

Colección

Entrevistas a Expertos

Dra. Judith M. Zilberman

Tratamiento Antihipertensivo Combinado

EBB





Entrevistas a Expertos



Sociedad Iberoamericana
de Información Científica
(SIIC)

Directora PEMC-SIIC
Rosa María Hermitte

SIIC, Consejo de Dirección:
Arias 2624 (C1429DXT),
Ciudad de Buenos Aires,
Argentina
Tel.: +54 11 4702-1011
4702-3917

La presente edición de *Entrevistas a Expertos* (EE) incluye la entrevista exclusiva a la Dra. Judith Zilberman. El Departamento Editorial de SIIC realizó el diseño y la supervisión científica, diseño y adaptación literaria de esta versión impresa que reproduce con fidelidad los conceptos transmitidos por la Dra. Judith Zilberman. La entrevista ingresa a SIIC *Data Bases* en agosto de 2020. El informe "Hipertensión Arterial y Asociación de Fármacos: Losartán y Amlodipina" fue elaborado por el Comité de Redacción Científica de SIIC. El contenido es responsabilidad de los autores que escribieron los textos originales. Prohibida la reproducción total o parcial por cualquier medio o soporte editorial sin previa autorización expresa de SIIC. Colección Entrevistas a Expertos (EE), Registro Nacional de la Propiedad Intelectual en trámite. Hecho el depósito que establece la Ley N° 11.723

Hipertensión Arterial y Asociación de Fármacos: Losartán y Amlodipina

Entrevista exclusiva a

Dra. Judith Zilberman, MD PhD

Especialista en Cardiología e Hipertensión Arterial
Coordinadora del Servicio Hipertensión Arterial, Hospital Dr. Cosme Argerich,
Gobierno de la Ciudad de Buenos Aires
Clínica de Hipertensión Arterial, Servicio de Epidemiología y Prevención Cardiovascular
ICBA- Instituto Cardiovascular de Buenos Aires, Ciudad de Buenos Aires, Argentina

¿Cuál es el contexto epidemiológico actual de la hipertensión arterial?

La hipertensión arterial (HTA) se considera uno de los problemas de salud pública más desafiantes en todo el mundo y es el principal factor de riesgo tanto para la muerte cardiovascular como para las hospitalizaciones.¹ La HTA afecta a más de 1500 millones de personas en todo el mundo, y para 2025 se estima que 2000 millones de individuos presentarán esta enfermedad.

La HTA es la principal causa de morbimortalidad a nivel mundial y contribuye a aproximadamente 9.4 millones de muertes anualmente en todo el mundo.²

¿Cómo es el control de la presión arterial y qué tanta adhesión tienen los pacientes al tratamiento?

El control de la HTA no es el adecuado; en los EE.UU., se estima que el 53.5% de las personas diagnosticadas con HTA no tienen el control correcto de su presión arterial (PA).³ Un estudio en el que participaron un total de 50 171 sujetos mostró que la prevalencia de HTA en China era del 29.6%, y que la tasa de control entre los pacientes con tratamiento antihipertensivo fue solo del 27.4%.⁴

La falta de adhesión al tratamiento se considera una de las razones más importantes para la PA no controlada en los pacientes hipertensos.⁵

La adhesión a la medicación y a los cambios del estilo de vida se define como el proceso por el cual los pacientes cumplen las indicaciones de acuerdo con lo prescripto. Se considera que un sujeto es adherente al tratamiento cuando toma correctamente entre el 80% y el 100% de la medicación indicada por el profesional. La falta de adhesión es muy frecuente y particularmente importante en las enfermedades crónicas y asintomáticas como la HTA, en la que constituye un factor crítico en el inadecuado control de la PA.

Se ha estimado que solo del 30% al 40% de los hipertensos continúa tomando la medicación al año de su prescripción, mientras que a los 5 años la adhesión desciende entre el 10% y 15%. En nuestro país, un estudio diseñado para valorar el cumplimiento terapéutico mostró que, a los seis meses de iniciado el tratamiento, el 52% de los pacientes ya no era adherente.^{6,7}

Es bien conocido el escaso grado de control de la HTA; en nuestro país, el estudio RENATA demostró que solo el 26.5% de los hipertensos tiene su PA bien controlada.⁸

¿Cuáles son los factores responsables del escaso control de la HTA?

