

Actualización en el tratamiento de la Hipertensión Arterial.

Pedro Aranda.

Juan Diego Mediavilla.

Escuela Andaluza HTA y Riesgo Vascular 2015

Historia Clínica: Datos más relevantes

Motivo de consulta: Hombre de 57 años que acude a consulta para tratamiento médico tras diagnosticarle HTA en chequeo de empresa.

AF: Madre y 1 hermano diagnosticados de HTA y DM2.

AP: No relevantes, salvo diagnóstico hace 20 años de Bronquitis asmática (ahora asintomática) y es tomador frecuente de Paracetamol efervescente por lumbalgias crónicas. No toma otra medicación. No alergias. Bebedor moderado. Fumador de 10 cig/día. Orina y obra bien. Ve bien.

Exploración: Obeso (IMC: 31,5), Circunferencia cintura 116 cms. ACP y abdomen normales. Signos de insuficiencia venosa en MI con ligeros edemas vespertinos en tobillos. PA en consulta (promedio de 3 tomas): 161 / 99 mmhg FC 76 l/min. Fondo ojo:normal.

Analítica: Hto 44%, Glucosa 120 mgdl, HbA1c: 5,6%. Ac Úrico: 6,8 mgdl, K+ 4,8 mEq/L, Creatinina 0,85 mgdl, Colesterol 210 mgdl, Triglicéridos 215 mgdl, HDLc. 39 mgdl, LDLc 130 mgdl. GGTP 26 U/L, PSA 0,90. Cociente Albúmina/creatinina 89 mg/g con sedimento urinario normal. Na+: 250 mmol/ 24 horas.

Exámenes complementarios: ECG: Ritmo sinusal a 72 l/min. patrón sobrecarga ventricular izquierda. Índice T-B: 0,80. Ecografía abdominal: Esteatosis hepática. Riñones normales en tamaño y ecotextura. MAPA: Medias de PA (mmHg):h:139 / 86, Día: 142 / 90, Noche: 133 / 83. Patron no dipper.

Juicio diagnóstico: - HTA Esencial Grado II ligada a Obesidad con perfil no dipper

- Tabaquismo.
- Glucosa alterada ayunas
- Sínd. Metabólico.
- Esteatosis hepática.
- Función renal normal com microalbuminuria.

CUESTIONES.

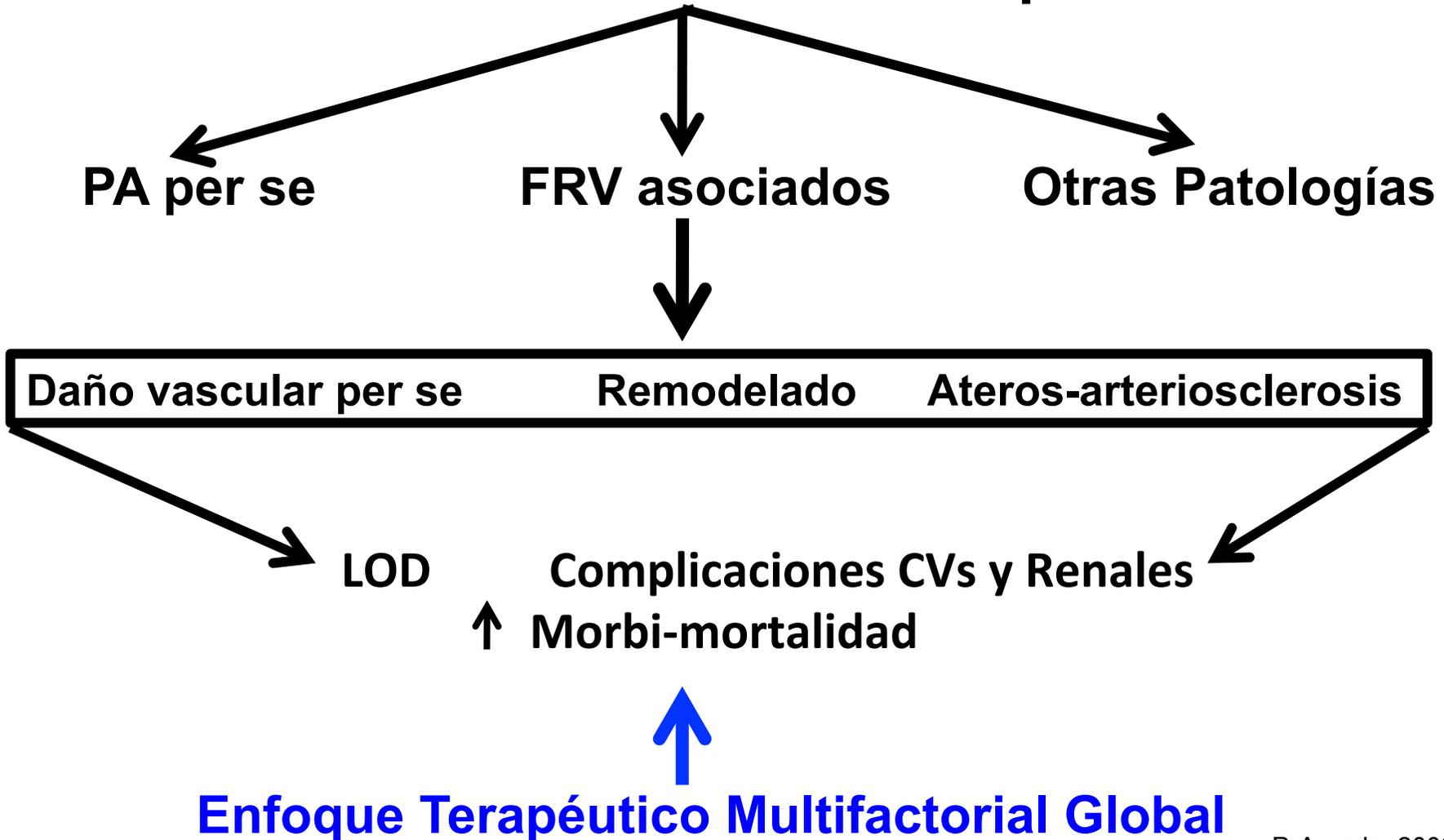
- 1.- ¿Cuál es el objetivo terapéutico en este paciente ?**
- 2.- Importancia de las medidas no farmacológicas: ¿Cuáles implementaría en mayor medida y por qué?**
- 3.- ¿Qué factores deberíamos considerar en la elección del tratamiento ?.**
- 4.- ¿Qué antihipertensivo elegiría de 1ª elección y por qué?**
- 5.- Qué estrategia farmacológica elegiría: Mono ó Combinación?**
- 6.- Si precisara combinación:Cuál(es) usaría de preferencia y por qué ?.**

CUESTIONES.

- 1.- ¿Cuál es el objetivo terapéutico en el paciente hipertenso ?
¿Cómo y qué niveles de PA alcanzar?**
- 2.- Importancia de las medidas no farmacológicas: ¿Cuáles implementar y por qué?**
- 3.- Qué factores deberíamos considerar en la elección del tratamiento ?.Estratificación de riesgo.**
- 4.- Qué antihipertensivo elegir de 1ª elección y por qué?**
- 5.- Qué estrategia farmacológica elegir: Mono ó Combinación?**
- 6.- Si precisar combinación: Cuál(es) usar y por qué ?.**
- 7.- Estrategia terapéutica en cada perfil clínico de tipo hipertenso.**

Objetivo del tratamiento Antihipertensivo

Determinantes de RCV en el hipertenso



Objetivos de la PA en la hipertensión 2013 ESH/ESC Guidelines

- **PA < 140/90 mmHg**

- En hipertensos con riesgo bajo-moderado

Clase I

Nivel B

- En hipertensos con AVC o AIT previo

- En hipertensos con enfermedad coronaria

- En hipertensos con enfermedad renal crónica

Clase IIa

Nivel B

- **PA < 140/85 mmHg**

- En hipertensos con diabetes

Clase I

Nivel B

- **PA < 150/90 mmHg**

- En hipertensos \geq 65 años

Clase I

Nivel B

Objetivos de la PA en la hipertensión 2014 JNC-8 Guidelines

- **PA < 140/90 mmHg**
 - Población general hipertensa de 30 a 59 años **Sólida - Grado A**
 - Población general hipertensa de 18 a 29 años **Experto grado E**
 - Hipertensos con ERC de > 18 años **Experto grado E**
- **PA < 140/90 mmHg**
 - En hipertensos con diabetes > 18 años **Experto grado E**
- **PA < 150/90 mmHg**
 - En hipertensos ≥ 60 años **Sólida - Grado A**

Objetivos de la PA en la hipertensión

2014 ASH-ISH Guidelines

- **PA < 140/90 mmHg**
 - En hipertensos con riesgo bajo-moderado
 - En hipertensos con AVC o AIT previo
 - En hipertensos con enfermedad coronaria
 - En hipertensos con ERC y microalbuminuria
- **PA < 140/90 mmHg**
 - En hipertensos con diabetes
- **PA < 150/90 mmHg**
 - En hipertensos \geq 80 años

PA < 130/80 mmHg

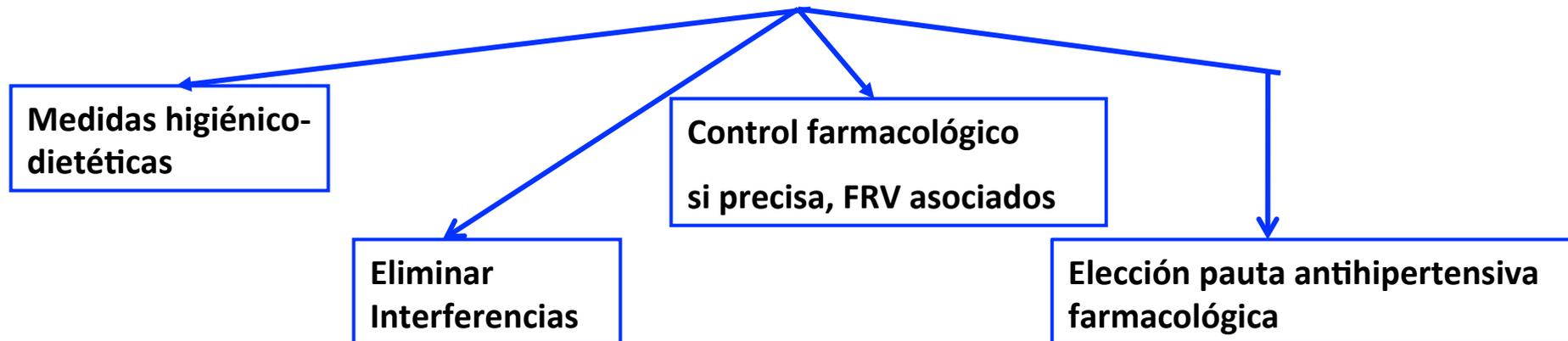
HTA: Enfoque terapéutico

- **Objetivos:** Reducción individualizada global RCV:

P. Aranda, 2013

- Control estricto PA/ 24 h. → General <140/90 mmHg
 - Control FRV asociados
 - 80 años <150 -140 / 90
 - ERC / DM 140-130 / 85
 - Actuación sobre LOD y CCVs
- (Guías ESH 2013)

Plan de Actuación(*)



(*) Tras descarte forma HTA curable.

CUESTIONES.

- 1.- ¿Cuál es el objetivo terapéutico en este paciente ?
- 2.- **Importancia de las medidas no farmacológicas: ¿Cuáles implementaria y por qué?**
- 3.- Qué factores deberíamos considerar en la elección del tratamiento ?.
- 4.- Qué antihipertensivo elegiría de 1ª elección y por qué?
- 5.- Qué estrategia farmacológica elegiría: Mono ó Combinación?
- 6.- Si precisara combinación:Cuál(es) usaría y por qué ?.

Diet & Lifestyle Changes

- The **purpose is to lower BP, to control other risk factors and to reduce the number of doses of antihypertensive drugs to be subsequently administered.**
- Lifestyle measures **should be instituted**, whenever appropriate, **in all patients**, including those who require drug treatment, because comply with these objectives.
- Lifestyle measures are also advisable **in subjects with high normal BP and additional risk factors** to reduce the risk of developing hypertension
- Lifestyle recommendations should not be given as lip service but instituted with adequate behavioral and **expert support and reinforced periodically**

Diet & Lifestyle Changes

- **The lifestyle measures that are widely recognized to lower BP or cardiovascular risk and that should be considered are:**
 - 1.- weight reduction (and weight stabilization).**
 - 2.- reduction of salt intake to an achievable level of < 5 g/day.**
 - 3.- reduction of excessive alcohol intake to 20-30 g/day for men and 10-20 g/day for women.**
 - 4.- physical exercise of moderate intensity, primarily endurance exercise, supplemented by some resistance exercise, 30-45 min/day.**
 - 5.- increase in fruit and vegetable intake and decrease in saturated and total fat intake.**
 - 6.- smoking cessation.**

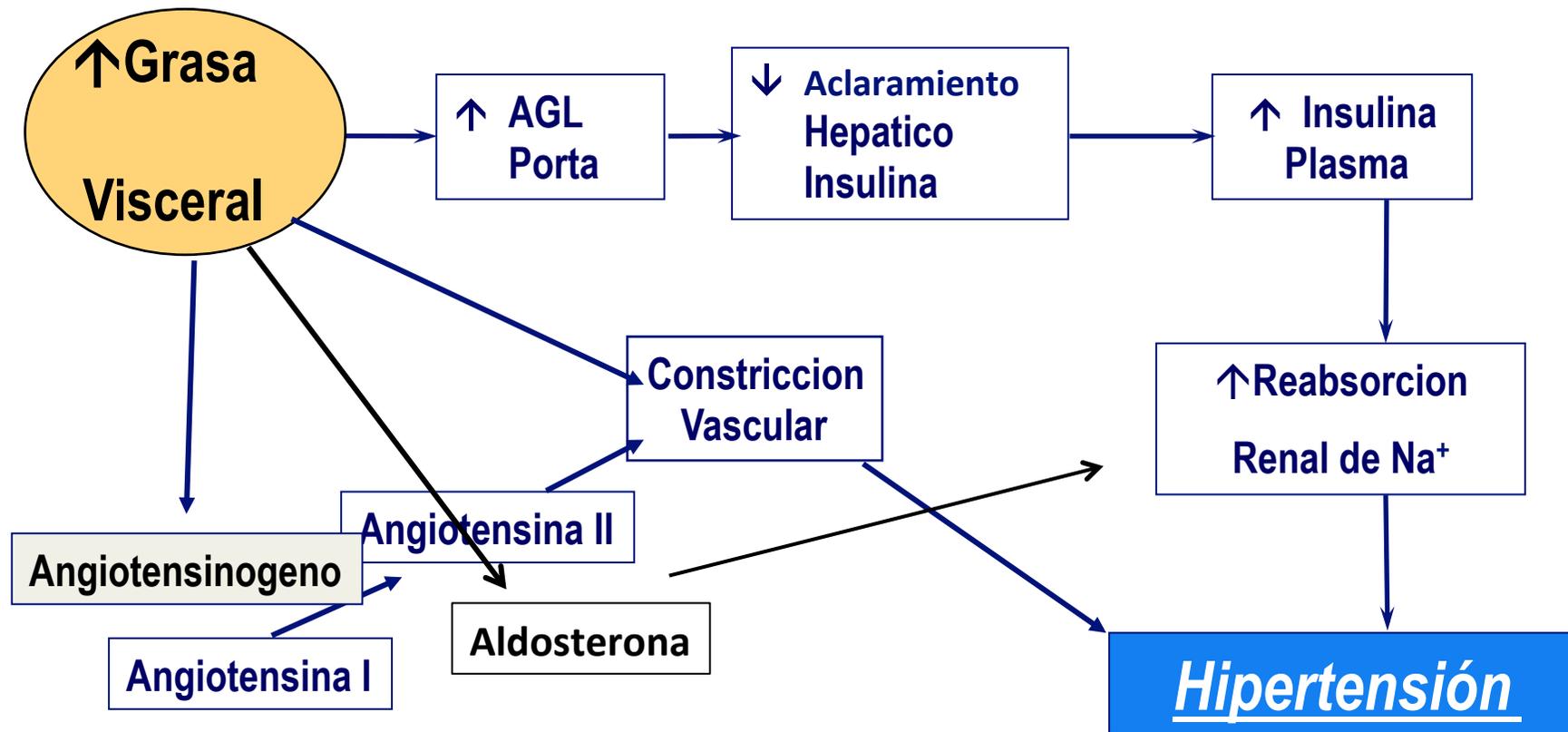
¿Cuáles son las medidas no farmacológicas?

1.- Control exceso ponderal:

- Cómo medirlo y cuál su contribución fisiopatológica?
 - IMC / C Cintura.
 - Aumento RI, Actividad SNS y SRAA Tisular → ↑ GC y RVP.
- Cómo combatirlo? Cuánto peso perder?
 - Dieta hipocalórica ajustada + Ejercicio físico isotónico-aeróbico.
 - “La dificultad está más en mantenerse en el pico que subir a él”
 - Cuánto hay que perder? →
Al menos un 5% del exceso ponderal
- ¿Cuánto conseguimos reducir la PA?
Rango 4 – 20 mmHg PAS
- ¿Qué otros beneficios comporta?
 - Ayuda control otros FRV.
 - Permite reducir la medicación antihipertensiva.
 - Considerado medio más eficaz para reducir PA.

Obesidad Abdominal e HTA

Vias fisiopatológicas



- Falta evidencia específica epidemiológica. Probables efectos directos e indirectos.
- Sí beneficios establecidos sobre DM y Dislipemias.
- Importancia de la pérdida de masa grasa.

¿Cuáles son las medidas no farmacológicas?

2.- Práctica regular ejercicio:

1.- Qué tipo de ejercicio ?

2.- Por qué vías contribuiría a reducir la PA ?

3.- Cuántos mmHg reduce la PA per se ó asociado con dieta?

4.- Su papel es más como agente saludable cardiovascular y metabólico ?

BP & Exercise: Types

- Entrenamiento dinámico aerobico- resistencia isotónica (*):
 - programas de capacitación que involucran grandes grupos musculares en actividades dinámicas, diseñados específicamente para aumentar el rendimiento de resistencia aeróbica
- Entrenamiento isométrico 'Resistencia':
 - programas de formación que implican fuerza, peso, estática y / o entrenamiento isométrico, diseñados específicamente para aumentar la fuerza muscular, potencia y / o la resistencia.
- Recomendación: Principalmente isotónica más algunos ejercicios isométricos.

(*) Walking, jogging, running and / or cycling

Dynamic aerobic endurance training

Mechanisms of the training-induced changes in BP

- Change in weight/BMI ?
- Sympathetic nervous system?
- Renin-angiotensin-aldosterone system?
- Insulin sensitivity?
- Endothelial function?
- Prostaglandins?
- ...

Meta-analysis: Dynamic exercise vs diet

Results: Mean weighted changes

	Number	Exercise	Diet	P-value
Peak VO ₂ (ml/min/kg)	10	+ 3.4 (+2.3;+4.4)	+ 1.0 (-0.2;+2.1)	= 0.002
BMI (kg/m ²)	11	- 0.42 (-0.67;-0.17)	- 1.58 (-2.18;-0.97)	= 0.002
SBP (mmHg)	11	- 3.6 (-5.2;-2.0)	- 5.9 (-7.7;-4.1)	= 0.004
DBP (mmHg)	11	- 2.7 (-3.8;-1.7)	- 4.2 (-5.9;-2.4)	= 0.02

Fagard, J Hum Hypertens 2005; 19: S20-S24

Diet + dynamic exercise vs diet alone

Meta-analysis Results: Mean weighted changes

	Number	Diet + Exercise	Diet	P-value
Peak VO ₂ (ml/min/kg)	9	+ 5.4 (+4.1;+6.6)	+ 0.8 (-0.03;+1.7)	< 0.001
BMI (kg/m ²)	11	- 2.04 (-2.73;-1.35)	- 1.66 (-2.37;-0.95)	< 0.001
SBP (mmHg)	11	- 7.1 (-9.9;-4.4)	- 6.8 (-9.8;-3.9)	= 0.84
DBP (mmHg)	11	- 5.5 (-7.5;-3.4)	- 4.2 (-6.0;-2.4)	= 0.14

Beneficios del Ejercicio Aeróbico Regular

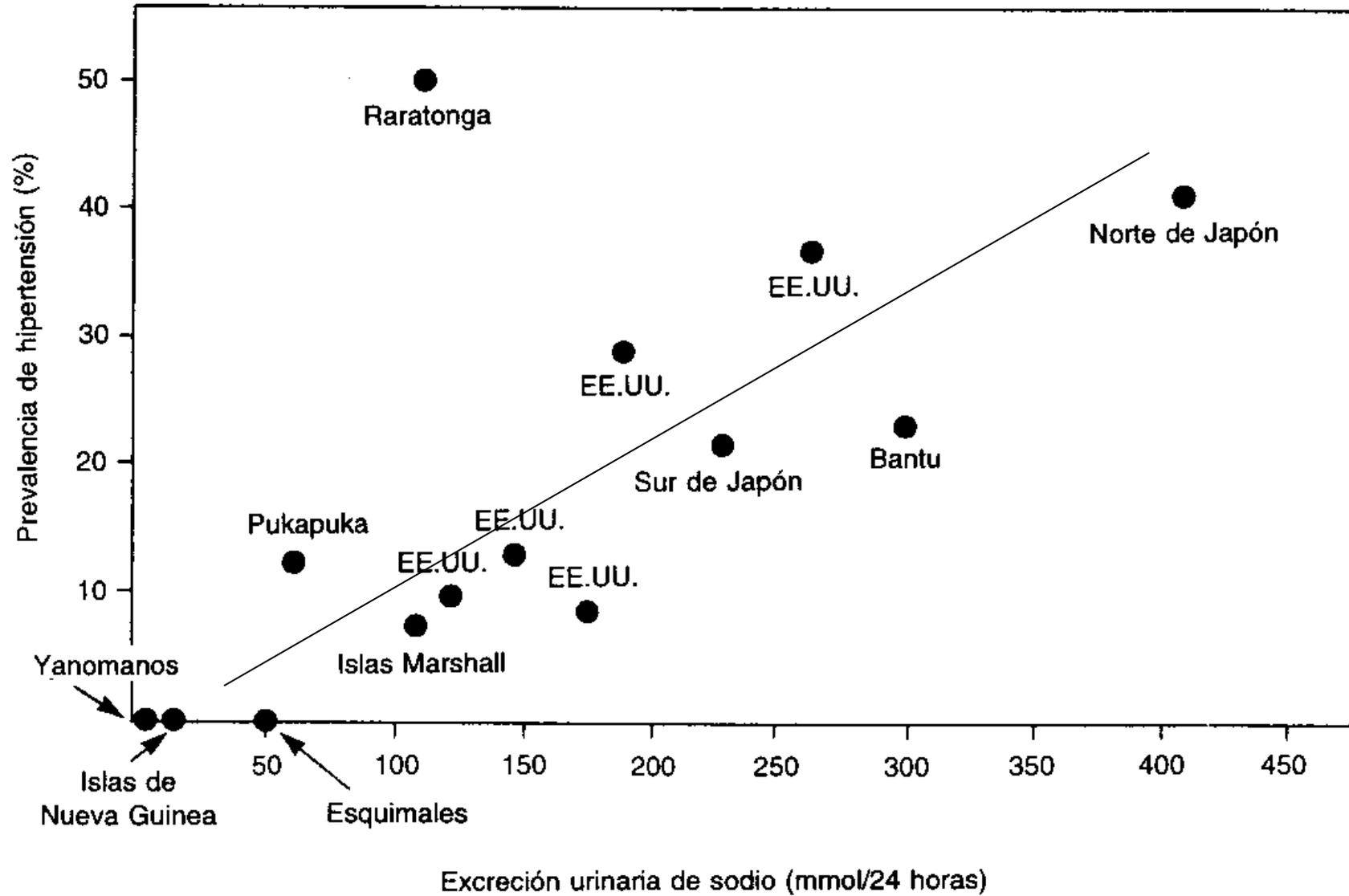
- 1.- Contribuye al estado de salud general, cardiovascular y metabólico (Glucosa y Lípidos).**
- 2.- Junto con la dieta ayuda a reducción de peso y PA.**
- 3.- Aisladamente menor reducción de la PA que peso.**
- 4.- Más aún, el ejercicio isométrico intenso se acompaña de elevación de la PA no siendo recomendado en hipertensos.**

¿Cuáles son las medidas no farmacológicas?

3.- Reducción consumo sal:

- Epidemiología: Correlación ingesta sal Frecuencia HTA.
- Sensibilidad a la sal.
- Fisiopatología.
- Contribución Riesgo CV. →
- Hallazgos clínico-epidemiológicos.
- Cómo calcular la ingesta de sal?

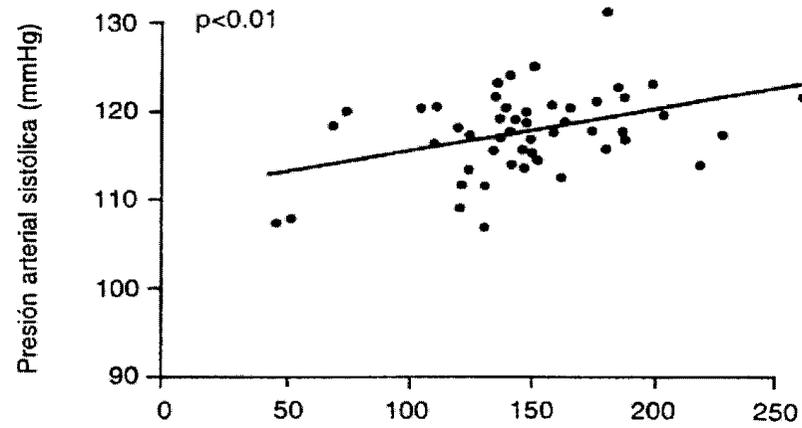
Relationship between salt intake and high BP prevalence



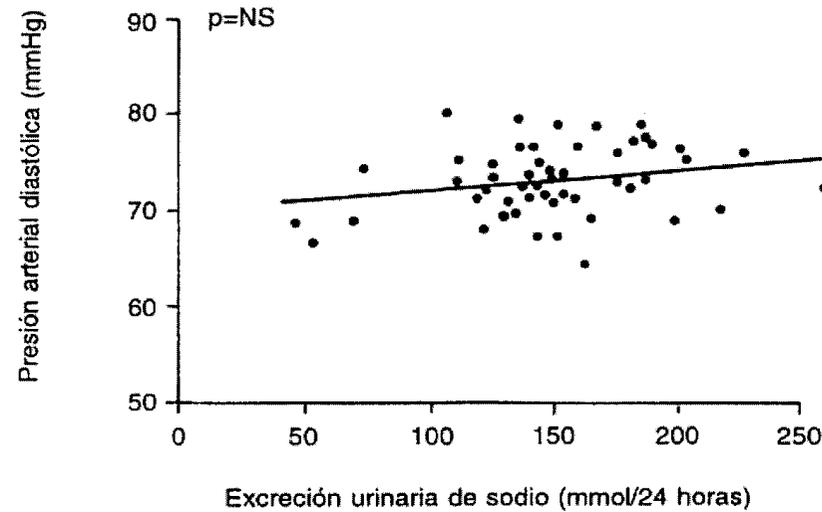
Population studies

Weinberger MH, Hypertension 1991

Intersalt study: relationship between Salt intake and BP



PAS



PAD

Relación ingesta Na⁺ e HTA

Na⁺ & BP

NEUROHUMORAL ALTERATIONS

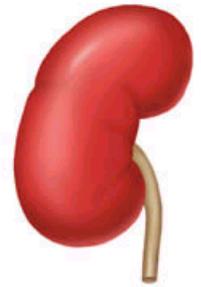
extrarenals

intrarenals

Na⁺ as physiopathological hypertensive factor (Volume / Vascular Reactivity) is associated to many clinical conditions

↑ SNS activity

↑ Aldosterone



↑ Endothelin

↑ ROS products

↑ Ang II

↓ Sintesis NO & natriurétic prostanoids

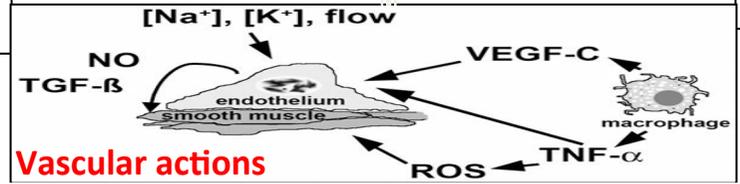
Alteration Pressure Natriuresis. Vascular Actions.



