

Destacados del Simposio

Congreso

ESH2022



Con los recientes
objetivos de PA
¿Cuál es la nueva
frontera para las **CDF**
triples y posteriores?



Prof Krzysztof
Narkiewicz
Polonia



Prof Atul
Pathak
Mónaco



Prof Claudio
Borghi
Italia



Prof Michel
Burnier
Suiza

SERVIER 
moved by you

Introducción

Prof A. Pathak, Mónaco

La clave es darle el tratamiento correcto al paciente correcto y alcanzar la presión arterial (PA) objetivo. Sin embargo, el gran desafío reside en que los pacientes no están tomando las drogas que sus médicos les recetan. “¿Por qué no podemos hacer lo que se supone debemos hacer?, preguntó.

Guías ambiciosas y práctica clínica diaria: ¿cómo cerramos la brecha?

Prof K. Narkiewicz, Polonia

Según el Prof. K. Narkiewicz, las guías actuales son ambiciosas, pero también incluyen muchas herramientas prácticas, por ejemplo la clasificación de hipertensión tanto en grados como estadios, y recomendaciones claras para monitorear la PA fuera del consultorio.¹ Además, las últimas guías europeas recomiendan una estrategia con combinación a dosis fija (CDF) para mejorar el control de la PA.¹ El Prof. K Narkiewicz hizo mención a que este abordaje se debe implementar desde el inicio mismo de la terapia . “La manera en la que inicia el manejo de la hipertensión va a influir en el control de la PA en el largo plazo,” dijo.

Manejo exitoso de la hipertensión

Se necesita tener en cuenta varios continuos: el riesgo cardiovascular, el manejo global y la farmacoterapia. En el continuo cardiovascular se encuentra la hipertensión no complicada, la hipertensión con daño orgánico y la hipertensión con enfermedad cardiovascular sintomática.

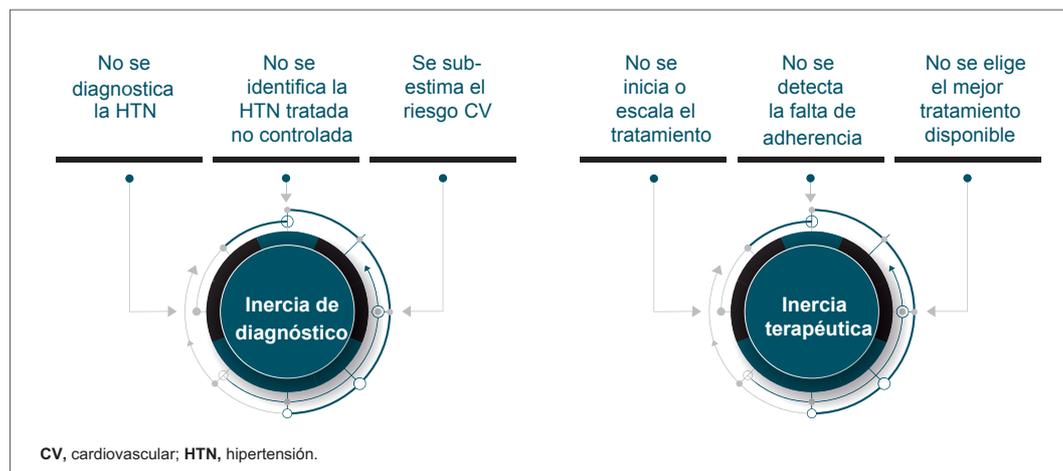


Figura 1. Tipos de inercia.

El Prof. K. Narkiewics indicó que la mayoría de los pacientes hipertensos con los que se encuentran en la práctica clínica ya tienen cierto nivel de daño orgánico y por lo tanto están en alto riesgo. Los componentes del manejo óptimo incluyen el tratamiento óptimo, un paciente adherente y un médico proactivo (es decir, sin inercia) (Figura 1). "La escasa adherencia al tratamiento es la razón por la que muchos pacientes no logran el control de la PA durante la terapia inicial," dijo.

