

Colección

Entrevistas a Expertos

Dr. Mario Bendersky

Importancia del
Cumplimiento Terapéutico
en la Hipertensión Arterial

EBIA



Sociedad Iberoamericana de
Información Científica (SIIC)



Sociedad Argentina de
Hipertensión Arterial



Entrevistas a Expertos

Sociedad Iberoamericana
de Información Científica
(SIIC)Directora PEMC-SIIC
Rosa María HermitteSIIC, Consejo de Dirección:
Edificio Calmer, Avda.
Belgrano 430 (C1092AAR),
Buenos Aires, Argentina
Tel.: +54 11 4342 4901
comunicaciones@siicsalud.
com
www.siic.info

La presente edición de *Entrevistas a Expertos* (EE) incluye la entrevista exclusiva al Dr. Mario Bendersky. El Departamento Editorial de SIIC realizó la supervisión científica, diseño y adaptación literaria de esta versión impresa que reproduce con fidelidad los conceptos transmitidos por el Dr. Mario Bendersky. La entrevista ingresa a SIIC *Data Bases* en junio de 2015. Colección Entrevistas a Expertos (EE), Registro Nacional de la Propiedad Intelectual en trámite. Hecho el depósito que establece la Ley N° 11.723

Beneficios de la Terapia con Antihipertensivos de Acción Prolongada de Una Toma Diaria

Benefits of Long-Acting, One-Day-Only Antihypertensive Therapy

“La dosis única diaria se prefiere para elevar la adhesión y para cubrir especialmente el peligroso ascenso matinal brusco de la presión arterial; para ello, la droga debe tener un efecto que dure al menos 24 horas.”

(especial para SIIC © Derechos reservados)

Entrevista exclusiva a

Dr. Mario BenderskyMédico, Profesor de Farmacología Aplicada, Universidad Nacional de Córdoba; Director Máster Hipertensión Arterial, Universidad Católica de Córdoba/DAMIC; Jefe de la Unidad de Hipertensión Arterial, Instituto Modelo Cardiológico de Córdoba, Córdoba, Argentina
mariobendersky@hotmail.com

Acceda a este artículo en siicsalud

Código Respuesta Rápida
(Quick Response Code, QR)+ Especialidades médicas
relacionadas, producción
bibliográfica y referencias
profesionales del autor.

Córdoba, Argentina (especial para SIIC)
De acuerdo con los datos disponibles en modelos epidemiológicos, como el Registro Nacional de Hipertensión Arterial (RENATA), ¿cuál es la epidemiología actual de la hipertensión arterial (HTA) en nuestro medio?

La HTA es una enfermedad prevalente en todo el mundo.

Distintos estudios epidemiológicos, entre ellos una encuesta domiciliaria guiada por censo en 7 000 personas adultas en la ciudad de Córdoba, han determinado que la prevalencia de HTA es de alrededor del 30%. En Córdoba, el 45% de los individuos desconocía su enfermedad, el 29% estaba tratado y sólo el 13% estaba controlado. Unos años después, el estudio RENATA encontró una prevalencia del 33.5%; de esta cifra, el 37% desconocía su situación, el 56% estaba tratado y sólo el 26% estaba controlado; el porcentaje de mujeres controladas fue mayor que de hombres (Registro Nacional de Hipertensión Arterial: Conocimiento, tratamiento y control de la hipertensión arterial. Estudio RENATA. Marin MJ et al. *Rev Argent Cardiol* 80(2):121-129, 2012).

Estos datos llevan a concluir que 1 de cada 3 argentinos adultos es hipertenso y que, a

pesar de intensas campañas de concientización, los pacientes tratados y controlados son pocos. Existen estudios, como el *National Health and Nutrition Examination Survey* de EE.UU. (NHANES III), que muestran claramente que, a los fines del riesgo de eventos, aquellos tratados y controlados tienen un pronóstico muy favorable en comparación con de los tratados y no controlados: 57% menos de mortalidad total y 74% menos de mortalidad cardiovascular, respectivamente (Wang TJ, Vasan RS. *Epidemiology of uncontrolled hypertension in the United States. Circulation* 112(11):1651-1662, 2005).

En su papel de enfermedad crónica no transmisible, la HTA genera grandes repercusiones en términos de salud pública. ¿Cuáles son sus comentarios al respecto?

Anualmente, la HTA es responsable de 8 000 000 de muertes a nivel mundial, del 54% de los accidentes cerebrovasculares (ACV), del 47% de las enfermedades coronarias, del 75% de las cardiopatías y nefropatías y del 25% de otras afecciones cardiovasculares.