↑ BP

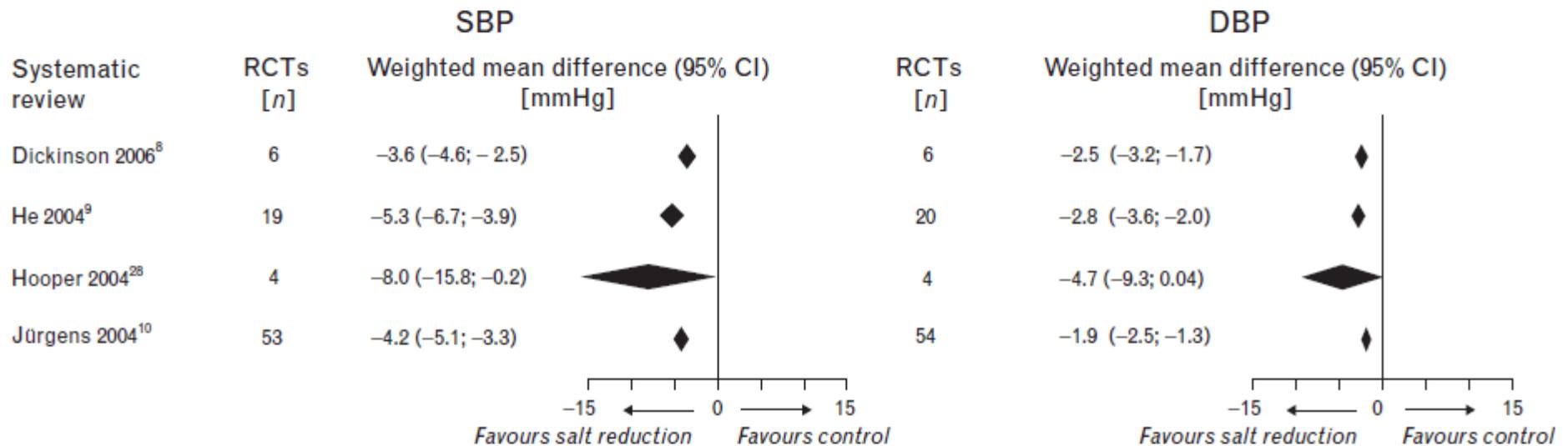
↓ *Kidney capacity for excreting Na⁺ and water*

↑ *tubular Na⁺ reabsorption & ↓ RPF & eGFR*



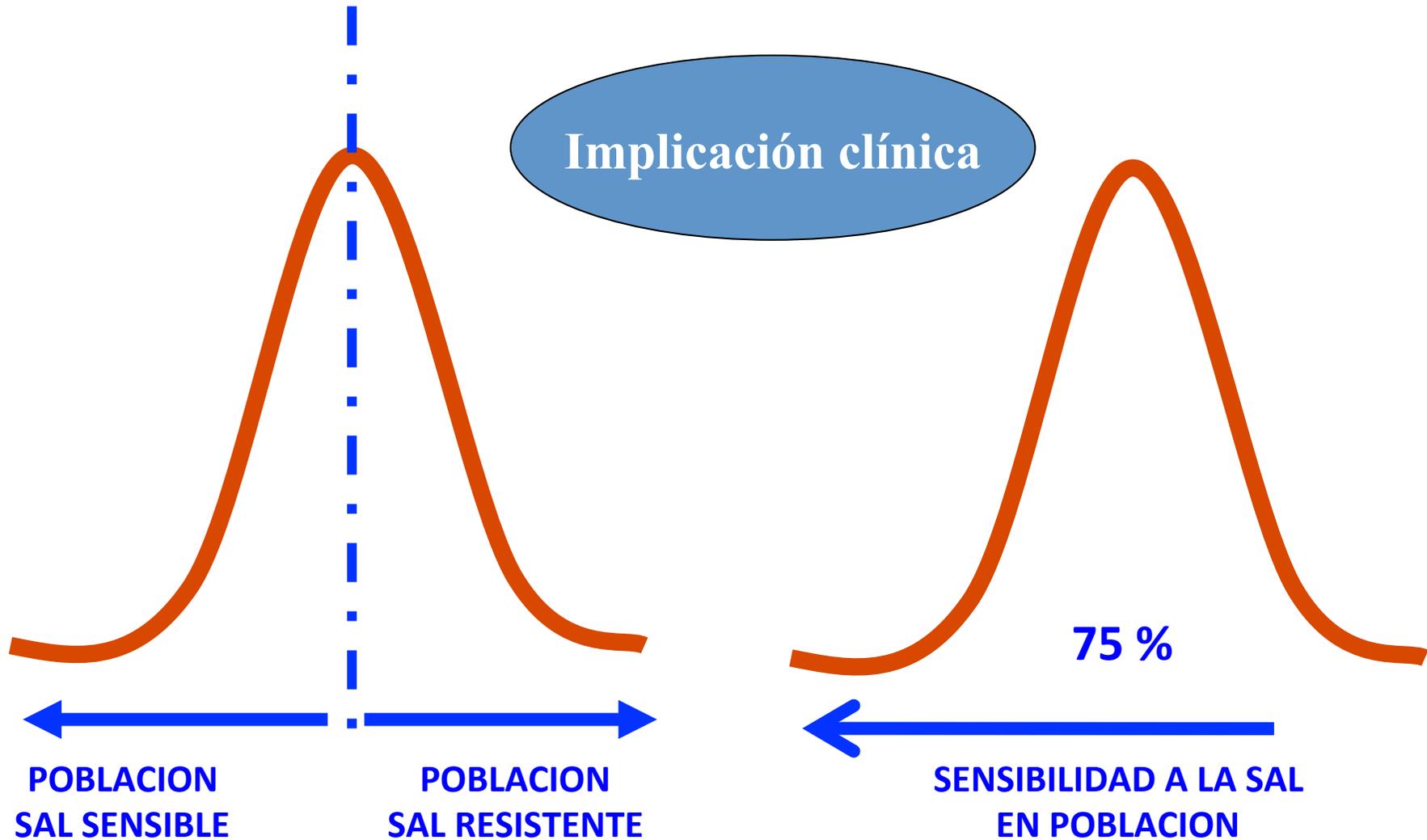
Systematic overview of four different reviews and two RCTs.

Weighted mean differences for SBP and DBP: comparison of the results for the follow-up up to 12 months.



Salt restriction reduces BP, but why this reduction is no similar for all patients ?

¿SAL SENSIBILIDAD vs SAL RESISTENCIA O DISTRIBUCION GAUSIANA DE LA SENSIBILIDAD A LA SAL?



Influence of Salt Intake on BP development & control

- S** - High average Salt intake among general population in **Spain : 9,8 g per day** (74% in processed foods **(*)**)
 - A** - **20-30%** of essential hypertensives have **“excessive” aldosterone production.**
 - L** - **Aldosterone “escape”** after RAS blockade.
 - T** - Na⁺ contributes to **Volume overload** en different clinical conditions.
 - &** - How do you **measure salt intake?**
-
- H** - Salt reduction account for 20-30% CV risk reduction in prehypertensive population (TOHP I & TOPH II. BMJ 2007).
 - T** - Less consistent results in general population, except for **stroke** (BMJ,2009)
 - N** - Salt reduction (4 - 5 g) increases BP control and reduce n^o antihypertensive drugs.

(*) Sausiches, breads, cheeses, canned goods,..)

¿ como calcular el consumo de sal ?

- Medición del Na en orina de primera orina de la mañana. Estimación aproximada del consumo en 24h.
 - Formula Kawasaki (más empleada)
 - Tanaka
 - INTERSALT
- .Medición directa orina de 24h (gold standard)
 - errores de recogida.

Formulas

- The following equations were used for estimation of 24-h urinary Na excretion.
- **Tanaka's equation:** 24-h urinary Na excretion (mEq/day) = $21.98 \times \text{UNa/UCr} \times \{-2.04 \times \text{age} + 14.89 \times \text{weight (kg)} + 16.14 \times \text{height (cm)} - 2244.45\}^{0.392}$
- **Kawasaki's equation:** 24-h urinary Na excretion (mEq/day) = $16.3 \times \{(\text{UNa/UCr}) \times 24\text{h-UCr}\}^{0.5}$
- male: estimated 24h-UCr(mg/day) = $15.1 \times \text{BW} + 7.4 \times \text{height} - 12.4 \times \text{age} - 80$
- female: estimated 24h-UCr(mg/day) = $8.6 \times \text{BW} + 5.1 \times \text{height} - 4.7 \times \text{age} - 75$

¿ como calcular el consumo de sal ?

- -resultado en caso de orina 24h. 100 mmol/24h
 - 1mmol=1mEq= 23 mg Na = 58 mg cloruro sódico

El consumo en este caso será: 5,8 g/d de sal .

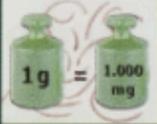
Cálculo de la sal de los alimentos

- Tendremos que tener en cuenta si el alimento viene en mg de Na o de Cloruro sódico (sal).
- Sumar todos los mg de Na de todos los alimentos al día y de los de cloruro sódico (sal)
 - Los mg de sodio los pasaremos a mg de cloruro sódico (según la ecuación previa: 23 mg= 58 mg de cloruro sódico).

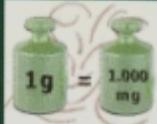
¿CÓMO SABER CUÁNTA SAL HAY EN LOS ALIMENTOS?

En el etiquetado de los alimentos que consumimos la información nutricional puede venir expresada en sal o en sodio.

Si viene en gramos de **sodio**,
¿cómo calcular los gramos de **sal**?

$$1 \text{ gramo de sodio} \times 2,5 = \text{GRAMOS DE SAL}$$
A diagram showing two small green pill bottles. The left bottle is labeled '1g' and the right bottle is labeled '1.000 mg'. They are connected by a double-headed arrow, indicating a conversion between the two units.

Si viene en gramos de **sal**,
¿cómo calcular los gramos de **sodio**?

$$1 \text{ gramo de sal} \times 0,396 = \text{GRAMOS DE SODIO}$$
A diagram showing two small green pill bottles. The left bottle is labeled '1g' and the right bottle is labeled '1.000 mg'. They are connected by a double-headed arrow, indicating a conversion between the two units.

**CANTIDAD RECOMENDADA
DE SAL AL DÍA PARA LA
POBLACIÓN GENERAL:**

5 g de sal

(5 g = 5.000 mg)

que equivale
aproximadamente a

2 g de sodio

(2 g = 2.000 mg)

¿Cuáles son las medidas no farmacológicas?

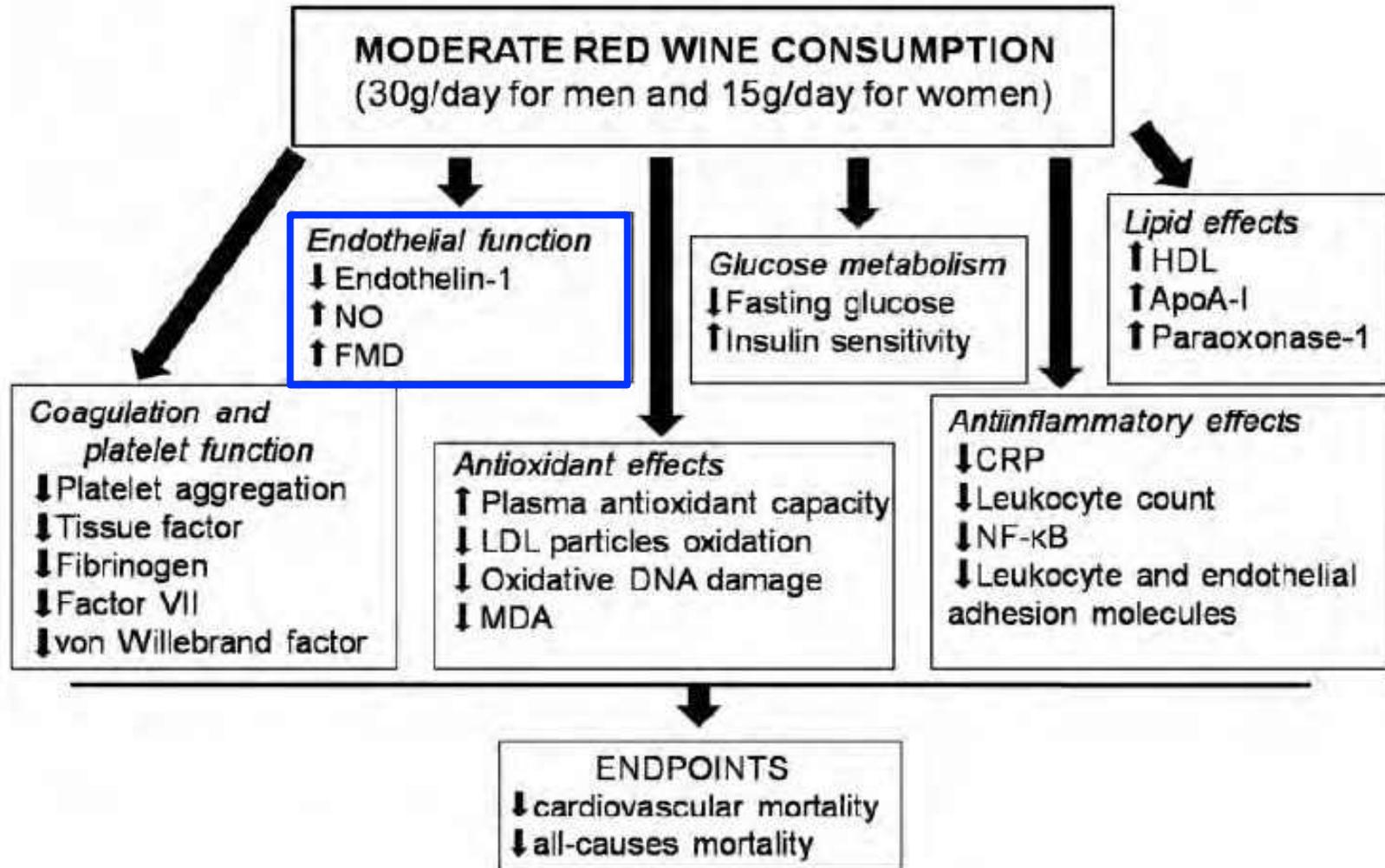
4.- Moderación consumo bebidas alcohólicas.

Effects of different types of alcoholic beverages on the cardiovascular system

	Alcoholic beverage		
	Red wine	Beer	Liquors
Endpoints			
Cardiovascular mortality	++	+	+
All-cases mortality	++	+	+
Cardiovascular events	+	+	+
Risk factors			
Diabetes mellitus			
Insulin sensitivity	++	+	+
Blood pressure			
Anti-hypertensive effect	±	±	±
Lipid profile			
HDL—cholesterol	++	++	++
Apolipoprotein-AI	++	±	±
LDL-cholesterol	±	±	±
Apolipoprotein-B	+	+	+
Triglycerides	±	±	±

+/- Effects on BP levels depending of Moderate (g/alcohol /day 20-30 in M or 10-20 in W) vs High Alcohol Intake

Cardiovascular effects of moderate red wine consumption



Meta-Analysis of Wine and Beer Consumption in Relation to Vascular Risk. A Di Castelnuovo et al
Conclusions— These findings show evidence of a significant inverse association between light-to-moderate wine consumption and vascular risk .

Tabaco e HTA

- Independientemente de su papel como factor de RV, el consumo de tabaco contribuye preferencialmente de **forma aguda** a la **elevación** de la **PA** mediante **aumento de GC** por efecto incremento actividad simpática.
- Su contribución **a largo plazo** no está evidenciada en estudios epidemiológicos, aunque podría también contribuir al incremento de la **RVP**, a través de su contribución a cambios arteriales arterioscleróticos.
- El tabaquismo sí parece relacionarse con una **mayor necesidad** de fármacos **antihipertensivos**.

Fish oil and blood pressure

Results of Meta-analysis

- Weighted net change in blood pressure (mmHg):
 - **Overall results:**
 - systolic: - 2.1 (- 3.2; - 1.0) (P<0.01)
 - diastolic: - 1.6 (- 2.2; - 1.0) (P<0.01)
 - Results from **double blind trials:**
 - systolic: - 1.7 (- 3.1; - 0.3)
 - diastolic: - 1.5 (- 2.3; - 0.6)
- Blood pressure **effects tended to be larger** in populations that were older (> 45 years) and in **hypertensive populations**

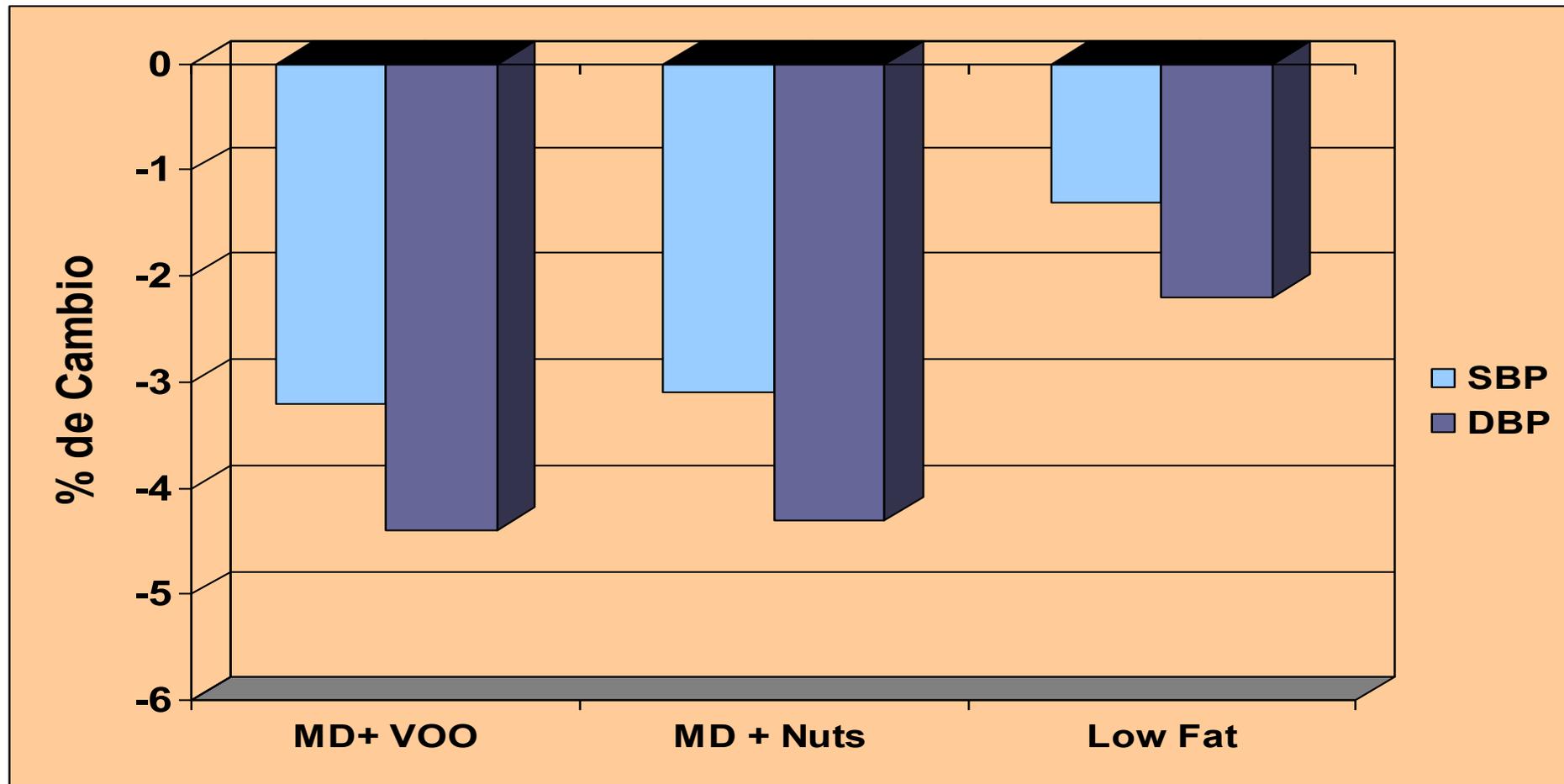
§ Results are means and 95% confidence intervals

Meta-analysis: 36 trials / 12 weeks / **3,7 g daily of Fish oil**

There are needed high doses of Fish oil to achieve some degree of BP reduction

Olive oil & BP

Changes in Blood Pressure (mmHg) at 3-month Interventions, (N =772).
The PREDIMED Study



Estruch R et al. Ann Int Med, 2006

* P < 0.01, 3 mo vs baseline

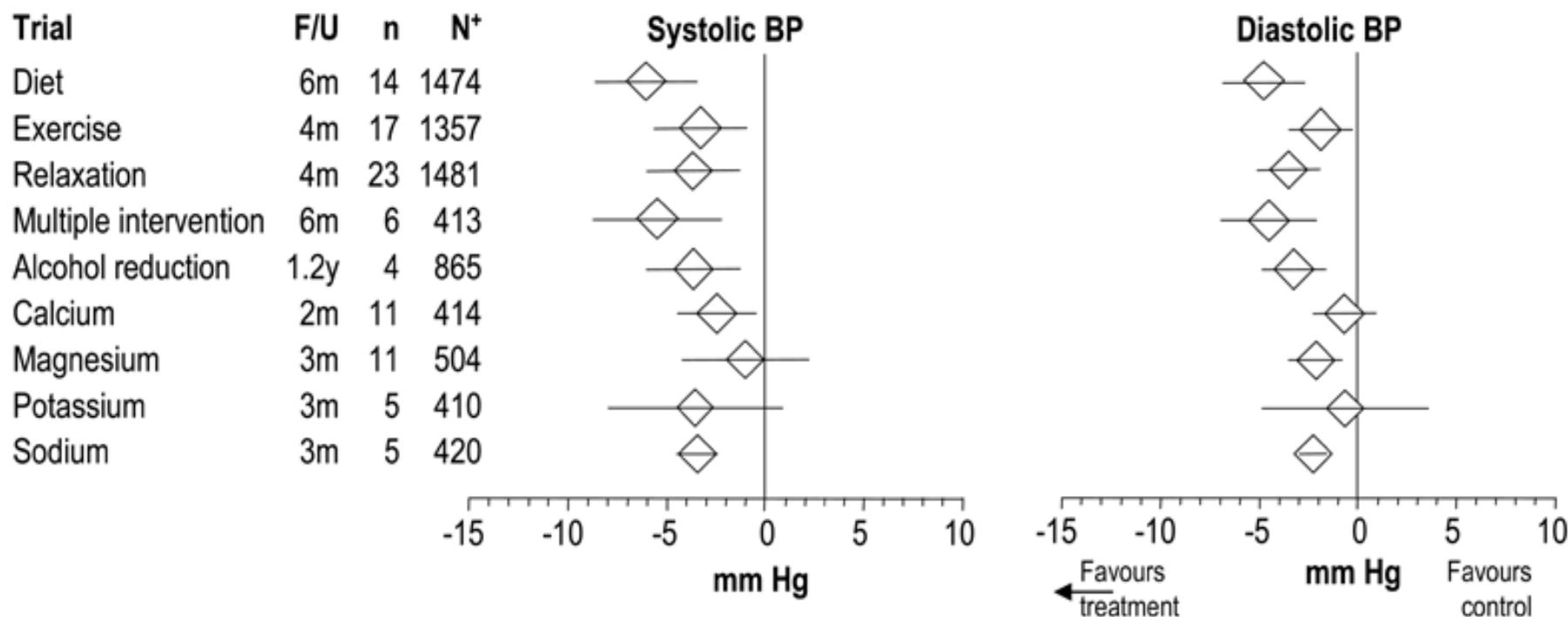
¥ P < 0.001, versus low-fat changes

Los **meta-análisis** sobre efecto de **Suplementos de Ca⁺⁺ ⁽¹⁾, Mg⁺⁺ ⁽²⁾, K⁺ ⁽²⁾ y Fibra ⁽³⁾** muestran sólo ligeros descensos complementarios de PA (-1 / -1,5 mmHg).

1. Van Mierlo et al J Human Hypertens 2006; 20:571-580.
2. Jee et al Am J hypertens 2002;15:691-696
3. Streppel et al Arch Int Med 2005; 24:150-156

Overview of lifestyle interventions

Effect on BP in randomized trials of ≥ 8 weeks follow-up in patients with raised BP ($\geq 140/85$ mmHg)



All estimates are DerSimonian-Laird Weighted Mean Differences, see individual meta-analyses for details

+ F/U: Median duration of follow up in months or years; n: number of studies; and, N: subjects randomised

¿Cuáles son las medidas no farmacológicas?

- 1.- Control exceso ponderal.**
- 2.- Práctica regular ejercicio.**
- 3.- Reducción consumo sal: Contribución desarrollo y control HTA**
- 4.- Moderación consumo bebidas alcohólicas.**
- 5.- No fumar.**
- 6.- Otras medidas complementarias: moderar consumo de grasas saturadas y colesterol, e incrementar mono-poliinsaturadas, fibra, Ca⁺⁺, Mg⁺⁺ y K⁺**

En resumen: 1,2,3,4,5 + Dieta mediterránea

CUESTIONES.

- 1.- ¿Cuál es el objetivo terapéutico en este paciente ?**
- 2.- Importancia de las medidas no farmacológicas.**
 - **Relevancia de las interferencias medicamentosas en el control de la PA**
- 3.- Qué factores deberíamos considerar en la elección del tratamiento.**
- 4.- Qué estrategia farmacológica elegiría: Mono ó Combinación.**
- 5.- Qué antihipertensivo elegiría de 1ª elección y por qué?**
- 6.- Si precisara combinación:Cuál(es) usaría y por qué.**

MEDICACIONES QUE INTERFIEREN CON EL CONTROL DE LA PA

Nonnarcotic analgesics and Efervescents compounds

Nonsteroidal antiinflammatory agents, including aspirin

Selective COX-2 inhibitors

Sympathomimetic agents (decongestants, diet pills, cocaine)

Stimulants (methylphenidate, dexamethylphenidate, dextroamphetamine, amphetamine, methamphetamine, modafinil)

Alcohol / Cocaine

Oral contraceptives

Cyclosporine

Erythropoietin

Natural licorice

Herbal compounds (ephedra or ma huang)

CUESTIONES.

