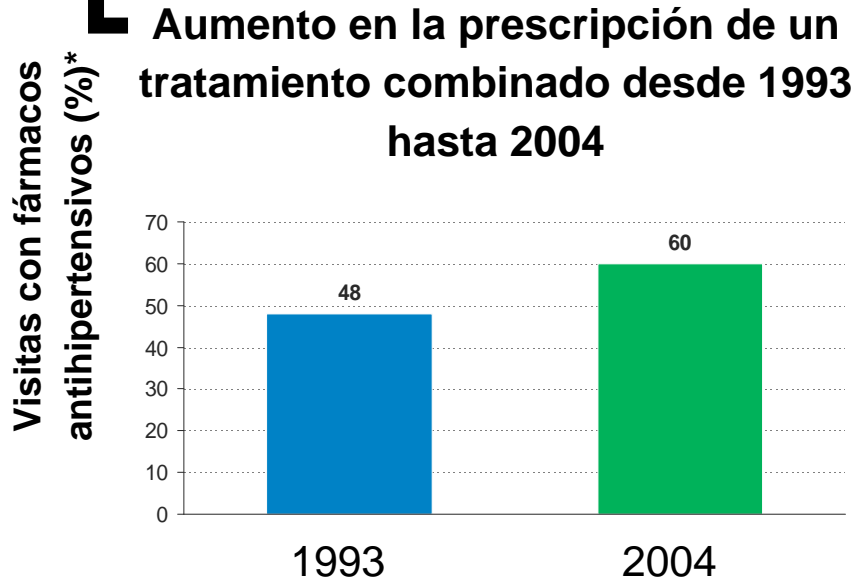
- **Con frecuencia, es necesario el uso de dos o tres fármacos en combinación para lograr el control deseado de la PA**

- Debe incluirse en esta combinación un diurético a dosis baja

JNC VII

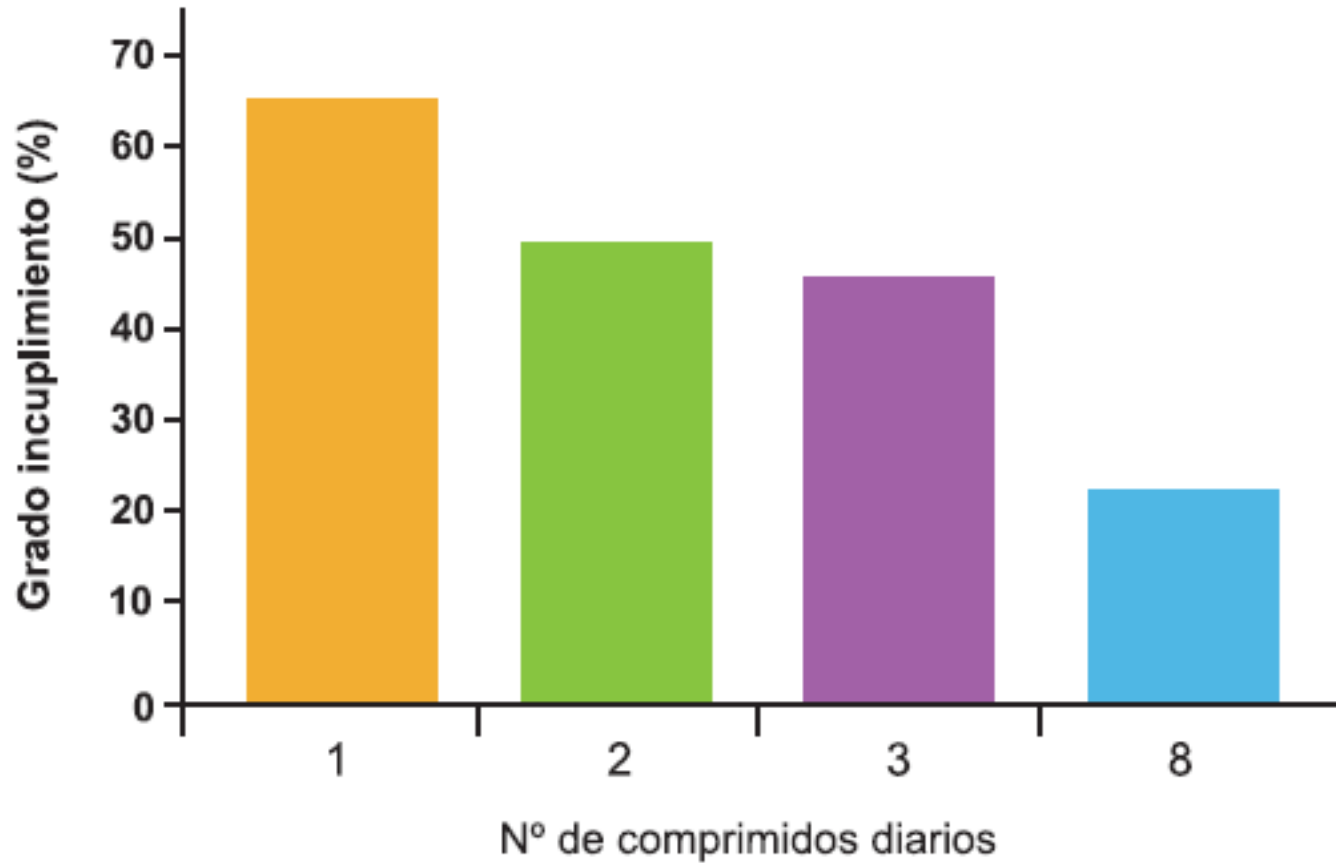
- Cuando el objetivo es $>20/10$ mm hg de descenso ($>160/100$ mm hg)
- En diabetes o comorbilidades $>150/90$ mm hg
- Inicio con monoterapia es razonable en Grado I y ancianos

El tratamiento combinado en pacientes con hipertensión está aumentando en la práctica habitual



