

HIGHLIGHTS

Webinar



La Llave
Farmacológica
para Iniciar un
Tratamiento
Antihipertensivo

Dr. Rodolfo Daniel La Greca
Director del Consejo Argentino
de Hipertensión Arterial



Se presentó el día 8 de octubre del 2020 a las 19:30 hs otra excelente WEBINAR organizado por la Sociedad Argentina de Hipertensión Arterial, del que fui panelista, llamado “La Llave Farmacológica para Iniciar un Tratamiento Antihipertensivo”. El mismo se desarrolló con la siguiente programación:

Coordinador: Dr. Gabriel Waisman

- Elección del tratamiento antihipertensivo en función del riesgo y las comorbilidades: “Un tratamiento a medida” a cargo del Dr. Marcos Baroni.
 - Diferencias entre las diferentes drogas que bloquean el Sistema Renina Angiotensina a cargo del Dr. Luis M. Puppi.
- Panelistas:** Dr. Gustavo Staffieri y el Dr. Rodolfo Daniel La Greca.

Elección del tratamiento antihipertensivo en función del riesgo y las comorbilidades: Un tratamiento a medida”.

Dr. Marcos Baroni.

En esta primera parte se presentaron 2 casos clínicos muy interesantes donde fuimos introducidos a la evaluación individual del Riesgo Cardiovascular Global (RCV) de cada paciente, siempre siguiendo el algoritmo del Consenso de Hipertensión Arterial de la SAC-FAC-SAHA. La evaluación de un paciente con sospecha de hipertensión arterial (HTA) tiene tres grandes objetivos: confirmar la presencia de HTA, establecer el RCV global e identificar alguna posible causa de HTA secundaria. Para cumplir con ellos utilizamos como metodología y herramientas de diagnóstico: la anamnesis, el examen físico y los exámenes complementarios.

A Detectar o confirmar la presencia de HTA (medición de la PA)

- PA en consultorio (PAC)
- Monitoreo ambulatorio de la PA de 24 horas (MAPA)
- Monitoreo domiciliario de la PA (MDPA)

B Establecer el riesgo cardiovascular global

- Factores de riesgo cardiovasculares
- Daño de órgano blanco (DOB)
- Condiciones clínicas asociadas y modificadores de RCV

C Identificar posibles causas de HTA secundaria

Luego de ello debemos establecer el RCV y debe estimarse en todos los pacientes hipertensos. La información obtenida a partir de la anamnesis, el examen físico, la medición de la PA y los resultados de un conjunto de exámenes complementarios mínimos son suficientes para estratificar el RCV global del paciente y determinar su pronóstico. Aunque el hecho de si la estimación modifica el enfoque terapéutico de la HTA es tema de debate, su conocimiento agrega indudable información pronóstica y facilita el enfoque global de la prevención CV, en especial si se centra en identificar a los individuos con riesgo alto o muy alto.

Los niveles de PA se combinan con hallazgos clínicos y de exámenes complementarios clasificados en: 1) condiciones clínicas asociadas, 2) lesiones subclínicas en órgano blanco y 3) otros factores de riesgo. Luego lo extrapolamos a la Tabla de riesgo de Muerte Cardiovascular (Tabla 1).

Tabla 1.

Estratificación del Riesgo Cardiovascular. Extraído del Consenso Argentino de Hipertensión Arterial

Factores de Riesgo Adicionales	PA limítrofe PAS 130-139 mmHg PAD 85-89 mmHg	Nivel 1 PAS 140-159 mmHg PAD 90 - 99 mmHg	Nivel 2 PAS 160 - 179 mmHg PAD 100 - 109 mmHg	Nivel 3 PAS ≥ 180 mmHg PAD ≥ 110 mmHg
Sin FR	Riesgo de Riesgo	Riesgo Promedio	Moderado Riesgo	Alto Riesgo
1-2 FR	Bajo Riesgo	Moderado Riesgo	Moderado Riesgo	Muy Alto Riesgo
3 FR, DOB asint, DBT	Alto Riesgo	Alto Riesgo	Alto Riesgo	Muy Alto Riesgo
Condición Clínica Asociada	Muy Alto Riesgo	Muy Alto Riesgo	Muy Alto Riesgo	Muy Alto Riesgo