- 1.- ¿Cuál es el objetivo terapéutico en este paciente ?**
- 2.- Importancia de las medidas no farmacológicas:
¿Cuáles implementaría y por qué?.**
- 3.- Qué factores deberíamos considerar en la elección del tratamiento.**
- 4.- Qué antihipertensivo elegiría de 1ª elección y por qué?**
- 5.- Qué estrategia farmacológica elegiría: Mono ó Combinación.**
- 6.- Si precisara combinación:Cuál(es) usaría y por qué.**

Factores a considerar en la elección de antihipertensivos

- Grado y Severidad de la Hipertensión
- Edad
- FR vascular asociados
- Lesiones de Organo Diana
- Enfermedad Clínica Asociada
- Otras patologías asociadas (EPOC, Asma, Insuf venosa en MI)
- Patrón nictameral de PA

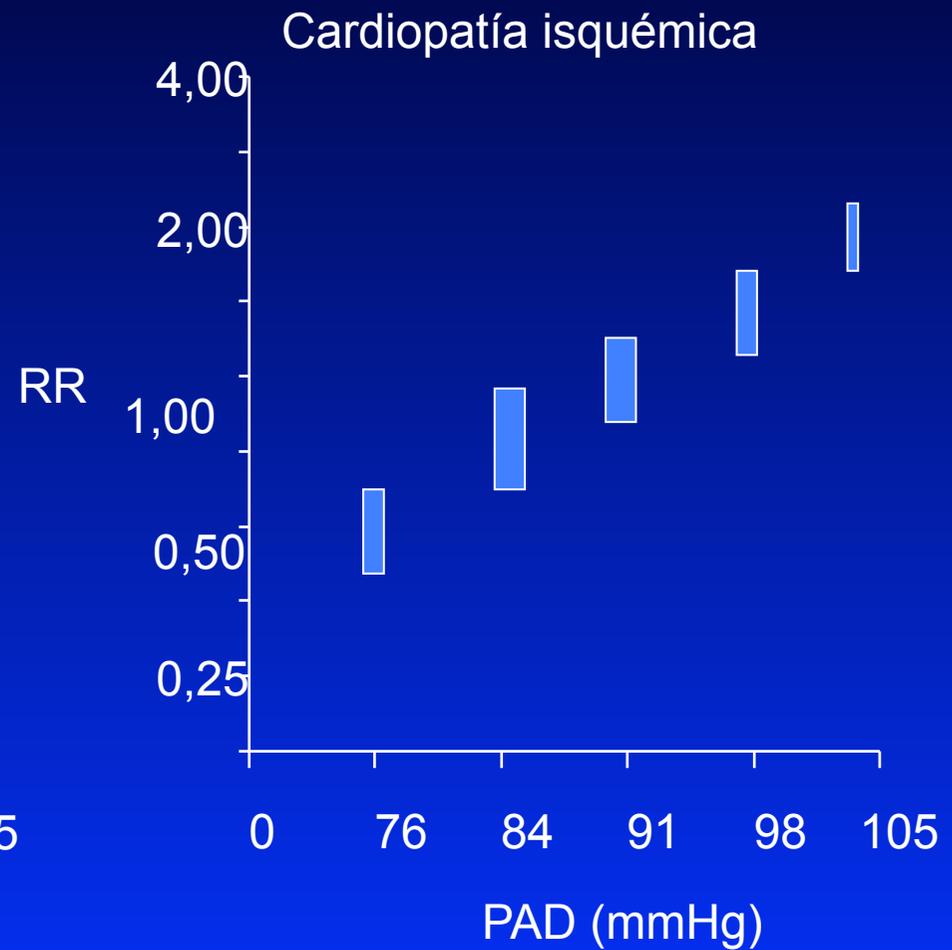
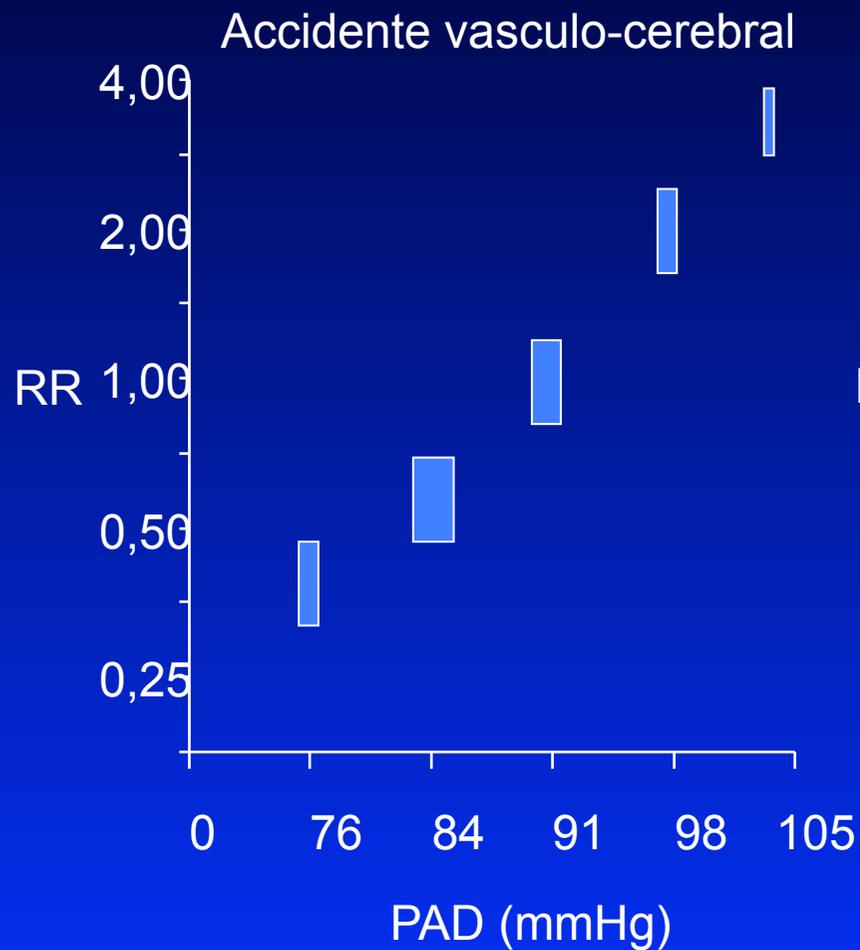
Grado y Severidad



Definiciones y clasificación de los niveles de presión arterial en consulta (mmHg)

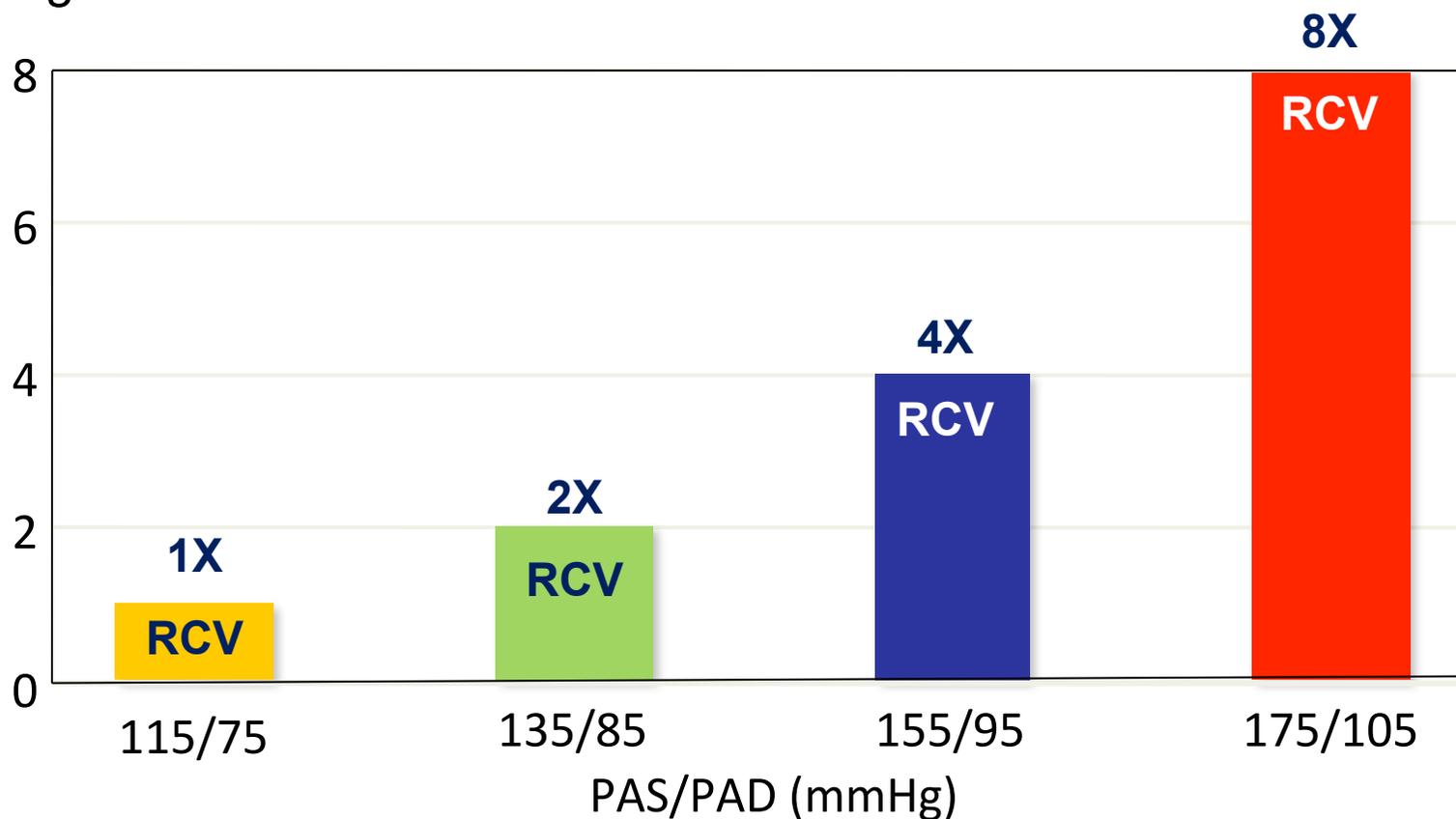
Categoría	Sistólica		Diastólica
Óptima	<120	y	<80
Normal	120-129	y/o	80-84
Normal elevada	130-139	y/o	85-89
Hipertensión grado 1	140-159	y/o	90-99
Hipertensión grado 2	160-179	y/o	100-109
Hipertensión grado 3	≥180	y/o	≥110
Hipertensión sistólica aislada	≥140	y	<90

Relación entre PA diastólica y accidentes cardiovasculares en estudios poblacionales



El riesgo de mortalidad cardiovascular (CV) se duplica con cada aumento de 20/10 mmHg en la PA sistólica/diastólica (PAS/PAD)*

Riesgo de mortalidad CV



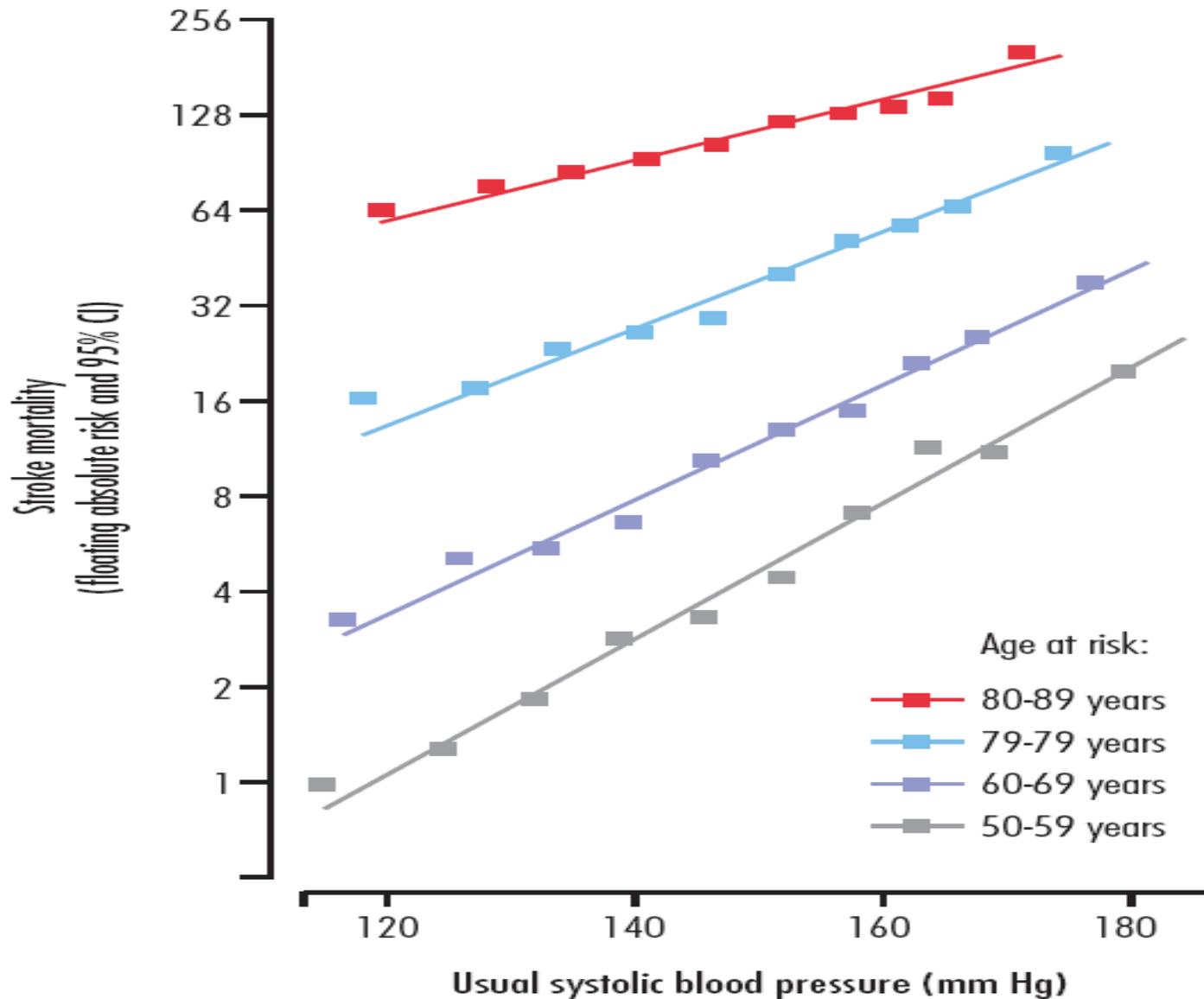
*Sujetos de 40–69 años de edad

RCV: Riesgo Cardiovascular

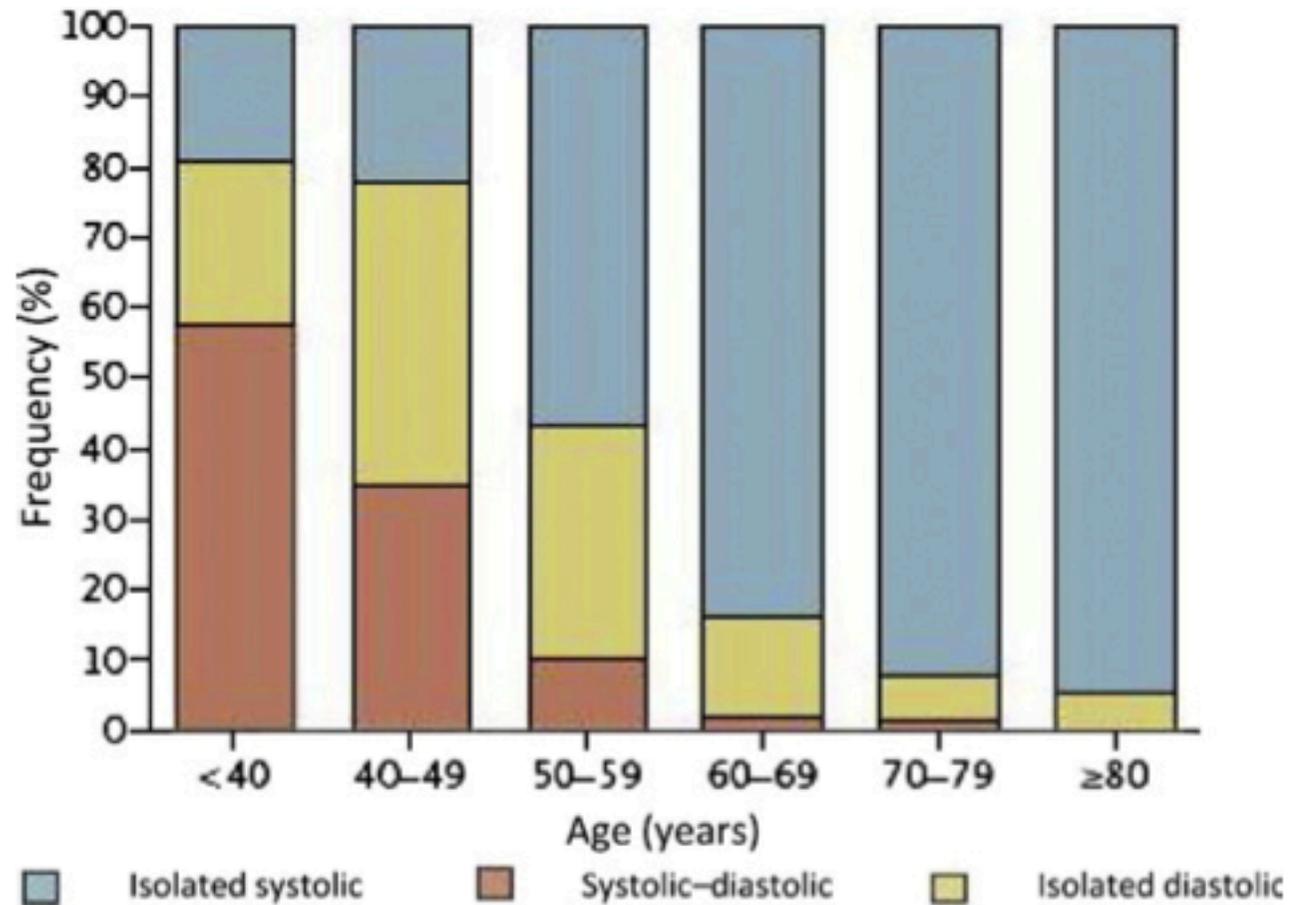
Lewington y col. Lancet 2002;360:1903-13

Edad

Edad y PAS principales factores de riesgo

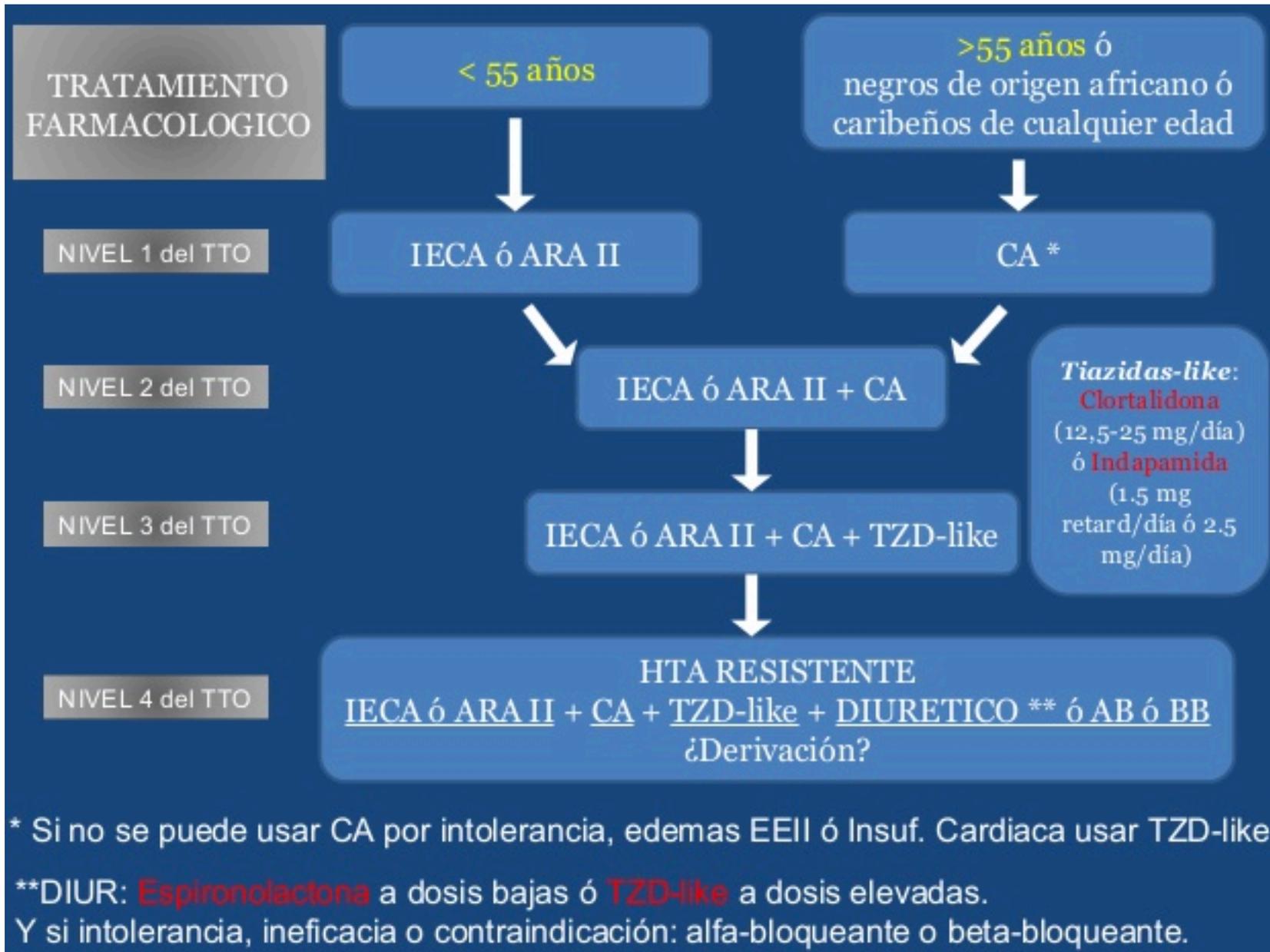


Hipertensión Sistólica Aislada

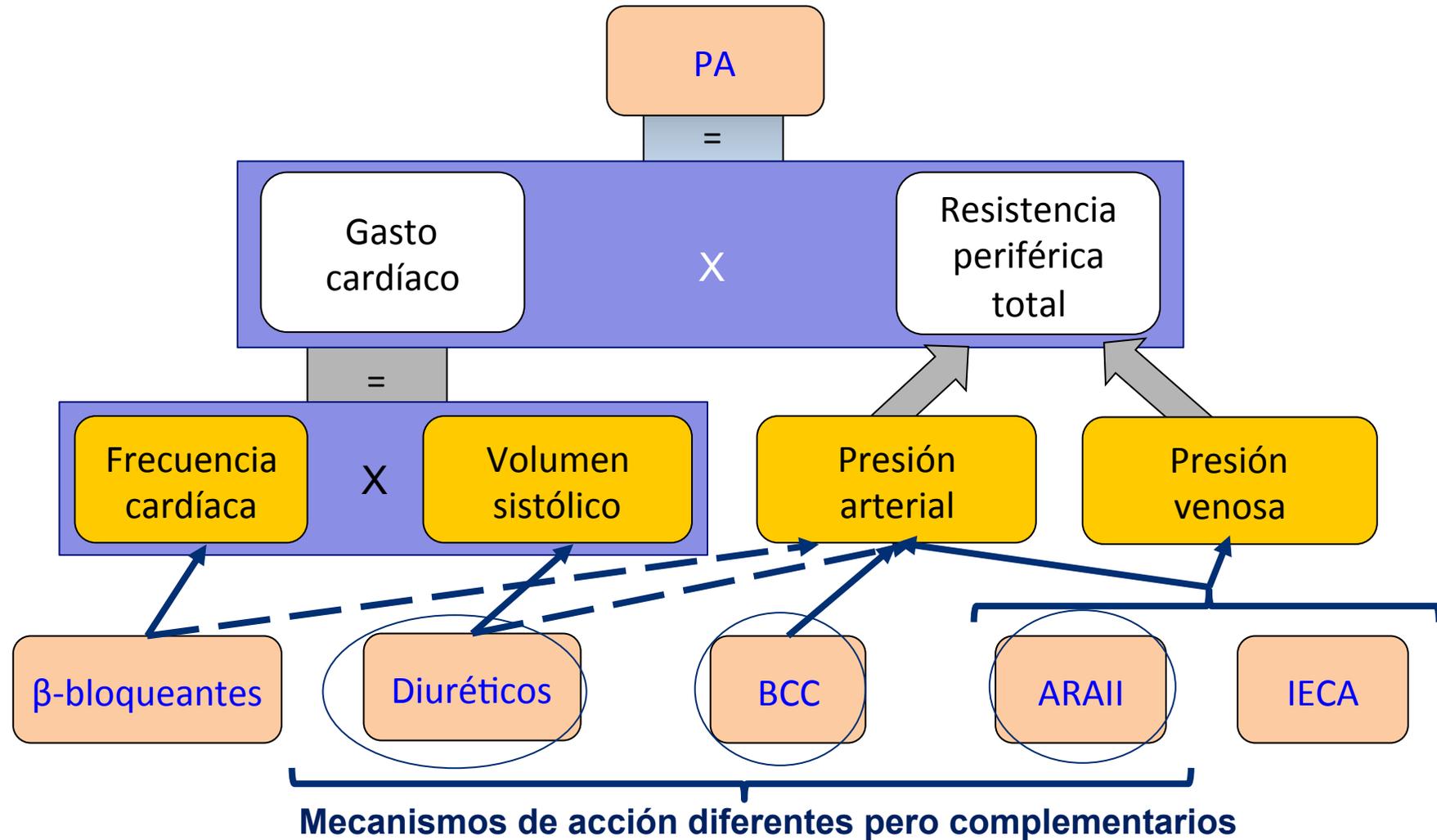


Aronow et al. 2011

Guías NICE



Las diferentes clases de fármacos tienen diferentes puntos de acción



IECA= inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina;
ARAII = antagonista de los receptores de tipo II de la angiotensina;
BCC = bloqueante de los canales de calcio

Beevers, y col. BMJ 2001;322:912-6;
McGhee, y col. Crit Care Nurse 2002;22:60-4;
Goodman & Gilman's Pharmacological Basis of
Therapeutics. 9ª ed. 1995.