Hay tres grandes responsables que impactan sobre el escaso control de las cifras de PA: el paciente, el médico y el sistema de salud.

La actitud del médico cumple un papel importante en el control de la HTA. Así, por ejemplo, se ha visto que en los grandes estudios clínicos se requieren 2 o 3 fármacos para alcanzar los objetivos terapéuticos. Sin embargo,

en nuestro país el 71% de los pacientes hipertensos toma un solo fármaco.⁸ La utilización de dosis bajas y las combinaciones de fármacos no sinérgicos o irracionales son otros motivos vinculados con el escaso control de la HTA en relación con la conducta médica.

¿Cuál sería una combinación farmacológica eficaz para el tratamiento de la HTA?

El Consenso Argentino de HTA⁹ continúa con las recomendaciones de los últimos años, que establecen 3 tipos de combinaciones farmacológicas: las preferentes, las posibles y las reservadas para situaciones especiales. En las combinaciones preferentes se encuentran los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o los antagonistas de los receptores de angiotensina II

“En nuestro país, un estudio diseñado para valorar el cumplimiento terapéutico mostró que, a los seis meses de iniciado el tratamiento, el 52% de los pacientes ya no era adherente”.

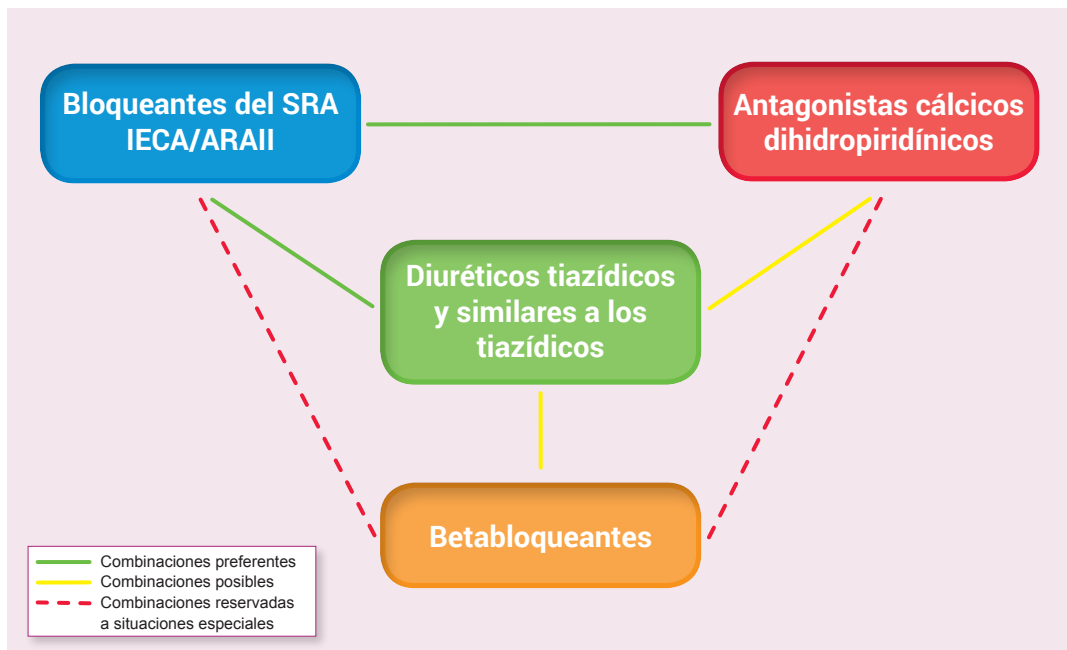


Figura 1. Combinaciones farmacológicas recomendadas (Clase I, Nivel de evidencia C).

SRA, sistema renina-angiotensina; IECA, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina; ARAII, antagonistas de los receptores de angiotensina II.