En el primero de los casos, luego de estratificar el Riesgo, se optó en una mujer joven, el régimen higiénico dietético. En el segundo caso, donde el paciente era un Alto o Muy Alto Riesgo se planteó el problema del uso de combinaciones farmacológicas en el tratamiento antihipertensivo y sobremedica "un tratamiento a medida" para este paciente que poseía varias comorbilidades. Al momento de iniciar el tratamiento farmacológico del paciente hipertenso debemos elegir entre monoterapia o combinaciones de fármacos.

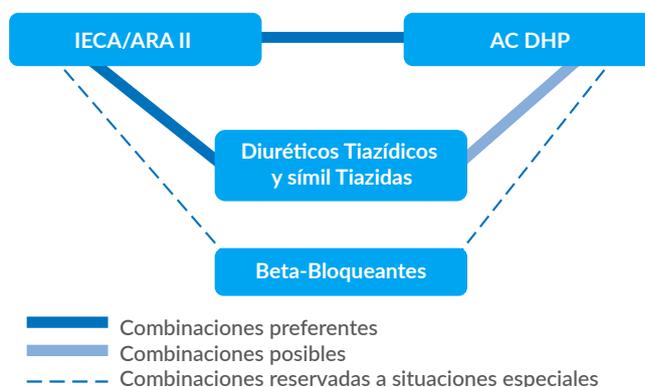
Numerosos estudios clínicos han demostrado que la monoterapia permite controlar la PA en alrededor del 40% de los pacientes. En el 60% de los pacientes se requerirá titular dosis o agregar otro fármaco luego de haber iniciado el tratamiento con monoterapia. Sin embargo, la titulación ofrece resultados generalmente poco eficaces, considerándose que la duplicación de la dosis puede incrementar como máximo un 20% la eficacia antihipertensiva, mientras que aumenta hasta cuatro veces la posibilidad de Eventos Adversos (EA) con el fármaco utilizado.

Sabemos que un amplio porcentaje de pacientes hipertensos requerirá la asociación de dos o más fármacos antihipertensivos para alcanzar un grado aceptable de control de la PA. El uso de combinaciones farmacológicas debe ser especialmente considerado en pacientes con HTA nivel 2 o 3, independientemente del RCV (Clase I, Nivel de evidencia A) y en pacientes con HTA nivel 1 de moderado o alto RCV (Clase I, Nivel de evidencia C). En todas estas circunstancias es necesario alcanzar las metas con la intensidad adecuada para reducir el tiempo de riesgo pues es difícil lograrlo solo con monoterapia. La utilización de combinaciones farmacológicas presenta la ventaja de la acción sobre varios mecanismos fisiopatológicos probablemente involucrados en la génesis de la HTA al mismo tiempo. Además, el uso de combinaciones disminuye los EA de los fármacos como consecuencia de que las dosis utilizadas habitualmente son menores que cuando se utilizan como monoterapia. En algunos casos uno de los componentes de la asociación disminuye EA de la otra droga (p. ej., los IECA reducen la incidencia de hipopotasemia por tiazidas y reducen los edemas por AC DHP). Las combinaciones fijas de fármacos antihipertensivos en un solo comprimido facilitan el cumplimiento terapéutico.

