



prosirios

MANEJO DE LA HTA A PARTIR DE LA EVIDENCIA

Enfoque en 3 moléculas probadas:
Valsartán, Telmisartán, Irbesartán

TOMO 2

MANEJO DE LA HTA A PARTIR DE LA EVIDENCIA

TOMO 2



ÍNDICE:

INTRODUCCIÓN	5
PREVALENCIA MUNDIAL DE LA HTA	5
PREVALENCIA EN ECUADOR DE LA HTA	6
ETIOLOGÍA Y FACTORES DE RIESGO EN LA HTA	7
TRATAMIENTO NO FARMACOLÓGICO	9
TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO	11
CLASIFICACIÓN DEL RIESGO CARDIOVASCULAR:	13
PERTENA	17
INTRODUCCIÓN	17
PRINCIPIOS ACTIVOS	18
FARMACOCINÉTICA	18
HIDROCLOROTIAZIDA (HCTZ)	19
VALSARTÁN + HIDROCLOROTIAZIDA + AMLODIPINA	20
TELSAR	22
CARACTERÍSTICAS GENERALES DEL PRODUCTO	22
MECANISMO DE ACCIÓN	23
FARMACOCINÉTICA	23
SARTABE	26
MECANISMO DE ACCIÓN	27
ESTUDIOS TELMISARTÁN	30
ONTARGET/TRANSCEND (FITCHETT, 2009)	31
DETAIL (ANTHONY H. BARNETT, 2004)	33
ESTUDIOS VALSARTÁN	37
NAVIGATOR (THE NAVIGATOR STUDY GROUP, 2010)	40
MARVAL (GIANCARLO VIBERTI, 2002)	42
ESTUDIOS IRBESARTÁN	48
ESTUDIOS IRBESARTÁN	47
IRMA II	47
I-COMBINE (GUILLAUME BOBRIE, 2012)	49

Introducción

La hipertensión arterial (HTA) constituye un reconocido problema de salud a nivel mundial dada su elevada frecuencia, las discapacidades que ocasiona y su repercusión en la mortalidad.¹ Es una enfermedad de etiología multifactorial, prevenible, que afecta la calidad y expectativa de vida de quienes la padecen.² El incremento en las cifras tensionales es directamente proporcional con el riesgo cardiovascular (RCV).¹⁻³

Aunque la HTA mmHg está enmarcada en un contexto que va más allá de tener cifras elevadas de presión arterial por encima de los valores que se consideren normales, este incremento constituye el punto de partida para su diagnóstico, seguimiento y control.¹⁻³

Prevalencia mundial de la HTA

El mundo se encuentra en una transición epidemiológica como resultado del cambio económico, la urbanización, el aumento en la expectativa de vida, entre otros factores. Las enfermedades cardiovasculares son responsables de aproximadamente 17 millones de muertes por año, casi un tercio del total. Entre ellas, las complicaciones de la hipertensión causan anualmente 9,4 millones de muertes. Por lo menos el 45% de las muertes por cardiopatías y el 51% de las muertes por accidente cerebrovascular son consecuencia de cifras tensionales elevadas.⁴ Se estima que la prevalencia de hipertensión en el mundo es de alrededor mil millones y con la edad avanzada estas cifras aumentan. En los EE. UU., la hipertensión afecta a más de la

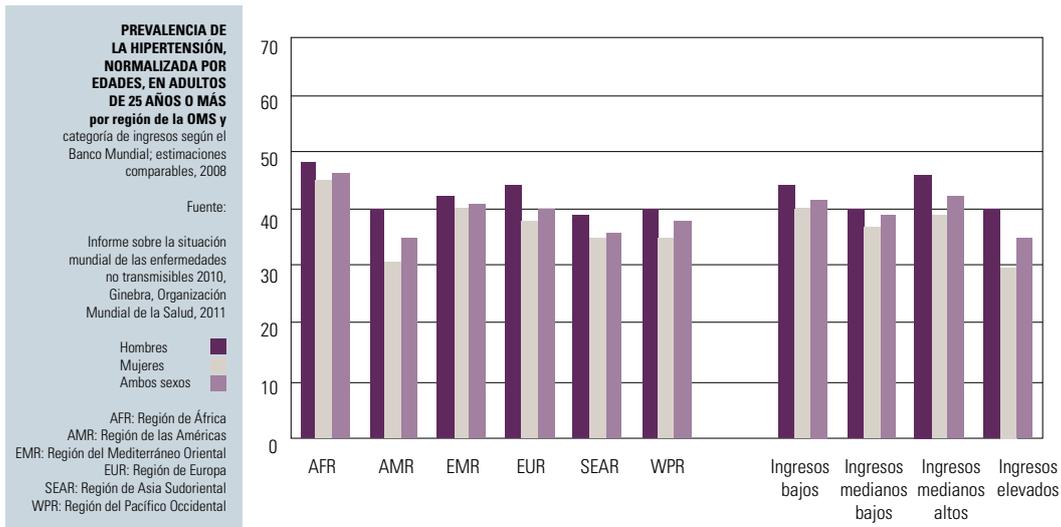
La última guía para la prevención, detección, evaluación y manejo de la HTA en adultos fue publicada en noviembre de 2017 por la American Heart Association (AHA) y el American College of Cardiology (ACC).

Las nuevas pautas definen la presión arterial sistólica (PAS) en 130 mmHg o más como hipertensión, mientras que la clasificación anterior establecía el umbral en valores entre 140 mmHg o más. También consideran ahora como hipertensos a los que tengan cifras de 80 mmHg o más de presión arterial diastólica (PAD), en lugar de 90 mmHg y más. Por tanto, en estas pautas desaparece la categoría de pre-hipertensión mmHg, que era la ubicada entre 120 y 139 mmHg de PAS y entre 80 y 89 mmHg de PAD.¹⁻³¹

mitad de las personas en el rango de edad de 60 a 69 años y a las tres cuartas partes de las personas de 70 o más años.^{4,5}

Según datos de Organización mundial de la salud (OMS) 1 de cada 3 latinoamericanos sufre hipertensión arterial.⁶ Cada año ocurren 1.6 millones de muertes por enfermedades cardiovasculares en la región de las Américas, de las cuales alrededor de medio millón son personas menores de 70 años, lo que se considera como una muerte prematura y evitable. La hipertensión afecta entre el 20-40% de la población adulta de la región lo que significa que en América alrededor de 250 millones de personas padecen esta patología.⁶

Gráfico 1. Prevalencia mundial de HTA por edades en adultos de 25 años o más.



Fuente: Organización Mundial de la Salud. Información general sobre la hipertensión arterial en el mundo. 2013.

Prevalencia en Ecuador de la HTA

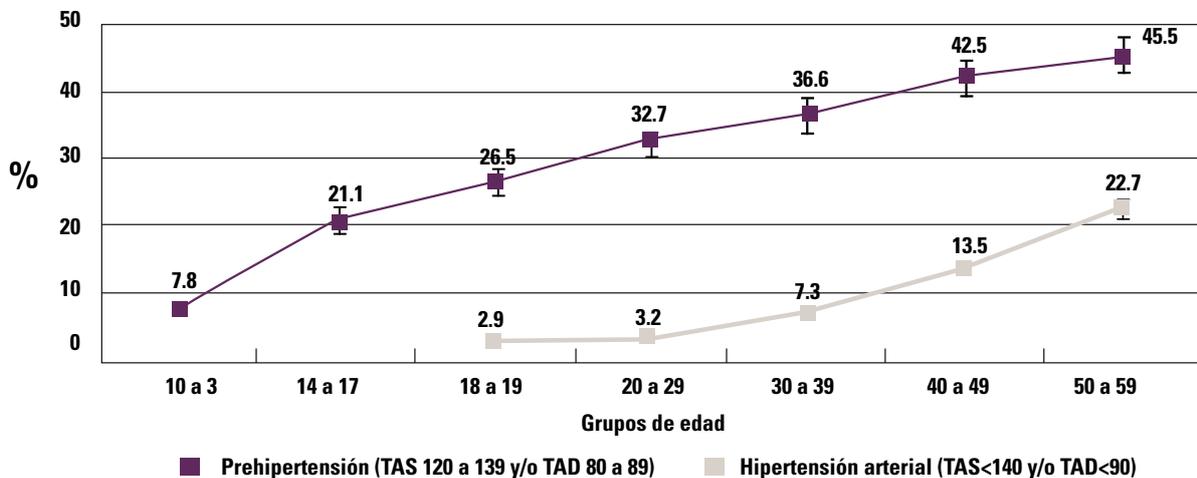
Según el Ministerio de Salud Pública del Ecuador en el año 2009 los casos notificados de hipertensión arterial fueron de 151.821. En el 2000 a 2009, la incidencia de hipertensión arterial pasó de 256 a 1.084 casos por 100 mil habitantes.⁷

Un tercio de la población mayor a 10 años es prehipertensa lo que corresponde a 3.187.665 personas y 717.569 personas en edades entre 10 a 59 años padecen ya de hipertensión arterial.^{7,8}

Ecuador tiene la mayor prevalencia de hipertensión arterial en América Latina. Según datos de la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (ENSANUT), la prevalencia de hipertensión es de 38 a 45%, sin embargo sólo la mitad de la población tiene conocimiento de tener esta enfermedad y menos del 10 % tienen la presión controlada.⁸

La prevalencia de hipertensión arterial medida en la población de 18 a 59 años fue de 9.3%, 7.5% en mujeres y 11.2% en hombres y la prevalencia de hipertensión arterial en adultos de 60 años y más años fue de 44.4%.^{7,8}

Gráfico 2. Prevalencia de valores alterados de tensión arterial por grupos de edad en Ecuador 2011-2013



Clasificación de la HTA según las nuevas guías de tratamiento internacionales

En noviembre de 2017, la AHA y el ACC emitieron nuevas guías de práctica clínica para la prevención, detección, evaluación y tratamiento de la hipertensión en adultos, con una nueva clasificación (Tabla 1).^{1,2}

Esta clasificación insiste en la evaluación del riesgo cardiovascular individualizado y en un manejo intensivo de las cifras de presión arterial en quienes cursan con riesgo elevado de enfermedad cardiovascular de origen ateromatoso.