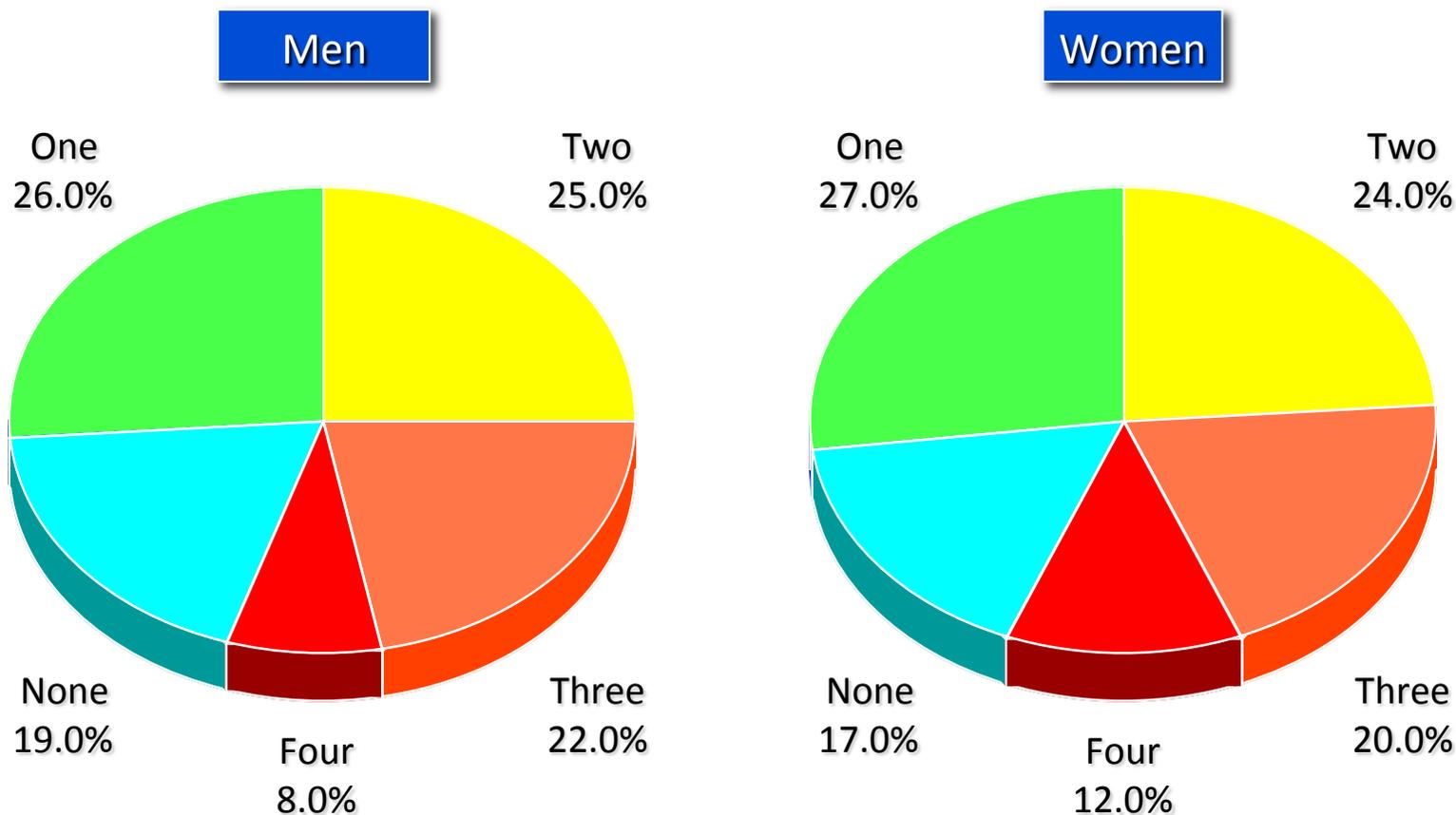


Selección de fármacos antihipertensivos

- Los principales beneficios del tratamiento dependen de la reducción de la PA *per se*.
- Grandes meta-análisis clínicamente relevantes con diferencias entre clases terapéuticas.
- Confirmación de que el inicio / mantenimiento del tratamiento puede realizarse con:
 - Diuréticos
 - Betabloqueantes
 - Antagonistas del calcio
 - Inhibidores ECA
 - Inhibidores del receptor de angiotensina (ARAI)

Factores Riesgo Asociados

Risk Factors Clustering with Hypertension, Ages 18 to 74 Years - Framingham Offspring



Perfil del hipertenso en práctica clínica

P. Aranda,2006

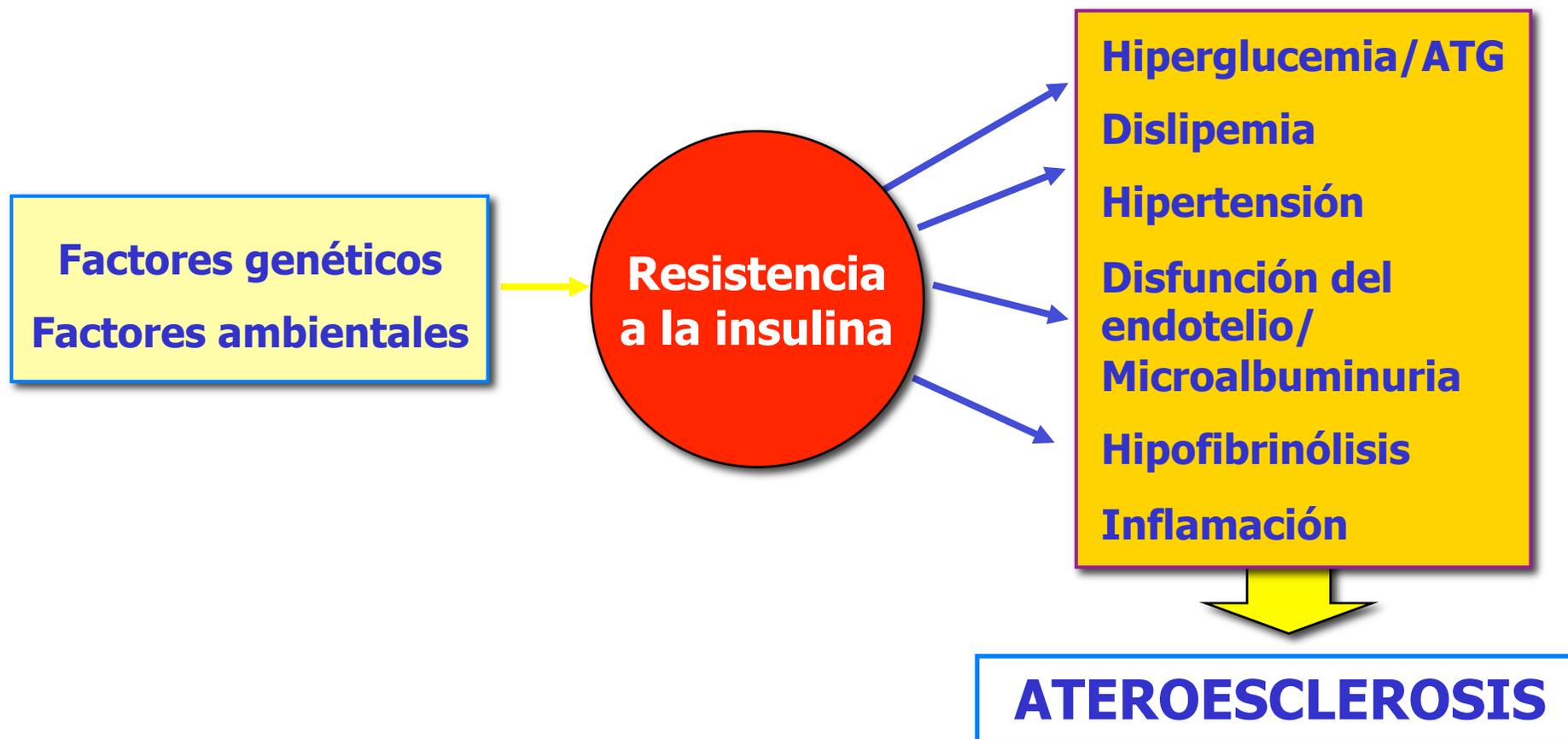
- **Hipertensos moderados – severos 20- 30%**
- **Hipertensos con FRV metabólicos 25-40%**
 - Dislipemias – 35%
 - Diabetes – 17%
 - Síndrome metabólico – 40 %.
 - Obesidad.- 37%
- **Hipertensos con LOD (HVI, MALB,..)- 25-60%**
- **Hipertensos con Complicaciones CV: 25-30%**
 - Cardiopatía isquémica. – 15 – 25%
 - Insuficiencia cardíaca – 8-10%
 - FA - 6- 8%
 - AVC – 5-6%
 - Enf. Renal Crónica – 11%
 - Arteriopatía periférica / Enf. Aórtica – 10-12%

Hipertensos Alto o Muy Alto RCV: 60-65%.

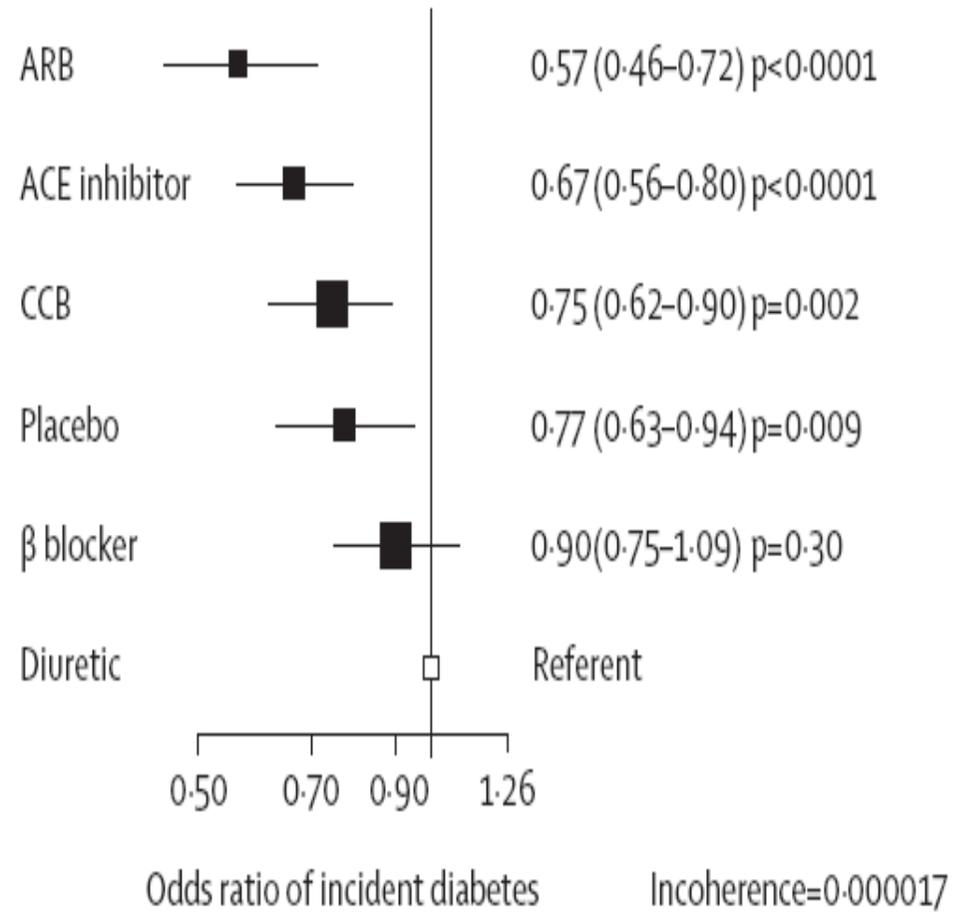
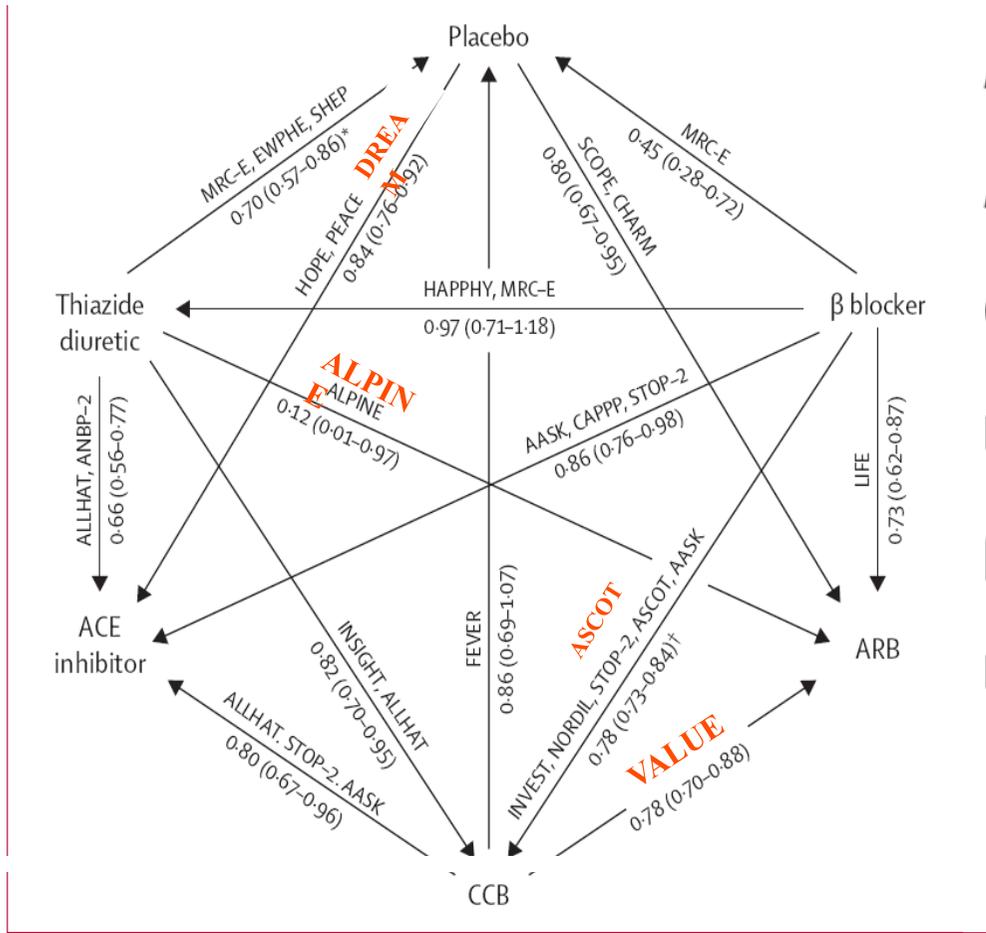
Cuáles son las consecuencias del síndrome metabólico?

- **Incremento del riesgo cardiovascular**
 - 3,5 más muertes CV
- **Aumento de incidencia de diabetes**
 - 4,5 veces mayor

El síndrome metabólico: Agregación de factores aterógenicos



Asociación de diabetes de nueva aparición y el tratamiento con fármacos antihipertensivos





Contraindicaciones para uso antihipertensivos

Fármaco	Contraindicaciones Absolutas	Contraindicaciones Probables
Diuréticos (tiazidas)	Gota	Síndrome metabólico Intolerancia a la glucosa Embarazo Hiperpotasemia Hipopotasemia
Betabloqueantes	Asma Bloqueo A-V (grado 2 ó 3)	Síndrome metabólico Intolerancia a la glucosa Atletas y pacientes físicamente activos Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (excepto los betabloqueantes vasodilatadores)
Antagonistas del calcio (dihidropiridinas)		Taquiarritmia Insuficiencia cardiaca
Antagonistas del calcio (verapamil, diltiazem)	Bloqueo A-V (grado 2 ó 3, bloque trifascicular) Disfunción grave del VI Insuficiencia cardiaca	
Inhibidores ECA	Embarazo Edema angioneurótico Hiperpotasemia Estenosis de la arteria renal bilateral	Mujeres en edad fértil
Antagonistas de los receptores de angiotensina	Embarazo Hiperpotasemia Estenosis de la arteria renal bilateral	Mujeres en edad fértil
Antagonistas de los receptores de mineralocorticoides	Fallo renal agudo o grave (TFGE <30 ml/min) Hiperpotasemia	

Lesión de Órgano Diana

Factores que influyen en el pronóstico. Guías Europeas 2007

Factores de Riesgo

PAS / PAD

Hombres > 55

Mujeres > 65

Tabaquismo

Dislipemia:

Colesterol > 190 mg/dl

C – LDL > 115 mg/dl

C – HDL (H < 40, M < 46)

Triglicéridos > 150 mg/dl

A Familiares .Cardiovasc.

< 55 H, < 65 M

Obesidad Abdominal

H > 102 cm, M > 88 cm

Glucemia Basal

100 – 125 mg/dl

Intolerancia a Glucosa

Lesión subclínica

Hipertrofia Ventrículo Izdo

Engrosamiento pared

arterial (carotida $\geq 0,9$ mm) o placa aterosclerótica

Velocidad Onda pulso

carótida-femoral > 12 m/sec

Índice Tobillo/brazo < 0,9

Ligero aumento creatinina

H 1,3 – 1,5; M 1,2 – 1,4

Filtrado Glomerular

(estimado/Crc) < 60 ml/min/1.73 m²

Microalbuminuria

H ≥ 22 ; M ≥ 31 mg/g

Diabetes Mellitus

Glucosa plasma en ayunas

≥ 126 mg/dl

Glucosa plasma SOG

≥ 198 mg/dl

E. Clínica Asociada

Enf. Cerebrovascular

ACV

Hemorragia cerebral

AIT

Enfermedad Cardíaca

IAM – Angina

Insuficiencia Cardíaca

Revascularización

Enfermedad Renal: Creat.:

H > 1,5; M > 1,4 mg/dl

Proteinuria > 300 mg/24 h

Enf. Vascular periférica

Retinopatía avanzada

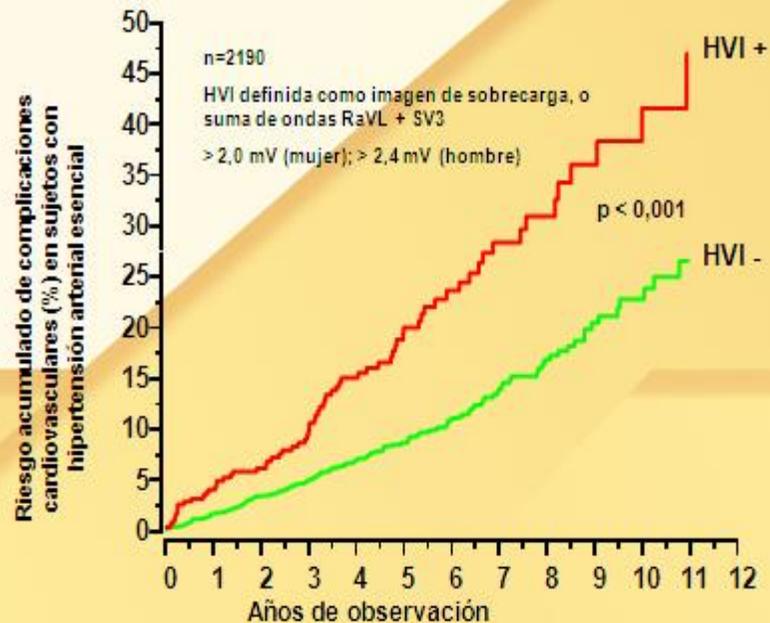
Hemorragias, exudados



Valor predictivo, disponibilidad, reproducibilidad y coste efectividad de los marcadores de daño orgánico

Marcador	Valor predictivo cardiovascular	Disponibilidad	Reproducibilidad	Coste efectividad
Electrocardiografía	+++	++++	++++	++++
Ecocardiografía + Doppler	++++	+++	+++	+++
Tasa de filtrado glomerular estimada	+++	++++	++++	++++
Microalbuminuria	+++	++++	++	++++
Placa y grosor íntima-media carotídea	+++	+++	+++	+++
Rigidez arterial (velocidad de la onda de pulso)	+++	++	+++	+++
Índice tobillo-brazo	+++	+++	+++	+++
Fondo de ojo	+++	++++	++	+++
Medidas adicionales				
Score cálcico coronario	++	+	+++	+
Disfunción endotelial	++	+	+	+
Ictus lacunares/lesiones sustancia blanca	++	+	+++	+
Resonancia magnética cardíaca	++	+	+++	++

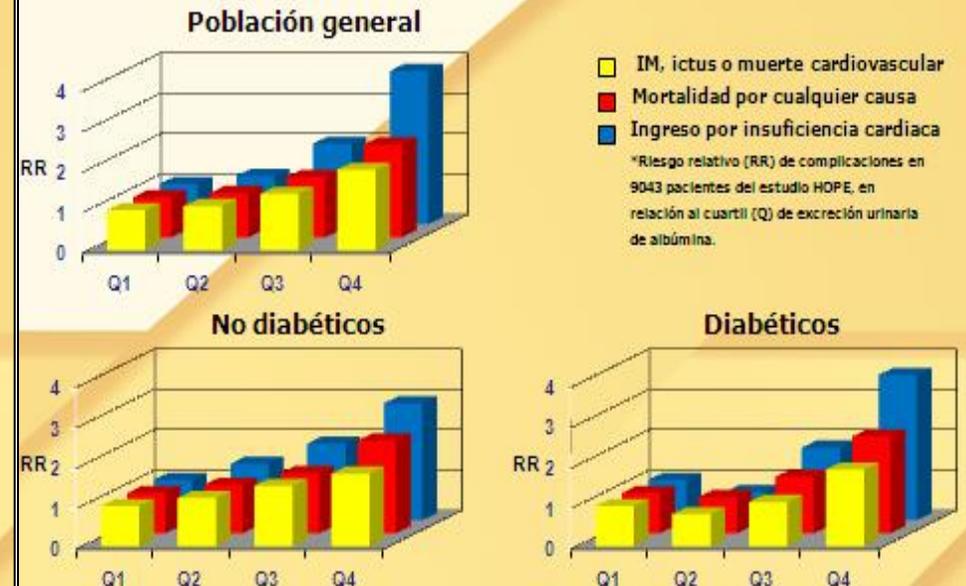
HVI* en el ECG y Eventos Cardiovasculares en la HTA



*HVI: Hipertrofia ventricular izquierda
 ECG: Electrocardiograma; HTA: Hipertensión arterial

Verdecchia P. Am J Hypertens 2003;16:646-652

Albuminuria y morbimortalidad global y cardiovascular. Análisis del estudio HOPE*



Gerstein et al. JAMA 2001;286:421-26

Relación entre Filtrado Glomerular Estimado (eGFR) y Eventos clínicos

Kaiser Permanente Renal Registry, n=1.120.295
 adultos ≥ 20 años
 Mediana de seguimiento = 2,84 años

N Engl J Med. 2004;351:1296-305

Muerte por cualquier causa

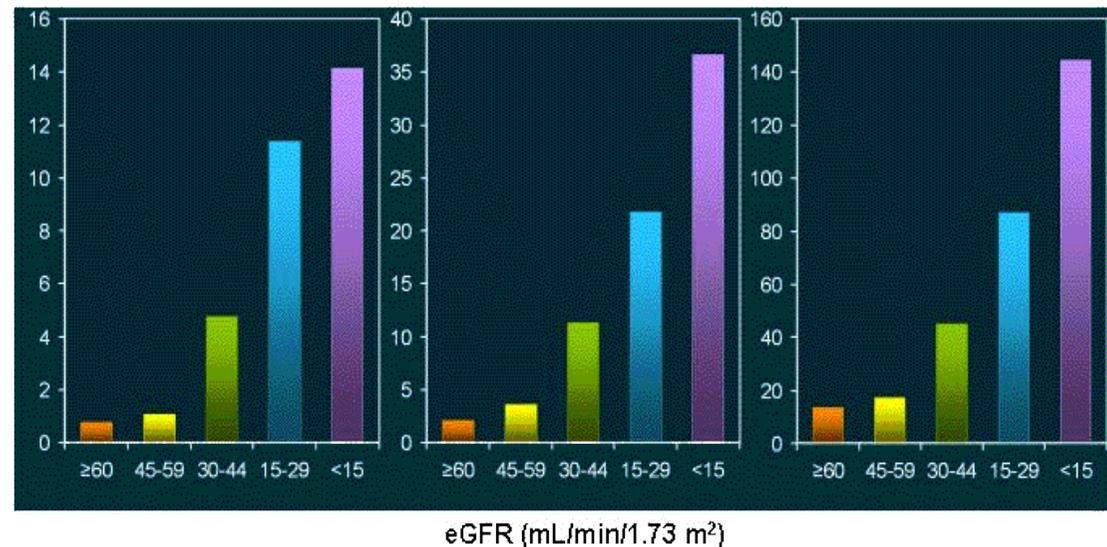
Total eventos = 51.424

Eventos cardiovasculares

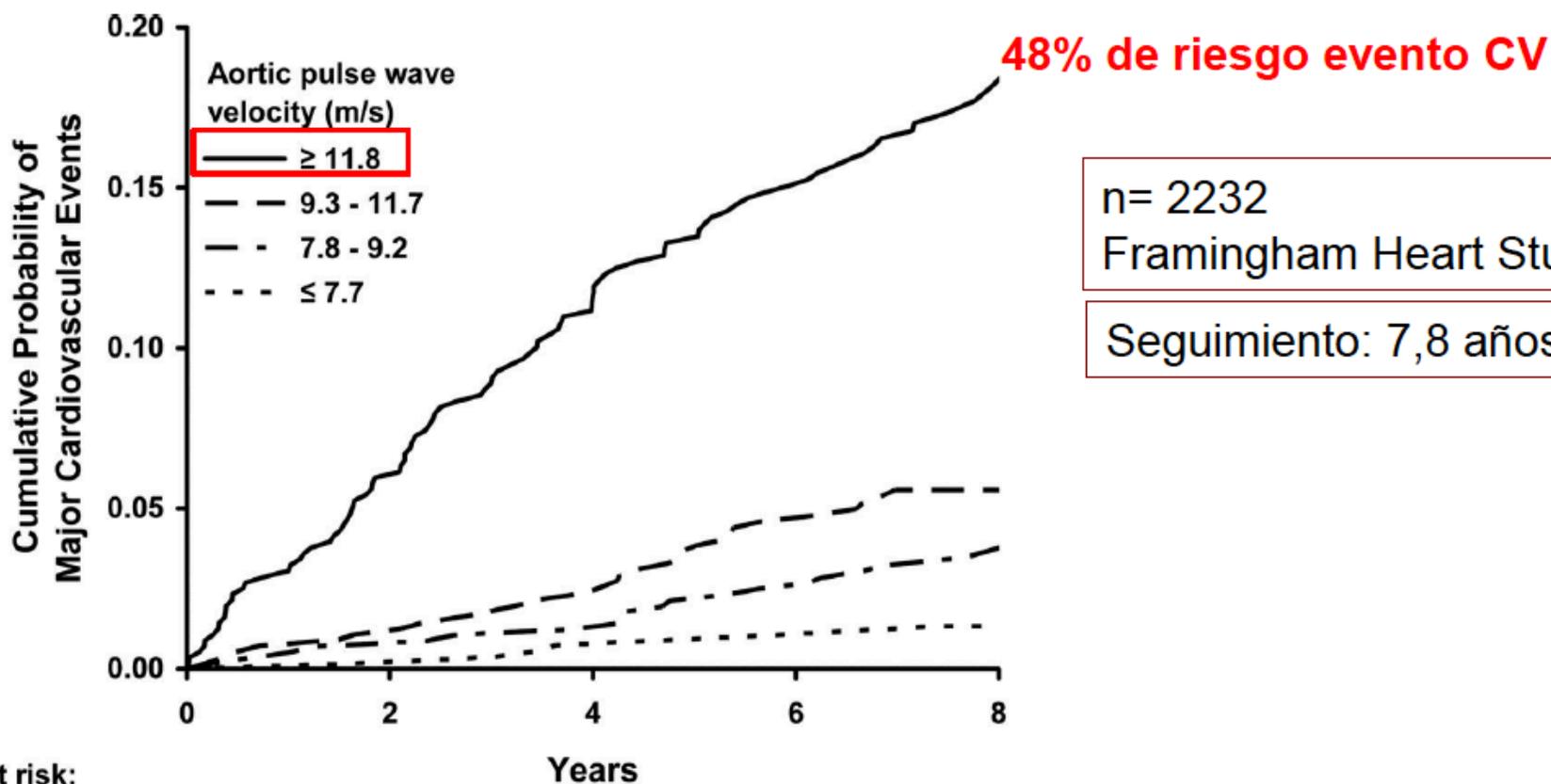
Total eventos = 139.011

Cualquier hospitalización

Total eventos = 554.651



Arterial Stiffness and Cardiovascular Events : The Framingham Heart Study
 Gay F. Mitchell, Shih-Jen Hwang, Ramachandran S. Vasan, Martin G. Larson,
 Michael J. Pencina, Naomi M. Hamburg, Joseph A. Vita, Daniel Levy and Emelia J.
 Benjamin