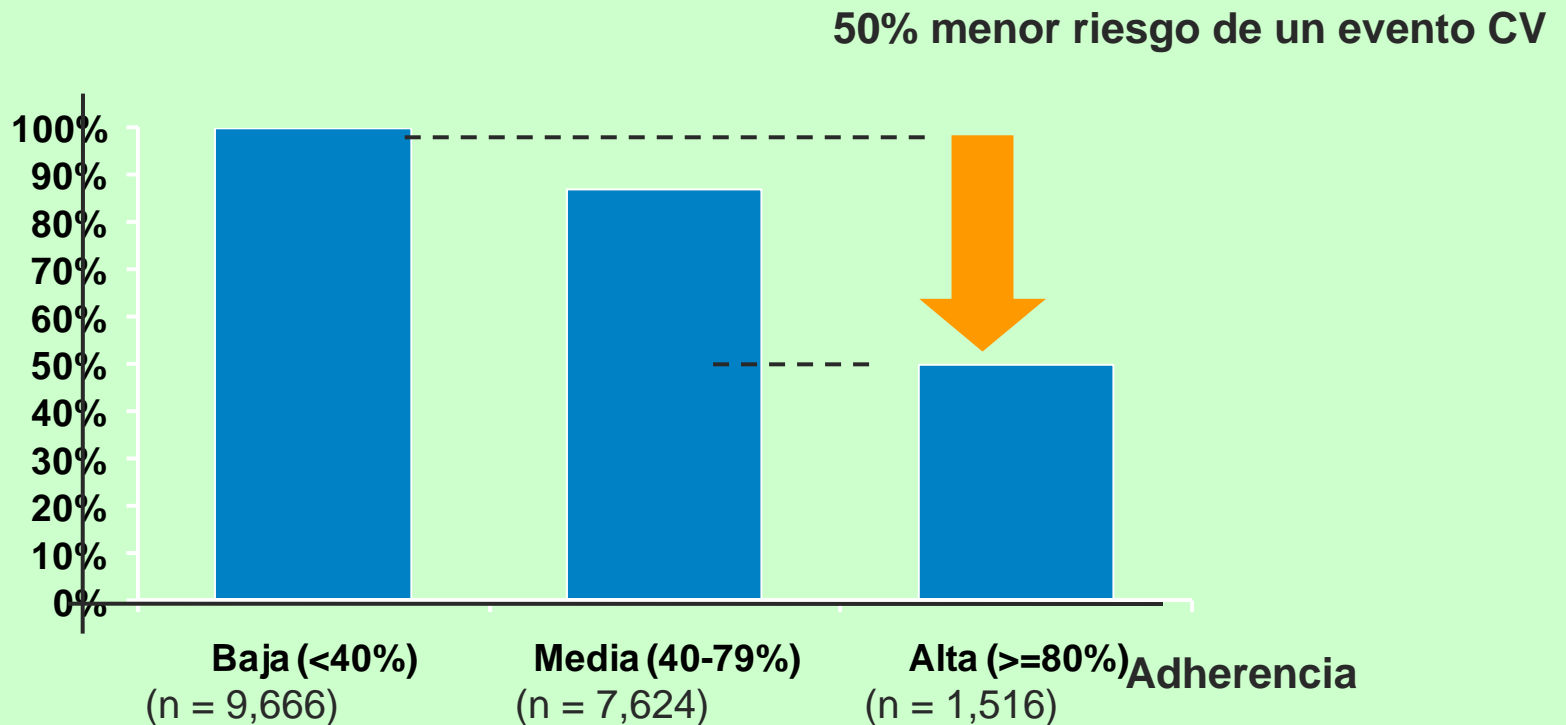
- **1993:** 29,8 millones (número ponderado) de visitas ambulatorias de adultos con hipertensión esencial no complicada; se recetaron antihipertensivos en el 74% de esas visitas
- **2004:** 39,6 millones de adultos fueron diagnosticados de hipertensión esencial no complicada; al 70% de estos se les recetó un tratamiento antihipertensivo

* Las visitas con fármaco antihipertensivo se definen como: visitas como consecuencia de la hipertensión durante las cuales se recetó un fármaco antihipertensivo genérico o de marca.