Aunque la definición de PA normal sigue siendo la misma que en JNC7 (PA sistólica media [PAS] <120 mmHg y PA diastólica media [PAD] <80 mmHg), la

guía de 2017 reemplaza el término “prehipertensión” por “presión arterial elevada” (“PAS promedio de 120 a 129 mmHg y PAD promedio <80 mmHg) e “hipertensión en etapa 1” (“PAS promedio de 130 a 139 mmHg o PAD promedio de 80 a 89 mmHg). La hipertensión en etapa 2 se define como un PAS promedio de al menos 140 mmHg o un promedio de PAD de al menos 90 mmHg. El extremo superior de la prehipertensión se reclasificó como hipertensión en etapa 1 porque los adultos con PA en este rango tienen un aumento de aproximadamente 2 veces el riesgo de ECV en comparación con los adultos con PA normal, y los ensayos clínicos aleatorizados recientes han demostrado beneficios con una PAS por debajo de 130 mmHg.^{1,2}

Tabla 1. Cifras de Presión Sanguínea según ACC/AHA*

Categoría	PA
Normal	< 120/80 mmHg
Elevada	120-129/<80 mmHg
Hipertensión Estadio 1	130-139 /80-89 mmHg
Hipertensión Estadio 2	≥140/90 mmHg

* Basado en mediciones precisas de ≥2 lecturas en ≥ 2 ocasiones

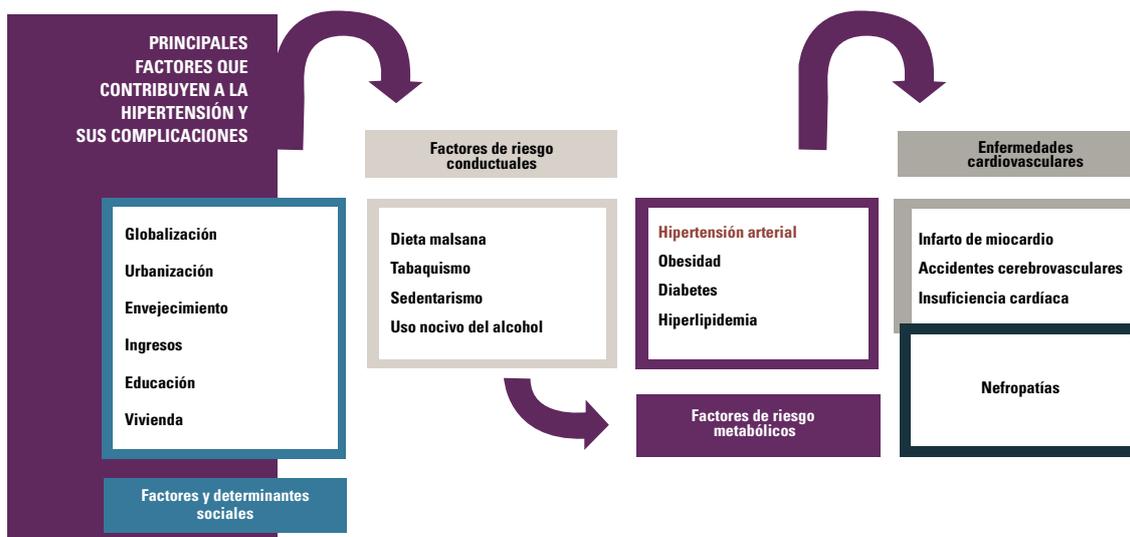
Etiología y Factores de Riesgo en la HTA^{3,4}

La HTA esencial o primaria corresponde a aproximadamente al 90% de los casos y en el 10% de los pacientes se podrá detectar una causa corregible, situación denominada HTA secundaria.

La HTA esencial es un trastorno multicausal compuesto por factores genéticos y adquiridos que ejercen un efecto deletéreo para el desarrollo de HTA. Entre estos factores se destacan el sobrepeso y la obesidad, el contenido elevado de sal en la dieta, la dieta pobre en potasio, el sedentarismo, la ingesta elevada de alcohol y el mal control del estrés.

Las causas de HTA secundaria se clasifican en frecuentes e infrecuentes. Entre las primeras figuran la enfermedad renal parenquimatosa, la enfermedad renovascular, el hiperaldosteronismo primario, el síndrome de apnea-hipopnea del sueño y la HTA inducida por fármacos o drogas, incluido el alcohol. Entre las causas infrecuentes se encuentran enfermedades como el feocromocitoma, el síndrome de Cushing, los distiroidismos, el hiperparatiroidismo, la coartación de aorta y varios síndromes de disfunción suprarrenal distintos a los anteriores.

Gráfico 3. Principales factores que contribuyen a la hipertensión arterial y sus complicaciones



Fuente: Organización Mundial de la Salud. Información general sobre la hipertensión arterial en el mundo. 2013.

Diagnóstico de la HTA ^{1,3,9}

Los métodos adecuados de medición de la PA son fundamentales para categorizar la PA, determinar el riesgo de ECV relacionado con la PA y controlar la hipertensión. Es fundamental obtener mediciones precisas y basar sus estimaciones de PA en un promedio de al menos **2 lecturas en mínimo 2 ocasiones diferentes**. Se recomienda el monitoreo de la PA fuera del consultorio para confirmar el diagnóstico y definir la medicación de titulación. En adultos que no están usando medicamentos antihipertensivos, se debe usar la monitorización ambulatoria de la PA (MAPA) o la automedición de presión arterial ambulatoria (AMPA) para detectar la presencia de hipertensión de bata blanca (HBB) o la hipertensión enmascarada.

Los pacientes con HBB tienen mayor riesgo

de desarrollar HTA sostenida, daño de órgano blanco y aumento de la prevalencia de daño metabólico como la diabetes.

En los adultos que ya usan medicamentos antihipertensivos, la guía recomienda la detección de hipertensión enmascarada. La prevalencia de hipertensión enmascarada se estima entre 10-15%, siendo mayor en pacientes con presión elevada que en los pacientes con PA normal. La incidencia de complicaciones cardiovasculares es el doble que en los normotensos y es similar que los pacientes con HTA persistente. Es más frecuente en pacientes con diabetes, enfermedad renal crónica y apnea obstructiva del sueño. En la HTA enmascarada se debe considerar el tratamiento farmacológico.

Valoración Clínica de la HTA ^{3,5,10}

La evaluación de un paciente con sospecha de HTA tiene tres grandes objetivos: confirmar la presencia de HTA, establecer el riesgo Cardiovascular global e identificar alguna

posible causa de HTA secundaria. Para ello es necesario el uso de la anamnesis, el examen físico y los exámenes complementarios Tabla. ⁽²⁻³⁾

Tabla 2. Datos de la historia clínica que orientan hacia la causa de la HTA.

HTA esencial	HTA secundaria
<ul style="list-style-type: none"> • Aumento gradual y lento de la PA • Estilos de vida que favorecen la elevación de la PA (ganancia de peso, dieta de alto contenido en sal, disminución de la actividad física, cambios laborales que conlleven cambios dietéticos p. ej. por viajes frecuentes, consumo excesivo de alcohol) • Historia familiar de HTA 	<ul style="list-style-type: none"> • PA labil, crisis de palpitaciones, palidez y mareos (feocromocitoma) • Ronquidos, somnolencia (SAHS) • Clínica miccional (ERC de etiología obstructiva) • Calambres musculares, debilidad (hipopotasemia por hiperaldosteronismo primario o hiperaldosteronismo secundario por HTA renovascular) • Pérdida de peso, palpitaciones, intolerancia al calor (hiperliroidismo) • Edemas, fatiga, poliuria (ERC) • Historia de coartación de aorta intervenida (HTA residual) • Obesidad central, cara de luna llena, equimosis con traumatismos mínimos (síndrome de Cushing) • Toma de fármacos o sustancias presoras (p. ej. alcohol, AINE, cocaína, anfetaminas) • Ausencia de historia familiar de HTA
<p>AINE: antiinflamatorios no esteroideos; ERC: enfermedad renal crónica; HTA: hipertensión arterial; PA: presión arterial; SAHS: síndrome de apnea-hipopnea del sueño.</p>	

Fuente: Gijón-Conde T, et al. Documento de la Sociedad Española de Hipertensión-Liga Española para la Lucha contra la Hipertensión Arterial (SEH-LELHA) sobre las guías ACC/AHA 2017 de hipertensión arterial. Hipertens Riesgo Vasc. 2018.

Tabla 3. Pruebas de laboratorio y exámenes complementarios en la valoración inicial del paciente hipertenso

Pruebas básicas	Pruebas opcionales
<ul style="list-style-type: none"> • Hemograma • Glucemia en ayunas • Perfil lipídico • Creatinina sérica y FGe • Sodio, potasio y calcio séricos • TSH • Análisis de orina sistemático y sedimento Electrocardiograma 	<ul style="list-style-type: none"> • Ecocardiograma • Urato sérico^a • Cociente albúmina/creatinina en una muestra aislada de orina^a
<p>FGe: filtrado glomerular estimado; TSH: <i>thyroid-stimulating hormone</i>.</p> <p>^a En nuestro medio las determinaciones del urato sérico y del cociente albúmina/creatinina en orina se consideran exploraciones básicas.</p>	

Fuente: Gijón-Conde T, et al. Documento de la Sociedad Española de Hipertensión-Liga Española para la Lucha contra la Hipertensión Arterial (SEH-LELHA) sobre las guías ACC/AHA 2017 de hipertensión arterial. Hipertens Riesgo Vasc. 2018.