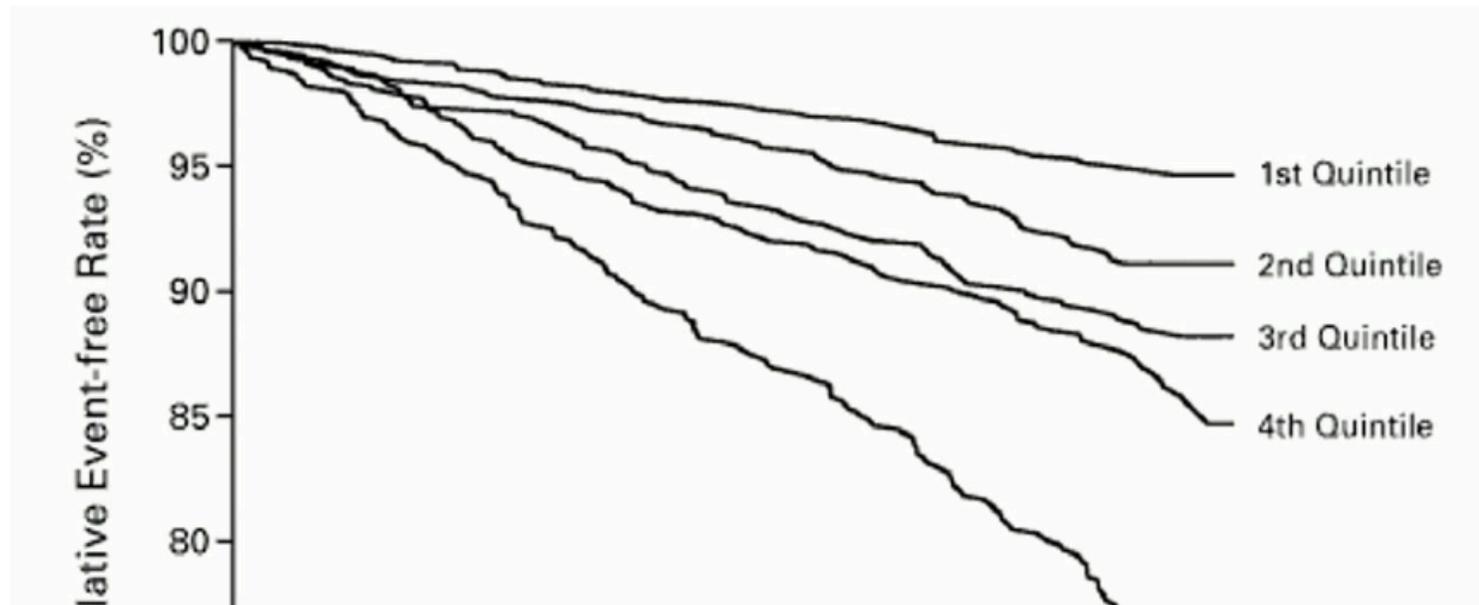


Number at risk:

Valor del GIM

CAROTID-ARTERY INTIMA AND MEDIA THICKNESS AS A RISK FACTOR FOR MYOCARDIAL INFARCTION AND STROKE IN OLDER ADULTS

DANIEL H. O'LEARY, M.D., JOSEPH F. POLAK, M.D., M.P.H., RICHARD A. KRONMAL, PH.D.,
TERI A. MANOLIO, M.D., M.H.S., GREGORY L. BURKE, M.D., M.S., AND SIDNEY K. WOLFSON, JR., M.D.,
FOR THE CARDIOVASCULAR HEALTH STUDY COLLABORATIVE RESEARCH GROUP



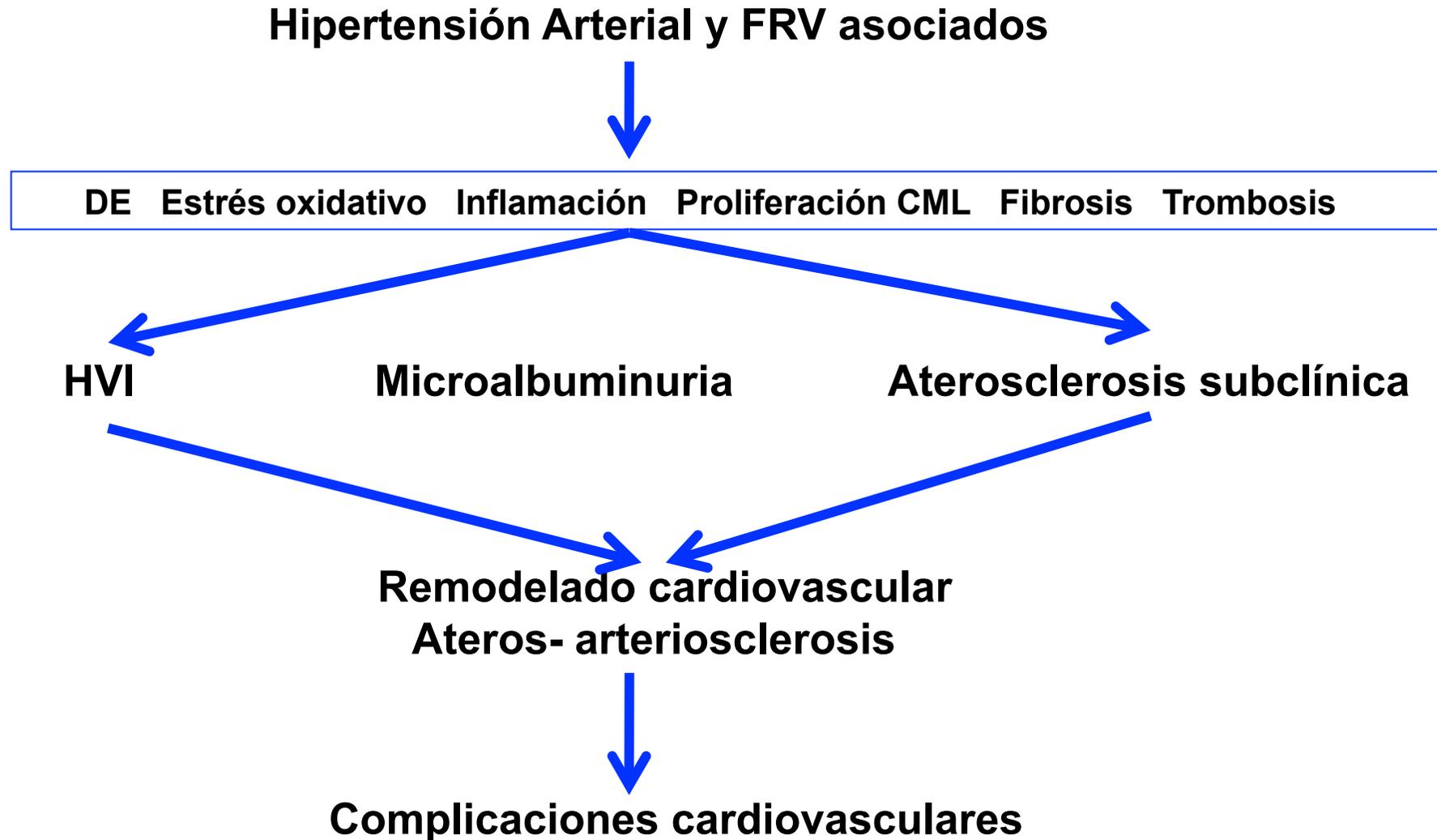
Conclusions Increases in the thickness of the intima and media of the carotid artery, as measured noninvasively by ultrasonography, are directly associated with an increased risk of myocardial infarction and stroke in older adults without a history of cardiovascular disease. (N Engl J Med 1999;340:14-22.)

INTERPRETACIÓN DE RESULTADOS

VALOR ITB	INTERPRETACIÓN
1.00-1.29	NORMAL
0.91-0.99	BORDER LINE
0.41-0.90	MODERADA
< 0.40	GRAVE
< 0.3	CRÍTICA
> 1.30	NO COMPRENSIBLE

*ACC/AHA 2005 Practice Guidelines for the Management of Patients With Peripheral Arterial Disease . Circulation 2006.
Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). Eur J Vasc Endovasc Surg 2007.*

Impacto LOD sobre RCV del Hipertenso



Elección de Antihipertensivo según presencia de LOD

Condición	Fármaco
Daño orgánico asintomático	
HVI	Inhibidores ECA, antagonistas del calcio, ARAII
Aterosclerosis asintomática	Antagonistas del calcio, inhibidores ECA
Microalbuminuria	Inhibidores ECA, ARAII
Disfunción renal	Inhibidores ECA, ARAII

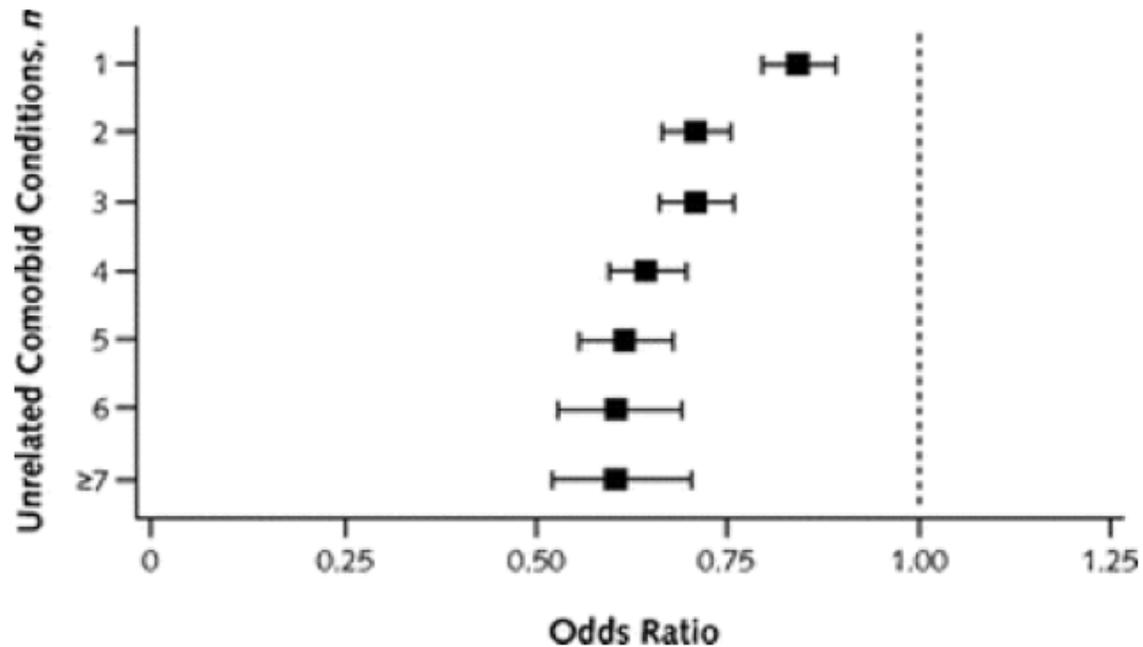
Categorías de Riesgo

SCORE: Systematic Coronary Risk Evaluation (Riesgo de muerte CV a 10 años)

Otros Factores de Riesgo, Daño de Órganos Asintomático o Enfermedad	Presión Arterial (mmHg)			
	Normal Alta PAS 130-139 o PAD 85-89	HTA Grado 1 PAS 140-159 o PAD 90-99	HTA Grado 2 PAS 160-179 o PAD 100-109	HTA Grado 3 PAS ≥180 o PAD ≥110
Sin otros Factores de Riesgo		Riesgo Bajo	Riesgo Moderado	Riesgo Alto
1-2 Factores de Riesgo	Riesgo Bajo	Riesgo Moderado	Riesgo Moderado a Alto	Riesgo Alto
≥3 Factores de Riesgo	Riesgo Bajo a Moderado	Riesgo Moderado a Alto	Riesgo Alto	Riesgo Alto
Lesiones subclínicas de Órganos Diana, ERC 3 o Diabetes no complicada.	Riesgo Moderado a Alto	Riesgo Alto	Riesgo Alto	Riesgo Alto a Muy Alto
Enfermedad CV, ERC ≥4 o Diabetes con Daño de Órganos Diana/Factores de Riesgo	Riesgo Muy Alto	Riesgo Muy Alto	Riesgo Muy Alto	Riesgo Muy Alto

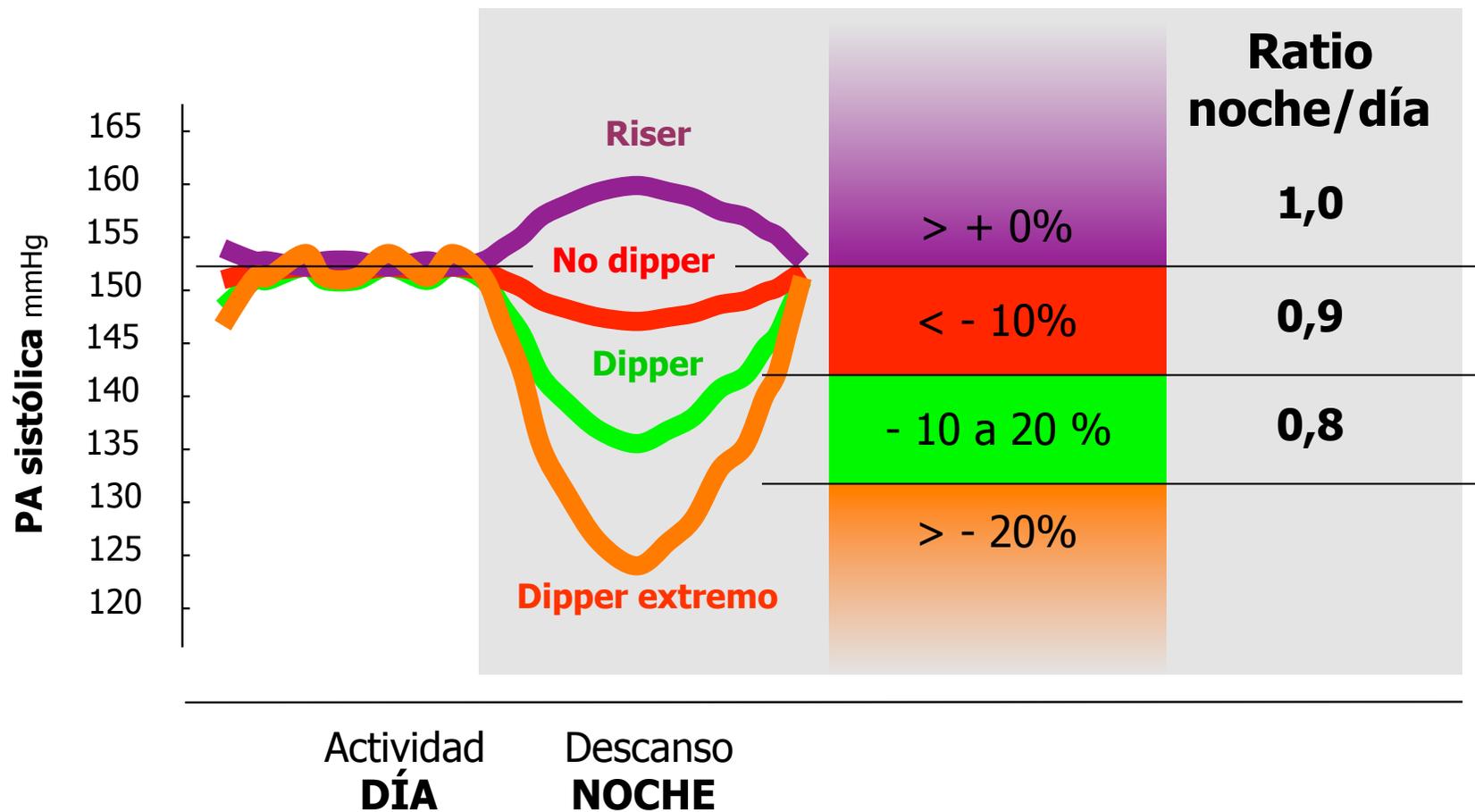
Tratamiento. Co-morbilidad

- La presencia de comorbilidad afecta al tratamiento del hipertenso.
- Los pacientes hipertensos presentan peor control a mayor número de comorbilidad

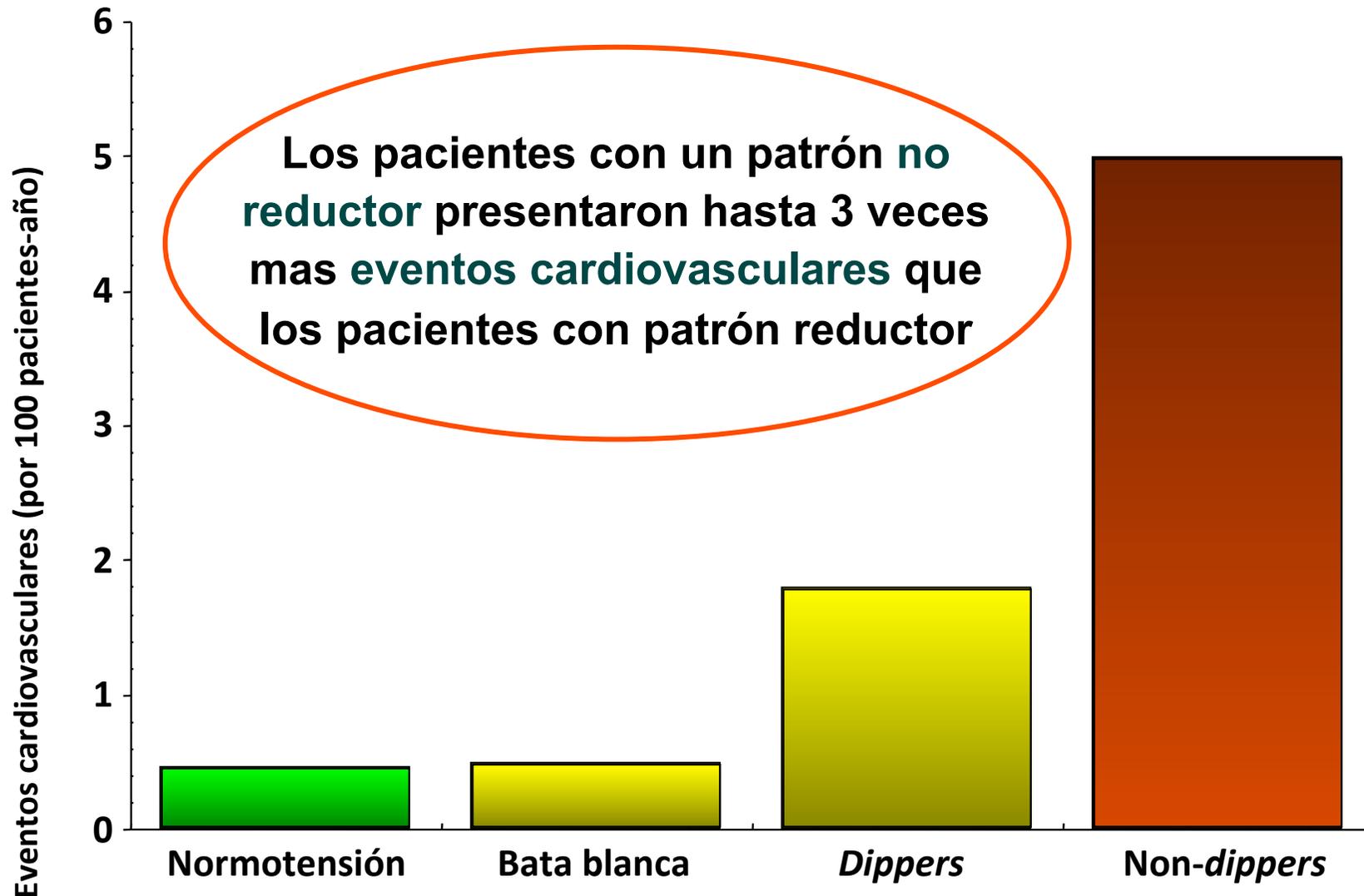


Patrón Nictameral

MAPA y ritmo circadiano de la PA



Patrón y Eventos cardiovasculares



Prevalencia del Patrón no-dipper

Se ha descrito la existencia de una variación circadiana anormal en:

- HTA secundaria.
- HTA refractaria.
- HTA en el anciano.
- HTA y diabetes.
- HTA con daño orgánico (HVI, Microalbuminuria).
- Síndrome metabólico
- Preeclampsia.
- Apnea obstructiva del sueño.

CUESTIONES.

- 1.- ¿Cuál es el objetivo terapéutico en este paciente ?**
- 2.- Importancia de las medidas no farmacológicas:
¿Cuáles implementaría y por qué?.**
- 3.- Qué factores deberíamos considerar en la elección del tratamiento.**
- 5.- Qué antihipertensivo elegiría de 1ª elección y por qué?**
- 5.- Qué estrategia farmacológica elegiría: Mono ó Combinación.**
- 6.- Si precisara combinación:Cuál(es) usaría y por qué.**

ESH 2013 ¿Qué antihipertensivo elegir de primera elección?

- Los mayores beneficios del tratamiento antihipertensivo dependen de la reducción de PA “*per se*” y menos del tipo de fármaco utilizado.
- Múltiples meta-análisis no han mostrado diferencias significativas entre los distintos grupos farmacológicos.
- Se confirma que para el inicio y mantenimiento del tratamiento se pueden usar:

Diuréticos
Beta-bloqueantes
Calcioantagonistas
Inhibidores de la ECA
Antagonistas de los rAT1 de Ang II

JNC – 8: RECOMENDACIONES

OBJETIVOS	
≥ 60 años	< 150/90
< 60 años, DM o ERC	< 140/90
FÁRMACOS 1ª ELECCIÓN	
No negros	Tiazidas, Ca-antagonistas, IECAS o ARA-II. No BBs
Raza Negra	Tiazidas, Ca-antagonistas
DM	Tiazidas, Ca-antagonistas, IECAS o ARA-II
ERC	IECA o ARA-II

DIFERENCIAS JNC 8 vs ESH 2013

	JNC8		ESH2013	
	Objetivos	Fármacos	Objetivos	Fármacos
>80 años	<150/90	No-negra: IECA, ARA II, tiazida, CaA. Negra: Tiazida o CaA.	<150/90	Bbloq , IECA, ARAII, tiazida, CaA.
60-80 años			<150/90 < 140 /90	
<60 años			<140/90	
DM	<140/90	IECA, ARA II, <u>tiazida, CaA.</u>	<140/ 85	IECA o ARAII
ERC sin proteinuria		IECA o ARA II	<140/90	IECA o ARAII
ERC con proteinuria			< 130 /90	BSRA

NICE 2012 /ASH-ISH 2013: Fármacos 1ª Elección

1.- Iniciar tratamiento en <80 años **A)** con HTA estadio 1 + y/ó LOD, CCV, IRC, DM ó RCV a 10 años $\geq 20\%$ **B)** HTA estadio 2

2.- Elección Fármaco:

≤ 55 años: IECA / ARA II bajo coste si intolerancia

BBs sólo si contraindicación BSRA, embarazo, ó aumento tono SNS

> 55 años ó Negros: Calcioantagonista

Diurético tiazida –like sólo si intolerancia a CA

NHS. Hypertension: Evidence update March 2013

Resumen: Guía: Entre todos la mataron. y ella sola se murió....

Sesión central Congreso ISH / ESH Atenas Junio16, 2014

ESH 2013 Mancia, tasked with presenting and defending the ESH/ESC guidelines, noted that, in **JNC 8**, a full **60%** of recommendations were based on expert opinion, while just **10%** were based on "strong" clinical-trial evidence. But by the same token, he continued, in the **ESH/ESC guidelines**, only **one-fourth** of the recommendations were given a classification of **1A**—the highest level of evidence.

JNC8 Kostis, speaking on behalf of JNC 8 (although he himself was not on the committee), took this point even further, **joking that nowhere in the definition of "evidence" is the word "randomized" used.**

In fact, basing guidelines on a small number of RCTs alone introduces errors of omission, he argued, along with a number of other problems. **Not treating because there is no evidence is simply unethical**, he concluded

ASH / ISH Schiffin I think [the different advice] is good because it has generated controversy, and that has made people more aware of the need to control BP and **more aware of the evidence and lack of evidence.**"

"I think we need to keep in mind that when you want to evaluate interventions, **RCTs are not perfect**, but they are still the best way," **Zanchetti said**

Kostis defend the use of **observational research and common sense**. Kostis observed that **parachutes reduce the risk of injury after gravitational challenge, but their effectiveness has not been proven with randomized clinical trials.**

¿Por qué además de RCT (ESH), estudios observacionales y sentido común (JNC), no invitan a médicos clínicos prácticos?

¿Son todos los antihipertensivos de primer escalón iguales?

- **¿Qué dicen en síntesis las Guías?**

“El objetivo primordial para reducir RCV es controlar la PA. Todos reducen de forma similar la PA en monoterapia, luego “ la evidencia” dice sugiere se use cualquiera”.

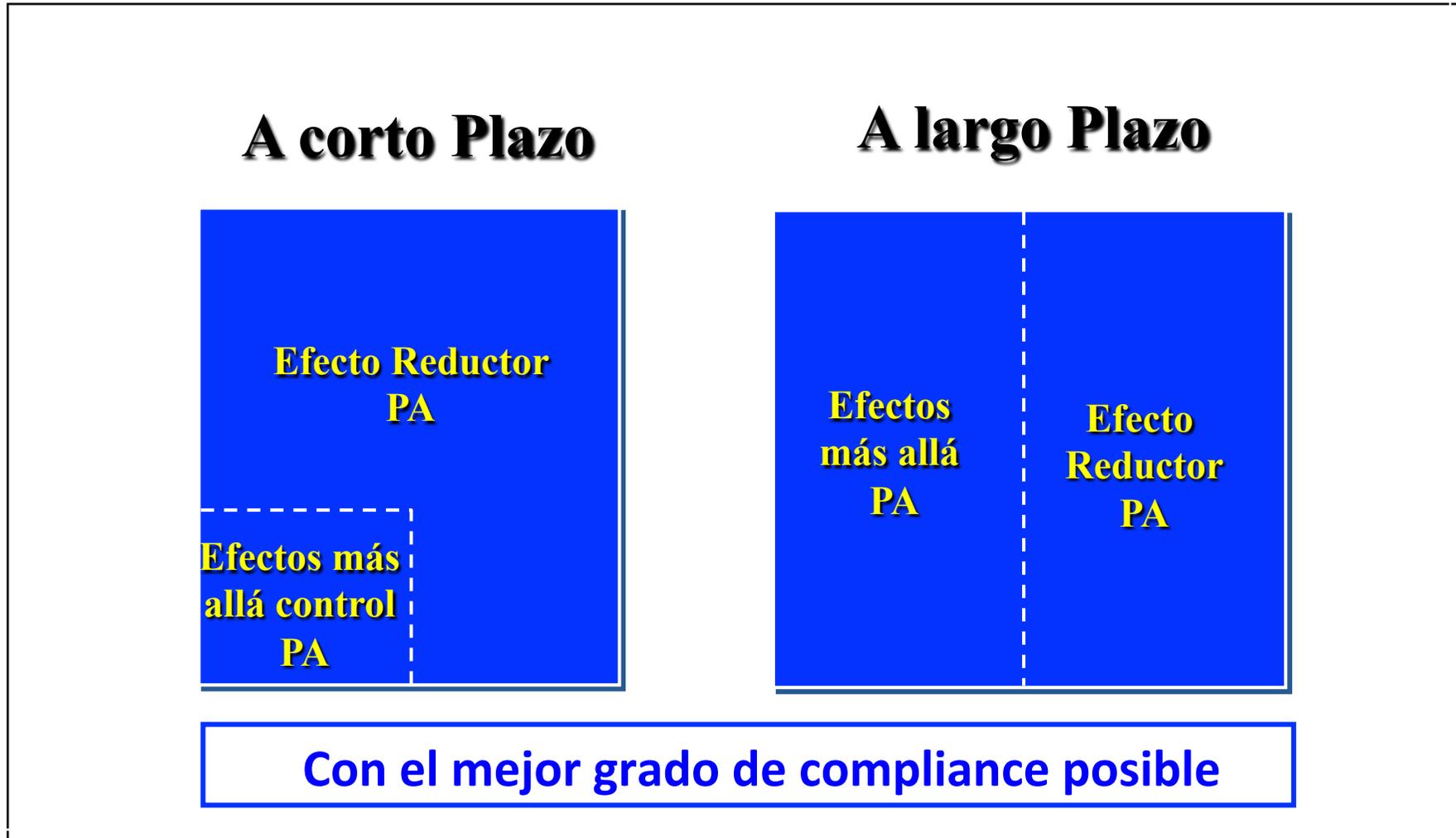
- Pero, **“la evidencia no es tan evidente”**. Todos los ensayos múltiples sesgos: edad, tiempo de tratamiento, influencia FRV asociados, grado de control HTA, uso de trtos combinados,...