Abordaje del tratamiento

Para comenzar el tratamiento antihipertensivo siguiendo las guías actuales, se podría comenzar con un inhibidor del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) en combinación con un bloqueante del canal de calcio sin dihidropiridina, un diurético tiazida símil, o un β bloqueante según el perfil de comorbilidad.¹ Opcionalmente, se podría optar por monoterapia como una buena manera de iniciar el tratamiento en pacientes mayores y/o frágiles.¹ Una vez elegido el primer escalón de tratamiento, sólo existen cuatro desenlaces posibles y las respuestas asociadas (Figura 2).

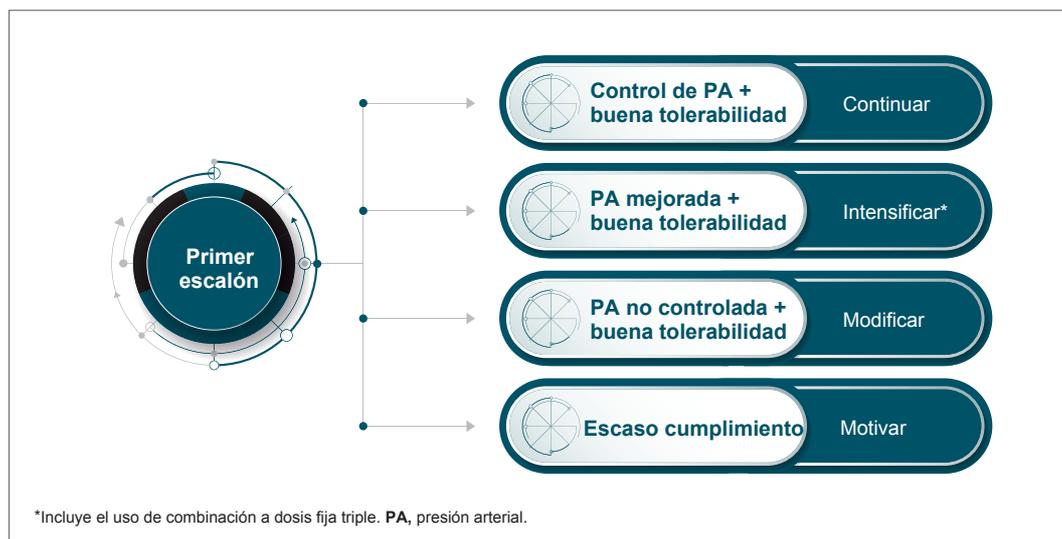


Figura 2. Abordajes del tratamiento antihipertensivo inicial y estrategias de seguimiento.

Farmacoterapia

En términos de farmacoterapia óptima, el Prof. K. Narkiewicz recomendó el uso de una CDF y destacó las características ideales de estas formulaciones (Figura 3). Considera que perindopril es una droga muy bien estudiada, no sólo en hipertensión sino también en medicina cardiovascular, con evidencia disponible en un amplio espectro de poblaciones de pacientes.²⁻⁷

“ **Cambiar la práctica para mejorar los resultados en los pacientes es una situación mutuamente beneficiosa** ”

Perindoril también es un componente clave de las CDF. Una CDF triple que contenga perindopril, amlodipina e indapamida brinda una reducción en el riesgo de mortalidad total asociada a un inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina (ECA), un diurético tiazida símil (la preferencia de las guías),¹ y un bloqueante del canal de calcio para una reducción adicional en el riesgo cardiovascular.⁸ En grupos de pacientes de alto riesgo específicos, la combinación de un inhibidor de la ECA y un β bloqueante es la opción preferida por las guías actuales.¹