Tratamiento no farmacológico

Recomendaciones de la Guía Americana y Europea ^{2,3,11}

Tanto la guía americana como la europea recomiendan como punto de partida en el tratamiento no farmacológico las modificaciones en el estilo de vida. Estos cambios constituyen el fundamento de la prevención y del tratamiento de la HTA y por lo tanto de la reducción del riesgo cardiovascular asociado. La implementación de estos cambios del estilo de vida tanto en el paciente individual como a nivel comunitario se consideran medidas prioritarias para la prevención de la HTA y de sus complicaciones (Tabla 4-5). Los cambios efectivos en el estilo de vida pueden ser suficientes para retrasar o prevenir la necesidad de terapia farmacológica

en pacientes con hipertensión de grado 1. Las medidas de estilo de vida recomendadas que han demostrado reducir la PA son la restricción de sal, la moderación del consumo de alcohol, el alto consumo de verduras y frutas, la reducción de peso y el mantenimiento de un peso corporal ideal, y la actividad física regular. Además, fumar tabaco tiene un efecto presor prolongado agudo que puede aumentar la PA ambulatoria diurna, pero el abandono del hábito de fumar y otras medidas de estilo de vida también son importantes más allá del control de la PA.

TRATAMIENTO NO FARMACOLÓGICO

Tabla 4. Intervenciones de estilo de vida en pacientes con hipertensión o PA alta normal. Guía Americana.

CR	NE	Recomendación
1	A	Pérdida de peso en sujetos con sobrepeso u obesidad
1	A	Dieta cardiosaludable, como dicta DASH
1	A	Reducción del contenido de sal en la dieta
1	A	Suplementos de potasio, preferiblemente en la dieta, salvo en casos con enfermedad renal o de uso de fármacos que reduzcan la excreción de potasio
1	A	Aumento de la actividad física con programas estructurados de ejercicio
1	A	En caso de consumo de alcohol, restringir la toma a un máximo de 2 bebidas en varones y una en mujeres ^a

CR: clase de recomendación; DASH: dietary approach to stop hypertension (en nuestro medio, dicta mediterranea); NE: nivel de evidencia.
^a Se detallan las medidas de una bebida en aproximadamente 300 cc de cerveza, 150 cc de vino o 40 cc de una bebida de graduación alta.

Fuente: Gijón-Conde T, et al. Documento de la Sociedad Española de Hipertensión-Liga Española para la Lucha contra la Hipertensión Arterial (SEH-LELHA) sobre las guías ACC/AHA 2017 de hipertensión arterial. Hipertens Riesgo Vasc. 2018.

Tabla 5. Intervenciones de estilo de vida en pacientes con hipertensión o PA alta normal. Guía Europea

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b
Restricción de sal a < 5 g por día	I	A
Restricción del consumo de alcohol: <ul style="list-style-type: none"> • Menos de 14 unidades por semana para hombres. • Menos de 8 unidades por semana para mujeres. 	I	A
Se recomienda evitar el consumo excesivo de alcohol.	III	C
Incrementar el consumo de vegetales, frutas frescas, pescado, nueces y ácidos grasos insaturados (aceite de oliva); bajo consumo de carnes rojas y bajo consumo de productos lácteos.	I	A
Control de peso está indicado para evitar la obesidad (IMC > 30 kg/m ² o circunferencia cintura >102 cm en hombres y > 88 cm en mujeres), apuntar a un IMC saludable (20-25 kg/m ²) y valores de circunferencia de la cintura (>94 cm en hombres y >80 cm en mujeres) para reducir la presión arterial y el riesgo cardiovascular.	I	A
Ejercicio aeróbico regular (ej. al menos 30 min de ejercicio dinámico moderado de 5 a 7 días por semana)	I	A
Suspender el cigarrillo, se recomienda la atención de apoyo y la derivación a programas para dejar de fumar.	I	B

IMC: índice de masa corporal
^a Clase de recomendación
^b Nivel de evidencia basado principalmente en el efecto sobre la presión arterial y / o el perfil de riesgo cardiovascular

Tratamiento Farmacológico

Recomendaciones de las Guías Americana y Europea ^{2,3,11}

La guía ACC/AHA 2017 recomienda el inicio del tratamiento farmacológico no sólo en los pacientes con cifras altas de PA sino también a quienes tienen riesgo cardiovascular (RCV) individual de enfermedad aterosclerótica a 10 años calculado según las ACC/AHA Pooled Cohort Equations.

El tratamiento farmacológico se debe iniciar en aquellos pacientes con cifras de PAS \geq 130 o PAD \geq 80 mmHg. Este umbral también se recomienda en prevención primaria si el RCV es \geq 10% en 10 años. En caso de cifras de PAS \geq 140 o PAD \geq 90 mmHg también se recomienda siempre iniciar tratamiento farmacológico.

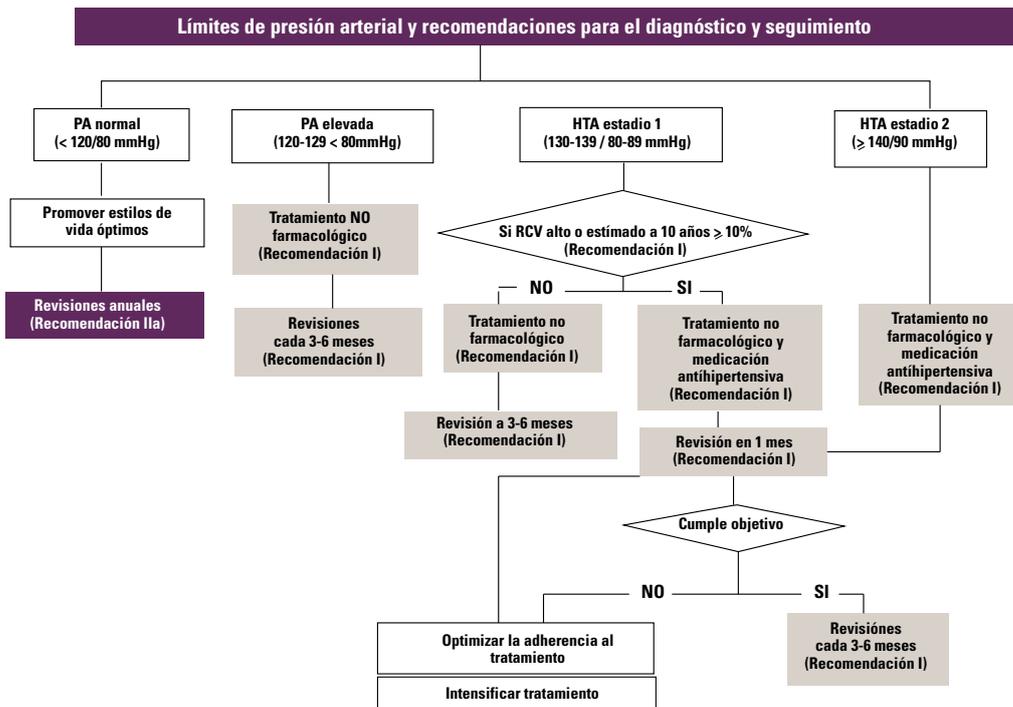
Respecto a los fármacos, la guía recomienda como grupos de inicio los diuréticos tiazídicos, inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA), antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARAI) y calcioantagonistas (CA). Todos los demás grupos, incluyendo los betabloqueantes (BB), se consideran de segunda línea o reservados para pacientes con comorbilidades.

En HTA grado 2 se recomienda como tratamiento inicial el uso de combinaciones de 2 fármacos cuando los niveles de PAS o de PAD estén $>$ 20/10 mmHg, respectivamente, por encima del objetivo. En la práctica, esta recomendación supone el inicio de tratamiento combinado en todos los pacientes con cifras de PA por encima de 160/100 mmHg o, en caso de considerar un objetivo de PA $<$ 130/80 mmHg, con cifras por encima de 150/90 mmHg. Las combinaciones consideradas más adecuadas son las de IECA o ARAII con diurético tiazídico o CA. Se insiste en la conveniencia de combinar fármacos con distinto mecanismo de acción y de evitar la combinación de IECA y ARAII o cualquiera de estos con inhibidores directos de la renina.

Otra recomendación es el seguimiento mensual de los pacientes desde el inicio del tratamiento hasta que se consiguen las cifras objetivo.

En el algoritmo 1 se encuentra el manejo y las recomendaciones para el diagnóstico y seguimiento.

Algoritmo 1. Recomendaciones para el manejo, diagnóstico y seguimiento de los pacientes con HTA. Guía Americana



Fuente: Gijón-Conde T, et al. Documento de la Sociedad Española de Hipertensión-Liga Española para la Lucha contra la Hipertensión Arterial (SEH-LELHA) sobre las guías ACC/AHA 2017 de hipertensión arterial. Hipertens Riesgo Vasc. 2018.