- Además en la **evaluación pronóstica del RCV** no sólo influye el nivel de PA, sino, a largo plazo, **efectos más allá del control de PA:**

- el sustrato fisiopatológico.
- FRV asociados.
- la presencia LOD y posibilidad de reversión.
- Enfermedades asociadas.
- la tolerabilidad clínica y bioquímica.
- ¿Edad y raza? NICE- JNC8

Estos factores influyen en el exceso de morbi-mortalidad del hipertenso tratado.

Propiedades básicas a considerar en la elección de un fármaco o combinación antihipertensiva.



Entonces, ¿ qué grupo elegiríamos?

- Salvo indicaciones **individuales** especiales ó contraindicación que conduzcan a la elección de cualquier otro grupo, **de forma general**, la elección debería ser **Bloqueantes SRA**.
- **¿Porqué?**
 - El **SRA**, sobretodo **tisular**, está **activado en la mayoría** de pacientes hipertensos (**Incluidos negros y ancianos**).
 - **A II participa en: PA, remodelado y aterosclerosis**, elementos del Continuum Cardiovascular, permitiendo estabilización y regresión de lesiones (evidencia).
 - Fármacos con **buena tolerabilidad**.
 - **Evidencias en reducción morbi-mortalidad CV**.

Perfil del hipertenso en práctica clínica

P. Aranda,2006

■ Hipertensos moderados – severos 20- 30%

■ Hipertensos con FRV metabólicos 25-40%

Dislipemias – 35%

• Diabetes – 17%

• Síndrome metabólico – 30%

• Colesterol L.- 27%

■ Hipertensos con LOD (HVI, MALB,..)- 25-60%

■ Hipertensos con Complicaciones CV: 25-30%

Cardiopatía isquémica 15-25%

• Insuficiencia cardíaca 10-20%

• FA – 6- 8%

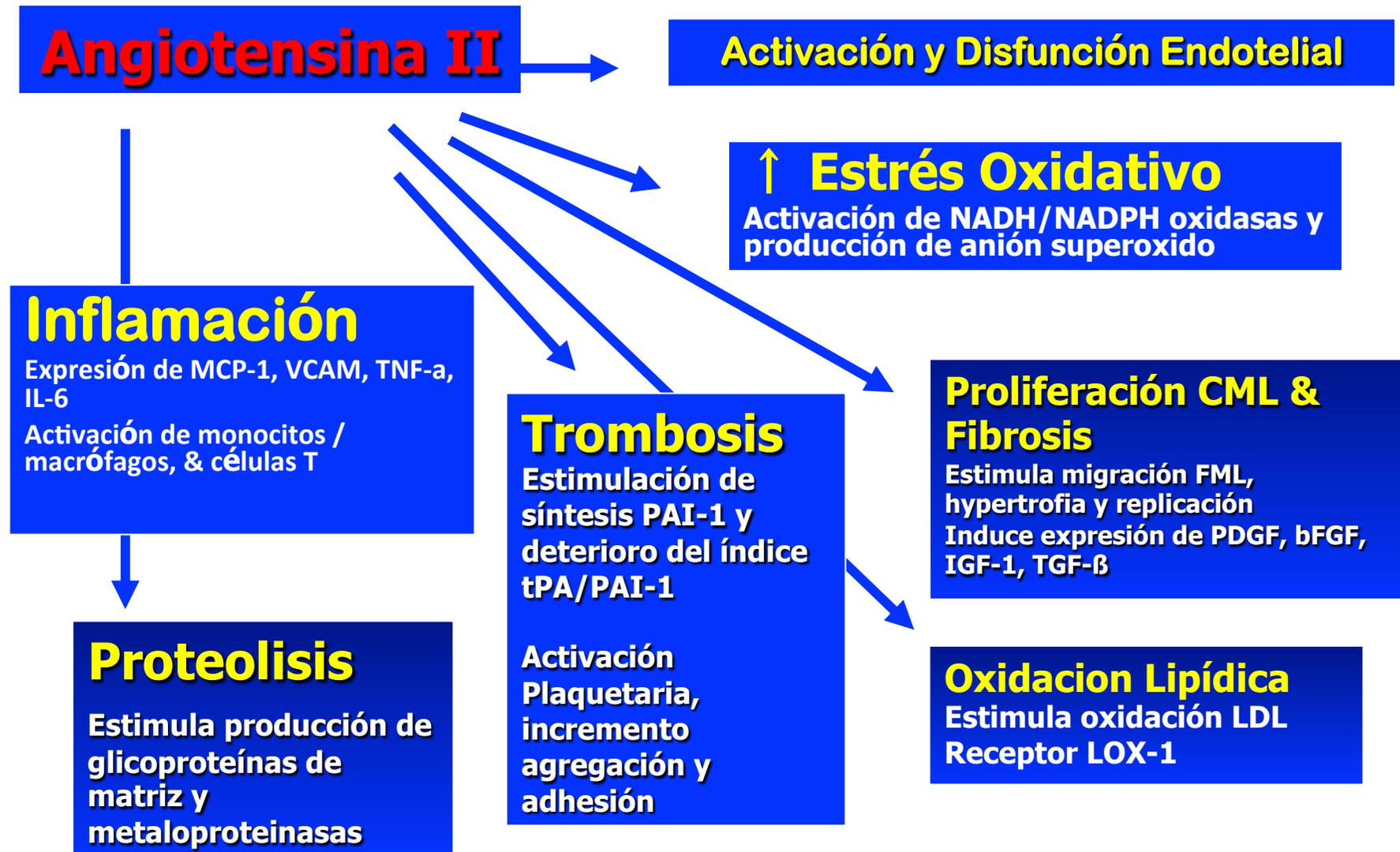
• AVC – 5-6%

• Enf. Renal Crónica – 11%

• Arteriopatía periférica / Enf. Aórtica – 10-12%

Hipertensos Alto o Muy Alto RCV: 60-65%.

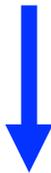
SRA y Mecanismos de Daño Vascular



SRA: Contribución a las complicaciones hipertensivas y ateroscleróticas

Cerebro

- Autorregulación
- Remodelado
- Aterosclerosis



- Encefalopatía
- Hemorragias
- Isquemia
- Alt. Cognitivas

Corazón

- Autorregulación
- Remodelado
- Aterosclerosis



- HVI
- Arritmias
- Cardiopatía Isq.
- Insuficiencia Card.

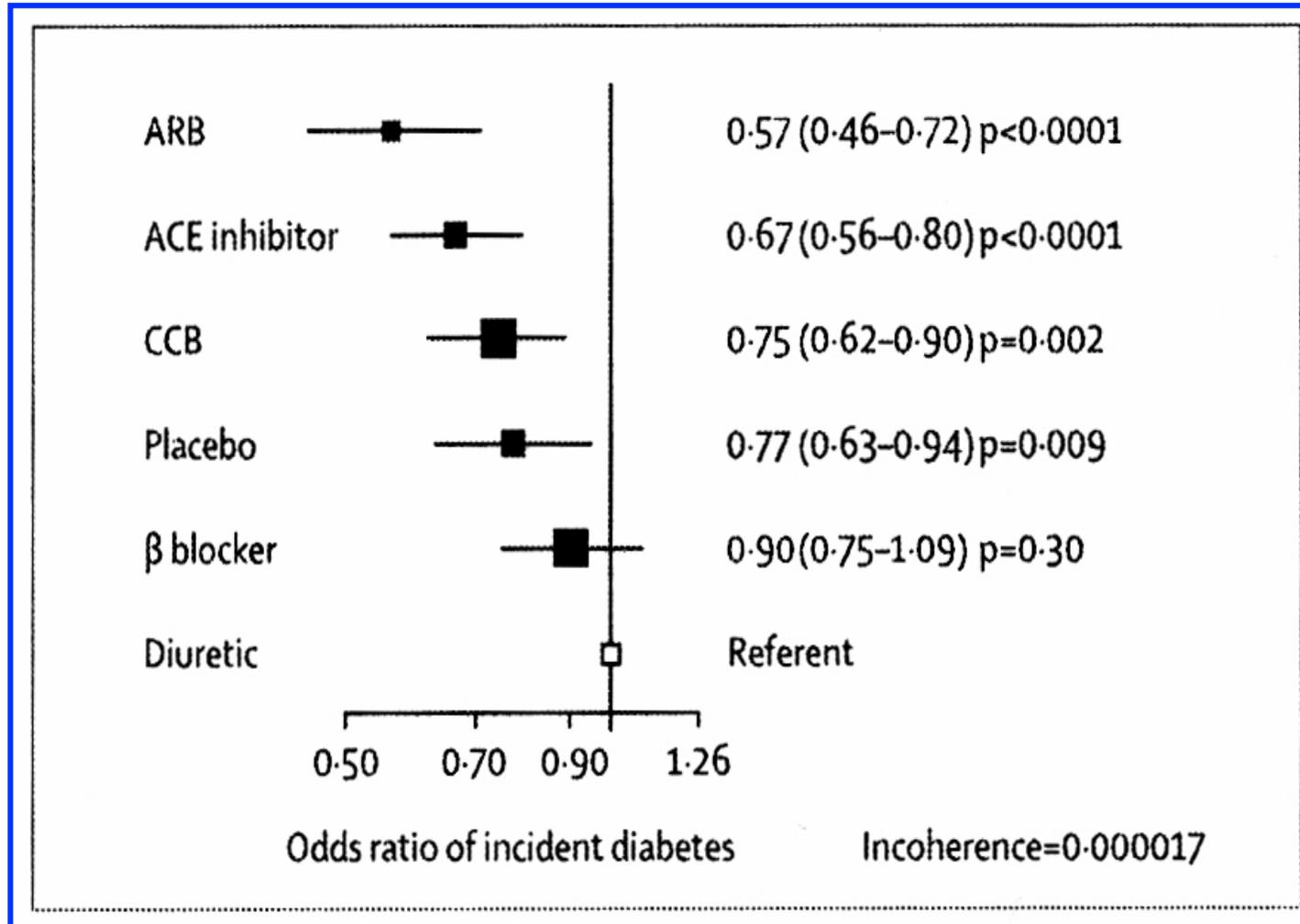
Riñón

- Autorregulación
- Hiperfiltración
- Lesiones nefronales estructurales



- Microalbuminuria
- Proteinuria
- IRC progresiva

New Onset Diabetes : Meta-Analysis of 22 Trials



Fármacos Preferibles en Situaciones Clínicas

Situación Clínica	Fármaco Antihipertensivo
Lesión orgánica subclíni	
HVI	IECA, CA, ARA II
Arteriosclerosis	CA, IECA
Microalbuminuria	IECA, ARA II
Disfunción renal	IECA, ARA II
Evento CV clínico	
AVC previo	Cualquier antihipertensivo
IAM previo	BB, IECA, ARA II
ICC	Diu, BB, IECA, ARA II, antiALD
Prevención FA	ARA II, IECA, BB, antiALD
IRC terminal/ proteinuria	IECA, ARA II
Enfermedad arterial periférica	IECA, CA
Otras	
HT Sistólica aislada	Diu, CA
Síndrome metabólico	IECA, ARA II, CA
Diabetes mellitus	IECA, ARA II

→ Los BSRA son, además, el grupo base del tratamiento combinado. ←

From: 2014 Evidence-Based Guideline for the Management of High Blood Pressure in Adults: Report From the Panel Members Appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8)

JAMA. 2013;(). doi:10.1001/jama.2013.284427

Table 6. Guideline Comparisons of Goal BP and Initial Drug Therapy for Adults With Hypertension

Guideline	Population	Goal BP, mm Hg	Initial Drug Treatment Options
<u>2014 Hypertension guideline ISH/ASH</u>	General ≥60 y	<150/90	Nonblack: thiazide-type diuretic, ACEI, ARB, or CCB
	General <60 y	<140/90	Black: thiazide-type diuretic or CCB
	Diabetes	<140/90	Thiazide-type diuretic, ACEI, ARB, or CCB
	CKD	<140/90	ACEI or ARB
<u>ESH/ESC 2013³⁷</u>	General nonelderly	<140/90	β-Blocker, diuretic, CCB, ACEI, or ARB
	General elderly <80 y	<150/90	
	General ≥80 y	<150/90	
	Diabetes	<140/85	ACEI or ARB
	CKD no proteinuria	<140/90	ACEI or ARB
<u>CHEP 2013³⁸</u>	CKD + proteinuria	<130/90	
	General <80 y	<140/90	Thiazide, β-blocker (age <60y), ACEI (nonblack), or ARB
	General ≥80 y	<150/90	
	Diabetes	<130/80	ACEI or ARB with additional CVD risk ACEI, ARB, thiazide, or DHPCCB without additional CVD risk
ADA 2013 ³⁹	CKD	<140/90	ACEI or ARB
	Diabetes	<140/80	ACEI or ARB
KDIGO 2012 ⁴⁰	CKD no proteinuria	≤140/90	ACEI or ARB
	CKD + proteinuria	≤130/80	
NICE 2011 ⁴¹	General <80 y	<140/90	<55 y: ACEI or ARB
	General ≥80 y	<150/90	≥55 y or black: CCB
ISHIB 2010 ⁴²	Black, lower risk	<135/85	Diuretic or CCB
	Target organ damage or CVD risk	<130/80	

Beneficios potenciales del bloqueo del SRA en la HTA y ECV

Protección
cardiovascular

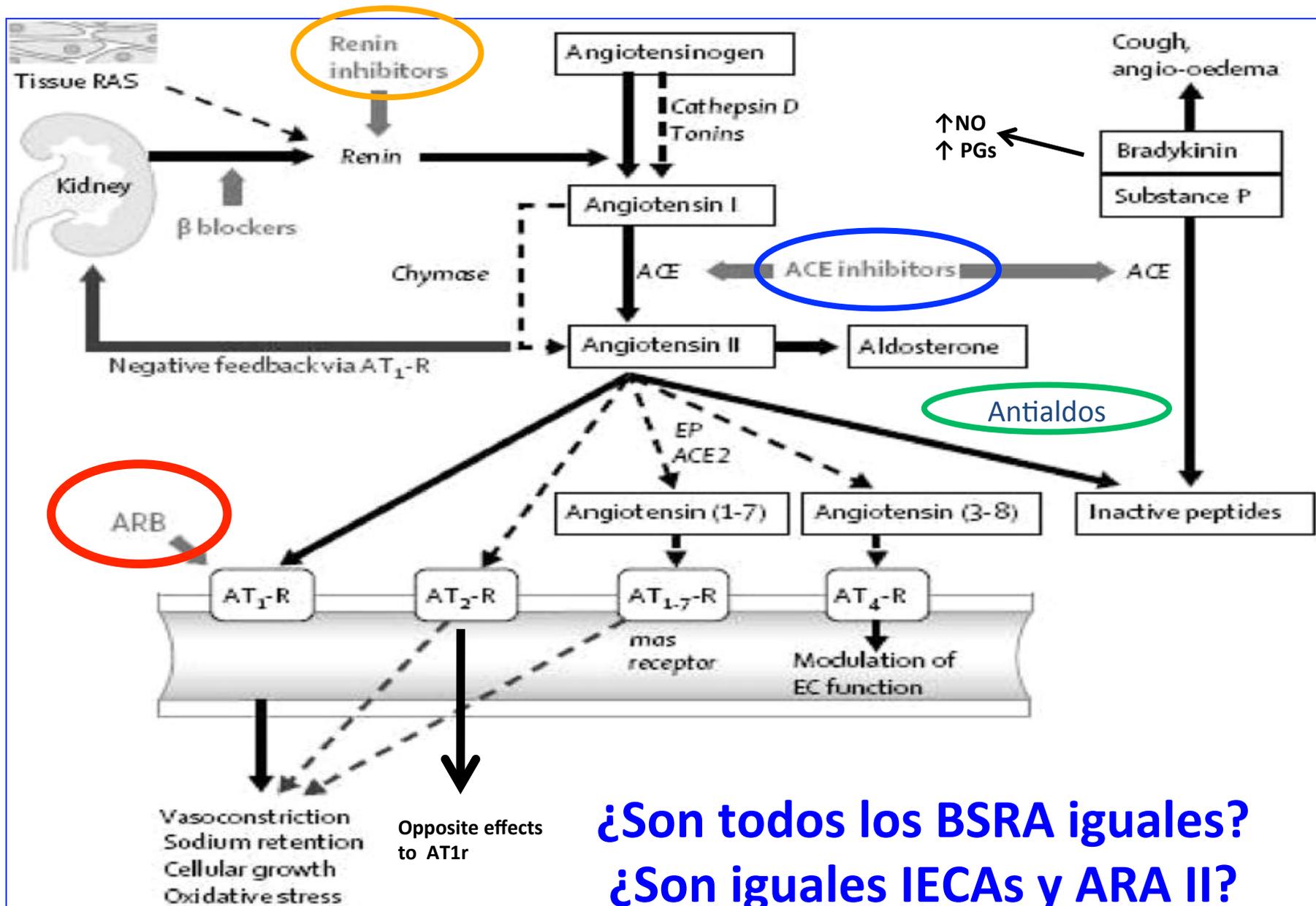
Protección
renal

Protección
metabólica

¿Son todos los Bloqueantes SRA iguales?

- **¿Qué dice la evidencia clínica?** Todos iguales.
- **¿Cuál es el objetivo terapéutico?** Bloquear, en la mayor medida posible, la entrada intracelular de Ang II.
- Existen **diferencias entre BSRA** en:
 - Niveles de actuación en el SRA.
 - Dianas terapéuticas.
 - Propiedades farmacocinéticas / farmacodinámicas.
 - Tolerabilidad clínica y bioquímica.

Intervenciones farmacológicas sobre SRA



Effects of Angiotensin II at AT₁ and AT₂ Receptors

AT₁

Blocked by ARBs

- Vasoconstriction
- Aldosterone/Vasopressin release
- Oxidative stress
- SNS activation
- Inhibits renin release
- Renal Na⁺ and H₂O reabsorption
- Endothelial dysfunction
- Oxidation, Inflammation, Fibrosis
- Cell growth and proliferation

AT₂

Up-regulated by ARBs

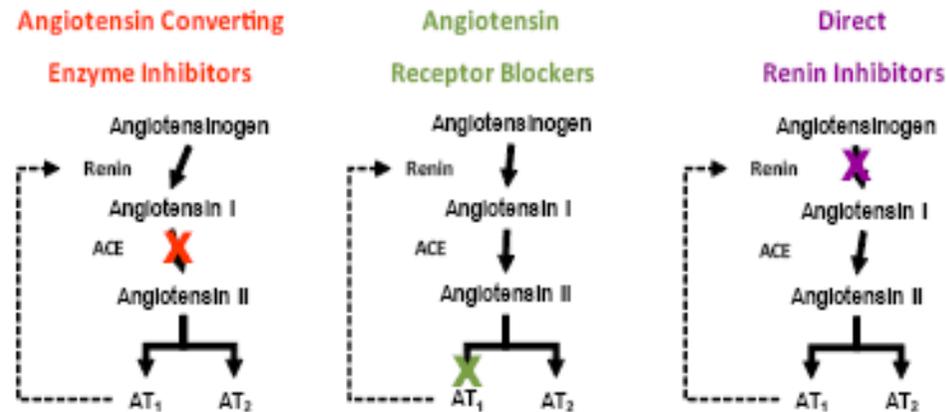
- Vasodilation via ↑ NO release, BK & cGMP production.
- Antiproliferative / Antioxidative / Antinflammatory effects. ↓ Renin biosynthesis & release. ↓ PRA
- ↓ ACE activity
- ↑ Collagenase activity

Diferencias entre IECAs y ARA II

- **Importancia rAT₁ en internalización Ang II.**
- **Efecto feedback positivo de Ang II intracelular sobre síntesis de receptores AT₁.**
- **Sobrerregulación expresión del rAT₂.**
- **Vias alternativas de producción de Ang II. Papel en condiciones patológicas.**
- **Diferente distribución renal y cardíaca de receptores de ECA y rAT₁.**
- **Escape de Ang II y Aldosterona.**
- **Vias de eliminación.**
- **Tolerabilidad clínica y bioquímica.**

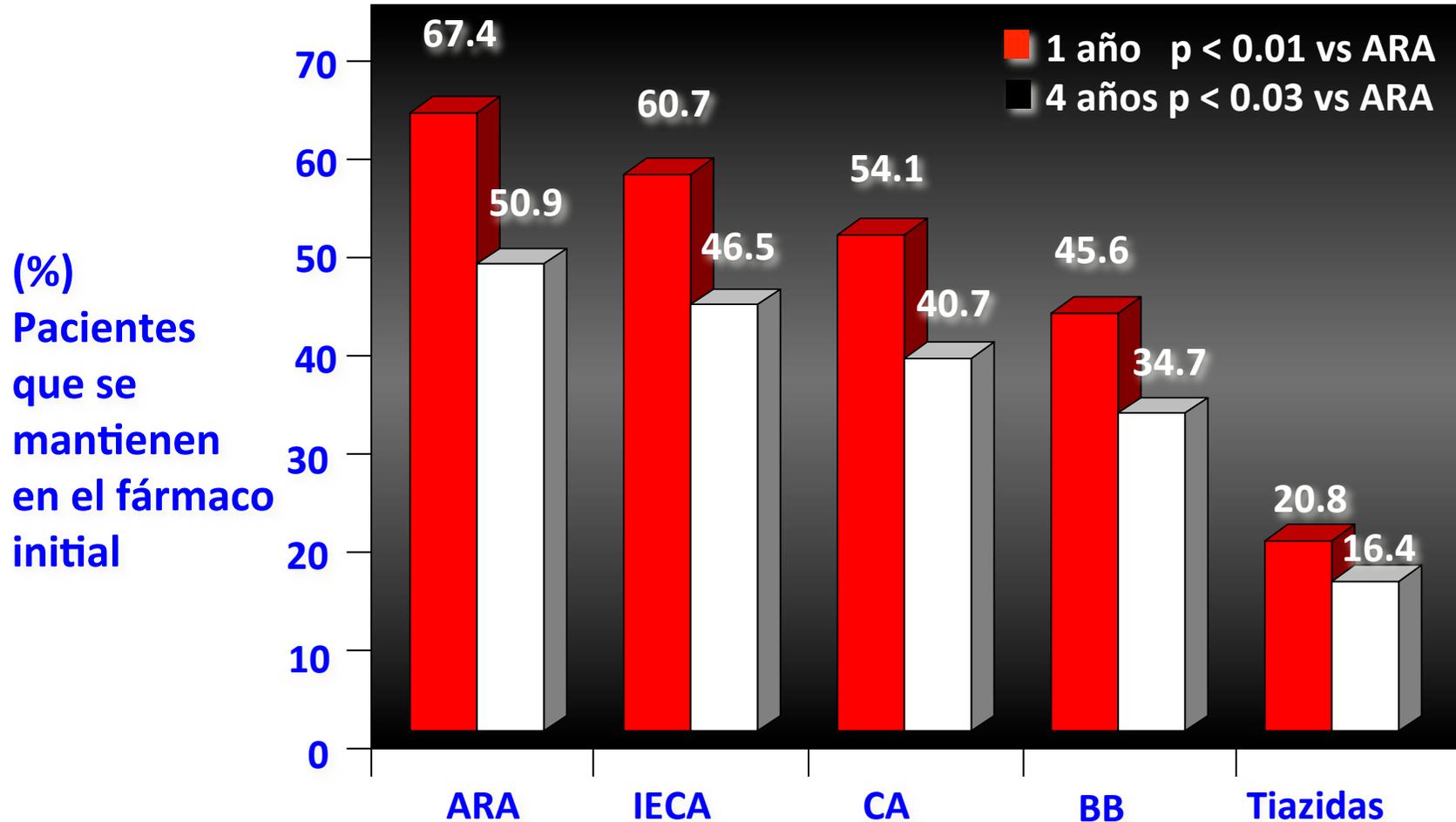
P. Aranda, 2009

Inhibition of Renin-Angiotensin-System: A 2011 overview.



Plasmatic renin activity	↑	↑	↓
Plasma renin concentration	↑	↑	↑
Angiotensin I	↑	↑	↓
Angiotensin II	↓ ↑	↑	↓
Angiotensin 1-7	↑	↑	↓
Bradykinin	↑	↔	↔
Angiotensin receptor 1 (AT ₁)	Not stimulated	Blocked	Not stimulated
Angiotensin receptor 2 (AT ₂)	Not stimulated	Stimulated	Not stimulated
(pro)Renin receptor	Stimulated	Stimulated	↓ catalytic activity ↓ gene expression
Intracellular RAS	No Inhibido (?)	Not inhibited	Inhibited
Escape Aldosterona	← No inhibido →		

Persistencia a Largo Plazo en el Tratamiento Antihipertensivo



Conlin et al. Clin Ther 2001; 23: 1999-2010]

Otras cuestiones relacionadas con elección tratamiento

- **Importa la farmacocinética / farmacodinamia?**
 - Vida media, vía eliminación, interacciones,.....
- **Cuándo administrar la medicación?**
 - ¿Mañana? ¿Noche?
- **Podemos rentabilizar más el efecto de un antihipertensivo?**
 - Ajuste de dosis según farmacocinética y perfil de PA
 - Papel de la farmacogenómica.

CUESTIONES.