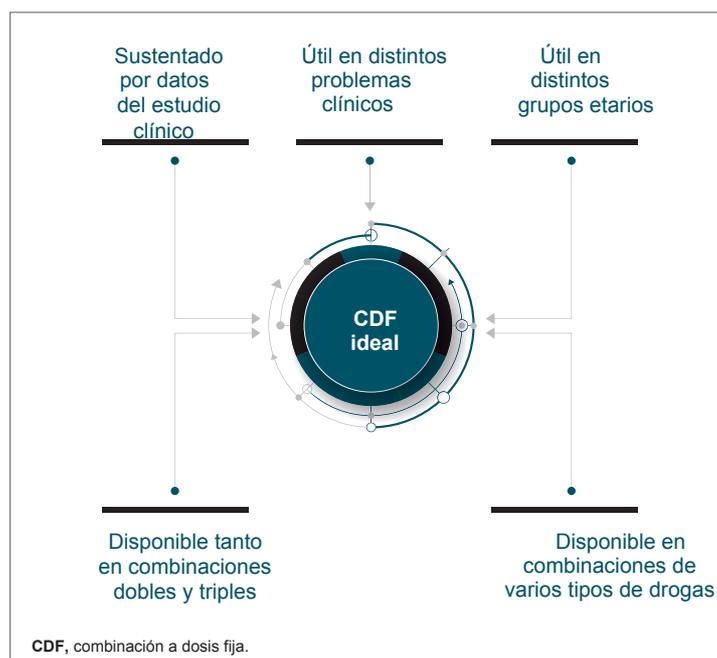


Figura 3. Características ideales de una CDF

El Prof. K. Narkiewicz concluyó enumerando varios pasos claves que se deben seguir para cerrar la brecha entre las guías actuales y la práctica /los resultados clínicos:

- Seguir las guías
- Descubrir los beneficios de las CDF disponibles
- Realizar nuevos estudios para comprender la compleja relación entre médico, paciente y tratamiento
- Desarrollar nuevas opciones de tratamiento (ej. CDF cuádruples)

CDF triple: ¿cuándo y para quién?

Prof C. Borghi, Italia

El Prof. C. Borghi destacó que todavía quedan muchos desafíos en hipertensión a pesar de los más de 25 años de investigación activa y guías en este campo. Estos desafíos incluyen la creciente prevalencia de la hipertensión y el porcentaje cada vez mayor de pacientes tratados que no logran un control satisfactorio de la presión arterial (PA) durante la terapia antihipertensiva. Necesitamos reducir la PA usando el tratamiento antihipertensivo adecuado y lograr el control de la PA, dijo. Esto puede facilitarse mediante el uso temprano y amplio de combinaciones a dosis fija (CDF), el cual está respaldado por la evidencia actualmente disponible.

“ Tres drogas antihipertensivas definitivamente funcionan mejor que dos o una

¿Por qué una CDF triple?

Los datos del metaanálisis muestran que el porcentaje de pacientes que logran el control de la PA y la reducción en el riesgo cardiovascular tiene una relación directa con la cantidad de agentes antihipertensivos.⁹ Además, los datos del mundo real han resaltado el valor de cambiar a una combinación triple en pacientes con hipertensión no controlada.^{10,11} Estudios recientes también han destacado los efectos superiores de una combinación triple que contenga perindopril, indapamida y amlodipina en comparación con otras combinaciones con respecto a la reducción de la PA, la necesidad de tratamiento adicional, la prevención de la hipertrofia ventricular izquierda y la tasa de eventos cardiovasculares adversos mayores (Figura 4).¹²

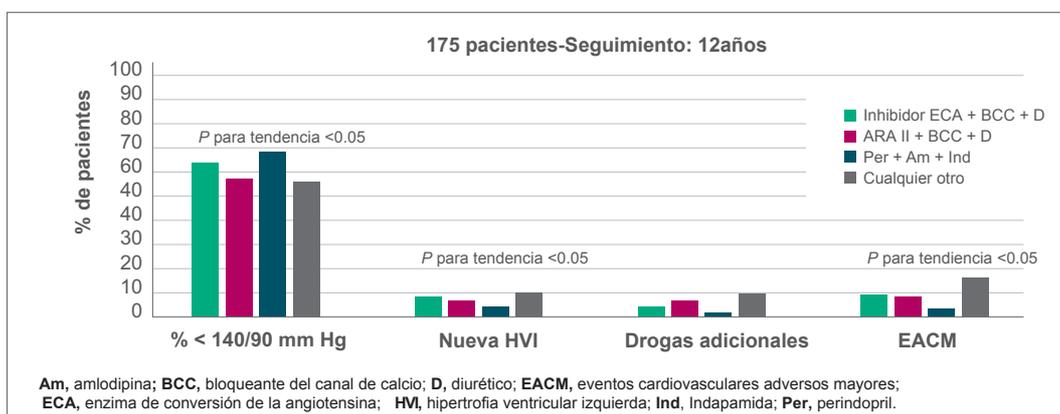


Figura 4. Control de la presión arterial y efectos del tratamiento con una CDF triple en pacientes hipertensos. (En base a datos de la referencia 12: Cicero et al. *J Clin Med*. 2021;10).