(ARAI) con antagonistas cálcicos (AC) dihidropiridínicos o los diuréticos (DIU). Las combinaciones posibles que sugiere este consenso es la de AC con DIU, reservando otras combinaciones de fármacos para situaciones especiales (Figura 1).

Otras normativas, como la guía europea de HTA, proponen que se asocien fármacos, lo cual representa el esquema terapéutico en la mayoría de los pacientes con combinaciones de fármacos desde el inicio del tratamiento. Estas directrices indican utilizar una combinación fija de 2 o más fármacos en un único comprimido, para mejorar la adhesión del paciente y mejorar el control de la HTA; por ejemplo, iniciar el tratamiento con un IECA o un ARAII con AC o DIU.

Por otra parte, la guía norteamericana acuerda con las asociaciones mencionadas y excluye a los betabloqueantes de estas combinaciones.¹⁰

¿Cuáles son los beneficios del tratamiento antihipertensivo combinado?

Al analizar los beneficios del tratamiento antihipertensivo combinado, se acepta como preferente el bloqueo del sistema renina-angiotensina (SRA) más AC.

El grupo de Unniachan y colaboradores¹¹ realizó un estudio con el objetivo de evaluar la eficacia antihipertensiva y los factores asociados de la respuesta al tratamiento con la

combinación de 2 fármacos: amlodipina con losartán. Los autores analizaron en forma conjunta la información obtenida en 4 estudios clínicos, aleatorizados y a doble ciego efectuados en pacientes con HTA esencial, tratados con amlodipina/losartán. La población evaluada incluyó pacientes de 18 años en adelante, de una media de 50 a 55 años.

Se compararon 2 combinaciones diferentes de amlodipina/losartán, en dosis de 5/50 mg y 5/100 mg, respectivamente, según la PA sistólica (PAS) y la PA diastólica (PAD) inicial.

Además, se evaluó la combinación con dosis más bajas de 5/50 mg frente a amlodipina 5 o 10 mg como monodroga.

Luego de 8 semanas de tratamiento, la respuesta de la PA entre los pacientes tratados que tenían la PA basal, la combinación más baja redujo la PAD entre 8 y 18 mmHg y la PAS entre 10 y

37 mmHg. Las dosis más altas (5/100 mg) provocaron un descenso de la PAD de entre 10 y 16 mmHg, y de la PAS de entre 9 y 28 mmHg. No se observaron diferencias significativas entre ambas dosis.

En consecuencia, se recomienda el uso combinado de fármacos durante la primera etapa del tratamiento antihipertensivo.

Los datos obtenidos en este estudio son útiles para tener en cuenta al momento del tratamiento de los pacientes hipertensos.

“Al analizar los beneficios del tratamiento antihipertensivo combinado, se acepta como preferente el bloqueo del sistema renina-angiotensina (SRA) más AC”.

Si bien es necesario contar con más información en la literatura, no hay duda que la combinación de inhibidores del SRA con AC es una buena elección en la práctica diaria y recomendado por las guías.

Los beneficios del uso de esta combinación son:

- El efecto protector renal y cardiovascular por la inhibición del SRA.
- La sinergia de los mecanismos de ambos fármacos.
- La duración de la acción de los AC dihidropiridínicos.
- La disminución de los edemas causados por los AC al estar asociados con los inhibidores del SRA.
- La disponibilidad de variación de dosis en la asociación.

Ambos grupos de fármacos –los AC y los inhibidores del SRA– son eficaces y ampliamente utilizados en el tratamiento de la HTA.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2020
www.siicsalud.com