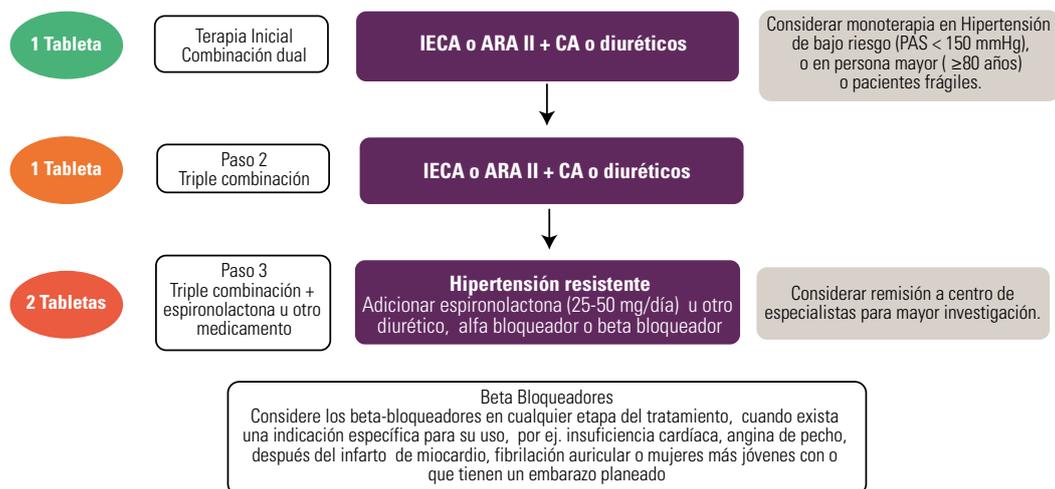
La guía Europea recomienda considerar tratamiento farmacológico en los pacientes con PA alta (130-139/85 mmHg) si su riesgo cardiovascular es alto o muy alto (enfermedad cardiovascular establecida, especialmente cardiopatía isquémica). En pacientes con hipertensión grado 1 y de riesgo bajo, el tratamiento farmacológico para reducir la PA debe iniciarse después de 3 a 6 meses si la PA no se controla solo mediante intervenciones de estilo de vida.

En los mayores de 65 años se considera también la necesidad de tratamiento farmacológico en la HTA de grado 1. La guía considera el inicio de tratamiento con combinaciones farmacológicas en casi todos los pacientes, excepto en aquellos

con HTA grado 1, sin lesiones de órgano blanco o enfermedad cardiovascular establecida.

Los fármacos de elección son dos posibles combinaciones son los mismos que recomienda la AHA; IECA o ARA II con calcioantagonistas o diuréticos tiazídicos; los beta-bloqueantes se relegan como tercer escalón de tratamiento, excepto en situaciones especiales, entre las que se incluyen los estados hipertensivos del embarazo, cuando precisan de medicación, pero también los pacientes con enfermedad cardíaca. En la enfermedad renal crónica, con proteinuria, sea o no de origen diabético, los ARA II son la mejor opción terapéutica porque reducen más la proteinuria.

Algoritmo 2. Recomendaciones para tratamiento farmacológico de los pacientes con hipertensión arterial. Guía Europea



Fuente: Williams, Bryan, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. European heart journal.2018; 39 (33): 3021-3104.

Herramientas para la estimación del riesgo cardiovascular^{12,13}

Más del 90% de los infartos del miocardio, se explican por los factores de riesgo cardiovascular (FRCV). La detección y manejo precoz de estos factores disminuye la incidencia tanto de eventos coronarios como cerebrales, de allí la importancia de las medidas preventivas y de conocer el riesgo que un individuo tiene de padecer un evento en los próximos 5 o 10 años.

La herramienta más usada para evaluar el riesgo CV, es el uso de tablas estimativas como la Tabla de Framingham de riesgo cardiovascular, que incluye datos de edad, sexo, hábito tabáquico, presencia o no de

diabetes, niveles de colesterol y de presión arterial.

Cada una de las intervenciones reductoras del riesgo CV, como cese del tabaco, reducción del colesterol LDL, reducción de la hipertensión arterial o uso de antiplaquetarios, puede reducir el riesgo en 15 a 30% a 5 años, mientras que la combinación de tres de estas intervenciones, reduce el riesgo CV en más de 50% a 5 años.

El modelo SCORE (Systematic Coronary Risk Estimation), recomendado por la Guía de la Sociedad Europea de Cardiología y otras nueve sociedades relacionadas con el manejo del riesgo cardiovascular, estima exclusivamente

el riesgo de muerte a 10 años, bien sea por enfermedad isquémica del corazón,

enfermedad cerebrovascular o arteriopatía periférica.

Tabla de riesgo de Framingham^{12-14,15}

Está formada por 7 factores de riesgo: sexo, edad, HDL, colesterol total, presión arterial sistólica, presencia o no de tabaquismo, presencia o no de diabetes mellitus. Durante la evaluación cada factor de riesgo tiene una puntuación determinada según la magnitud de éste. Luego de analizar cada factor de riesgo y anotar su debida puntuación, se procede

a sumar los puntos correspondientes, los mismos que indicaran una cifra, la cual se encuentra dentro de rangos que indican si se presenta riesgo cardiovascular alto, moderado o bajo, y así calcular el riesgo relativo.

Clasificación del riesgo cardiovascular:

1. Riesgo alto: $\geq 20\%$ a los 10 años
2. Riesgo moderado: entre 10 y 20% a los 10 años
3. Riesgo bajo: $\leq 10\%$ a los 10 años

El paciente con riesgo cardiovascular alto necesita un control estricto y una intervención constante, siendo necesario en la mayoría de los casos instaurar un tratamiento farmacológico

de los factores de riesgo que tengan más relevancia en el mismo, hasta lograr una estabilización y control de los mismos. Un riesgo cardiovascular moderado necesita vigilancia especial para control de los factores de riesgo que posee, recomendándose la instauración de un tratamiento basado en medidas higiénico-dietéticas.

Herramientas para la estimación del riesgo cardiometabólico^{16,17}

Actualmente se habla de riesgo cardiometabólico (RCM), en referencia al riesgo general de desarrollar enfermedad cardiovascular y diabetes mellitus tipo 2 (DM2), asociado a otros factores de riesgo tradicionales y emergentes, como obesidad abdominal y resistencia a la insulina. Las determinaciones antropométricas y del perfil lipídico constituyen biomarcadores de riesgo cardiometabólico.

El perímetro abdominal constituye el principal predictor de obesidad abdominal, un estado que favorece la resistencia a la insulina (RI) y la aterosclerosis. El tejido adiposo visceral es más resistente a la insulina que el tejido subcutáneo, lo que provoca una hiperinsulinemia compensadora que, a largo plazo, produce disfunción de las células β del páncreas, la aparición de diabetes mellitus y un aumento del riesgo cardiovascular.

La dislipidemia aterógena que acompaña a la RI y el SM se caracteriza por hipertrigliceridemia, HDL-colesterol bajo y LDL pequeñas y densas, que aceleran la aterosclerosis coronaria y el riesgo cardiometabólico.

La obesidad, particularmente la asociación de alto perímetro de cintura con alto IMC es un factor de riesgo independiente para ECV y diabetes mellitus tipo 2 (DM2).

La medición del perímetro de la cintura se ha preconizado como una estimación muy válida de la cantidad de grasa intraabdominal, puesto que se ha visto una fuerte correlación con la mortalidad, incluso después de ajustar por el IMC. Para algunos autores su valor es superior al del IMC en la predicción del SM.

Tabla 8. Riesgo cardiometabólico en función de los valores del IMC y el perímetro de la cintura. ¹⁷

IMC		Perímetro de la cintura*	
		Varones ≤ 102 cm Mujeres ≤ 88 cm	Varones > 102 cm Mujeres > 88 cm
Infrapeso	< 18,5	-	-
Normal	18,5-24,9	-	-
Sobrepeso	25-29,9	Aumentado	Alto
Obesidad I	30-34,9	Alto	Muy alto
Obesidad II	35-39,9	Muy alto	Muy alto
Obesidad III	> 40	Extremadamente alto	Extremadamente alto

* El aumento del perímetro de la cintura puede ser un marcador de mayor riesgo incluso en personas con un peso normal.

Fuente: Nadal J F. Obesidad intraabdominal y riesgo cardiometabólico. Atención primaria.2008; 40(4), 199-204.

Monitorización ambulatoria MAPA y la automedida de la presión arteria AMPA^{18,19}

Como parte de las nuevas recomendaciones de la última guía 2018 sobre el diagnóstico y tratamiento de la hipertensión arterial se indica la necesidad de la medición de la PA fuera de consulta mediante MAPA (monitorización ambulatoria de la presión arterial) y AMPA (automedida de la presión arterial), especialmente como una alternativa para confirmar el diagnóstico de HTA, detectar la HTA de bata blanca, la HTA enmascarada y monitorizar el control de la PA.

La medición de la PA fuera de la consulta mediante AMPA o MAPA (habitualmente durante 24 h) proporciona un número mayor de mediciones de la PA que la medición convencional en consulta y se realiza en condiciones más representativas de la vida cotidiana. Varios documentos de posición y guías de práctica clínica publicados recientemente proporcionan información exhaustiva sobre los métodos de MAPA y AMPA, que se resumen brevemente a continuación:

La AMPA es la media de todas las lecturas de PA realizadas con un monitor semiautomático validado durante al menos 3 días, y preferiblemente durante 6-7 días consecutivos antes de cada consulta. Las lecturas se realizan por la mañana y por la noche, en una habitación tranquila después de 5 min de reposo, con el paciente sentado y con la espalda y el brazo apoyados. Deben realizarse 2 mediciones en cada sesión, con 1-2 min de espera entre mediciones. Comparada con la PA medida en consulta, los valores de AMPA suelen ser más bajos y el umbral diagnóstico para la HTA es ≥

135/85 mmHg (equivalente a una PA medida en consulta ≥ 140/90 mmHg) (Tabla 1), cuando se tiene en cuenta la media de los valores de PA en el domicilio durante 3-6 días. Comparada con la PA medida en consulta, la AMPA proporciona datos más reproducibles y guarda mayor relación con el daño orgánico inducido por HTA, especialmente la HVI. Recientes metanálisis de los escasos estudios prospectivos realizados indican que la AMPA predice mejor la morbimortalidad CV que la PA medida en consulta. Hay evidencia de que la automedición de la PA puede tener un efecto positivo en la adherencia al tratamiento y el control de la PA, especialmente si se combina con educación y asesoramiento al paciente.^{18,19}

La MAPA proporciona la media de las lecturas de PA durante un periodo determinado, que normalmente es de 24 h. El dispositivo se suele programar para que registre la PA a intervalos de 15-30 min y calcule la media de la PA diurna, nocturna y de 24 h. Además, se puede registrar un diario de las actividades del paciente y de las horas de sueño. Como mínimo, el 70% de las lecturas deben ser satisfactorias para que se considere válida la sesión de la MAPA. Los valores de la MAPA suelen ser más bajos que la PA medida en consulta y el umbral diagnóstico para la HTA es ≥ 130/80 mmHg durante 24 h, ≥ 135/ 85 mmHg de media de la PA diurna y ≥ 120/70 de media de la PA nocturna (todas equivalentes a valores de presión medida en consulta ≥ 140/90 mmHg) (Tabla 1).^{18,19}

La MAPA es un mejor predictor de daño orgánico inducido por HTA. Además, se ha demostrado

que la media de los valores de PA ambulatoria de 24 h tienen una relación más estrecha con las complicaciones mórbidas o mortales y es un predictor del riesgo de eventos CV, como complicaciones coronarias e ictus.