En la Figura 1 se esquematizan las distintas combinaciones farmacológicas recomendadas. Las líneas llenas representan las combinaciones recomendadas como primera elección cuya eficacia terapéutica se ha comprobado efectivamente. La com-

binación de AC DHP con diuréticos tiazídicos o similar tiazídicos presenta menor nivel de evidencia, pero pueden resultar útiles, fundamentalmente en adultos mayores con Hipertensión Sistólica Aislada. Las combinaciones expresadas en líneas punteadas son las reservadas para situaciones clínicas especiales o en los casos en que se requiera una tercera o cuarta droga para alcanzar los objetivos terapéuticos.

Figura 1:
Combinaciones farmacológicas recomendadas
Extraído del Consenso Argentino de Hipertensión Arterial



Alrededor del 20% de los pacientes requerirá asociaciones de tres o más fármacos para alcanzar un adecuado control de su PA.

Considerando las limitaciones, la asociación de bloqueantes del SRAA + AC + diuréticos tiazídicos o similar tiazídicos es la más recomendada. (Figura 2).

Nuestro paciente de Alto o Muy Alto Riesgo fue medicado con la combinación Perindopril + Indapamida + Amlodipina.

Figura 2:
Algoritmo de Tratamiento de la Hipertensión Arterial: Extraído del Consenso Argentino de Hipertensión Arterial



Diferencias entre las diferentes drogas que bloquean el Sistema Renina Angiotensina

Dr. Luis M. Puppi.

El sistema renina-angiotensina juega un papel fundamental en el mantenimiento de la homeostasis circulatoria y en la patogénesis de la enfermedad cardiovascular tanto para los factores de Riesgo Cardiovascular en general y la hipertensión arterial en particular, aún más en las complicaciones tardías, como la insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) o en la insuficiencia renal.

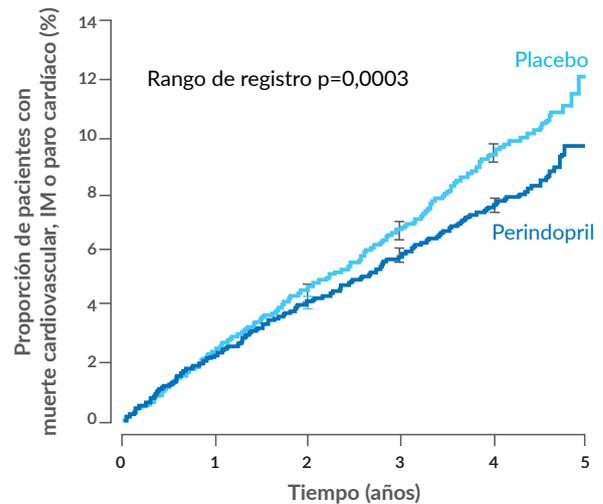
El sistema renina-angiotensina regula la presión arterial en el corto y en el largo plazo. Los inhibidores de la enzima de conversión (IECA) son un grupo de fármacos que se utilizan para el tratamiento de la hipertensión arterial por sus propiedades vasodilatadoras, pero que también han mostrado efectos beneficiosos en el retardo de la progresión de la enfermedad renal, cardíaca y vascular, por lo que son utilizados también para el tratamiento de patologías como la ICC, el pos IAM y la nefropatía diabética.

Los IECA se diferencian entre sí por sus características farmacocinéticas más que por sus características farmacodinámicas. Los IECA son fármacos que alteran el funcionamiento del SRA, al disminuir la producción de AII por inhibición de la ECA. La ECA cataliza la producción de la AII a partir de la AI y la degradación del péptido vasodilatador Bradiquinina; de esta forma, la inhibición de la ECA produce disminución de los niveles plasmáticos y tisulares de AII y aumento de los de BK. De todos modos, los IECA no interfieren con la producción de AII por vías independientes de ECA, como ser la vía de las quinasas y otras proteasas, por lo que, con el uso continuo, aumentan los niveles de AII a pesar de la inhibición de la ECA, que se denomina fenómeno de “escape de la angiotensina”.