Bibliografía

1. Wolf M, Ewen S, Mahfoud F, Böhm M. Hypertension: history and development of established and novel treatments. *Clin Res Cardiol* 107(Suppl 2):16-29, 2018.
2. Lim SS, Vos T, Flaxman AD, Danaei G, Shibuya K, Adair-Rohani H, et al. A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* (London, England) 380:2224-2260, 2012.
3. Gleason-Comstock J, Streater A, Goodman A, Janisse J, Brody A, Mango LM, et al. Willingness to pay and willingness to accept in a patient-centered blood pressure control study. *BMC Health Serv Res* 17:538, 2017.
4. Wang J, Zhang L, Wang F, Liu L, Wang H. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in China: results from a national survey. *Am J Hypertens* 27:1355-1361, 2014.
5. Yang Q, Chang A, Ritchey MD, Loustalot F. Antihypertensive medication adherence and risk of cardiovascular disease among older adults: a population-based cohort study. *J Am Heart Assoc* 6:e006056, 2017.
6. Sociedad Argentina de Hipertensión Arterial (SAHA). Toma de posición sobre adherencia al tratamiento antihipertensivo. Disponible en: <http://www.saha.org.ar/bundles/sitefrontend/files/formation/tomadesposicion-ad-2016.pdf>
7. Ingaramo RA, Vita N, Bendersky M, Arnolt M, Bellido C, Piskorz D, et al. Estudio Nacional Sobre Adherencia al Tratamiento (ENSAT). *Rev Argent Cardiol* 34:104-111, 2005.
8. Marin M, Fábregues G, Rodríguez P, Díaz M, Páez O, Alfie J, et al. Registro Nacional de Hipertensión Arterial. Conocimiento, tratamiento y control de la hipertensión arterial. Estudio RENATA. *Rev Argent Cardiol* 80:121-129, 2012.
9. Consenso Argentino de HTA. Sociedad Argentina de Cardiología, Federación Argentina de Cardiología y Sociedad de Hipertensión Arterial. *Rev Argent Cardiol* 86(supl.2):1-56, 2018.
10. Whelton P, Carey RM, Aronow WS, Casey DE, Collins KJ, Dennison Himmelfarb C, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A report of American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 71(19):e127-e248, 2018.
11. Unniachan S, Wu D, Rajagopalan S, Hanson M, Fujita K. Evaluation of blood pressure reduction response and responder characteristics to fixed-dose combination treatment of amlodipine and losartan: a post hoc analysis of pooled clinical trials. *J Clin Hypertens* 16(9):671-677, Sep 2014.

Beneficios del Tratamiento Antihipertensivo Combinado

Resumen objetivo elaborado

por el Comité de Redacción Científica de SIIC sobre la base del artículo

Evaluation of Blood Pressure Reduction Response and Responder Characteristics to Fixed-Dose Combination Treatment of Amlodipine and Losartan: A Post Hoc Analysis of Pooled Clinical Trials

de

Unniachan S, Wu D, Fujita K y colaboradores

integrantes de

Rutgers School of Public Health, Piscataway; Merck & Co., Inc.,
Whitehouse Station, EE.UU.

El artículo original, compuesto por 7 páginas, fue editado por

Journal of Clinical Hypertension

16(9):671-677, Sep 2014

Debido al perfil de eficacia favorable ante el uso de amlodipina y losartán, se recomienda el empleo combinado de dichos fármacos durante la primera etapa de tratamiento antihipertensivo.

Introducción y objetivos

La hipertensión arterial (HTA) es una enfermedad prevalente, tanto en países desarrollados como en países en vías de desarrollo. Genera la mayor cantidad de muertes en comparación con otros factores de riesgo cardiovascular modificables conocidos. Dicha mortalidad se asocia con cuadros como el accidente cerebrovascular y la cardiopatía isquémica. La optimización del control de la hipertensión disminuiría la mortalidad cardíaca y cerebrovascular en forma considerable. A pesar de la existencia de opciones terapéuticas eficaces para los pacientes hipertensos, el control clínico de la tensión arterial (TA) resulta insuficiente, especialmente en países asiáticos.

Es sabido que el tratamiento con un solo agente antihipertensivo resulta eficaz para normalizar la TA en menos del 50% de los casos. Según las recomendaciones incluidas en el *Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (JNC 7)*, la mayoría de los pacientes hipertensos requieren más de un fármaco de diferentes clases con el fin de lograr resultados satisfactorios. La combinación de dosis fijas de las drogas es recomendada para iniciar el tratamiento de los pacientes con hipertensión sistólica y diastólica mayor de 20 y 10 mmHg en comparación con los valores ideales, respectivamente. Lo mismo es recomendado en pacientes con riesgo cardiovascular elevado o en aquellos que no logran controlar el cuadro con un solo fármaco.