La mayor ventaja de la MAPA y la AMPA es que permiten diagnosticar la HTA de bata blanca y la HTA enmascarada.

Tabla 1. Definición de HTA según cifras de PA en consulta, AMPA Y MAPA¹⁹

Categoría	PAS (mmHg)	y/o	PAD (mmHg)
PA en consulta*	≥ 140	y/o	≥ 90
PA ambulatoria			
Diurna (o en vigilia), media	≥ 135	y/o	≥ 85
Nocturna (o del sueño), media	≥ 120	y/o	≥ 79
Promedio de 24 h	≥ 130	y/o	≥ 80
Promedio de PA domiciliaria	≥ 135	y/o	≥ 80

PA: presión arterial; PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica.
*Se refiere a la medición convencional de la PA en consulta y no a la medición no presenciada

Tabla 2. Comparación de la monitorización AMPA y MAPA¹⁹

MAPA	AMPA
Ventajas: <ul style="list-style-type: none"> • Puede identificar la HTA de bata blanca y la HTA enmascarada • Mayor potencia pronóstica • Mediciones nocturnas • Medición en situaciones cotidianas • Fenotipos de PA pronósticos adicionales • Abundante información en una sola sesión, incluida la variabilidad de la PA en período cortos 	Ventajas: <ul style="list-style-type: none"> • Puede identificar la HTA de bata blanca y la HTA enmascarada • Método económico y ampliamente disponible • Medición en el domicilio, que puede ser más relajada que en la consulta • Paciente comprometido con la medición de la PA • Fácil de repetir y usar en largos períodos para evaluar la variabilidad de la PA de día en día
Desventajas: <ul style="list-style-type: none"> • Método costoso y poco disponible • Puede ser incómodo para el paciente 	Desventajas: <ul style="list-style-type: none"> • Solo se puede medir la PA estática • Posibles errores de medición • No registra la PA nocturna*

AMPA: automedición de la presión arterial; HTA: hipertensión arterial; MAPA: monitorización ambulatoria de la presión arterial; PA: presión arterial.
*Se están desarrollando técnicas que permiten la medición de la PA nocturna con dispositivos de automedición de la PA.

Referencias

- Carey R M, & Whelton P K. Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: Synopsis of the 2017 American College of Cardiology/American Heart Association Hypertension Guideline. *Ann Intern Med.* 2018;168(5):351-358.
- Whelton, Paul K., et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Journal of the American College of Cardiology.* 2018 ;71(19): e127-e248.
- Gijón-Conde, T., et al. Documento de la Sociedad Española de Hipertensión-Liga Española para la Lucha contra la Hipertensión Arterial (SEH-LELHA) sobre las guías ACC/AHA 2017 de hipertensión arterial. *Hipertensión y riesgo vascular.* 2018; 35 (3): 119-129.
- Organización mundial de la salud. Información general sobre la hipertensión arterial en el mundo. 2013.
- Muntner, Paul, et al. Potential US population impact of the 2017 ACC/AHA high blood pressure guideline. *Circulation.* 2018; 137 (2): 109-118.
- Hypertension [Internet] World Heart Organization [Cited 2019 January 4] Available at: https://www.paho.org/hq/index.php?option=com_topics&view=article&id=221&Itemid=40878&lang=es
- Benavides, Rina Ortiz, et al. Prevalencia de hipertensión arterial en individuos adultos de las parroquias urbanas de la ciudad de Cuenca, Ecuador/Hypertension prevalence in adult individuals from urban parishes of Cuenca City, Ecuador. *Síndrome Cardiometabólico.* 2014;4(1): 10.
- Freire, Wilma, M. J. Ramírez, and P. Belmont. Tomo I: Encuesta Nacional de Salud y Nutrición de la población ecuatoriana de cero a 59 años. ENSANUT-ECU 2012. *Revista Latinoamericana de Políticas y Acción Pública.* 2015. 2 (1): 117.
- Prat, Hernán, et al. Guías para la monitorización ambulatoria de presión arterial de 24 horas. Documento de la Sociedad Chilena de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. *Revista chilena de cardiología.* 2017; 36 (3): 264-274.
- Chobanian, Aram V., et al. The seventh report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of

- high blood pressure: the JNC 7 report. *Jama.* 2003; 289 (19): 2560-2571.
- Williams, Bryan, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. *Journal of hypertension.* 2018; 36 (10): 1953-2041.
- Kunstmann, Sonia, and Int Fernanda Gainza. Herramientas para la estimación del riesgo cardiovascular. *Revista Médica Clínica Las Condes.* 2018; 29 (1): 6-11.
- Muñoz O M, Morales Á J R, Correa A M, & Bustos M M. Concordancia entre los modelos de SCORE y Framingham y las ecuaciones AHA/ACC como evaluadores de riesgo cardiovascular. *Revista Colombiana de Cardiología.* 2017; 24(2): 110-116.
- Arboleda Carvajal M S, & García Yáñez A R. Riesgo cardiovascular: análisis basado en las tablas de Framingham en pacientes asistidos en la unidad ambulatoria 309, IESS-Sucúa. *Revista Med.* 2017; 25 (1), 20-30.
- Artacho Rodríguez M A, Estudio comparativo de los modelos de estimación de riesgo cardiovascular para la población española (Doctoral dissertation, Universidad Complutense de Madrid). 2018.
- Després, Jean-Pierre, et al. Abdominal obesity and the metabolic syndrome: contribution to global cardiometabolic risk. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology.* 2008; 28 (6): 1039-1049.
- Nadal J F. Obesidad intraabdominal y riesgo cardiometabólico. *Atención primaria.* 2008; 40(4), 199-204.
- Williams, Bryan, et al. Guía ESC/ESH 2018 sobre el diagnóstico y tratamiento de la hipertensión arterial. *Revista española de cardiología.* 2019; 72 (2): 160-160.
- Turner, J. Rick, Anthony J. Viera, and Daichi Shimbo. Ambulatory blood pressure monitoring in clinical practice: a review. *The American journal of medicine.* 2015; 128 (1): 14-20.

MONOGRAFÍAS DE PRODUCTO

PERTENA

PARA EL TRATAMIENTO DEL PACIENTE HIPERTENSO

Introducción^{1,2}

Las guías Americana y Europea para el manejo de la hipertensión arterial sugieren el inicio de tratamiento farmacológico en aquellos pacientes con cifras de PAS \geq 130 o PAD \geq 80 mmHg. Este umbral también se recomienda en prevención primaria si el RCV es \geq 10% en 10 años. En caso de cifras de PAS \geq 140 o PAD \geq 90 mmHg se recomienda siempre iniciar tratamiento farmacológico.

Respecto a los fármacos, las guías recomiendan como uno de los grupos de inicio a los antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARA II).

En HTA grado 2 se recomienda como tratamiento inicial el uso de combinaciones de 2 fármacos cuando los niveles de PAS o de PAD estén $>20/10$ mmHg, respectivamente, por encima del objetivo. En la práctica, esta recomendación supone el inicio de tratamiento combinado en todos los pacientes con cifras de PA por encima de 160/100 mmHg o, en caso de considerar un objetivo de PA $< 130/80$ mmHg, con cifras por encima de 150/90 mmHg. Las combinaciones consideradas más adecuadas son las de ARA II con diurético tiazídico o CA.

En los últimos años, ensayos clínicos controlados han demostrado que los ARA-II son los fármacos de elección en el tratamiento de la HTA, la insuficiencia cardiaca y la nefropatía de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2.

1. Características generales del producto

Para el médico es importante contar con un portafolio de tratamiento que contenga todas las opciones farmacológicas requeridas para controlar adecuadamente al paciente

hipertenso. Para esto debe tener como base el estado de salud de cada paciente y las necesidades individuales que permitan el cumplimiento del mismo.



Es por esta razón que PERTENA fue desarrollado con el fin de satisfacer las necesidades del médico tratante y de los pacientes, ofreciendo la posibilidad de usar monoterapia con **PERTENA** (Valsartán de 80 -160 Y 320 mg), terapia dual con **PERTENA HC** (Valsartán+ Hidroclorotiazida

de 80/12,5 mg - 160/12,5 mg – 160/25 mg) y **PERTENA AM** (Valsartán+ Amlodipino 160/5 MG) o terapia triple con **PERTENA COMPLETE** (Valsartán +Hidroclorotiazida +Amlodipino 160/12,5/ 5 mg).