Por otro lado, la caída de los niveles de AII altera el mecanismo de retroalimentación negativa de la AII sobre la producción de Renina y subsecuentemente de AI, lo que lleva al aumento de los niveles plasmáticos y tisulares de estas últimas. A pesar del fenómeno de “escape de angiotensina” y del aumento compensatorio de R y AI, los efectos antihipertensivos de los IECA perduran en el tiempo, lo que permite suponer que debe haber otros mecanismos involucrados. Estos mecanismos serían el aumento de la liberación de Oxido Nítrico (NO) y la producción de Prostaciclina (PC) de acción vasodilatadora. Los AINE, que inhiben la formación de PC, disminuyen el efecto antihipertensivo de los IECA. Sin embargo, dejó claro que no todos

los IECA son iguales. Citó los trabajos HOPE con Ramipril y el EUROPA con Perindopril donde, a pesar de que eran poblaciones de alto riesgo cardiovascular, no necesariamente hipertensos, y sin grandes cambios en la presión arterial, tuvieron una gran disminución de eventos cardiovasculares, del 22 y 20% respectivamente (Figura 3).

Figura 3:
Extraído del *Lancet* 2003; 362: 782–88.
The EUROpean trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery



Pacientes en riesgo	0	1	2	3	4	5
Placebo	6108	5943	5781	5598	4450	71
Perindopril	6110	5957	5812	5653	4515	54

A continuación, presentó el Estudio PERTINENT, un subestudio del EUROPA, donde el Perindopril comparado con placebo tuvo una enorme disminución de la Angiotensina 2 y la apoptosis con incremento de la Bradiquinina a un año de seguimiento.

Otro de los estudios citados fue el Estudio ASCOT que fue un estudio prospectivo, aleatorizado, abierto y doble ciego con un componente factorial 2 x 2. ASCOT probó la principal hipótesis de que el bloqueador de los canales de calcio amlodipina con Perindopril sería más eficaz para prevenir la enfermedad coronaria que atenolol + diurético. Tanto es así que hubo una disminución de la Mortalidad Total del 11% y de la Mortalidad Cardiovascular del 24%. Fue el primer trabajo donde se probó una estrategia de dos drogas vs dos drogas. Luego presentó a los antagonistas de los receptores de la angiotensina II, que son fármacos de uso oral, cuya acción se ejerce a través de su acción selectiva (competitiva o no), bloqueando al receptor tipo I de la angiotensina II.

Están indicados para el tratamiento de la hipertensión arterial, como monoterapia o en terapia combinada cuando no son tolerados los IECA, aunque

los ensayos clínicos le adicionan otras indicaciones independientes de esta indicación inicial: diabetes, enfermedad renal, insuficiencia cardíaca, cardiopatía isquémica, enfermedad cerebro vascular. Reducen la incidencia de fibrilación auricular y la aparición de diabetes. Participan en la regresión de hipertrofia cardíaca y en el remodelamiento ventricular izquierdo y vascular, mejoran la función endotelial y disminuyen la presión arterial central.

El coordinador, el Dr. Waisman, en su intervención final hizo un pequeño resumen de la charla, con respecto a lo expuesto por el Dr. Puppi. Enfatizó que en Argentina hay tres IECA que tienen vida prolongada y han probado disminuir los eventos

cardiovasculares que son el Perindopril, el Benazepril y el Ramipril, y solo los dos primeros sobre HTA. Y que existe una clara diferencia entre IECA y ARA 2 pues los IECA bajan la Mortalidad Total y el Infarto de Miocardio. “Los ARA 2 no son IECA sin tos”, existen claras diferencias de mecanismo y de efectividad. Con respecto a la charla del Dr. Baroni concluyó que el objetivo fundamental del tratamiento antihipertensivo es disminuir la morbimortalidad cardiovascular, cerebral y renal a través del descenso de la Presión Arterial. En el paciente con hipertensión arterial es imprescindible tratar el riesgo cardiovascular y no solamente el valor numérico de la presión arterial. La elección de un

fármaco antihipertensivo debe considerar tanto su eficacia terapéutica (descenso tensional) como sus efectos preventivos cardiovasculares, cerebrales y renales.