- 1.- ¿Cuál es el objetivo terapéutico en este paciente ?**
- 2.- Importancia de las medidas no farmacológicas: ¿Cuáles implementaria y por qué?.**
- 3.- Qué factores deberíamos considerar en la elección del tratamiento.**
- 4.- Qué antihipertensivo elegiría de 1ª elección y por qué?**
- 5.- Qué estrategia farmacológica elegiría: Mono ó Combinación.**
- 6.- Si precisara combinación:Cuál(es) usaría y por qué.**

Factores Clave en la Reducción de Morbilidad y Mortalidad en la HTA

Reducción del Riesgo Cardiovascular Global



Tratamiento Farmacológico muy Prolongado



Control Sostenido de la Presión Arterial



Cumplimiento Terapéutico a Largo Plazo

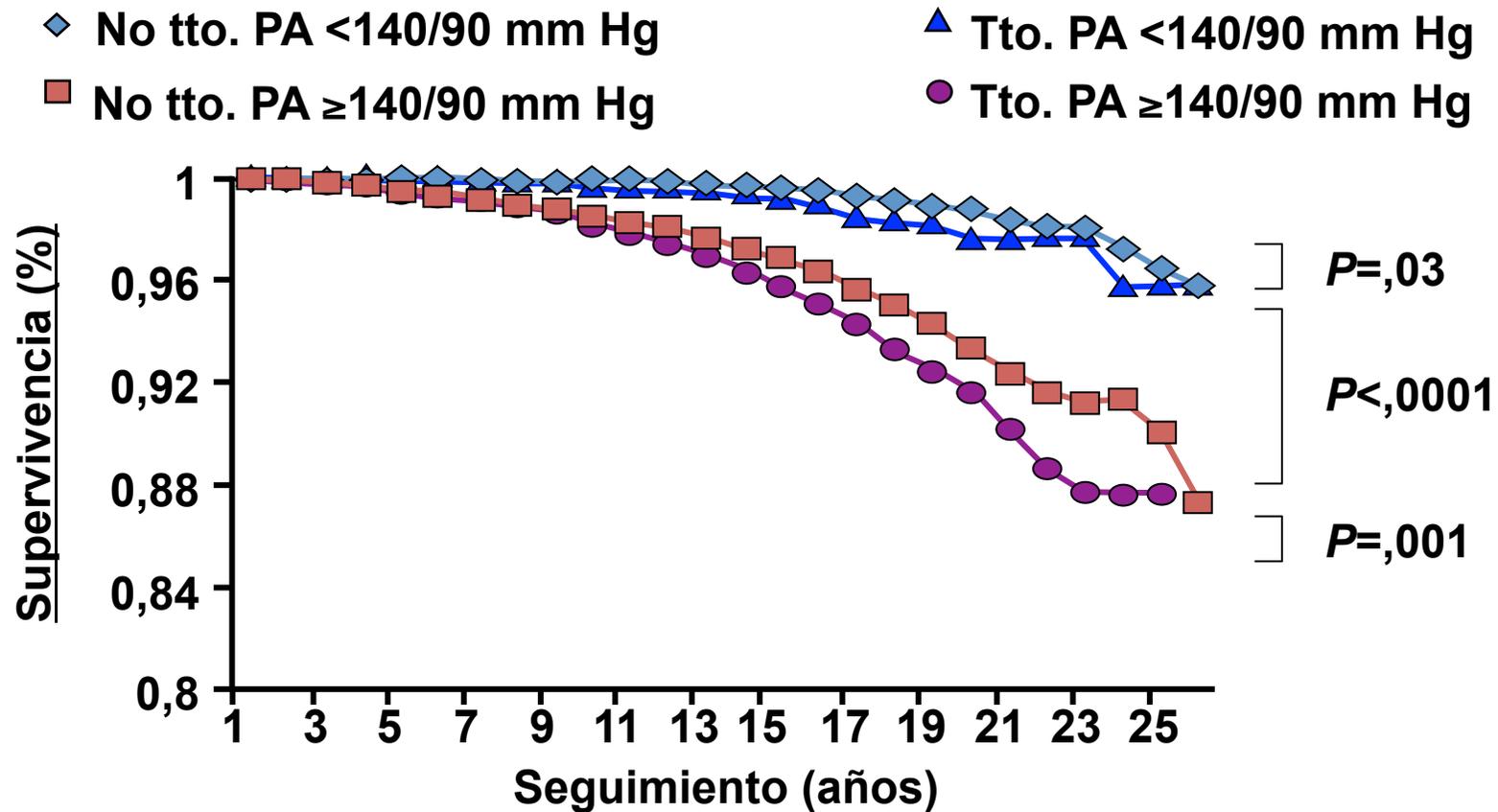


Eficacia

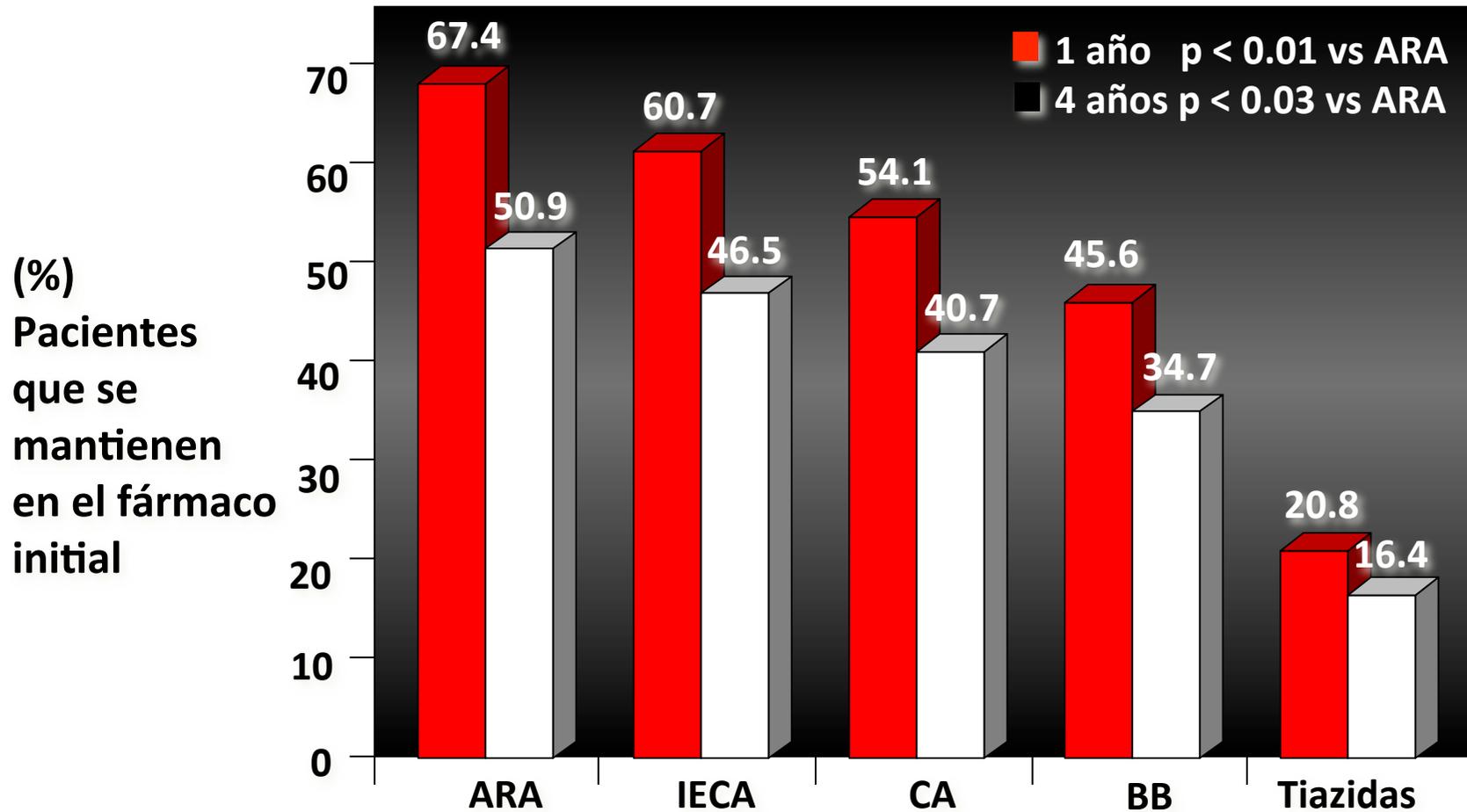


Tolerabilidad

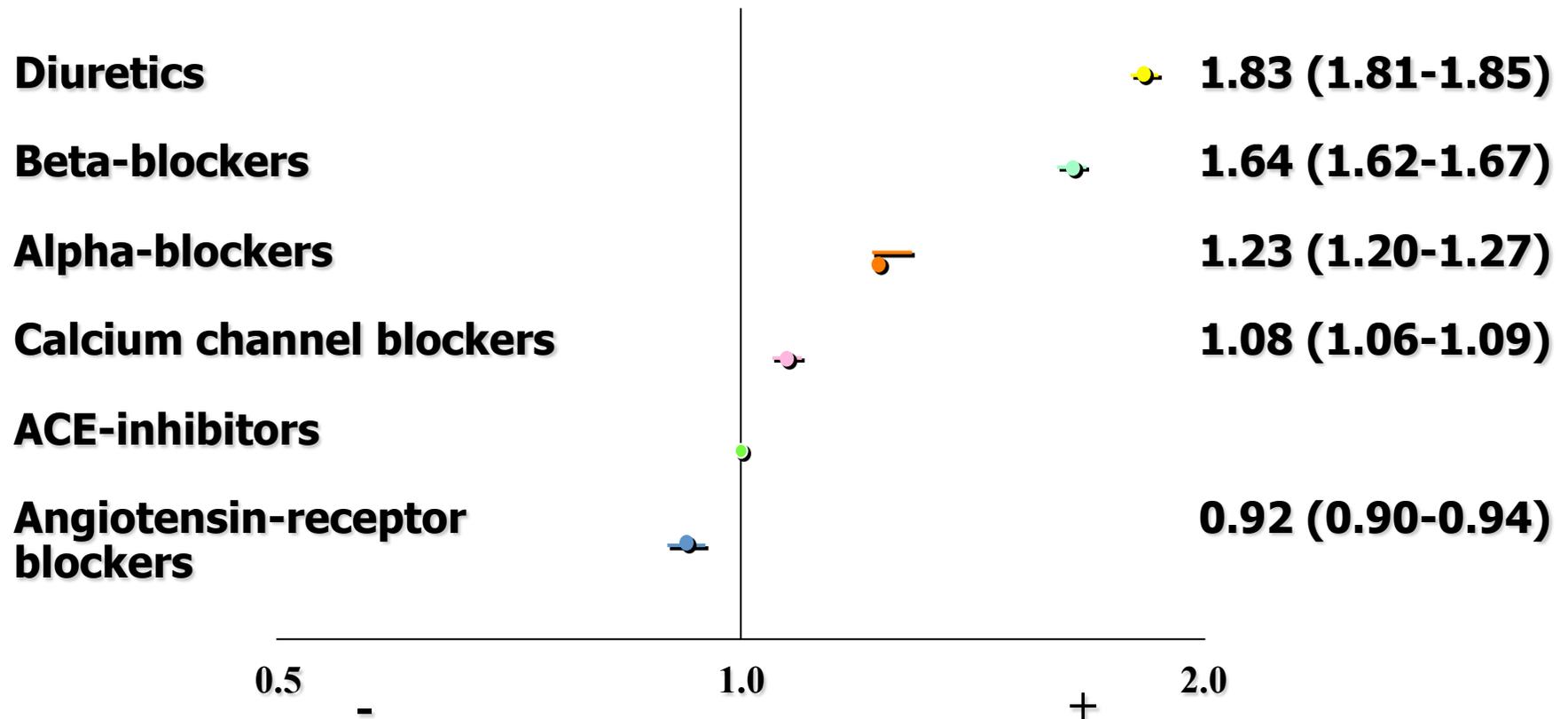
PA y supervivencia



Persistencia a Largo Plazo en el Tratamiento Antihipertensivo

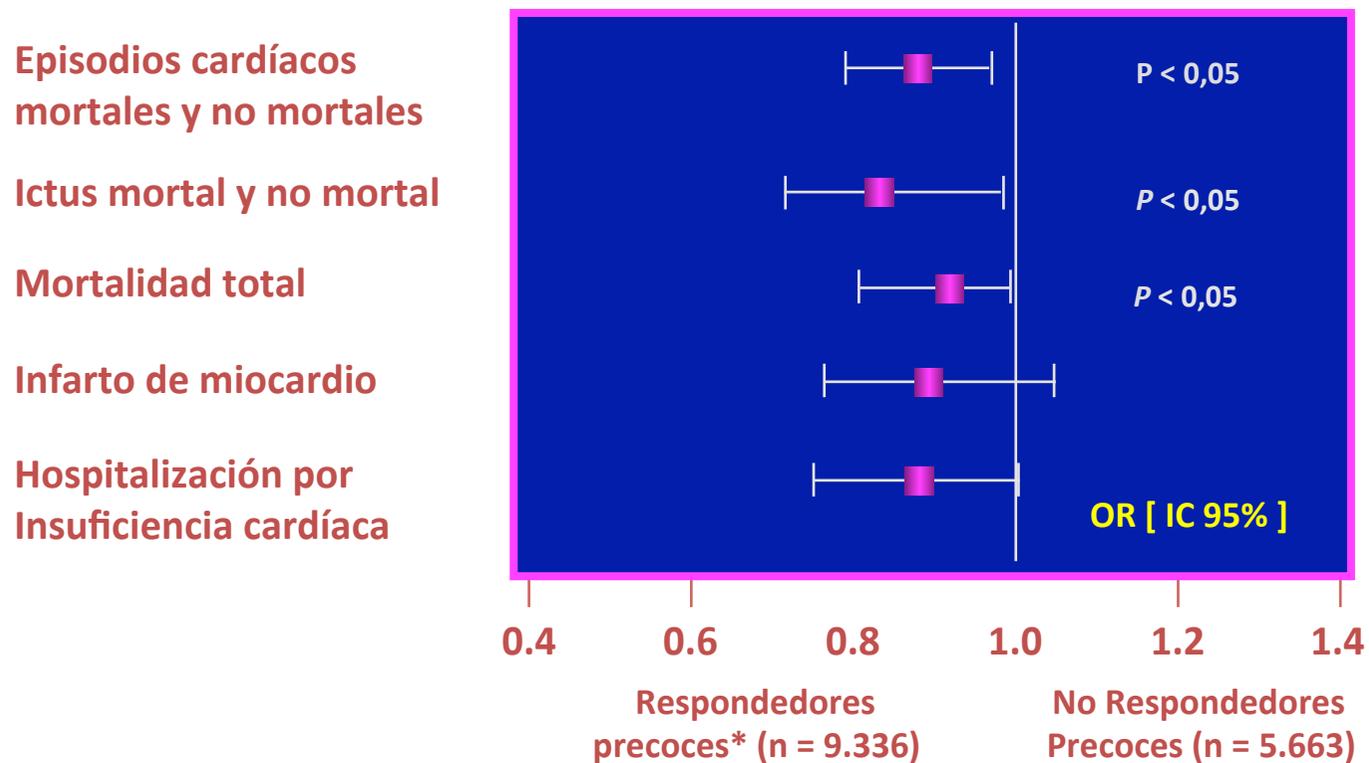


Discontinuation after one year of the initial prescription by antihypertensive drug class



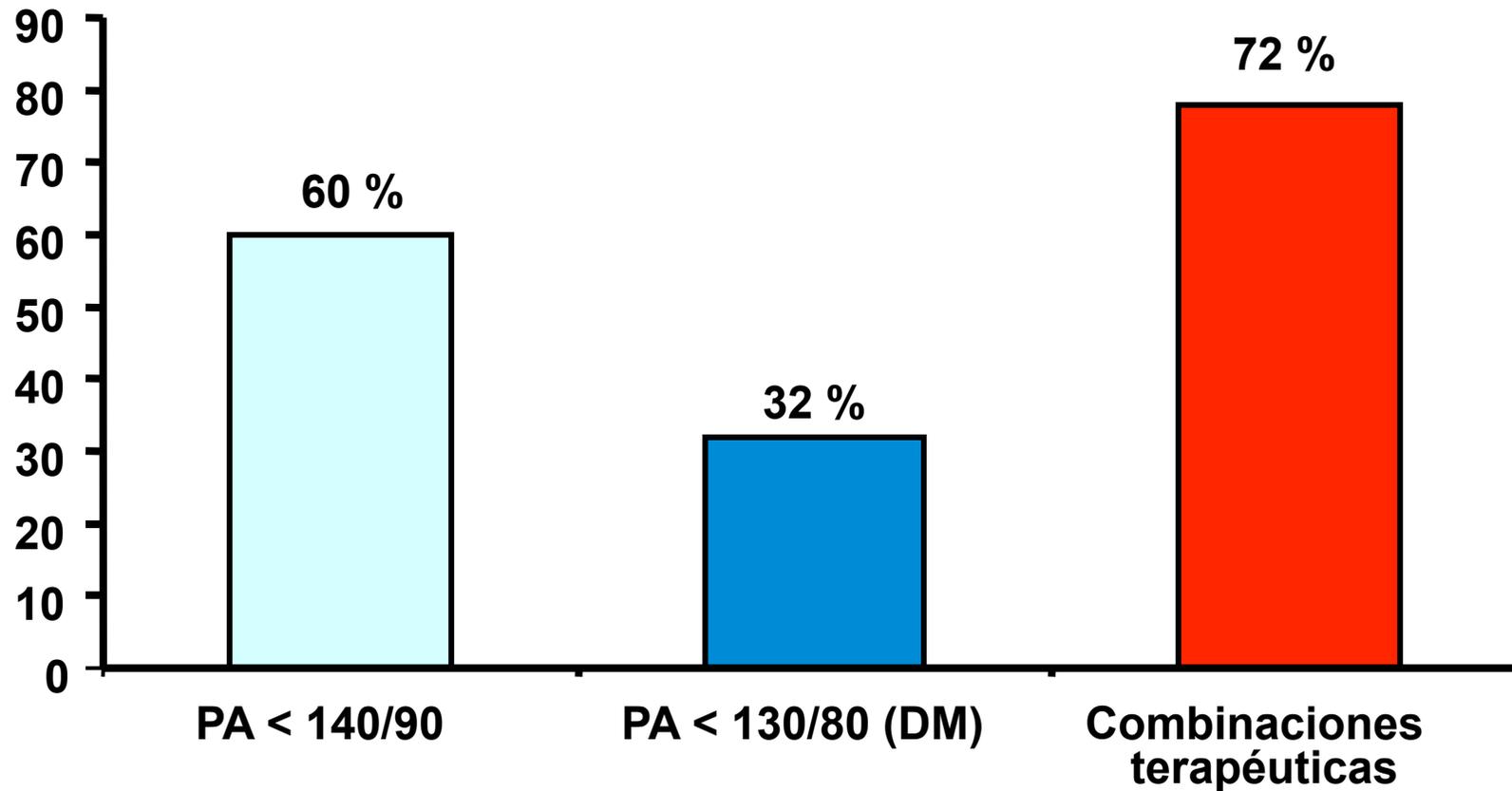
Estudio VALUE: Morbilidad y Mortalidad en Respondedores Precoces

Todos los Grupos de Tratamiento



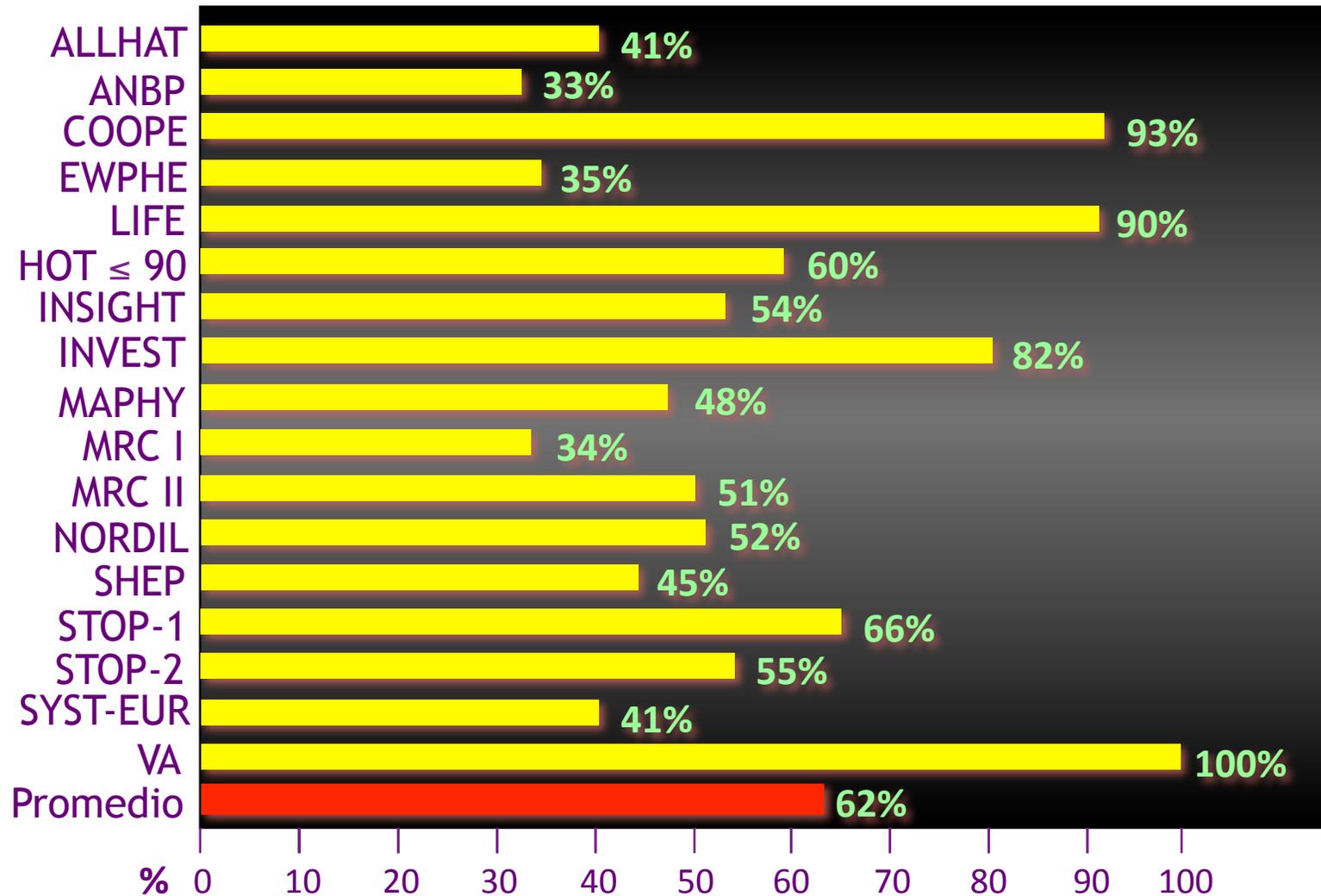
*No tratados: Reducción de PAS > 10 mmHg al primer mes
Tratados: Reducción de PAS al primer mes

Control PA y Combinaciones

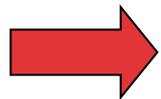


Estudio ASCOT-BPLA. Dahlöf et al. Lancet 2005; 366: 895-906

Necesidad de Terapia Combinada

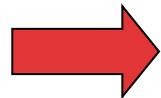


Terapia Combinada como Tratamiento Inicial en Hipertensión Arterial



Es los pacientes cuya PAS/PAD inicial supera en 20/10 mmHg el objetivo de presión a alcanzar, se recomienda iniciar el tratamiento con una asociación de dos fármacos antihipertensivos a dosis bajas

[JNC-VII Report. JAMA 2003; 289: 2560-2572]



Es los pacientes con hipertensión de grados 2 y 3 (PA \geq 160/100 mmHg) es recomendable iniciar el tratamiento con una asociación de dos fármacos antihipertensivos a dosis bajas

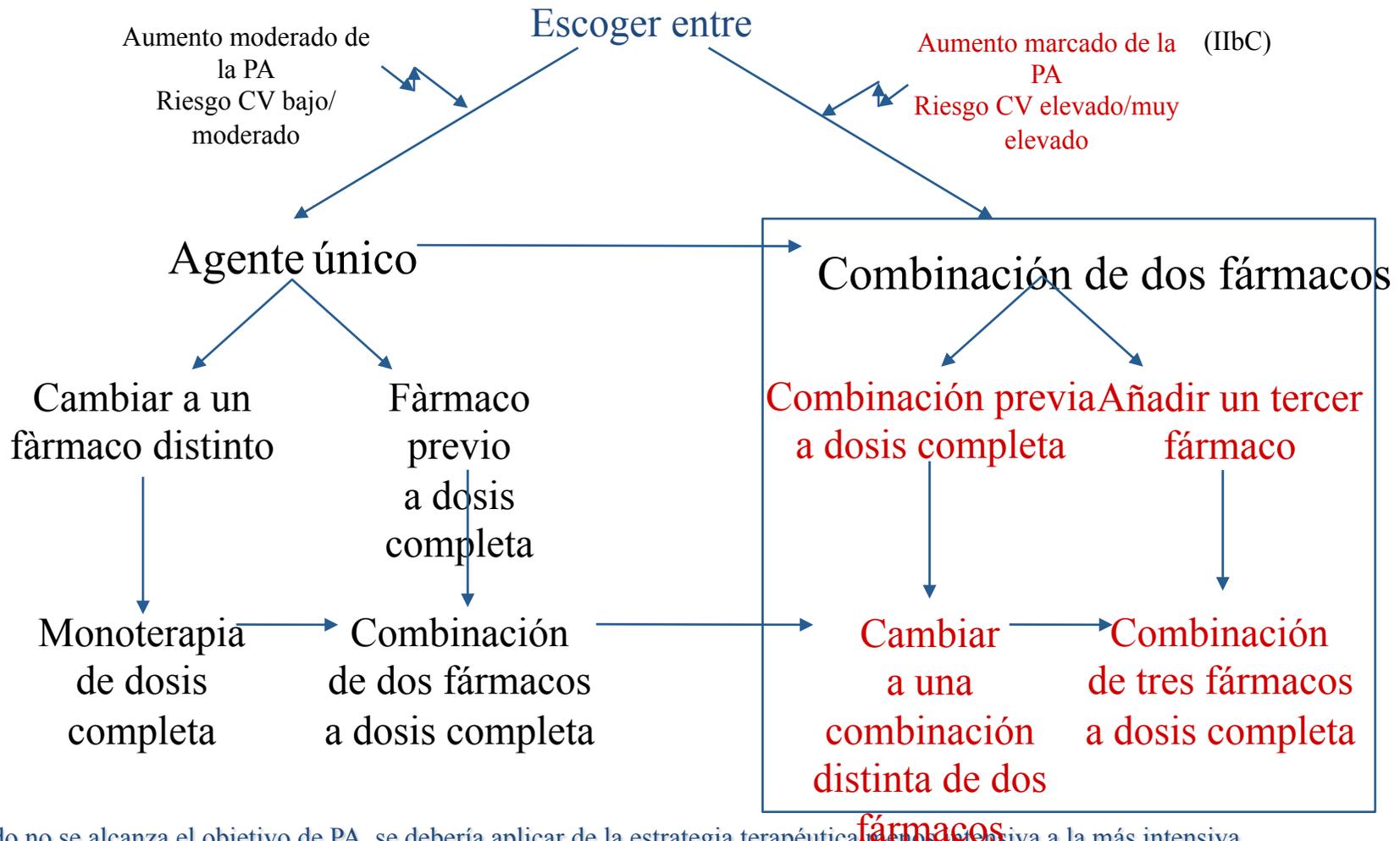
[ESH/ESC Guidelines. J Hypertens 2003; 21: 1011-1053]

Predictores de la Utilización de Terapia Combinada

- HTA con PA > 160 / 100 mmHg (Estadio 2)
- HTA de larga evolución
- HTA con afectación de órganos diana y/o enfermedad clínica asociada
- HTA asociada a Diabetes Mellitus
- HTA asociada a obesidad / Síndrome metabólico
- SAOS,.....



Monoterapia frente a estrategias de combinación de fármacos para alcanzar el objetivo de PA



Cuando no se alcanza el objetivo de PA, se debería aplicar de la estrategia terapéutica menos intensiva a la más intensiva

Monoterapia vs Combinaciones Antihipertensivas

Ventajas de las Combinaciones

- **Acción sobre diferentes mecanismos fisiopatológicos en HTA**
- **Sinergia de Efecto Antihipertensivo (Mayor reducción de la PA)**
- **Mayor protección orgánica**
- **Reducción de efectos secundarios**
 - - Acciones complementarias que contrarrestan efectos adversos
 - - Dosis más bajas de cada fármaco
- **Mejora del cumplimiento (combinaciones fijas)**
- **Menor precio en las combinaciones fijas**

Combinaciones de dos fármacos como tratamiento inicial



Contras

- Uno de los dos fármacos puede no ser efectivo.
- La atribución de los efectos secundarios es más difícil.



Pros

- Cuando un agente no es efectivo, encontrar una monoterapia alternativa puede ser un proceso complicado, afectando al cumplimiento.
- Respuesta más rápida en un número mayor de pacientes (¿beneficio en pacientes de alto riesgo?).
- Menor tasa de abandono.