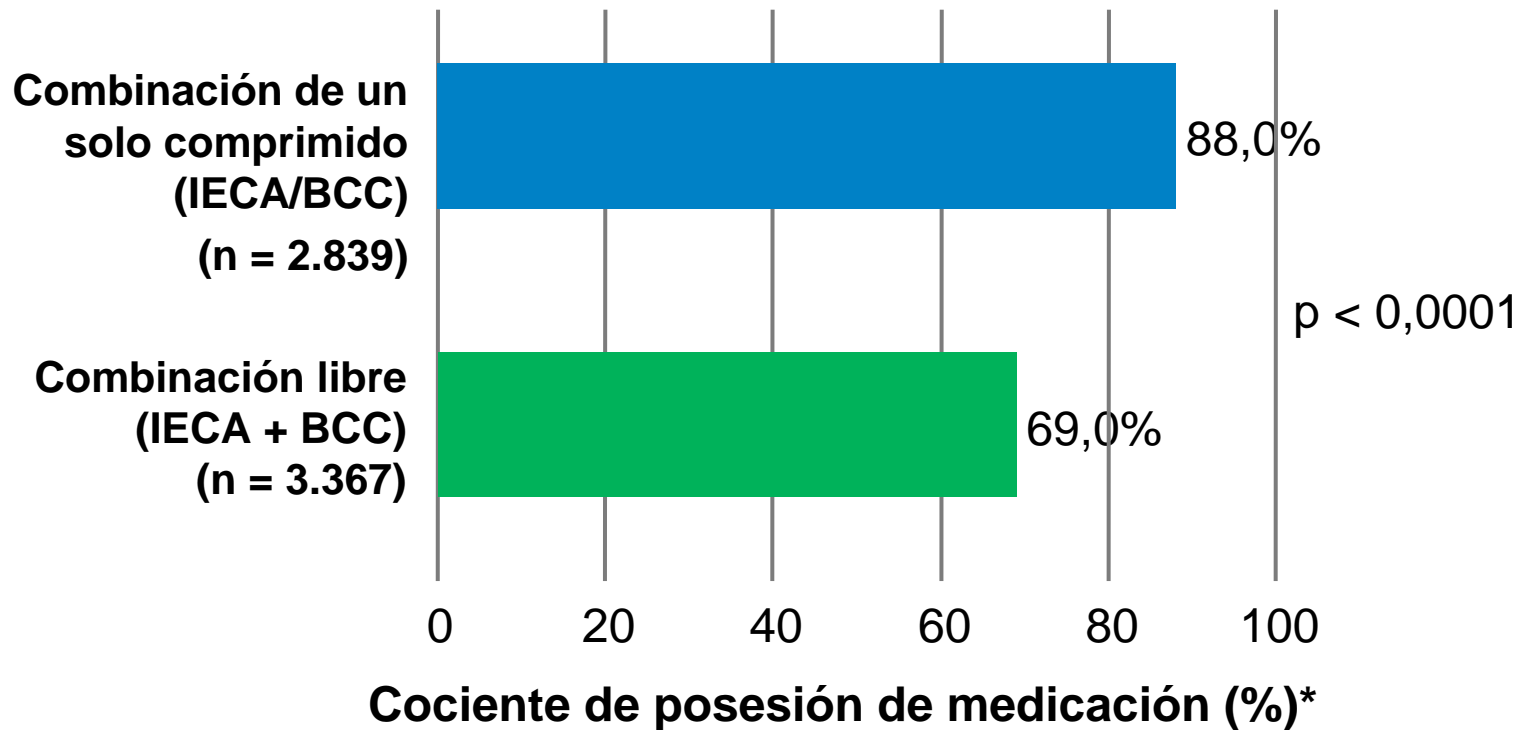


Los pacientes adherentes tienen menor riesgo CV

Riesgo relativo de evento CV



Las combinaciones en un solo comprimido de IECA y BCC mejoran el cumplimiento del tratamiento



*Se define como el número total de días de tratamiento para la medicación entregada/365 días de seguimiento del estudio

Mayor cumplimiento con asociaciones fijas

n 18000 - 3 estudios de cohortes y 2 trabajos

Asociaciones fijas mejor cumplimiento comparado con combinaciones libres

OR: 1.21 [95% CI: 1.03 a 1.43] P=0.02)

A microscopic view of several red blood cells (erythrocytes) in a blood vessel. The cells are biconcave and have a reddish-pink color. The background is a blurred, wavy red surface, likely representing the endothelium of the vessel.

Asociación sinérgica

COMBINACIONES ESPECIFICAS

IECAS+ diureticos:

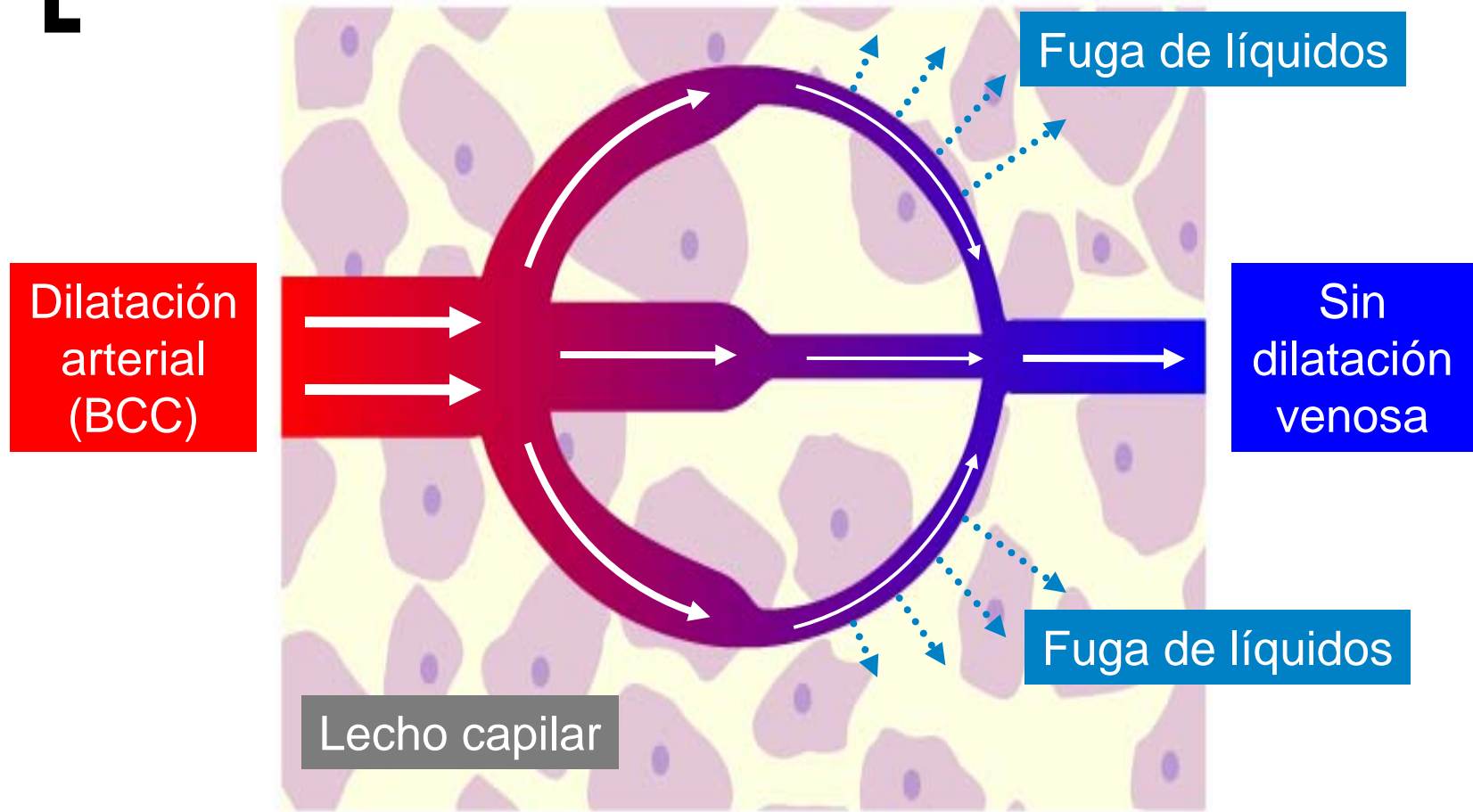
- Asociación sinérgica
- El diurético disminuye vol. Intra vascular y activa SRAA
- IECA Disminuye posibilidad de hipokalemia
- Clortalidona + eficacia de HCTZ
- Seguro eficaz efectivo
- **RECOMENDABLE**