Si pensamos en los pacientes que habitualmente nos consultan, por ejemplo, con HTA o hipercolesterolemia, obesidad, tabaquismo, sedentarismo, etc., se explica del 80% al 90% de los casos de enfermedad coronaria y el 75% de los episodios de ACV (Tabla 1) (Systolic pressure is all that matters. Williams B, Lindholm L, Peter S. *Lancet* 371:1480, 2008). La HTA también ocupa un lugar destacado en el estudio InterHeart, que valoró cuáles son los principales factores de riesgo para infarto de miocardio (IAM), tal como observamos en la Tabla 2.

Tabla 1. Prevalencia de HTA en pacientes con distintas morbilidades.

| Pacientes | % |
|------------------------------------|----|
| Renales crónicos | 82 |
| Diabéticos | 77 |
| Con enfermedad vascular periférica | 74 |
| Coronarios | 73 |
| Con insuficiencia cardíaca | 71 |
| Con síndrome metabólico | 61 |
| Con ACV | 69 |
| Con dislipidemia | 52 |

Fuente: Lancet 371:1480, 2008.

Tabla 2. Odds ratios para IAM por cada factor de riesgo.

| | |
|-------------------------------|------|
| ApoB/ApoA1 | 3.25 |
| Tabaquismo | 2.87 |
| Factores psicosociales | 2.67 |
| Diabetes | 2.37 |
| HTA | 1.91 |
| Obesidad abdominal | 1.12 |
| Consumo de frutas y vegetales | 0.70 |
| Actividad física regular | 0.86 |
| Consumo regular de alcohol | 0.91 |

Fuente: Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): Case-control study. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, et al. Lancet 364(9438):937-952, 2004.

En ese sentido, ¿qué papel desempeña la adhesión al tratamiento en los pacientes con HTA?

Uno de los factores que influye en el resultado preventivo de los tratamientos antihipertensivos, es la falta de cumplimiento de las indicaciones a largo plazo, por parte de los pacientes. Si bien las indicaciones que menos se cumplen son las medidas no farmacológicas, las indicaciones de fármacos tienen también una adhesión escasa.

Éste es uno de los principales factores que generan seudoresistencia, ya que no se trata de verdadera resistencia a los tratamientos, sino que hay una falta de cumplimiento que induce a que la respuesta terapéutica sea insuficiente.

Uno de los detalles a tener en cuenta al elaborar una estrategia terapéutica es reducir la cantidad de tomas diarias de medicación.

Los efectos adversos son motivo de discontinuación y, en ese sentido, los antagonistas de los receptores AT₁ de angiotensina (sartanes) han sido un grupo de fármacos distintos, ya que en los estudios comparativos que han tomado en cuenta efectos adversos, aun en comparación con placebo, los sartanes han demostrado generar muy pocos efectos adversos, en cantidad similar al placebo, lo que induce mayor persistencia de esas drogas que los demás antihipertensivos.

¿La cantidad de comprimidos diarios es relevante en términos de la adhesión? ¿Por qué?

En todos los estudios que se efectuaron al respecto, siempre se demostró que, a menor cantidad de tomas diarias, mayor cumplimiento de los pacientes. Esto se ve, sobre todo, en individuos ancianos, con múltiples fármacos y con trastornos frecuentes de la memoria. De allí que el tratamiento con asociaciones de fármacos, denominadas asociaciones fijas, en un solo comprimido se cumplan mejor que aquellas en múltiples comprimidos.

Se ha correlacionado la adhesión con la morbimortalidad y ya existen algunos trabajos que demuestran que, a mayor adhesión, mayor poder preventivo de eventos.

Se admite que los beneficios de la terapia antihipertensiva son contundentes en relación con la morbimortalidad de causa cardiovascular. ¿En qué subgrupos de enfermos esta afirmación es más destacable?

Múltiples demostraciones coinciden en que la terapia antihipertensiva induce protección cardiovascular (CV).

Los accidentes coronarios se reducen en un 20% a 30% y los ACV en un 40%. Como se desprende de estos datos, los ACV son más dependientes de la presión arterial (PA) que los accidentes coronarios, en los cuales existen otros factores de riesgo que ocupan lugares preponderantes, por ejemplo, las dislipidemias.

Los subgrupos de sujetos hipertensos de mayor riesgo CV son los que muestran mayor efecto preventivo, y en los que hay que insistir en mayor medida pues la respuesta es mayor, como en el caso de los hipertensos diabéticos.