¿Cuántos pacientes se deberían tratar con una CDF triple?

Se debería usar una CDF triple para todos los pacientes que no logran un buen control de la PA con cualquier otra estrategia de tratamiento. En el estudio SPRINT (*Systolic Blood Pressure Intervention Trial*), el 56% de los pacientes necesitaron tratamiento con ≥ 3 drogas para alcanzar un control intensivo de la PA.¹³ Sin embargo, se reportó que el porcentaje de pacientes hipertensos que están siendo tratados con ≥ 3 drogas es mucho más bajo, el 29%¹⁴

¿Qué agentes se deberían incluir en una CDF triple?

El Prof. C. Borghi indicó que las últimas versiones de todas las guías internacionales de hipertensión recomiendan iniciar el tratamiento con un inhibidor del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), un bloqueante del canal de calcio y/o un diurético.^{1,15-20} Con respecto a un inhibidor del SRAA, se ha demostrado que los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (ECA) reducen la mortalidad total y cardiovascular en mayor medida que los antagonistas del receptor de la angiotensina II (ARA II) en distintas poblaciones de pacientes.²¹⁻²⁴ Con respecto a los diuréticos, los agentes tiazida símil indapamida y clortalidona proporcionan efectos reductores de la PA más potentes que la hidroclorotiazida.²⁵ De los agentes tiazida símil, la indapamida tiene un mejor perfil de efectos metabólicos que la clortalidona.²⁶ Esto es importante porque la hipertensión a menudo se combina con otros factores de riesgo metabólicos.

“ La solución ideal para los tipos de pacientes que encontramos en la práctica clínica diaria es una terapia antihipertensiva triple, en particular una CDF triple ”

¿Qué pacientes se deberían tratar con una CDF triple?

El Prof. C. Borghi dijo que todos los pacientes que no logran el control de la PA con cualquier otra estrategia deberían cambiar a una CDF triple. **Datos de la vida real mostraron que el cambio a una CDF que contenía perindopril-indapamida-amlodipina se asoció con reducciones significativas de la PA, independientemente de la gravedad de la hipertensión y el tipo/número de tratamientos previos.**¹¹ Una CDF triple sería particularmente interesante en pacientes que presentan un perfil de mayor riesgo, por ejemplo los pacientes con diabetes y/u obesidad que a menudo luchan por lograr un buen control de la PA y una reducción eficaz del riesgo cardiovascular. Además, una CDF triple podría ser especialmente útil en pacientes que presenten una alta variabilidad de la PA.²⁷ Por lo tanto, existe un amplio espectro de pacientes que se beneficiarían del tratamiento con una CDF triple.

Programa de tratamiento

El Prof. C. Borghi subrayó que ellos comenzarían el tratamiento con una CDF "lo antes posible". El tratamiento de combinación inicial demostró un beneficio tanto para el corazón como para el cerebro en términos de reducción en las tasas de eventos adversos en comparación con la monoterapia.^{28,29} En cuanto a la adherencia, las mejoras asociadas al uso de una CDF tal vez no se deban sólo a la simplificación del régimen de tratamiento, sino también a un perfil de tolerabilidad mejorado. Los pacientes tratados con una CDF triple han demostrado tener bajas tasas para los dos efectos secundarios principales asociados con las drogas dentro de la combinación (es decir, tos y edema).^{10,11,30-32}

Con posterioridad a la terapia triple: ¿cuáles son los siguientes escalones? Prof A. Pathak, Mónaco