COMBINACIONES ESPECÍFICAS

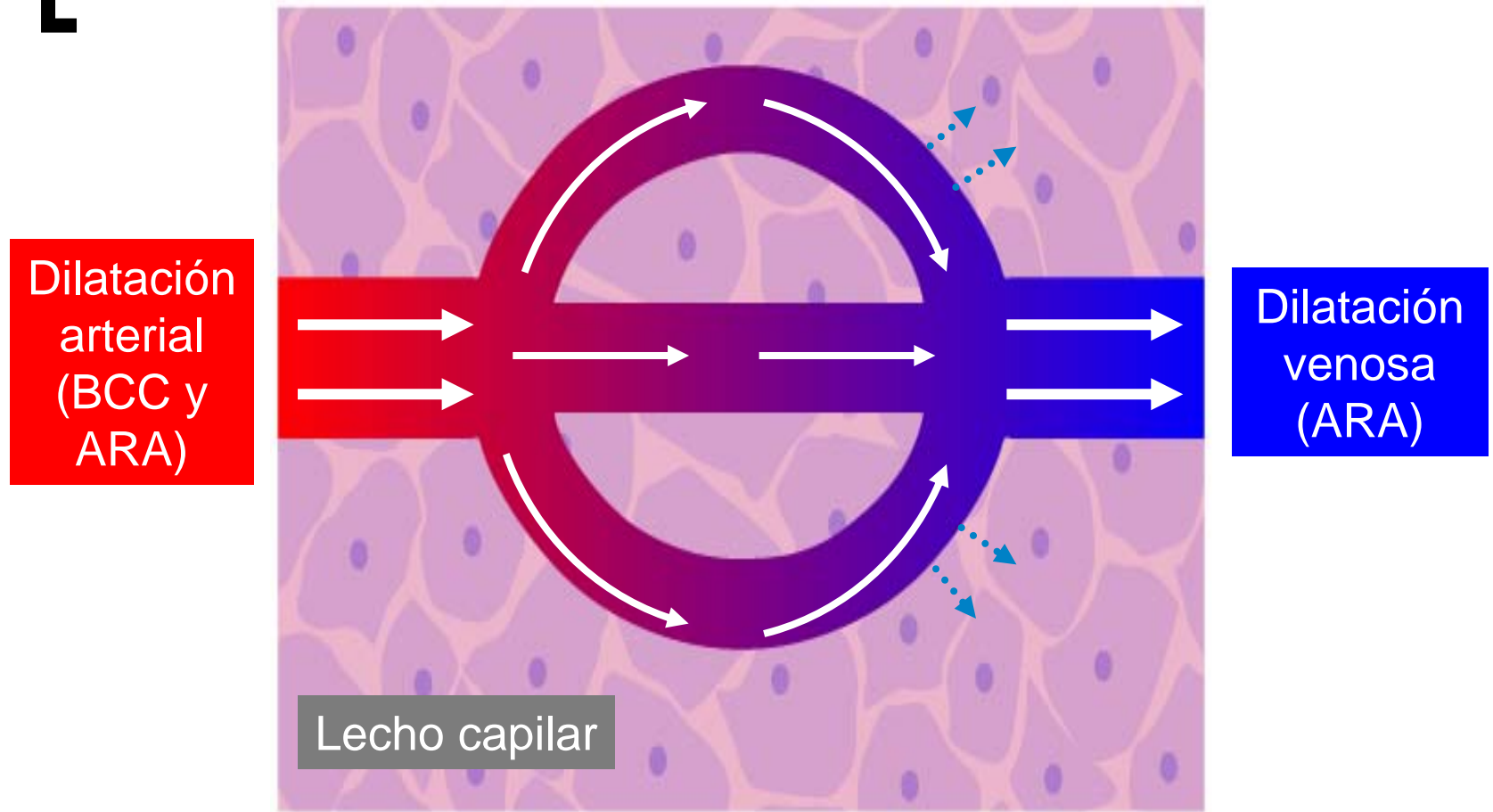
IECA+BCC

- Sinergismo completo
- Mejora la tolerabilidad (bloq. Simpático; reduce edemas perisféricos)
- ACOMPLICH (superior a ieca+diu?)
- **RECOMENDABLE**

La fuga de líquido venoso inducida por los BCC...



se reduce mediante la administración conjunta de ARA



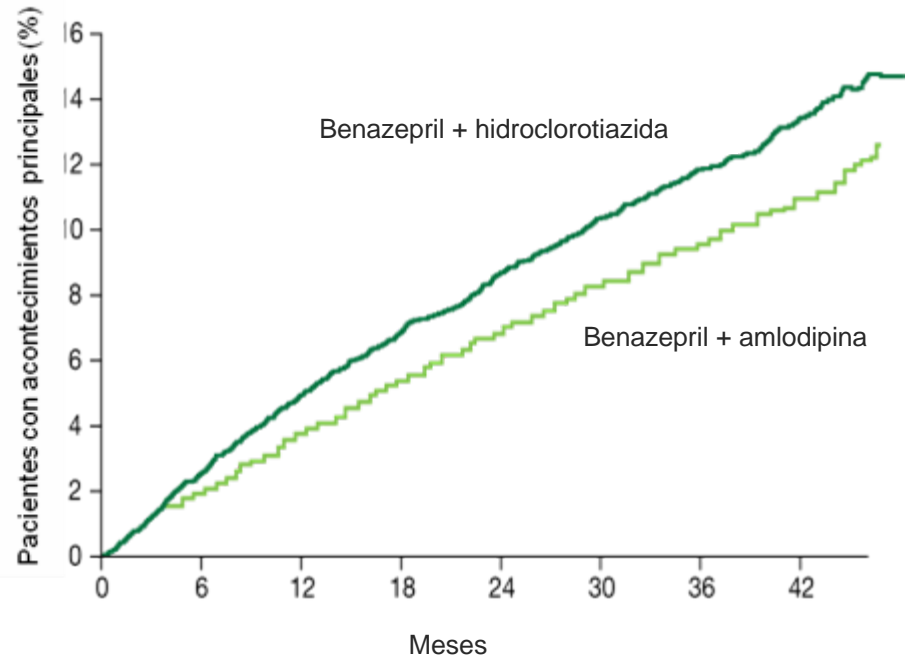
En pacientes hipertensos de riesgo, la combinación de BCC/ISRA reduce la morbimortalidad CV significativamente más que la combinación de HCTZ/ISRA (**ACCOMPLISH**)

Criterio de valoración principal

Características basales

| | |
|---|--------|
| Pacientes, n | 11.506 |
| Edad media, años | 68,4 |
| Varones, % | 60,5 |
| PA en la aleatorización, mmHg | 145/80 |
| Hipertensión, % | 100 |
| IMC, kg/m ² | 31,0 |
| Diabetes, % | 60,4 |
| IM previo, % | 23,6 |
| Angina inestable, % | 11,5 |
| Injerto de derivación aortocoronaria, % | 21,3 |
| Ictus previo, % | 13,1 |
| HVI, % | 13,3 |