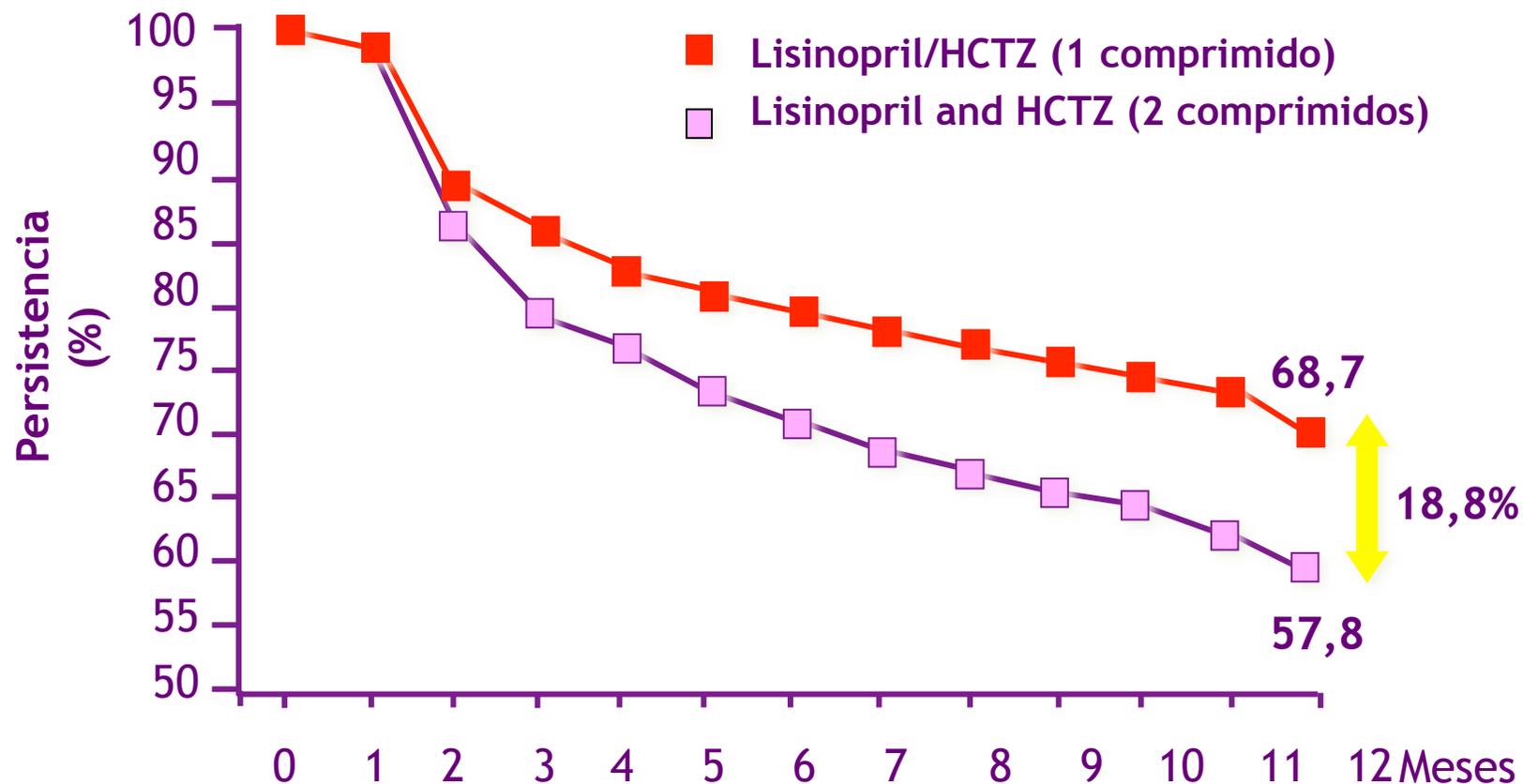
Combinaciones de dosis fija (en un único comprimido)

Evidence	
Class	Level
I Ib	B

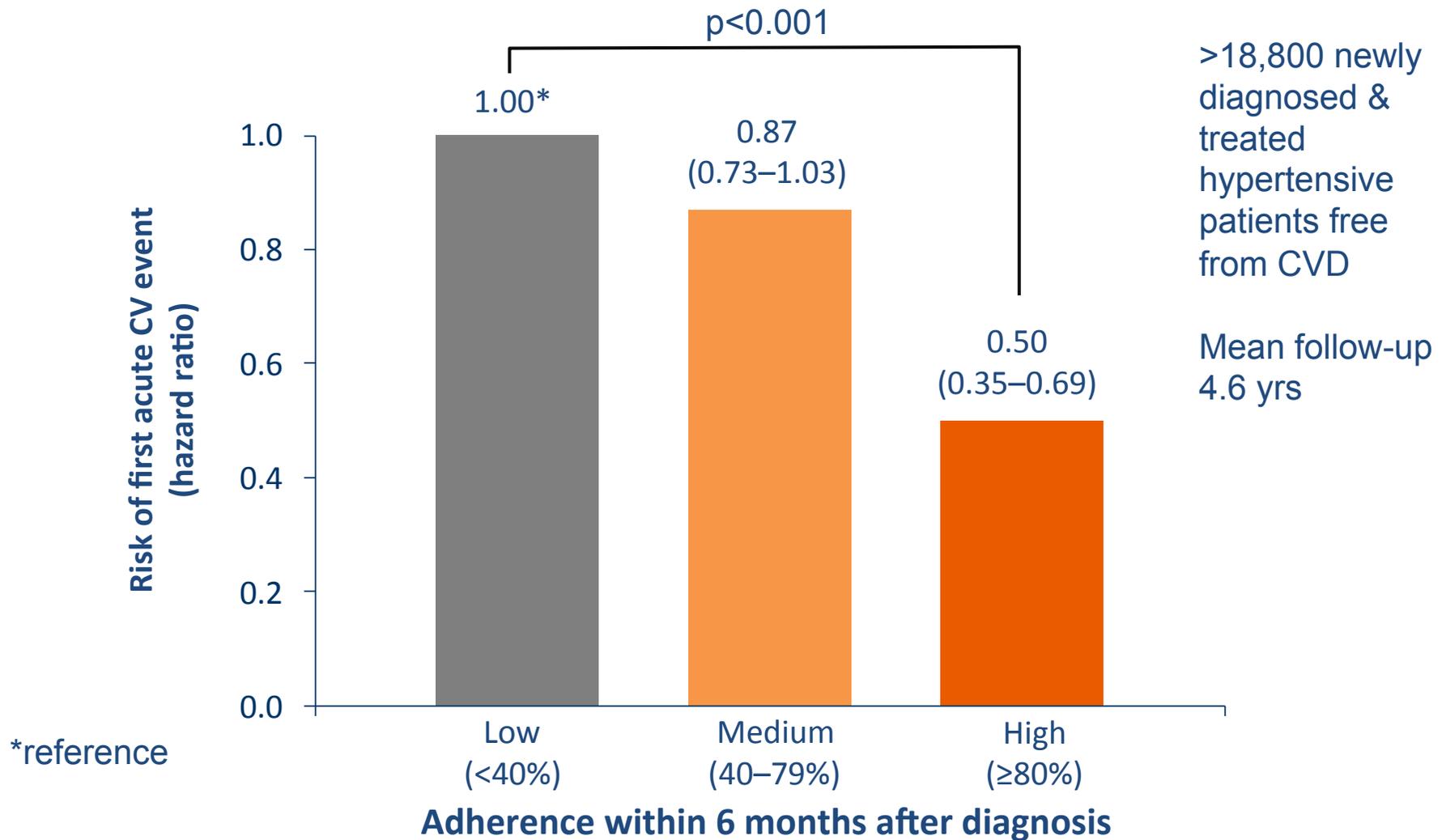
Las combinaciones a dosis fijas de dos fármacos antihipertensivos en un único comprimido pueden ser recomendables y beneficiosas, dado que al reducir el número de comprimidos diarios se mejora la adherencia, que es baja en pacientes con hipertensión.

Las Asociaciones Fijas Aumentan el Cumplimiento Terapéutico

Persistencia en el tratamiento de una dosis fija de lisinopril/HCTZ en un comprimido frente a dos comprimidos separados de HCTZ y lisinopril



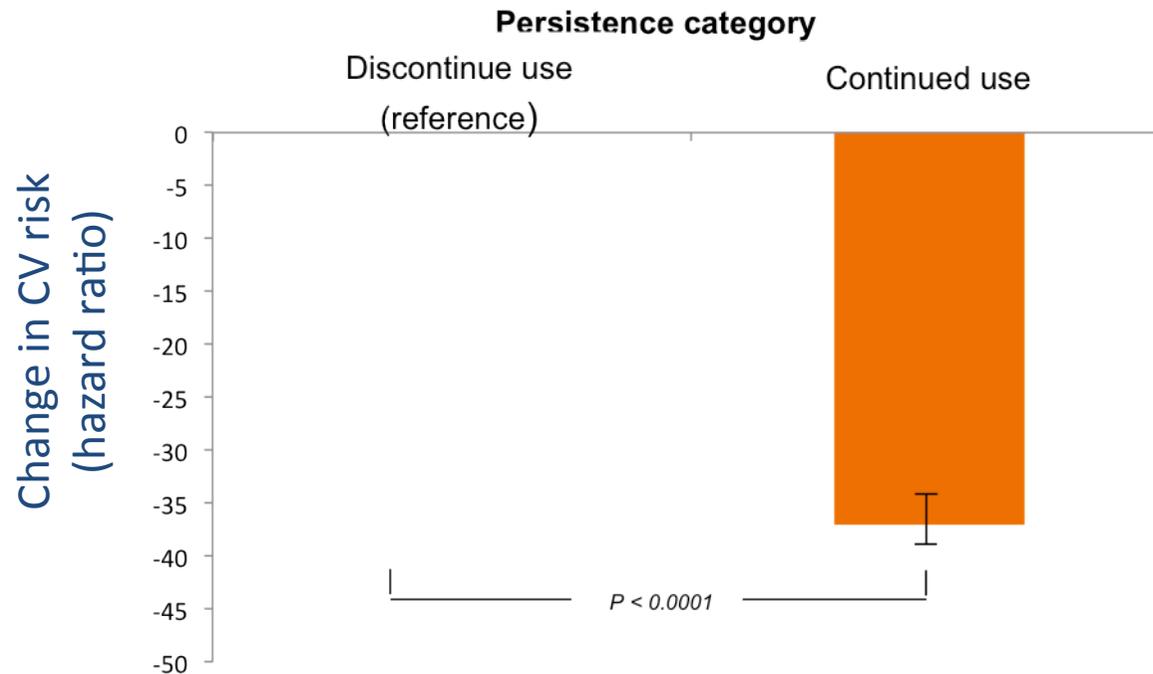
Prognostic relevance of poor adherence to antihypertensive therapy in Europe



Estimated by Cox proportional-hazards models;
Mazzaglia et al. Circulation 2009;120:1598-605.

Persistence with antihypertensive therapy is associated with lower CV risk

- Over 6 years, patients with hypertension who continued with treatment had a 37% relative reduction in the risk of cardiovascular outcomes compared with those who discontinued treatment



Over a 6-year follow-up period in ~250,000 Italian patients

CUESTIONES.

- 1.- ¿Cuál es el objetivo terapéutico en este paciente ?
- 2.- Importancia de las medidas no farmacológicas: ¿Cuáles implementaria y por qué?.
- 3.- Qué factores deberíamos considerar en la elección del tratamiento.
- 4.- Qué antihipertensivo elegiría de 1ª elección y por qué?
- 5.- Qué estrategia farmacológica elegiría: Mono ó Combinación?
- 6.- Si precisara combinación:Cuál(es) usaría y por qué ?.

Propiedades de una combinación antihipertensiva ideal.

- 1.- Efecto sinérgico antihipertensivo combinando sus propiedades farmacológicas.**
- 2. Propiedades vasculo y órganoprotectoras asociadas más allá del control de PA.**
- 3. Efecto metabólicos favorables.**
- 4. Buen perfil de tolerabilidad clínica aislada y en combinación que facilite el cumplimiento.**
- 5. Posibilidad de mezcla galénica en 1 comprimido.**
- 6. Coste económico aceptable.**

Combinaciones terapéuticas de antihipertensivos: ventajas, interacciones y precauciones de uso

Combinaciones de diuréticos

- **TIAZIDAS + D. DE ASA**
 - Potenciación efecto diurético y natriurético
 - Riesgo *hipocaliemia* por pérdida excesiva K⁺
 - Controles periódicos función renal e iones
- **TIAZIDAS + “AHORRADORES K⁺”**
 - Tz + Amiloride (Estudio INSIGHT)
 - Tz + Espironolactona a dosis bajas
 - Compensa el efecto hipoK⁺ de la tiazida teóricamente aunque la respuesta puede variar.
 - Controles periódicos función renal e iones

Combinaciones terapéuticas de antihipertensivos: ventajas, interacciones y precauciones de uso

BETABLOQUEANTES + TIAZIDAS

- Combinación “clásica” como referencia (comparador)
- BB útil si SNS activado (jóvenes)
- Efectos adversos: potenciación de los efectos metabólicos negativos (glucemia, lípidos), disfunción eréctil, etc.

Combinaciones terapéuticas de antihipertensivos: ventajas, interacciones y precauciones de uso

IECAS o ARA-II + tiazidas

- Combinación avalada por ensayos clínicos (PROGRESS, MOSES, etc)
- Efecto sinérgico ++
- Indicada en distintas situaciones clínicas
- Reducción efectos adversos metabólicos
- Precaución en pacientes previamente deplecionados de volumen (hipotensión)
- Controlar función renal e iones

Combinaciones terapéuticas de antihipertensivos: ventajas, interacciones y precauciones de uso

Calcioantagonistas + tiazidas

- ¿Teóricamente poco “útil” ? Depleción salina, poco efecto aditivo...?
- Estudio VALUE: amlodipino – HCTZ resultados positivos
- Buena tolerancia
- Considerar en subgrupos (i.e. HTA sistólica, según comorbilidad, etc.)

Combinaciones terapéuticas de antihipertensivos: ventajas, interacciones y precauciones de uso

B-bloqueantes + calcioantagonistas

- NO asociar BBLOQ + A Ca^{++} no DHP (verapamilo o diltiazem) por su efecto inotrópico y cronotrópico negativo
- B-BLOQ + Dihidropiridina (amlodipino, nifedipino GITS, felodipino...)
 - BB corrige vasodilatación inducida por DHP
 - DHP corrige vasoconstricción por BBloq
 - Indicaciones comunes: angina

Combinaciones terapéuticas de antihipertensivos: ventajas, interacciones y precauciones de uso

Betabloqueantes + IECA o ARA-II

- ¿Teóricamente pocos efectos aditivos ?
- Bloqueo del SRAA y del SNS conjuntamente, especialmente indicado en:
 - Disfunción ventricular izquierda asintomática o Insuficiencia Cardíaca (*)
 - Cardiopatía isquémica (particularmente post-IAM o angina)

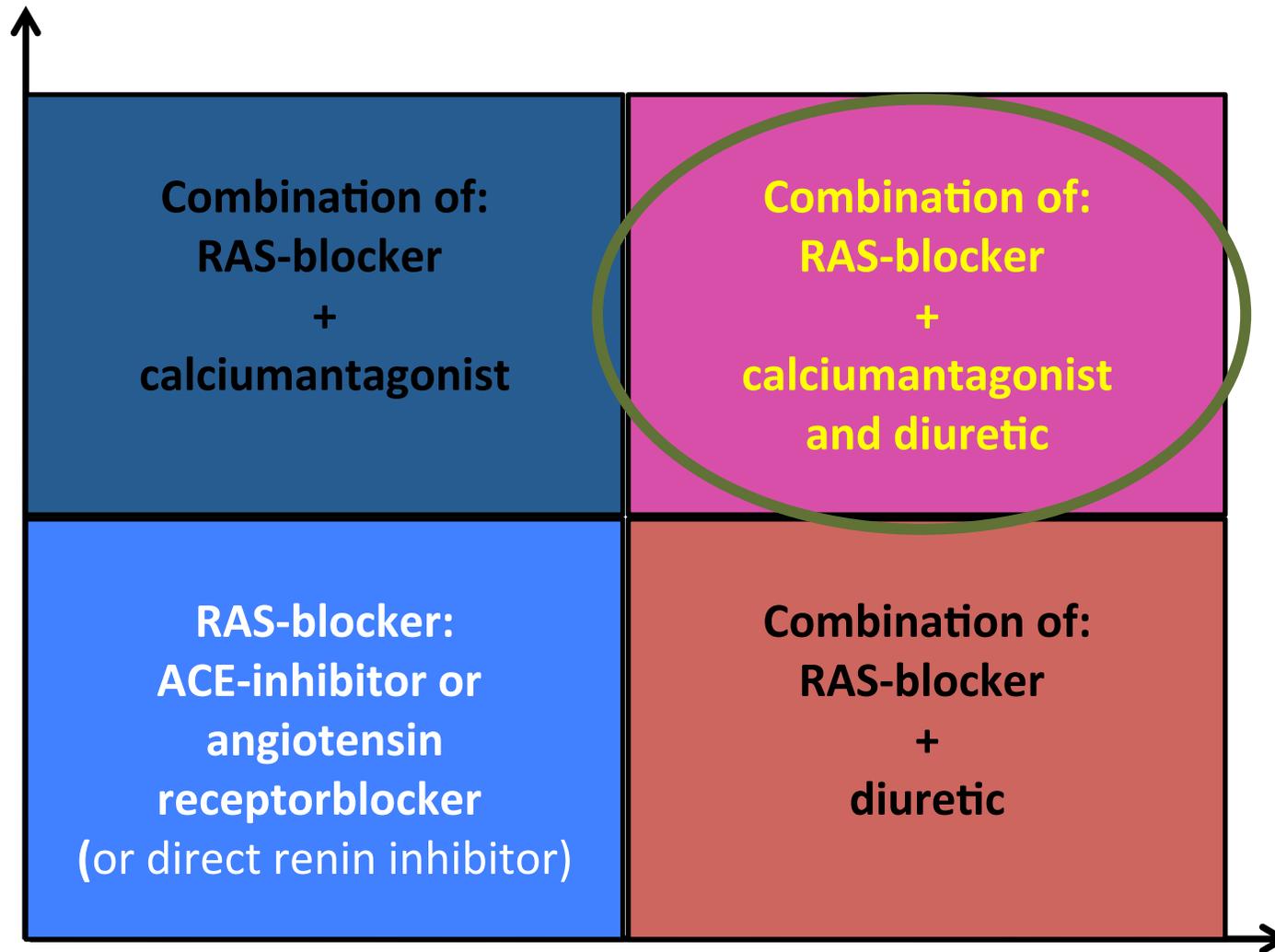
(*) bisoprolol, carvedilol, nebivolol

Combinaciones terapéuticas de antihipertensivos: ventajas, interacciones y precauciones de uso

Calcioantagonistas + IECA o ARA-II

- Amplia evidencia científica disponible:
 - Estudio INVEST: verapamilo + trandolapril vs BB + TZ: pacientes con cardiopatía isquémica
 - ASCOT-BPLA: amlodipino+perindopril mejor que el comparador (BB+ TZ) > reducción morbimortalidad.
 - BENEDICT: prevención 1ª nefropatía diabética verapamilo + trandolapril > placebo
 - ACOMPLISH

Combination treatment according to individual profile





Combinaciones preferidas

Evidencia	
Clase	Nivel
IIa	C

Se deberían considerar otras combinaciones de fármacos y probablemente sean beneficiosas en la reducción de la PA.

Sin embargo, se prefieren aquellas combinaciones que han demostrado su eficacia en ensayos.



Principales combinaciones de fármacos antihipertensivos utilizadas en ensayos en un enfoque gradual o como combinación aleatorizada - 1

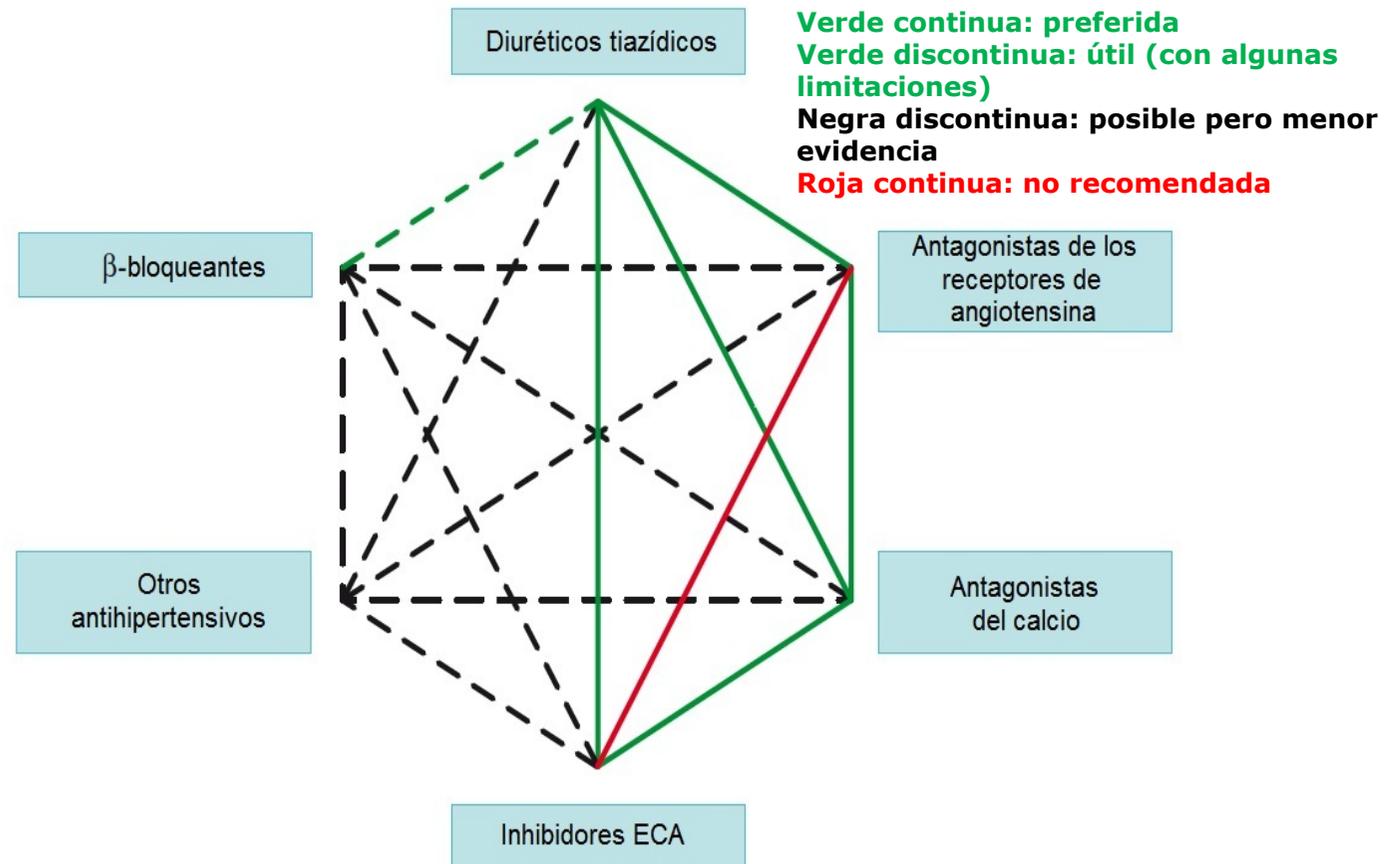
Ensayo	Comparador	Tipo de pacientes	Dif. PAS (mmHg)	Resultados
Combinación de IECA y diuréticos				
PROGRESS ²⁹⁶	Placebo	AIT o ictus previo	-9	-28% de ictus ($P<0,001$)
ADVANCE ²⁷⁶	Placebo	Diabetes	-5,6	-9% de eventos micro/macro vasculares ($P=0,04$)
HYVET ²⁸⁷	Placebo	Hipertensos ≥ 80 años	-15	-34% de eventos CV ($P<0,001$)
CAPP ⁴⁵⁵	BB + D	Hipertensos	+3	+5% de eventos CV ($P=NS$)
Combinación de antagonistas del receptor de angiotensina y diuréticos				
SCOPE ⁴⁵⁰	D + Placebo	Hipertensos ≥ 70 años	-3,2	-28% de ictus no fatal ($P=0,04$)
LIFE ⁴⁵⁷	BB + D	Hipertensos con HVI	-1	-26% de ictus ($P<0,001$)
Combinación de antagonistas del calcio y diuréticos				
FEVER ²⁶⁹	D + Placebo	Hipertensos	-4	-27% de eventos CV ($P<0,001$)
ELSA ¹⁸⁶	BB + D	Hipertensos	0	Diferencias NS en eventos CV
CONVINCE ⁴⁵⁸	BB + D	Hipertensos con factores de riesgo	0	Diferencias NS en eventos CV
VALUE ⁴⁵⁶	ARAI + D	Hipertensos de riesgo elevado	-2,2	-3% de eventos CV ($P=NS$)
Combinación de IECA y antagonistas del calcio				
SystEur ⁴⁵¹	Placebo	Ancianos con HTA aislada	-10	-31% de eventos CV ($P<0,001$)
SystChina ⁴⁵²	Placebo	Ancianos con HTA aislada	-9	-37% de eventos CV ($P<0,004$)
NORDIL ⁴⁶¹	BB + D	Hipertensos	+3	Diferencias NS en eventos CV
INVEST ⁴⁵⁹	BB + D	Hipertensos ECC	0	Diferencias NS en eventos CV
ASCOT ⁴²³	BB + D	Hipertensos con factores de riesgo	-3	-16% de eventos CV ($P<0,001$)
ACCOMPLISH ⁴¹⁴	IECA + D	Hipertensos con factores de riesgo	-1	-21% de eventos CV ($P<0,001$)



Principales combinaciones de fármacos antihipertensivos utilizadas en ensayos en un enfoque gradual o como combinación aleatorizada - 2

Ensayo	Comparador	Tipo de pacientes	Dif. PAS (mmHg)	Resultados
Combinación de BB y diuréticos				
Coope & Warrender ^{453*}	Placebo	Hipertensos ancianos	-18	-42% de ictus ($P<0,03$)
SHEP ⁴⁴⁹	Placebo	Hipertensos con HTA aislada	-13	-36% de ictus ($P<0,001$)
STOP ⁴⁵⁴	Placebo	Hipertensos ancianos	-23	-40% de eventos CV ($P=0,003$)
STOP 2 ⁴⁶⁰	IECA ó AC	Hipertensos	0	Diferencias NS en eventos CV
CAPPP ⁴⁵⁵	IECA + D	Hipertensos	-3	-5% de eventos CV ($P=NS$)
LIFE ⁴⁵⁷	ARAII + D	Hipertensos con HVI	+1	+26% de ictus ($P<0,001$)
ALLHAT ⁴⁴⁸	IECA + BB	Hipertensos con factores de riesgo	-2	Diferencias NS en eventos CV
ALLHAT ⁴⁴⁸	AC + BB	Hipertensos con factores de riesgo	-1	Diferencias NS en eventos CV
CONVINCE ⁴⁵⁸	AC + D	Hipertensos con factores de riesgo	0	Diferencias NS en eventos CV
NORDIL ⁴⁶¹	IECA + AC	Hipertensos	-3	Diferencias NS en eventos CV
INVEST ⁴⁵⁹	IECA + AC	Hipertensos con ECC	0	Diferencias NS en eventos CV
ASCOT ⁴²³	IECA + AC	Hipertensos con factores de riesgo	+3	+16% de eventos CV ($P<0,001$)
Combinación de dos bloqueadores del sistema de renina-angiotensina / IECA + ARA o antagonista del SRA + inhibidor de renina				
ONTARGET ⁴⁶³	IECA ó ARAII	Pacientes de alto riesgo	-3	Más eventos renales
ALTITUDE ⁴³³	IECA ó ARAII	Diabéticos de alto riesgo	-1,3	Más eventos renales

Posibles combinaciones de fármacos antihipertensivos



Sólo se combinará las dihidropiridinas con los β -bloqueantes (excepto el verapamil o diltiazem para el control de frecuencia en la FA).

Tiazidas + β -bloqueantes aumentan el riesgo de DM de nueva aparición.

Se desaconseja la combinación de IECA + ARA (III A).

HTA: Enfoque terapéutico

© P. Aranda

- **Objetivos:** Reducción individualizada y global del RCV:

- Control estricto PA/ 24 h . → General <140/90 mmHg
 - Control FRV asociados ➤ 80 años <150 -140 / 90
 - Actuación sobre LOD y/ó CCVs ➤ ERC / DM 140-130 / 85
- (Guías ESH 2013)

Plan de Actuación