El siguiente escalón, que es el agregado de un β bloqueante (*Figura 5*), probablemente es obvio, dijo el Prof. A. Pathak. Si bien es probable que el uso de estos agentes no coincida en su totalidad con las recomendaciones de las guías, se considera que los β bloqueantes son valiosos. En particular en el caso de pacientes con enfermedad de la arteria coronaria o fibrilación auricular, que son comorbilidades comunes en pacientes hipertensos. La hiperactividad simpática es parte de la fisiopatología de la hipertensión, y la elevada actividad del sistema nervioso simpático tiene un impacto negativo en el pronóstico.³³ Este aspecto de la hipertensión no es abordada en su totalidad por otras opciones de tratamiento, pero es atacado por los bloqueantes β . Por lo tanto, los contextos en los que sería adecuado agregar un bloqueante β además de la terapia de combinación a dosis fija (CDF) triples incluyen pacientes con enfermedad de la arteria coronaria y/o fibrilación auricular,¹ y en presencia de insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida.³⁴ El Prof. A. Pathak indicó que no todos los β bloqueantes son iguales y que bisoprolol y metoprolol serían los agentes de preferencia. En particular, la falta de clearance renal luego de la dosis con bisoprolol hace que ésta sea una opción especialmente atractiva.



Figura 5. Siguiendo escalón luego de la terapia de combinación a dosis fija triple.

Adherencia y el papel de las CDF

Como es bien sabido, la falta de adherencia es un problema significativo en la hipertensión. Esto tiene especial importancia si es necesario ir más allá de la CDF triple y agregar otro agente. Puede resultar útil explicarles a los pacientes que agregar otro agente podría no sólo ayudar a controlar la presión arterial (PA) sino también mejorar los efectos secundarios de algunas de las medicaciones antihipertensivas. También puede ser útil ayudar a que el paciente entienda que la falta de adherencia no sólo significará la falta de control de la PA sino que también aumentará el riesgo de sufrir un evento cardiovascular mayor. El Prof. A. Pathak dijo que el concepto de único comprimido es clave, sin importar si el comprimido contiene una, dos, tres o cuatro moléculas.

**“ Para muchos pacientes, una CDF ”
es una forma muy segura de iniciar el
tratamiento, mejorar la adherencia, y evitar
la inercia terapéutica**

Discusión del panel: Cómo mejorar el manejo de la hipertensión en la práctica clínica diaria: ¿se necesita un abordaje innovador?

Panelistas: Prof K. Narkiewicz, Polonia; Prof C. Borghi, Italia; Prof A. Pathak, Mónaco; Prof M. Burnier, Suiza

El Prof M. Burnier les mostró a los delegados un video de entrevistas con médicos de distintos países a los que se les preguntó por qué algunos médicos no usan las combinaciones a dosis fijas (CDF) para tratar pacientes hipertensos. En base a las respuestas se identificaron seis problemas distintos, los cuales fueron discutidos por el panel.

1. Falta de flexibilidad

Prof A. Pathak. No es un problema con el uso de una CDF si su objetivo es controlar la presión arterial (PA). Sin embargo, cuando usted necesita adaptar el tratamiento a pacientes con comorbilidad, esto puede ser adquirir mayor relevancia y entonces habrá que discutirlo (por ej. un paciente con insuficiencia cardíaca en el que hay que manejar la PA baja).

2. Temor a más efectos secundarios

Prof C. Borghi. Ésta no es una razón válida para no usar una CDF; de hecho, la situación es diametralmente opuesta. Si usa las CDF con combinaciones donde un agente ha demostrado reducir los efectos secundarios de otro, entonces definitivamente esto no es un problema.

Prof M. Burnier. Este argumento para no usar CDF es incorrecto. Existe gran cantidad de evidencia que demuestra que si combina un inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina (ECA) con un diurético, tiene menos problemas relacionados con los niveles séricos de potasio, y la combinación de un inhibidor del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) y un bloqueante del canal de calcio reduce el porcentaje de edema.

3. Inercia terapéutica

Prof K. Narkiewicz. Creo que eso en realidad no se debe a la apatía, sino que es el resultado del hábito, de no conocer las guías, de no estar convencido, de no haber probado la CDF. Para muchos pacientes, una CDF es una forma muy segura de iniciar el tratamiento, en especial cuando comienza en una dosis promedio (en lugar de la dosis máxima). El uso de una CDF es una excelente manera de mejorar la adherencia y evitar la inercia de los médicos.