552 (9,6%) pacientes con acontecimientos con ISRA/BCC frente a 679 (11,8%) con ISRA/HCTZ (RR 20%; HR 0,80; IC del 95% 0,72-0,90, p <0,001)



COMBINACIONES ESPECIFICAS

Inhibidores de renina+ARAll:

- Parcialmente sinérgico
- Bien tolerado(comparado con placebo)
- Valsartan + aliskiren (30% más eficacia)
- No hay evidencias

COMBINACIONES ESPECIFICAS

BCC+DIURÉRICOS:

- Parcialmente sinérgicos
- Propiedades farmacológicas
 - Ambos aumentan excreción renal de sodio
 - Vasodilatación a largo término
- Evidencia: VALIU
- No son favorables sobre efectos colaterales
- **ACEPTABLE**

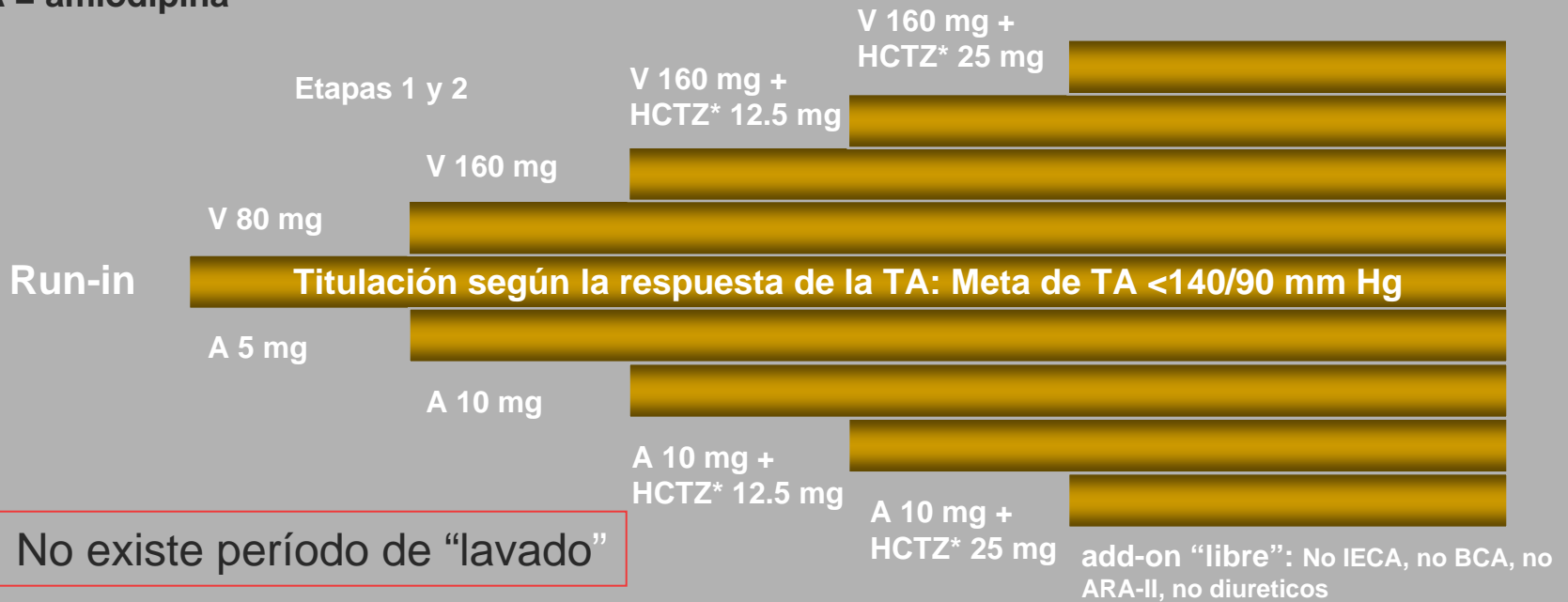
VALUE: Diseño del Estudio

V = valsartan
A = amlodipina

Etapa 5

Etapas 3 y 4

add-on "libre": No IECA, no BCA, no ARA-II, no diuréticos

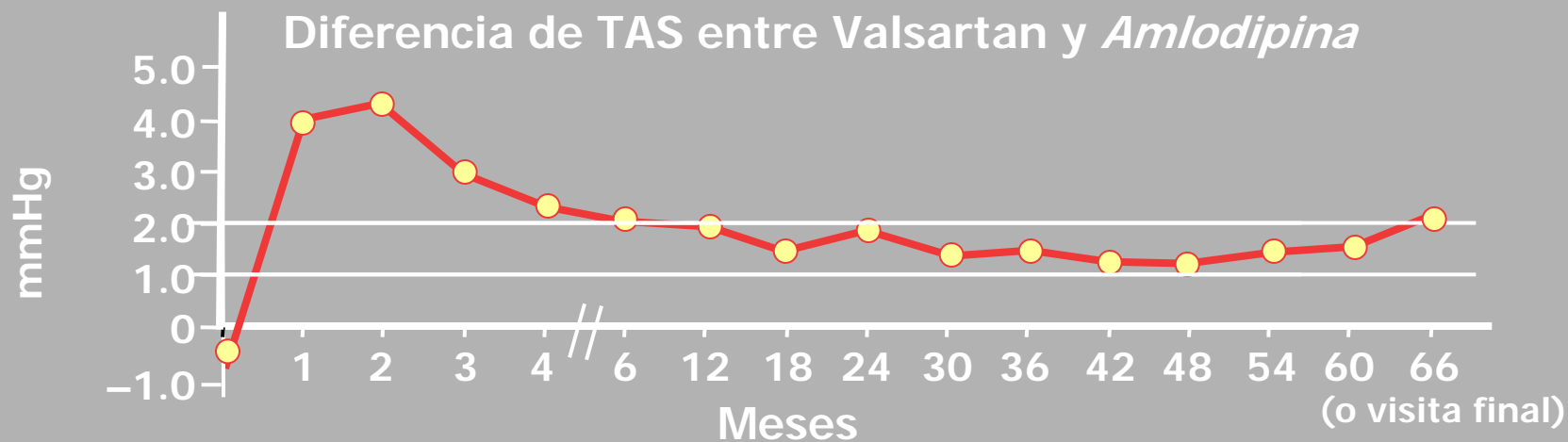
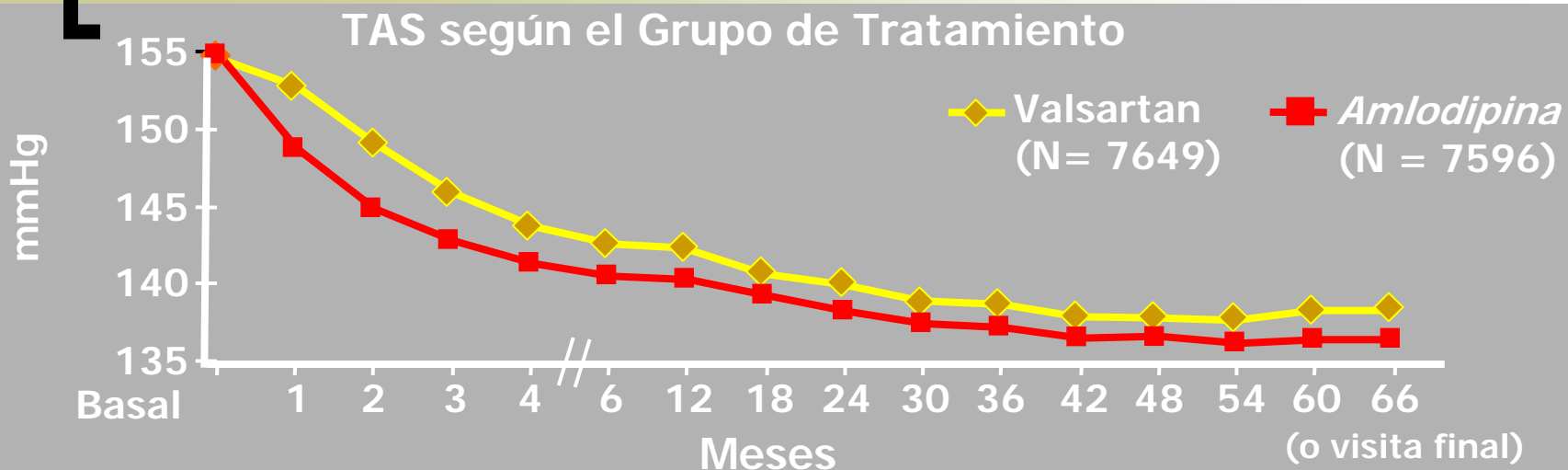


| | | | | | | |
|--------|---|---|---|---|---|---------------------|
| Visita | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | Visitas Semianuales |
| Mes | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 6-72 |

* Abierto.

Mann J, Julius S. *Blood Press.* 1998;7:176-183.