2. Principios Activos

2.1 Valsartán^{3,4}

Es un derivado de los antagonistas de la angiotensina II, que desarrolla un efecto antihipertensivo sistodiastólico gradual y sostenido con una sola dosis diaria. Es un antagonista competitivo de la angiotensina II (ARA II), el cual compite sobre el receptor del

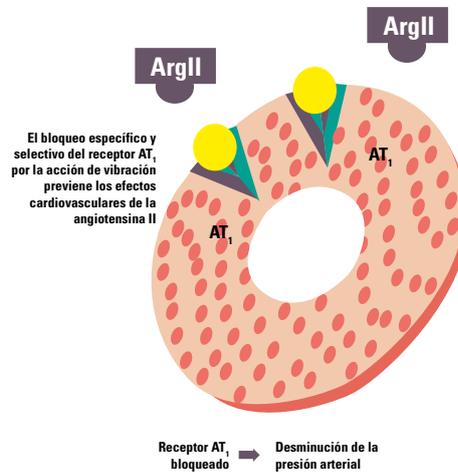
tipo AT1 localizado en las células musculares lisas del corazón, riñón, cerebro, pulmón e hipófisis. A través del receptor AT1, la angiotensina II bloquea los canales de potasio y estimula los canales del calcio.

2.1.1 Mecanismo de Acción³⁻⁵

Valsartán es un antagonista altamente selectivo de los receptores AT1 de la angiotensina II, que reduce la presión arterial mediante una inhibición selectiva y específica de los efectos cardiovasculares de la angiotensina II, tiene una afinidad 20.000 veces mayor sobre

el subtipo AT1, que es el responsable de la vasoconstricción, aumento de la contractilidad cardiaca, hipertrofia ventricular e inhibición de la excreción de agua y de sodio a nivel renal (Gráfico 1).

Gráfico 1 . Mecanismo de Acción Valsartan³



Produce un bloqueo uniforme de los receptores AT1 a lo largo del tiempo, sin que se observen indicios de desensibilización del receptor AT1.

No afecta a la frecuencia cardíaca ni a la adaptación ortostática tras una movilización pasiva; tampoco a los efectos hemodinámicos de la estimulación simpática tras el esfuerzo físico.

2.1.2 Farmacocinética³⁻⁵

La absorción de Valsartán después de una administración oral es rápida. Muestra cinética exponencial (t1/2 a 1 hora y t1/2b cerca de 9 horas). No hay cambio en la farmacocinética de Valsartán al administrarse repetidas

veces y hay poca acumulación cuando se administra diariamente. Las concentraciones en plasma observadas fueron similares en hombres y mujeres. Valsartán se une en gran proporción a las proteínas del suero (94 a

97%), principalmente a la albúmina. El volumen de distribución en el estado estacionario es pequeño (cerca de 17 lt.). La depuración del plasma es relativamente lenta (cerca de 2 lt./hora) cuando se compara con el flujo de sangre

hepática (cerca de 30 lt./hora). De la dosis de Valsartán absorbida, 70% es eliminada en las heces y 30% en la orina.

2.1.3 Eficacia y Seguridad clínica³⁻⁶

Valsartán ha sido incluido en más de 60 estudios con más de 100.000 pacientes. Basado en estos resultados Valsartán obtuvo la aprobación para dos indicaciones adicionales como antihipertensivo: insuficiencia cardíaca e infarto posterior del miocardio. Valsartán también se probó en diferentes tipos de pacientes, incluyendo ancianos, obesos y pacientes con diabetes mellitus con buenos resultados en el control de la presión arterial.

En general el Valsartán es bien tolerado y en los estudios clínicos realizados de 4.000 pacientes durante 6 a 12 meses, la incidencia de efectos secundarios producidos por el Valsartán fue

igual a la observada con el placebo. Igualmente, el número de pacientes que discontinuaron el tratamiento debido a las reacciones adversas fue similar en ambos grupos (2,3% para el Valsartán frente al 2% para el placebo).

Las reacciones adversas más frecuentes que obligaron la retirada del fármaco fueron las cefaleas y los mareos. Los casos de hipotensión ortostática fueron inferiores al 1%. Los mareos fueron observados en el 8% de los pacientes tratados con dosis de 320 mg/día y en el 4% de los que recibieron 160 mg/día.

2.2 Hidroclorotiazida (HCTZ)⁷

Diurético del grupo de las tiazidas. Inhibe la reabsorción de sodio y cloro en el túbulo contorneado distal renal, y como consecuencia

incrementa la excreción renal de sodio, agua y potasio.

2.2.1 Valsartán + Hidroclorotiazida^{6,8}

La combinación de valsartán más hidroclorotiazida, administrada una vez al día, ha sido evaluada en el tratamiento de pacientes con hipertensión en ensayos clínicos con una duración de 8 semanas a 3 años. Estos estudios han demostrado que el tratamiento combinado con valsartán 80 o 160 mg e hidroclorotiazida 12,5 o 25 mg reduce significativamente desde el inicio la PAS y la PAD en pacientes con hipertensión leve a grave.

Valsartán más hidroclorotiazida es eficaz para reducir la PA en pacientes que no responden a la monoterapia con cualquiera de los dos agentes por separado. El control efectivo de la PA con valsartán más hidroclorotiazida se mantuvo en estudios a largo plazo, y las reducciones observadas después de 3 meses de tratamiento fueron similares a las observadas después de 1, 2 o 3 años.

2.3 Amlodipina⁹

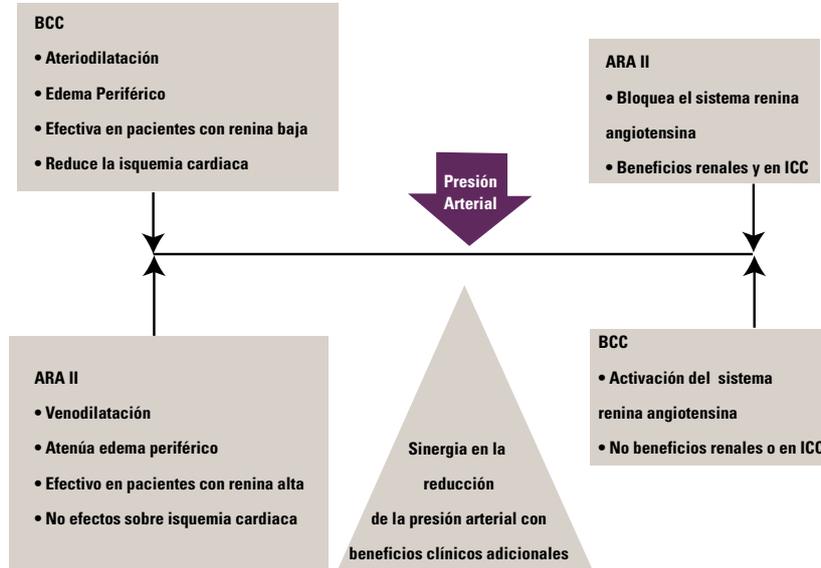
La amlodipina es un vasodilatador arterial periférico que actúa directamente sobre el músculo liso vascular para causar una reducción de la resistencia vascular periférica y una reducción de la presión arterial. Es un bloqueador de los canales de calcio (BCC) de dihidropiridina que inhibe la afluencia transmembrana de iones de calcio en el músculo liso vascular y el músculo cardíaco. La amlodipina inhibe la entrada de iones de calcio a través de las membranas celulares

de manera selectiva, con un efecto mayor en las células musculares lisas vasculares que en las células musculares cardíacas. Debido a estos mecanismos de acción, la amlodipina produce principalmente vasodilatación arterial. Dado que el BCC no promueve una dilatación venosa comparable al efecto arterial, se crea un desplazamiento de fuerzas hidrostáticas en los capilares periféricos que facilita la extravasación de fluidos en el espacio intersticial.

2.3.1 Valsartán + Amlodipina⁹

Cuando se asocia con Valsartán a un BCC se promueve la dilatación arterial y venosa, equilibrando así la presión hidrostática en los capilares periféricos y reduciendo la extravasación de líquido intersticial (Grafico 2).

Gráfico 2. Sinergia de la contrarregulación entre ARA II y BCC.⁹



2.4 Valsartan + Hidroclorotiazida + Amlodipina⁹

Se ha demostrado el beneficio de la terapia de combinación triple con amlodipino, valsartán e hidroclorotiazida, y el uso de una sola píldora simplificará la terapia y dará como resultado un mejor control de la presión arterial. Específicamente, la amlodipina bloquea los efectos contráctiles del calcio en las células del músculo liso cardíaco y vascular; valsartán

bloquea la vasoconstricción y los efectos de retención de sodio de la angiotensina II en el músculo liso cardíaco y vascular, las células suprarrenales y renales; y, finalmente, la hidroclorotiazida promueve la excreción de sodio y cloruro en el riñón, lo que lleva a reducciones en el volumen intravascular.

Referencias

- Carey R M, & Whelton P K. Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: Synopsis of the 2017 American College of Cardiology/American Heart Association Hypertension Guideline. *Ann Intern Med.* 2018;168(5):351-358.
- Whelton, Paul K., et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Journal of the American College of Cardiology.* 2018 ;71(19): e127-e248.
- Carretero, Marián. Valsartán. *Offarm: Farmacia y Sociedad* 2001;20(10): 154-156.
- Tamargo J, Caballero R Gómez, Núñez L, Vaquero M, & Delpón E. Características farmacológicas de los ARA-II. ¿Son todos iguales?. *Revista Española de Cardiología Suplementos.* 2006; 6 (3), 10C-24C.
- Sun, Ningling, et al. Efficacy and tolerability of once daily 160 mg valsartan in Chinese patients with mild to moderate hypertension. *Experimental and therapeutic medicine.* 2017; 13 (3): 1109-1116.
- Widimsky Jr J, Vincelj J, Sirenko, Y Yevgenyevna I C, & Zagar B B. The efficacy and safety of valsartan and combination of valsartan and hydrochlorothiazide in the treatment of patients with mild to moderate arterial hypertension. *Kardiologia Polska (Polish Heart Journal).* 2014.
- Cruz-Aranda, J. Enrique. Fármacos diuréticos: alteraciones metabólicas y cardiovasculares en el adulto mayor. *Medicina Interna de México.* 2018; 34 (4): 566-573.
- Wellington, Keri, and Diana M. Faulds. Valsartan/hydrochlorothiazide. *Drugs.* 2002; 62 (13): 1983-2005.
- Destro M, Cagnoni F, D'Ospina A, Ricci A R, Demichele E Peros, & Preti P. Role of valsartan, amlodipine and hydrochlorothiazide fixed combination in blood pressure control: an update. *Vascular health and risk management.* 2010; 6,: 253.