La combinación de dosis fijas de las drogas antihipertensivas permite reducir la TA con un riesgo bajo de efectos adversos, además de favorecer el cumplimiento terapéutico. Esto se

traduce en un beneficio clínico. Además, el tratamiento combinado favorece la función renal y puede disminuir los efectos adversos debido a la sinergia de acción entre los fármacos. Por ejemplo, se informó la utilidad de la combinación de dosis fijas de las drogas antihipertensivas amlodipina y losartán, en dosis de 5 y 10 mg y de 50 y 100 mg, respectivamente, en pacientes con hipertensión esencial. Dicha combinación de dosis fijas permitió una disminución superior de la TA en comparación con la monoterapia con alguno de los fármacos, tanto en pacientes con hipertensión esencial como en pacientes con hipertensión en estadio 2. Más aún, el uso de losartán y amlodipina es considerado una opción de primera línea para el tratamiento de los pacientes con HTA.

El presente estudio se llevó a cabo con el objetivo de evaluar la eficacia antihipertensiva y los factores asociados con la respuesta al tratamiento con amlodipina/losartán. Concretamente, los autores analizaron la asociación entre la disminución de la TA ante el uso de amlodipina/losartán 5/50 mg y 5/100 mg según la TA sistólica y diastólica inicial. En segundo lugar, se evaluaron las diferencias de índice de respuesta ante el uso de dosis iniciales de amlodipina/losartán 5/50 mg o la administración de amlodipina en dosis de 5 o 10 mg. Finalmente, se evaluaron las diferencias de modificación de la TA luego de 8 semanas de tratamiento con amlodipina/losartán 5/50 mg u otros fármacos.

Métodos

Los autores analizaron en forma conjunta la información obtenida en 4 estudios clínicos, aleatorizados y a doble ciego realizados en pacientes

con hipertensión esencial tratados con amlodipina/losartán. La evaluación del cambio medio de la TA luego de 8 semanas de tratamiento tuvo lugar mediante la combinación de los datos obtenidos en todos los estudios. La población evaluada incluyó pacientes de 18 años en adelante, con hipertensión esencial, de una media de 50 a 55 años. La mayoría de los pacientes eran hombres. El peso corporal inicial osciló entre 68 y 72 kg, en tanto que la TA sistólica y diastólica media obtenida al inicio de los estudios fue de 144 a 170 mmHg y de 97 a 103 mmHg, respectivamente. Todos los pacientes interrumpieron el tratamiento antihipertensivo anterior antes de la distribución aleatoria.

Los parámetros de interés incluyeron la obtención de un valor medio ante la evaluación de la TA en 3 oportunidades en cada consulta, el cambio medio de la TA sistólica y diastólica en comparación con los valores iniciales, y los índices de respuesta ante el tratamiento con amlodipina o la terapia combinada. La respuesta se definió ante la disminución de la TA sistólica y diastólica mayor de 20 o 10 mmHg luego de 8 semanas de tratamiento, o ante la obtención de una TA apropiada en dicho momento. Los parámetros fueron analizados de un modo descriptivo y univariado. Los pacientes se clasificaron de acuerdo con su TA sistólica y diastólica ante el tratamiento con cada dosis de amlodipina/losartán. El análisis de las variables categóricas y continuas tuvo lugar mediante la aplicación de la prueba de chi al cuadrado y de la prueba de la *t*, en tanto que la expresión de los resultados tuvo lugar en términos de desviación estándar y porcentaje, respectivamente. La comparación del efecto del tratamiento sobre los índices de respuesta tuvo lugar mediante un análisis de regresión logística multivariado. Los análisis se llevaron a cabo mediante el programa SAS, versión 9.2.