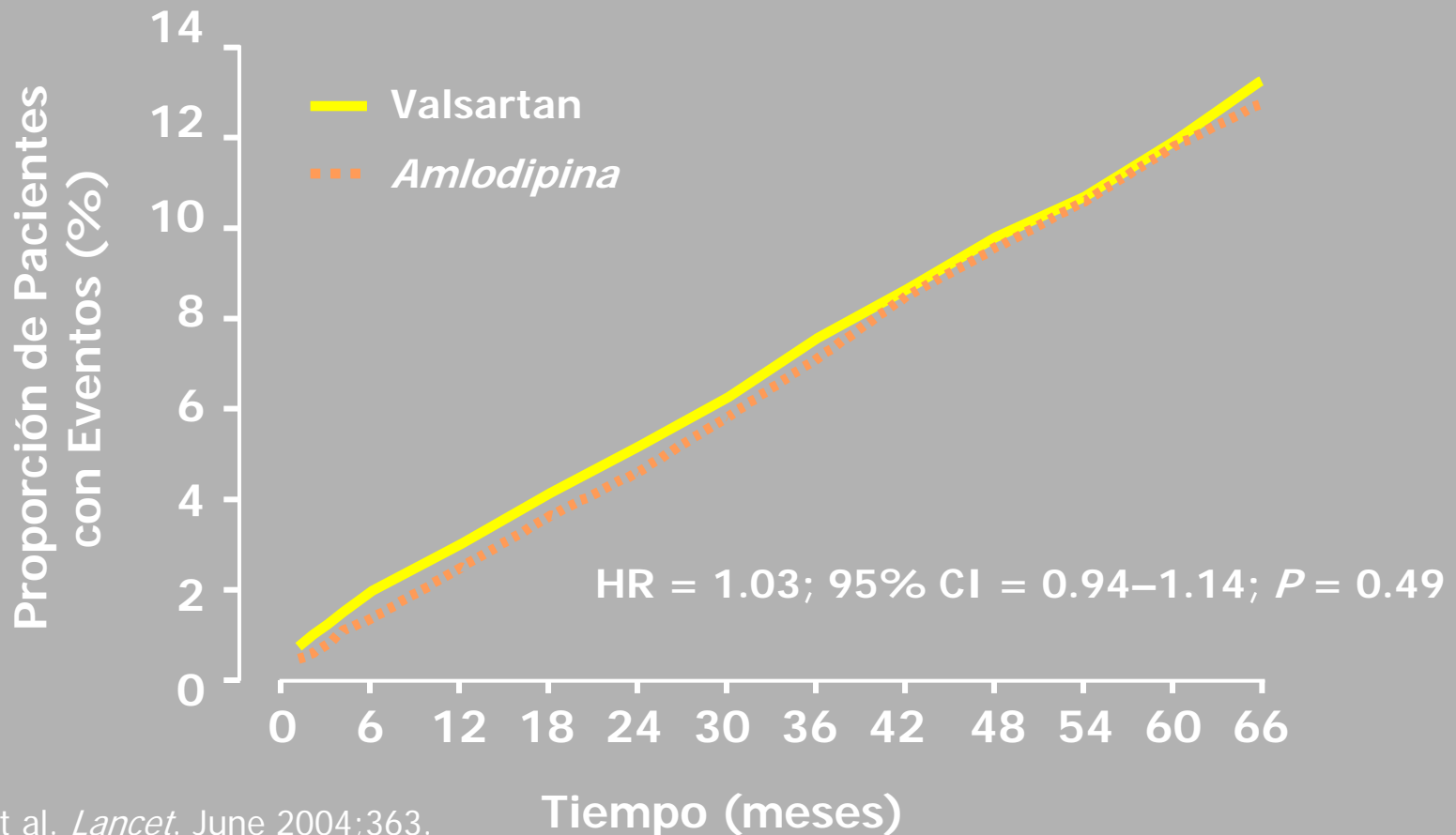
VALUE: Nivel de TAS durante el estudio



Estudio VALUE

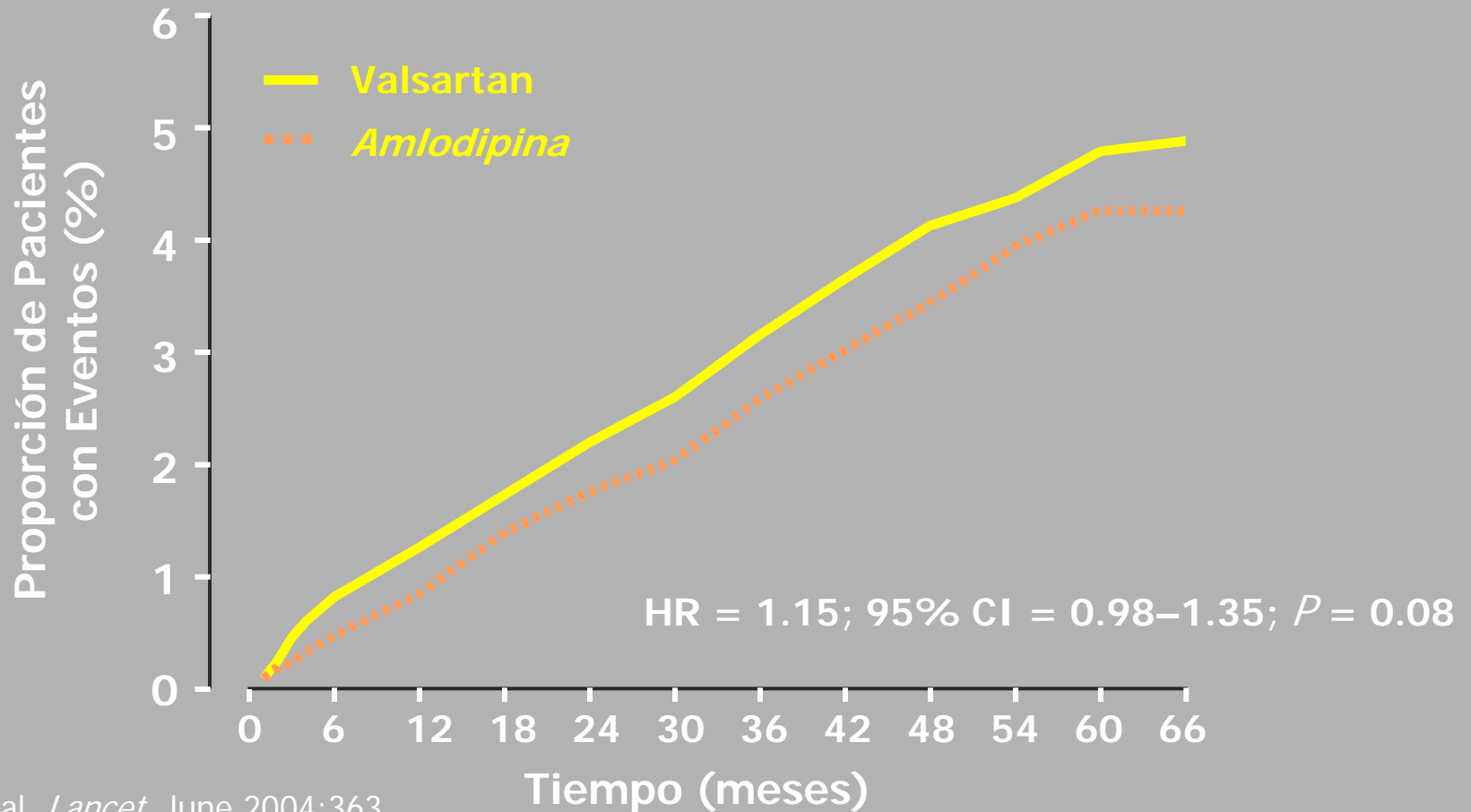
Combinación de Morbilidad y Mortalidad

Punto Final Primario



Estudio VALUE ACV Fatal y No fatal

Puntos Finales Secundarios



COMBINACIONES ESPECIFICAS

B bloq + Diureticos:

- Metaanálisis sugiere: los B bloq. son menos efectivo
- Efecto antihipertensivo
 - disminución del gasto cardíaco
 - Disminuye liberación de renina
- sinergismo completo
- **ACEPTABLE**
- Aumenta la intolerancia a la glucosa, fatiga y disf. sexual

COMBINACIONES ESPECIFICAS

BCC + B bloq.

- Drogas complementarias
- sinergismo completo
- efectos colaterales atenuados

COMBINACIONES MENOS EFECTIVAS

IECA + ARA II:

- asociación no sinérgica
- Aumentan los efectos colaterales
- ONTARGET
- Menos efectiva
- No recomendable

ONTARGET *Eventos Adversos*

| | Ram N=857 6 | Tel+Ram N=8502 | Tel+Ram vs. Ram | |
|---------------------|-------------------|-------------------|-----------------|---------|
| | | | RR | P |
| Hipotensión | 149 | 405 | 2.74 | <0.0001 |
| Síncope | 15 | 29 | 1.95 | 0.032 |
| Tos | 359 | 392 | 1.10 | 0.176 |
| Diarrea | 12 | 39 | 3.28 | 0.0001 |
| Angioedema | 25 | 18 | 0.73 | 0.30 |
| Insuficiencia renal | 59 | 93 | 1.59 | 0.0047 |
| Total | 2098 | 2492 | 1.20 | <0.0001 |