TELSAR

TRATAMIENTO DEL PACIENTE HIPERTENSO

Introducción^{1,2}

Las enfermedades cardiovasculares son una de las primeras causas de mortalidad a nivel mundial, tanto en hombres como en mujeres. La hipertensión arterial (HTA) es uno de los principales factores de riesgo cardiovascular (FRCV), con una prevalencia estimada del 20% en la población mayor de 18 años, cifra que tiende a doblarse en los mayores de 65 años. Por otra parte, la HTA se asocia con frecuencia con otros FRCV y comorbilidad, contribuyendo a aumentar la carga de enfermedad y la polimedicación.

El beneficio del tratamiento farmacológico de la HTA para la reducción de la morbimortalidad cardiovascular está claramente establecido a través de múltiples ensayos clínicos aleatorizados. No obstante, es preciso valorar de forma individualizada el plan de tratamiento de un determinado paciente, la estrategia propuesta es seleccionar como candidatos a tratamiento farmacológico a aquellos pacientes de mayor RCV basal, en función de su estadio de HTA, afectación de órganos diana y riesgo coronario.

1. Características generales del producto

Contar con un portafolio de tratamiento que contenga todas las opciones farmacológicas requeridas para controlar adecuadamente al paciente hipertenso es fundamental para facilitar al médico el abordaje terapéutico de estos pacientes.

Es por esta razón que **TELSAR** fue desarrollado con el fin de satisfacer las necesidades del médico tratante, así como de los pacientes, ofreciendo la posibilidad de usar monoterapia con **TELSAR** (Telmisartán de 40 y 80 mg); terapia dual con **TELSAR HC** (Telmisartán 80 mg+ Hidroclorotiazida 12,5 mg y 25 mg) y **TELSAR AM** (Telmisartán 80 mg + Amlodipino 5 y 10 mg).

2. Principios activos

2.1 Telmisartán^{3,4}

Es un potente antagonista no peptídico de larga duración del receptor de angiotensina II tipo 1 (AT1) que está indicado para el tratamiento de la hipertensión esencial. Inhibe selectivamente la estimulación del receptor AT1 por la angiotensina II sin afectar a otros sistemas receptores involucrados en la regulación cardiovascular. El efecto inhibitor se mantiene durante 24 horas y es todavía medible hasta las 48 horas. Es altamente lipofílico, con un alto volumen de distribución lo que se traduce en una buena penetración a los tejidos.

3. Mecanismo de Acción³⁻⁵

Telmisartán interfiere con la unión de la angiotensina II al unirse de manera reversible y selectiva al receptor AT1 en el músculo liso vascular y la glándula suprarrenal. Como la angiotensina II es un vasoconstrictor, que también estimula la síntesis y liberación de aldosterona, el bloqueo de sus efectos produce una disminución de la resistencia vascular sistémica. Telmisartán no inhibe la enzima convertidora de angiotensina ni a otros receptores hormonales o canales iónicos. Adicionalmente telmisartán es un agonista parcial de PPAR γ , que es un objetivo establecido

Telmisartán tiene la acción más prolongada de todos los (ARA II) con una vida media de 24 horas. Se ha demostrado que reduce el riesgo cardiovascular (RCV) en pacientes con enfermedad CV aterotrombótica manifiesta (historia o enfermedad cardíaca coronaria, accidente cerebrovascular o enfermedad arterial periférica) o diabetes mellitus tipo 2 con daño documentado de órgano diana.

para los fármacos antidiabéticos. Esto sugiere que el telmisartán mejora el metabolismo de los carbohidratos, los lípidos y controla la resistencia a la insulina sin causar los efectos secundarios asociados con los activadores de PPAR γ . Dada la similitud estructural de telmisartán con la pioglitazona, se ha establecido la posibilidad de que, además de bloquear los receptores AT1 de la angiotensina II, este fármaco tiene acciones similares a las de las glitazonas en el metabolismo de la glucosa y los hidratos de carbono.

2.1.2 Farmacocinética^{3,6,7}

Aproximadamente el 50% se absorbe después de una dosis oral con concentraciones plasmáticas máximas medidas entre 0,5 y 1 h. Las concentraciones plasmáticas mínimas son de 10 a 25% de los niveles máximos con una dosis única diaria. La biodisponibilidad es dependiente de la dosis de 42 a 58% para dosis entre 40 y 160 mg.

Telmisartán está unido principalmente a la albúmina y a la glicoproteína ácida alfa- (> 99,5%). El volumen aparente medio de distribución en estado estacionario (Vdss) es aproximadamente 500.

Telmisartán se metaboliza por conjugación con el glucurónido del compuesto original sin demostrar actividad farmacológica para el conjugado.

Después de una dosis oral se excreta sin cambios en las heces a través de la vía biliar (> 98%). La eliminación de una dosis oral está relacionada con la edad, la dosis, el consumo de alcohol y la insuficiencia hepática, pero no con la creatinina sérica o el historial de tabaquismo. Telmisartán no se metaboliza por el sistema del citocromo P450 y, por lo tanto, las interacciones con otros medicamentos son poco frecuentes. Esta es una ventaja en los pacientes mayores, que a menudo reciben múltiples medicamentos. Usualmente, no se requieren ajustes de dosis en los ancianos a menos que haya una disminución del volumen de plasma. En pacientes hipertensos leves a moderados, la vida media es de 24 h.



2.1.3 Eficacia y Seguridad clínica^{8,9}

La eficacia de la monoterapia con telmisartán se ha estudiado exhaustivamente mediante el uso del MAPA para establecer si la vida media prolongada se traduce en un control efectivo de la presión arterial al final del intervalo de dosificación una vez al día.

Telmisartán 80 mg mostró una reducción superior en las últimas 6 h medias de la PAS y la PAD en comparación con 10 mg de ramipril después de 14 semanas de tratamiento en la Investigación prospectiva aleatorizada de la seguridad y la eficacia de telmisartán versus ramipril utilizando ABPM (PRISMA). Los dos estudios PROBE fueron idénticos en diseño, un

estudio que se realizó en EE. UU., y Canadá y el otro en Europa. La presión arterial ambulatoria se registró en un total de 634 pacientes tratados con telmisartán y 619 que recibieron ramipril. Las reducciones medias en las últimas 6 h de PAS / PAD para telmisartán 80 mg fueron 12.0 / 8.4 mm Hg, versus 7.9 / 5.4 mm Hg para ramipril 10 mg ($p < 0.0001$).

En comparación con losartan 50 mg, telmisartán 40 mg u 80 mg demostró un control superior tanto de la PAS como de la PAD durante las últimas 6 h del intervalo de dosificación.

2.2 Telmisartán + Hidroclorotiazida (HCTZ)^{10,11}

En muchos pacientes es posible requerir más de un medicamento antihipertensivo para lograr un control efectivo de la presión arterial. Al combinar dos clases diferentes de antihipertensivos, es posible proporcionar efectos antihipertensivos complementarios, aditivos o sinérgicos debido a los diferentes mecanismos de acción de los medicamentos.

El uso de dosis bajas de dos medicamentos puede proporcionar una reducción superior de la presión arterial a dosis más altas de un medicamento y puede mejorar la tolerabilidad, lo que lleva a mejorar el cumplimiento. Los ARA II modulan la actividad vasopresora de la angiotensina II. En contraste, los diuréticos tiazídicos reducen la presión arterial

principalmente debido a su modo de acción natriurético. Sin embargo, para compensar el agotamiento del sodio, el sistema renina angiotensina (SRA) es estimulado por los diuréticos tiazídicos. El uso de un ARA II compensa esta estimulación y, por lo tanto, reduce aún más la presión arterial. Además, la pérdida de potasio inducida por diuréticos se corrige mediante la administración conjunta con un ARA II debido a la atenuación de la liberación de aldosterona mediada por angiotensina II. Los ensayos clínicos han demostrado que la tolerabilidad de la monoterapia con ARA II se mantiene cuando el fármaco se combina con una dosis baja de HCTZ.

2.3 Telmisartán + Amlodipina^{12,13}

Se recomienda la combinación de un ARA II más un bloqueador de los canales de calcio (BCC) como una combinación racional para el tratamiento de la hipertensión y también es la combinación preferida en pacientes con alto riesgo CV y en aquellos con evidencia de enfermedad renal, debido a los beneficios renoprotectores.

Los estudios demuestran que esta combinación de telmisartán / amlodipina es efectiva en pacientes en todas las etapas de la hipertensión, así como en aquellos con factores de riesgo adicionales, como obesidad, diabetes o síndrome metabólico.