Bibliografía sugerida para el tema:

1. Guía ESC/ESH 2018 sobre el diagnóstico y tratamiento de la hipertensión Arterial. *Rev Esp Cardiol*. 2019;72(2):160.e1-e78.
2. CONSENSO ARGENTINO DE HIPERTENSIÓN ARTERIAL. Sociedad Argentina de Hipertensión Arterial. Sociedad Argentina de Cardiología. Federación Argentina de Cardiología. 2018.
3. EUROPA Study (The EUROpean trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery). *Lancet* 2003; 362: 782-88.
4. HOPE Study Investigators, et al. *N Engl J Med* 2000;342:145-53
5. Ceconi C, et al , Differences in the effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors on the rate of endothelial cell apoptosis: in vitro and in vivo studies. *Cardiovasc Drugs Ther* 2007;21:423-9.
6. Ceconi C, et al, EUROPA Investigators; PERTINENT Investigators and the Statistical Committee. ACE inhibition with perindopril and endothelial function. Results of a substudy of the EUROPA study: PERTINENT. *Cardiovasc Res* 2007;73(1):237-46.
7. Cangiano E, et al , ACE inhibition modulates endothelial apoptosis and renewal via endothelial progenitor cells in patients with acute coronary syndromes. *Am J Cardiovasc Drugs* 2011;11:189-98.
8. Ghiadoni L, et al, Different effect of antihypertensive drugs on conduit artery endothelial function. *Hypertension* 2003;41:1281-6
9. Dahlöf B, et al, ASCOT Investigators. 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.
10. Williams B, et al. CAFE Investigators; Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Investigators; *Circulation* 2006;113:1213-25.
11. ONTARGET Investigators, et al. *N Engl J Med* 2008;358(15):1547-59.
12. Savarese G, 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;61:131-42
13. PROGRESS Collaborative Group. Effects of a perindopril-based blood pressure lowering regimen on cardiac outcomes among patients with cerebrovascular disease. *Eur Heart J* 2003;24(5):475-84.



La línea antihipertensiva para cada tipo de paciente

COVERENE®
perindopril



Perindopril 5 mg
30 comp. rec.



Perindopril 10 mg
30 comp. rec.

COVERAM®
perindopril | amlodipina



Perindopril-
Amlodipina 5/5 mg
30 comp. rec.



Perindopril-
Amlodipina 5/10 mg
30 comp. rec.



Perindopril-
Amlodipina 10/5 mg
30 comp. rec.



Perindopril-
Amlodipina 10/10 mg
30 comp. rec.

PRETERAX®
perindopril | indapamida



Perindopril 2.5 mg
Indapamida 0.625 mg
30 comp. rec.



Perindopril 5 mg
Indapamida 1.25 mg
30 comp. rec.



Perindopril 10 mg
Indapamida 2.5 mg
30 comp. rec.

TRIPLIXAM®
perindopril | indapamida | amlodipina



Perindopril 5 mg/
Indapamida 1.25 mg/
Amlodipina 5 mg
30 comp. rec.



Perindopril 10 mg/
Indapamida 2.5 mg/
Amlodipina 5 mg
30 comp. rec.



Perindopril 10 mg/
Indapamida 2.5 mg/
Amlodipina 10 mg
30 comp. rec.

1969
50
2019

años de innovación
en Hipertensión.



SERVIER la referencia en el
CONTROL
de la HIPERTENSIÓN



SERVIER ARGENTINA S.A.
Castañares 3222 - CABA - C1405IHS, Argentina
Tel: 0800-777-SERVIER (7378437)

*Comprometido con la innovación y el progreso terapéutico,
en beneficio del paciente*

IL 20-21 NL DR LA GRECA DIC 2020