4. Preferencia por múltiples ajustes en la dosis basadas en monoterapias

Prof A. Pathak. Pondría a los múltiples ajustes en la dosis y la inercia terapéutica dentro de la misma categoría. Finalmente lo que importa es la tasa de control de la PA, la cual es baja en pacientes que reciben monoterapia. Esto significa que una estrategia de monoterapia no funciona.

Prof M. Burnier. Las CDF se han caracterizado bien en términos de dosis inicial y titulaciones. Es bien sabido que casi no hay una curva de respuesta de la dosis para inhibidores de la ECA y antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA II), y por lo tanto es muy poco lo que se gana al titular estos agentes. En cambio, la evidencia muestra que resulta mucho más útil combinar agentes con diferentes mecanismos de acción. La clave es usar todo el tratamiento en la dosis correcta. También es importante recordar que cuanto más cambios se hagan, menor será la adherencia. Si se realizan muchos cambios, los pacientes no se sienten seguros y bajará la probabilidad de que tomen el medicamento que se les recetó. En cambio, los médicos deben confiar en la eficacia del tratamiento que prescribieron, y existen opciones muy efectivas para el manejo de la hipertensión.

5. Falta de educación

Prof C. Borghi. Este puede ser el caso de las CDF triples y de la flexibilidad en la dosis, pero las terapias con CDF dobles ya deberían ser bastante bien conocidas.

6. Problemas de reembolso

Prof M. Burnier. Es cierto que las CDF muchas veces no tienen la indicación como terapia de primera línea. Sin embargo, esto no parece ser una razón válida para no usar las CDF.

Prof C. Borghi. Estuvo de acuerdo; (indicando que las ventajas de usar una CDF son superiores al costo).

Prof M. Burnier. La disponibilidad también puede ser un problema para algunas CDF. No todas las combinaciones se encuentran disponibles en todos los países.

Conclusión

Prof K. Narkiewicz, Polonia

Durante el simposio se cubrió una amplia gama de temas con el objetivo de mejorar el control de la presión arterial (PA). No sucederá de la noche a la mañana: es una estrategia a largo plazo, pero muy importante, y las combinaciones a dosis fija (CDF) tendrán un papel de relevancia.

Referencias

1. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J.* 2018;39:3021-3104.
2. Fox KM. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet.* 2003;362:782-788.
3. Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR, et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet.* 2005;366:895-906.
4. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, et al. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2007;370:829-840.
5. PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet.* 2001;358:1033-1041.
6. Ferrari R. Perindopril and Remodeling in Elderly with Acute Myocardial Infarction Investigators. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibition with perindopril on left ventricular remodeling and clinical outcome: results of the randomized Perindopril and Remodeling in Elderly with Acute Myocardial Infarction (PREAMI) Study. *Arch Intern Med.* 2006;166:659-666.
7. Cleland JG, Tendera M, Adamus J, et al. The perindopril in elderly people with chronic heart failure (PEP-CHF) study. *Eur Heart J.* 2006;27:2338-2345.
8. Tykarski A, Widecka K, Narkiewicz K, et al. Single-pill combinations (SPCs) and treatment of arterial hypertension in Poland. Expert consensus statement of the Polish Society of Hypertension and Polish Cardiac Society Working Group on Cardiovascular Pharmacotherapy. *Kardiol Pol.* 2017;75:1357-1367.

9. Law MR, Wald NJ, Morris JK, et al. Value of low dose combination treatment with blood pressure lowering drugs: analysis of 354 randomised trials. *BMJ*. 2003;326:1427.
10. Páll D, Szántó I, Szabó Z. Triple combination therapy in hypertension: the antihypertensive efficacy of treatment with perindopril, amlodipine, and indapamide SR. *Clin Drug Investig*. 2014;34:701-708.
11. Tóth K. Antihypertensive efficacy of triple combination perindopril/indapamide plus amlodipine in high-risk hypertensives: results of the PIANIST study (Perindopril-Indapamide plus AmlodipiNe in high rISk hyperTensive patients). *Am J Cardiovasc Drugs*. 2014;14:137-145.
12. Cicero AFG, Fogacci F, Rizzoli E, et al. Long-term impact of different triple combination antihypertensive medications on blood pressure control, metabolic pattern and incident events: data from the Brisighella Heart Study. *J Clin Med*. 2021;10.
13. The SPRINT Research Group. A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control. *New Engl J Med*. 2015;373:2103-2116.
14. Bramlage P, Böhm M, Volpe M, et al. A global perspective on blood pressure treatment and control in a referred cohort of hypertensive patients. *J Clin Hypertens. (Greenwich)* 2010;12:666-677.
15. National Institute for Health and Care Excellence. Hypertension in adults: diagnosis and management. 2019. Accessed June 23, 2022. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng136>
16. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, 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: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension*. 2018;71:1269-1324.
17. Hypertension Canada. Hypertension Canada's 2020 Comprehensive Guidelines for the Prevention, Diagnosis, Risk Assessment, and Treatment of Hypertension in Adults and Children. 2020. Accessed June 23, 2022. <https://guidelines.hypertension.ca/prevention-treatment/>