Resultados

La población total de pacientes tratados con amlodipina/losartán 5/50 mg y 5/100 mg evaluados en los 4 estudios fue de 182 y 95, respectivamente. La media de edad de los integrantes de dichos grupos fue 55 y 53 años, respectivamente. La mayoría de los participantes eran de sexo masculino. La TA sistólica media obtenida al inicio del estudio entre los pacientes que recibieron amlodipina/losartán 5/50 mg fue de 155 mmHg, en tanto que la TA diastólica media obtenida en dicho grupo fue de 100 mmHg. En cuanto al grupo tratado con amlodipina/losartán 5/100 mg, la TA sistólica y diastólica media inicial fue 146 mmHg y 98 mmHg. La proporción de pacientes que consumían tabaco y alcohol fue mayor en el grupo tratado con amlodipina/losartán 5/50 mg.

Luego de 8 semanas de tratamiento, el cambio medio de la TA entre los pacientes tratados con amlodipina/losartán 5/50 mg y 50/100 mg fue mayor ante la obtención de valores iniciales más elevados. La administración de amlodipina/losar-

tán 5/50 mg se asoció con una respuesta positiva en una cantidad significativamente superior de pacientes en comparación con la monoterapia con amlodipina 5 mg. La superioridad del tratamiento combinado tuvo lugar ante la evaluación de la TA sistólica y diastólica. No se hallaron diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes tratados con ambos fármacos y los que recibieron monoterapia con amlodipina en dosis de 10 mg. Ambos grupos presentaron un índice de respuesta favorable.

Una vez finalizada la etapa de evaluación, los pacientes tratados con amlodipina/losartán presentaron una disminución significativamente superior de la TA sistólica en comparación con los pacientes tratados con amlodipina en dosis de 10 mg. En cambio, la disminución de la TA diastólica fue similar entre ambos grupos. La probabilidad de respuesta al tratamiento fue significativamente superior entre los pacientes tratados con amlodipina/losartán 5/50 mg en comparación con los que recibieron amlodipina 5 mg. En cambio, la probabilidad de respuesta no difirió ante los pacientes tratados con amlodipina 10 mg.

Discusión

Los resultados del presente estudio permitieron indicar una disminución sistemática de la TA entre los pacientes tratados con amlodipina/losartán en dosis de 5/50 y 5/100 mg, al considerar tanto la TA sistólica como la TA diastólica. La disminución de la TA presentó una tendencia de aumento entre los pacientes con valores de TA iniciales más elevados. El tratamiento con amlodipina/losartán 5/50 mg se asoció, además, con un índice superior de normalización de la TA en comparación con la monoterapia con amlodipina 10 mg.

La gran mayoría de los pacientes respondieron al uso de amlodipina/losartán en dosis de 5/50 mg, con una probabilidad de respuesta significativamente superior en comparación con la monoterapia con 5 mg de amlodipina al considerar la TA sistólica y diastólica. Dicha diferencia no tuvo lugar ante la comparación frente a la monoterapia con 10 mg del fármaco. Los resultados obtenidos coinciden con las recomendaciones vigentes, que indican ventajas ante el inicio del tratamiento con una combinación de fármacos antihipertensivos con mecanismos de acción complementarios. En este sentido, también se informó la utilidad del tratamiento combinado con bloqueantes de los canales de calcio e inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), aunque en algunos pacientes se observan más efectos adversos en comparación con el uso de bloqueantes de los receptores de angiotensina.

Entre las limitaciones del presente estudio, los autores destacaron que los análisis se efectuaron únicamente en pacientes coreanos, lo cual impide la generalización de los hallazgos. Además,

uno de los estudios fue realizado en pacientes con hipertensión en estadio 2, en tanto que el resto de las investigaciones se efectuaron en pacientes con hipertensión esencial. Finalmente, la población evaluada fue relativamente joven en comparación con la población evaluada en la mayoría de los estudios. Es necesario contar con investigaciones adicionales que permitan obtener conclusiones en diferentes poblaciones de pacientes.

Conclusión

El tratamiento combinado con amlodipina/losartán se asoció con una disminución significativa de la TA en comparación con la monoterapia con amlodipina. Además, la terapia combinada brindó un índice de respuesta más satisfactorio. En consecuencia, se recomienda el uso combinado de fármacos durante la primera etapa de tratamiento antihipertensivo.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2020
www.sicialud.com