¿Qué ventajas se asocian con los tratamientos antihipertensivos que permiten una única toma diaria?

La PA aumenta en forma brusca en las primeras horas de la mañana y coincide con la mayor incidencia de eventos CV en esas horas, IAM y ACV en especial.

En general, la incidencia de IAM es mayor entre las 6.00 y las 12.00 horas, y es del triple a las 9.00 horas, en comparación con la correspondiente a las 21.00 horas.

También se ha probado una incidencia maital mayor para los episodios de isquemia, detectados por Holter en pacientes coronarios o descubiertos en las unidades coronarias en sujetos internados por angor inestable. En la mayoría de estos casos existe un aumento de la PA y de la frecuencia cardíaca previo al trastorno de repolarización del electrocardiograma, que, indudablemente, desempeñan una función en el incremento de la demanda de

oxígeno que generará la isquemia transitoria. Hay distintas modificaciones fisiológicas que podrían explicar la mayor incidencia de eventos en horas de la mañana, además del ascenso matinal de la PA.

Entre los factores neuroendocrinos, las catecolaminas y la renina causan vasoconstricción, lo que favorece las arritmias; el cortisol eleva la sensibilidad vascular a los vasoconstrictores. Además, en los pacientes hipertensos está bloqueado el aumento de óxido nítrico matinal.

Los factores sanguíneos se conjugan para elevar, en esas horas, la predisposición a la trombosis: aumenta la agregación plaquetaria, la viscosidad sanguínea y el hematocrito; se reducen las euglobulinas plasmáticas y el equilibrio entre el activador tisular del plasminógeno (TPA) y el inhibidor de la actividad del plasminógeno tipo 1 (PAI-1) se dirige a este último.

Todos estos factores favorecen el accidente de placas ateroscleróticas vulnerables, lo que de cómo resultado la aparición de un IAM o un ACV, los dos eventos más frecuentes.

El ascenso matinal brusco también tiene relación con daños de órganos blanco en pacientes hipertensos. Se presenta mayor hipertrofia muscular en individuos hipertensos cuyos promedios tensionales de 24 horas eran similares, frente a un mayor ascenso matinal de PA sistólica (PAS). Hay algunas divergencias acerca de cómo cuantificar el ascenso matinal, cuáles son los niveles patológicos y si este parámetro tiene importancia clínica. Existen bases de datos en las que el aumento más brusco se ha relacionado con mayor morbimortalidad.

La terapéutica antihipertensiva debería tratar de conservar el ritmo circadiano e impedir los ascensos bruscos matinales de la PA.

En este intento se debe evitar también los descensos excesivos nocturnos, que pueden inducir daños en órganos blanco.

La mayor parte de los fármacos antihipertensivos modernos actúan más cuando la relación valle/pico (RVP) es mayor, y menor en caso contrario; de allí que el efecto es más antihipertensivo que hipotensor. Por lo tanto, en general, se evitan estos descensos nocturnos excesivos.

También se preferirán aquellos fármacos que tengan una vida media prolongada, que permita su uso en una única dosis y mantenga su acción las 24 horas, cubriendo el ascenso matinal brusco, que se relaciona con más daños de órganos blanco y peor pronóstico.

Hace unos años estudiamos la duración del efecto antihipertensivo con monitorización ambulatoria de la presión arterial (MAPA), valorando la RVP con efecto residual a las 24 horas de la administración. Los hallazgos de esta investigación justifican su administración una vez al día, si se cumple que la RVP sea superior al 50%. Hay varios ejemplos de fármacos con RVP inferior a

lo requerido para monodosis diaria (50%), pero que usan formas farmacéuticas de liberación lenta y prolongada y logran cubrir las 24 horas. Uno de estos ejemplos son las formas de acción prolongada de losartán, una de las cuales fue analizada por nuestro grupo. Se encontró una RVP elevada, que el efecto se mantiene durante las últimas 4 horas, un descenso de la velocidad de ascenso tensional matinal y un índice de homogeneidad elevado (*smoothness index*) que valora la homogeneidad del efecto, sin picos ni valles de acción exagerados (Monitoreo ambulatorio de presión arterial [MAPA] y duración del efecto antihipertensivo: un estudio con una nueva forma farmacéutica de losartán de liberación sostenida [CRONOS]. Bendersky M, Juncos L, Waisman G, et al. Revista Facultad de Ciencias Médicas 69[4]:213-218, 2012).