18. Unger T, Borghi C, Charchar F, et al. 2020 International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines. *Hypertension*. 2020;75:1334-1357.
19. Task Force of the Latin American Society of Hypertension. Guidelines on the management of arterial hypertension and related comorbidities in Latin America. *J Hypertens*. 2017;35:1529-1545.
20. World Health Organization. Guideline for the pharmacological treatment of hypertension in adults. Accessed June 23, 2022. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/344424/9789240033986-eng.pdf>
21. van Vark LC, Bertrand M, Akkerhuis KM, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors reduce mortality in hypertension: a meta-analysis of randomized clinical trials of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors involving 158 998 patients. *Eur Heart J*. 2012;33:2088-2097.
22. Baker WL, Coleman CI, Kluger J, et al. Systematic review: comparative effectiveness of angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin II-receptor blockers for ischemic heart disease. *Ann Intern Med*. 2009;151:861-871.
23. Savarese G, Costanzo P, Cleland JGF, et al. A meta-analysis reporting effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers in patients without heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61:131-142.
24. Hara M, Sakata Y, Nakatani D, et al. Comparison of 5-year survival after acute myocardial infarction using angiotensin-converting enzyme inhibitor versus angiotensin II receptor blocker. *Am J Cardiol*. 2014;114:1-8.
25. Burnier M, Bakris G, Williams B. Redefining diuretics use in hypertension: why select a thiazide-like diuretic? *J Hypertens*. 2019;37:1574-1586.
26. Musini VM, Nazer M, Bassett K, et al. Blood pressure-lowering efficacy of monotherapy with thiazide diuretics for primary hypertension. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014:Cd003824.

27. Mazza A, Townsend DM, Schiavon L, et al. Long-term effect of the perindopril/indapamide/amlodipine single-pill combination on left ventricular hypertrophy in outpatient hypertensive subjects. *Biomed Pharmacother.* 2019;120:109539.
28. Corrao G, Nicotra F, Parodi A, et al. Cardiovascular protection by initial and subsequent combination of antihypertensive drugs in daily life practice. *Hypertension.* 2011;58:566-572.
29. Rea F, Corrao G, Merlino L, et al. Early cardiovascular protection by initial two-drug fixed-dose combination treatment vs. monotherapy in hypertension. *Eur Heart J.* 2018;39:3654-3661.
30. Pinto B, Jadhav U, Singhai P, et al. ACEI-induced cough: a review of current evidence and its practical implications for optimal CV risk reduction. *Indian Heart J.* 2020;72:345-350.
31. Mourad JJ, Amodeo C, de Champvallins M, et al. Blood pressure-lowering efficacy and safety of perindopril/indapamide/amlodipine single-pill combination in patients with uncontrolled essential hypertension: a multicenter, randomized, double-blind, controlled trial. *J Hypertens.* 2017;35:1481-1495.
32. Nedogoda SV, Stojanov VJ. Single-pill combination of perindopril/indapamide/amlodipine in patients with uncontrolled hypertension: a randomized controlled trial. *Cardiol Ther.* 2017;6:91-104.
33. Mancia G, Grassi G. The autonomic nervous system and hypertension. *Circ Res.* 2014;114:1804-1814.
34. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2021;42:3599-3726.



SERVIER ARGENTINA S.A.
Av. Castaños 3222 - C.A.B.A.
Tel: 0800-777 SERVIER (7378437)
www.servier.com.ar