COMBINACIONES MENOS EFECTIVAS

IECA +B bloq

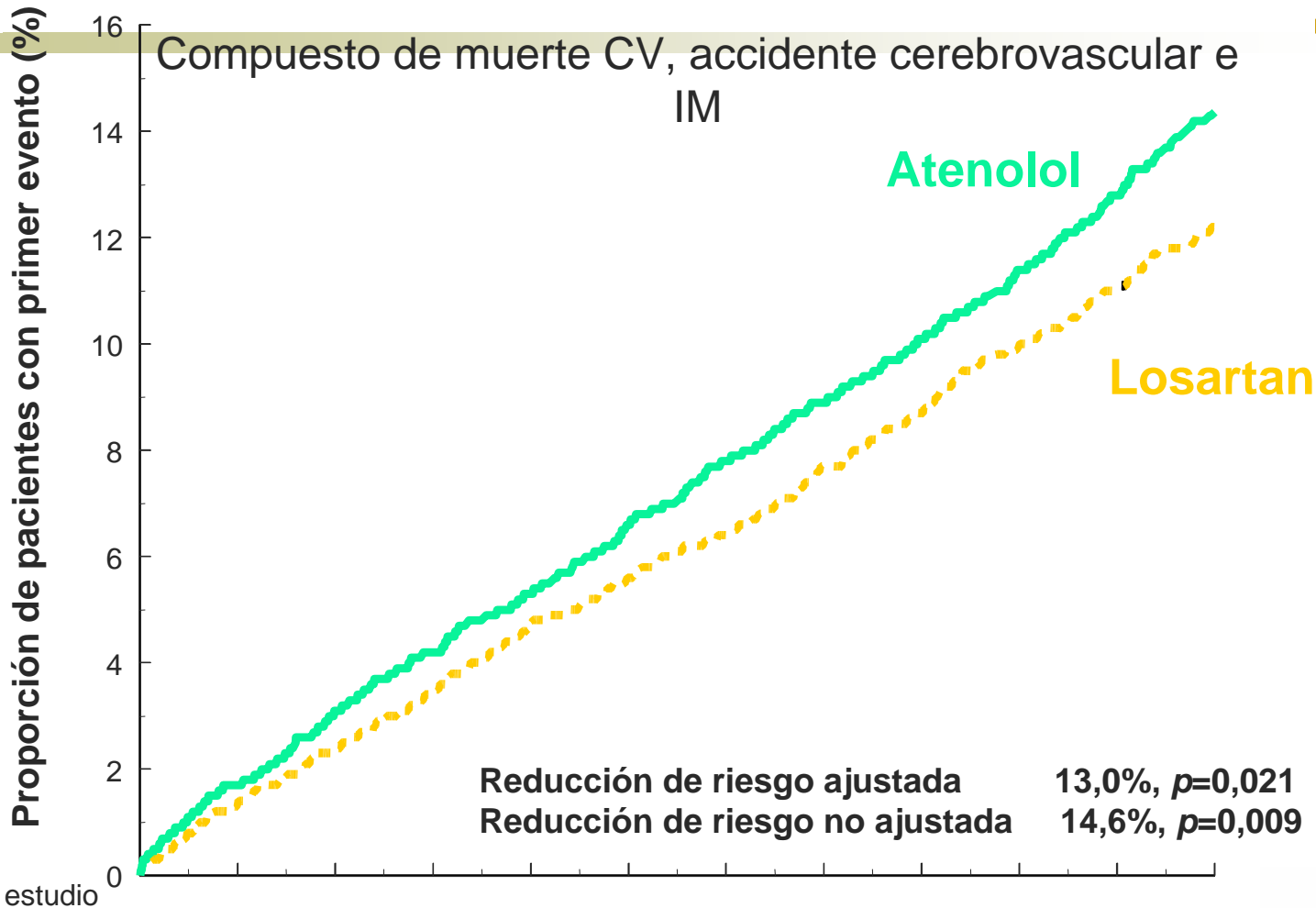
- Sinergismo pobre
- Menos efectiva si el objetivo es la HTA
- Asociación frecuente en EC e IC

COMBINACIONES MENOS EFECTIVAS

B bloq + agentes de acción central

- Menos efectiva
- No recomendable

Objetivo primario compuesto



Número en riesgo

Dahlöf B et al *Lancet* 2002;359:995-1003.



¿Porqué la protección de los tratamientos es incompleta?

1. Riesgo no completamente reversible (genética)
2. Los tratamientos comienzan tarde
3. Se debería lograr mayor **protección**

Con drogas con propiedades protectoras específicas

Con reducción agresiva de las cifras de TA durante 24 hs

Corrección del perfil de riesgo global

Revisión 2007 Guías Europeas ESH/ESC 2007

uso de combinaciones permite alcanzar los objetivos terapéuticos en forma más efectiva y precoz que lo que podría alcanzarse con monoterapia

La combinación de fármacos permite la utilización de dosis menores de sus componentes que cuando ellos son utilizados como monoterapia reduciendo de esta manera la incidencia de efectos colaterales

Las Combinaciones Fijas permiten mejorar significativamente el cumplimiento terapéutico. La falta de cumplimiento constituye una de las razones fundamentales del escaso control de la HTA y se vincula, entre otras razones, al número de comprimidos diarios que el paciente debe ingerir

Box 12 Position statement: Monotherapy versus combination therapy

- Regardless of the drug employed, monotherapy allows to achieve BP target in only a limited number of hypertensive patients.
- Use of more than one agent is necessary to achieve target BP in the majority of patients. A vast array of effective and well tolerated combinations is available.
- Initial treatment can make use of monotherapy or combination of two drugs at low doses with a subsequent increase in drug doses or number, if needed (Figs 3 and 4).
- Monotherapy could be the initial treatment for a mild BP elevation with a low or moderate total cardiovascular risk. A combination of two drugs at low doses should be preferred as first step treatment when initial BP is in the grade 2 or 3 range or total cardiovascular risk is high or very high (Fig. 3).
- Fixed combinations of two drugs can simplify treatment schedule and favour compliance.
- In several patients BP control is not achieved by two drugs, and a combination of three or more drugs is required.
- In uncomplicated hypertensives and in the elderly, antihypertensive therapy should normally be initiated gradually. In higher risk hypertensives, goal blood pressure should be achieved more promptly, which favours initial combination therapy and quicker adjustment of doses.

Ustedes saben mejor que nadie que en el conocimiento y la cultura no sólo hay esfuerzo sino también placer.

Dicen que la gente que trota por la rambla, llega un punto en el que entra en una especie de éxtasis donde ya no existe el cansancio y sólo le queda el placer.

Creo que con el conocimiento y la cultura pasa lo mismo. Llega un punto donde estudiar, o investigar, o aprender, ya no es un esfuerzo y es puro disfrute.

José Mujica

GRACIAS