La monodosis diaria con fármacos de vida media prolongada aumenta la adhesión de los pacientes, lo que, como vimos, es un detalle de importancia en la terapéutica antihipertensiva.

Es habitual que, tanto clínicamente como en ensayos clínicos, la administración de la medicación antihipertensiva se realice de mañana, sin mayores bases científicas probadas, pero desde que se demostró el valor pronóstico de la PA nocturna, del descenso nocturno de la PA y de su ascenso matinal brusco hay intentos de comparar los efectos tensionales y la incidencia en el pronóstico de los pacientes, al trasladar, aunque sea parcialmente, la administración de antihipertensivos al horario vespertino.

La administración temporalizada de la medicación antihipertensiva para aumentar su eficacia se denomina cronoterapia y es una estrategia que despierta interés y se está investigando, sobre la base de los perfiles de riesgo que, sobre todo la MAPA, permite reconocer.

¿Esos potenciales beneficios son independientes del tipo de tratamiento?

¿Por qué?

Los potenciales beneficios dependen del descenso tensional principalmente, que es el factor de riesgo a corregir más importante.

¿En qué pacientes optaría por la indicación de una única dosis diaria de un antagonista de los receptores de angiotensina II (ARA-II)?

El bloqueo del sistema renina-angiotensina-aldosterona con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina o ARA II es una opción de elección en muchos hipertensos, por ejemplo, en aquellos que presentan alto riesgo CV, enfermedad coronaria, insuficiencia cardíaca, disfunción ventricular izquierda asintomática, hipertrofia ventricular izquierda, enfermedad renal crónica o diabetes. La dosis única diaria se prefiere para elevar la adhesión

y para cubrir especialmente el peligroso ascenso matinal brusco de la PA; para ello, la droga debe tener un efecto que dure al menos 24 horas, lo que se comprueba con la medición de la RVP, que debe superar el 50%, es decir, tener al menos el 50% de su efecto máximo a las 24 horas de su administración. Entre los ARA II, algunos tienen una vida media plasmática elevada, como el telmisartán, que se puede administrar una vez al día, mientras que otros, como el losartán, lo logran con formas farmacéuticas de liberación prolongada.

De acuerdo con la información disponible en la actualidad, ¿qué parámetros considera adecuados para el seguimiento de un paciente hipertenso estable?

Se diagnostica y se trata el riesgo CV, no sólo la HTA; es decir, hay que lograr normotensión y, además, corregir los otros factores de riesgo: dislipidemias, disglucemias, sedentarismo, tabaquismo, etcétera.

En cuanto a la HTA estable, el valor de la MAPA en los seguimientos es indudable, para acercarse a la "PA verdadera" y valorar los promedios tensionales diurnos y nocturnos, así como distintos parámetros tensionales que se pueden obtener a partir de dicha metodología. Distintos métodos algo más complejos pueden usarse para optimizar el control tensional (hemodinamia no invasiva, ecocardiografía, etc.), aunque en pacientes hipertensos estables son de menor utilidad para los seguimientos.

Por favor, señale sus principales recomendaciones para la práctica clínica cotidiana.

Al igual que en cualquier campo de la medicina, es de vital importancia la relación médico-paciente, un diagnóstico con estratificación del riesgo y la enunciación de una estrategia terapéutica que se adapte al paciente particular, al que se debe seguir en forma periódica, corroborando el cumplimiento de las indicaciones y verificando que se cumplan las metas preventivas trazadas.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2015
www.siicsalud.com

Cómo citar este artículo

Bendersky M. Beneficios de la Terapia con Antihipertensivos de Acción Prolongada de Una Toma Diaria. Entrevistas a Expertos, Importancia del Cumplimiento Terapéutico en la Hipertensión Arterial 1-4, Jun 2015.

How to cite this article

Bendersky M. Benefits of Long-Acting, One-Day-Only Antihypertensive Therapy. Entrevistas a Expertos, Importancia del Cumplimiento Terapéutico en la Hipertensión Arterial 1-4, Jun 2015.

Autoevaluación del artículo

Es habitual que, tanto clínicamente como en ensayos clínicos, la administración de la medicación antihipertensiva se realice de mañana, sin mayores bases científicas probadas.

¿Cuál de estas variables es relevante para analizar los efectos de la presión arterial y elegir el horario de administración de la medicación?

A, La presión arterial nocturna; B, La reducción de la presión arterial durante la noche; C, El incremento brusco matutino de la presión arterial; D, Todas son correctas.

Verifique su respuesta en www.siicsalud.com/dato/evaluaciones.php/146674