Referencias

1. Aguirrezabala J R, et al. Tratamiento farmacológico de la hipertension arterial. *Infac*.2015;23(5):33-41.
2. Whelton, Paul K., et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: a report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Journal of the American College of Cardiology*.2018 ;71(19): e127-e248.
3. Singh A Jha, K K Mittal A, & Kumar A. a review on: Telmisartan. *Journal of scientific & innovative research*. 2013; 2(1): 160-175.
4. Tuñón J, Ruiz-Ortega M, Martín-Ventura J L, Tarín N, & Egido J. Efectos pleiotrópicos de telmisartán en el paciente diabético. *Revista Española de Cardiología*. 2007; 7(Supl. A): 23-30.
5. Aoki, Akiko, et al. Long-term effects of telmisartan on blood pressure, the renin-angiotensin-aldosterone system, and lipids in hypertensive patients. *Heart and vessels*.2010; 25 (3): 195-202.
6. Stangier J, Su C A P F, & Roth, WP. Pharmacokinetics of orally and intravenously administered telmisartan in healthy young and elderly volunteers and in hypertensive patients. *Journal of international medical research*. 2000; 28 (4): 149-167.
7. Miura M Satoh, S Inoue K, Saito M Habuchi, T & Suzuki T. Telmisartan pharmacokinetics in Japanese renal transplant recipients. *Clinica Chimica Acta*. 2009; 399(1-2): 83-87.
8. Gosse P. A review of telmisartan in the treatment of hypertension: blood pressure control in the early morning hours. *Vascular health and risk management*. 2006; 2(3):195.
9. Jugdutt B I. Clinical effectiveness of telmisartan alone or in combination therapy for controlling blood pressure and vascular risk in the elderly. *Clinical interventions in aging*. 2010;5, 403.
10. Kalra S, Kalra B, & Agrawal N. Combination therapy in hypertension: An update. *Diabetology & metabolic syndrome*.2010; 2(1): 44.
11. Neldam S, Schumacher H, & Guthrie R. Telmisartan 80 mg/hydrochlorothiazide 25 mg provides clinically relevant blood pressure reductions across baseline blood pressures. *Advances in therapy*.2012; 29(4):327-338.
12. Zhu, Dingliang, et al. Efficacy and tolerability of telmisartan plus amlodipine in Asian patients not adequately controlled on either monotherapy or on low-dose combination therapy. *International Journal of Hypertension* 2014; 2014.
13. Neldam S, Zhu D, & Schumacher H. Efficacy of telmisartan plus amlodipine in nonresponders to CCB Monotherapy. *Inte*



SARTABE

TRATAMIENTO DEL PACIENTE HIPERTENSO

Introducción^{1,2}

El sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) desempeña un papel fundamental en la regulación de la presión arterial y la homeostasis del sodio y el agua en el cuerpo. El SRAA está implicado en la patogénesis y la progresión de numerosas patologías cardiovasculares y renales, que incluyen hipertensión, remodelación cardíaca estructural, infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca y enfermedad renal crónica. La inhibición del SRAA es, por lo tanto, un objetivo terapéutico.

Las Guías han recomendado el tratamiento de la hipertensión con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA).

Los inhibidores de la ECA interfieren con el sistema renina-angiotensina mediante el bloqueo directo de la ECA, lo que reduce las concentraciones circulantes de la angiotensina II. Sin embargo, no bloquean completamente la producción de angiotensina II, ya que la angiotensina II puede ser generada por vías no ECA. Los antagonistas / bloqueadores de los receptores de la angiotensina II (ARA II) representan una clase relativamente nueva de agentes antihipertensivos, desarrollados para superar algunas de las deficiencias de los inhibidores de la ECA. Los ARA II bloquean selectivamente los receptores AT 1, que evitan la unión de la angiotensina II, inhiben el sistema renina-angiotensina y disminuyen la presión arterial.

4. Características generales del producto¹⁻³

Irbesartán es un antagonista no competitivo del receptor tipo 1 de la angiotensina II, utilizado con éxito durante más de una década en el tratamiento de la hipertensión esencial. Irbesartán ejerce su efecto antihipertensivo a través de un efecto inhibitorio sobre la respuesta de presión a la angiotensina II. Irbesartán 150–300 mg una vez al día confiere un efecto duradero durante 24 horas.

Más allá de su efecto reductor de la presión arterial, irbesartán reduce la hipertrofia ventricular izquierda, favorece el remodelado auricular derecho en la fibrilación auricular y aumenta la probabilidad de mantenimiento del ritmo sinusal después de la cardioversión en la fibrilación auricular.

Los efectos renoprotectores de irbesartán están bien documentados en las etapas iniciales y posteriores de la enfermedad renal en los diabéticos tipo 2.

1.1 Mecanismo de Acción¹

Irbesartán es un antagonista del receptor AT1 de la angiotensina II, presente especialmente en vasos sanguíneos y corteza adrenal. Es 8500 veces más afín por el receptor AT1 que por el AT2. Irbesartán se opone por tanto a los efectos de la angiotensina II, impidiendo la vasoconstricción y la producción de aldosterona con la consiguiente reducción de la resistencia periférica, así como la disminución de la volemia

Irbesartán representa un enfoque farmacológico racional para la hipertensión arterial y la nefropatía diabética en estadio temprano y en estadio avanzado en diabéticos hipertensos tipo II.

y a la reducción de la presión arterial. Irbesartán no bloquea la ECA sino el receptor AT1, se opone a los efectos hipertensivos tanto de la angiotensina II como de otras angiotensinas producidas por rutas enzimáticas diferentes de la ECA. De igual manera, no afecta a los niveles de bradicinina como los IECA, por lo que no dan lugar a tos ni angioedema.

5. Farmacocinética¹⁻⁴

Absorción: Irbesartán se absorbe bien tras su administración oral, alcanzando una concentración plasmática máxima después de la administración (C_{max}) que se produce aproximadamente a los 20 minutos independientemente de la dosis, es decir, 50 mg o 150 mg, y una biodisponibilidad promedio de 60% a 80% sin que los alimentos la afecten. Además, parámetros farmacocinéticos como la C_{max} , el tiempo requerido para alcanzar la C_{max} (t_{max}) y el área bajo la curva de concentración-tiempo (AUC) en plasma aumentan de forma lineal y dependiente de la dosis, después de las dosis de irbesartán de 150–600 mg en sujetos sanos.

Distribución: La unión a proteínas es muy elevada (90-96%). Su volumen de distribución es de 53-93 litros. Lo que demuestra que alcanza buena distribución en el espacio extravascular.

Metabolismo: Irbesartán se metaboliza de forma limitada (15-20%) en el hígado a través de conjugación con glucurónido (6%) y por reacciones de oxidación a través del CYP2C9. Los metabolitos circulantes restantes no aumentan la actividad farmacológica de irbesartán.

Eliminación: se excreta fundamentalmente inalterado en heces (80%), con menores cantidades en orina (20%; 2% inalterado). El aclaramiento total es de 157-176 ml/minuto, del que sólo 3-3,5 ml/minuto constituye el aclaramiento renal. La semivida de eliminación es de 11-15 horas.

No es necesario realizar un ajuste de dosis relacionado con el género o con la edad, ni siquiera para pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada, insuficiencia cardíaca o insuficiencia renal.

6. Eficacia y Seguridad¹⁻⁶

La eficacia antihipertensiva de irbesartán se ha establecido en numerosos ensayos clínicos controlados aleatorizados, con una duración de hasta tres meses. Irbesartán en monoterapia es superior al placebo para disminuir la presión arterial sistólica y diastólica. El efecto de la presión arterial se manifestó dos semanas después de comenzar el tratamiento y alcanzó una reducción máxima después de 2 a 6 semanas.

Se ha observado una relación dosis-respuesta en un rango de dosis de 1 a 900 mg una vez al día, alcanzando una meseta con dosis ≥ 300 mg una vez al día. La reducción sustraída con placebo de la presión arterial en el consultorio fue aproximadamente 8-10 / 5-6 mmHg.

En los estudios que incluyeron la evaluación ambulatoria de la presión arterial, irbesartán fue eficaz para producir un control sostenido de la presión arterial durante 24 horas.



Los ensayos clínicos comparativos realizados en hipertensión leve a moderada mostraron igual eficacia, pero mejor tolerabilidad, en comparación con las otras clases principales de antihipertensores, es decir, bloqueadores beta (atenolol), antagonistas del calcio (amlodipina), inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (enalapril), e inhibidores de la renina (aliskiren), y una eficacia superior en comparación con doxazosina.

El perfil de seguridad de irbesartán se ha investigado en más de 5000 pacientes que incluyen más de 4300 sujetos hipertensos, seguidos durante un período de observación hasta de 1 año de tratamiento. Irbesartán ha demostrado ser bien tolerado con una incidencia global de efectos adversos (EA) similar al placebo. Los EA suelen ser leves, de corta duración y no están relacionados con la dosis.

En los estudios controlados con placebo, se produjo una interrupción del tratamiento debido a los EA en el 3,3% de los pacientes tratados con irbesartán y en el 4,5% de los pacientes tratados con placebo. Los EA que ocurrieron con más frecuencia entre los pacientes tratados fueron fatiga (4% frente a 3%), diarrea (3% frente a 2%) y dispepsia (2% frente a 1%). Se observó tos en una proporción insignificante de pacientes tratados con irbesartán en comparación con los inhibidores de la ECA.

En los estudios controlados con placebo que incluyeron pacientes hipertensos con diabetes mellitus tipo 2 e insuficiencia renal, los EA fueron similares a los observados en las poblaciones hipertensas generales, con un ligero aumento de los síntomas ortostáticos (vértigo 10,2% vs 6%; mareo 5,4% vs 2,7%; y hipotensión ortostática 5,4% vs 3,2%).

Referencias

1. Borghi, Claudio, and Arrigo FG Cicero. The Role of Irbesartan in the Treatment of Patients with Hypertension. *High Blood Pressure & Cardiovascular Prevention*.2012; 19 (1): 19-31.
2. Forni, Valentina, et al. Long-term use and tolerability of irbesartan for control of hypertension. *Integrated blood pressure control*.2011; 4: 17.
3. Gialama, Fotini, and Nikos Maniadakis. Comprehensive overview: efficacy, tolerability, and cost-effectiveness of irbesartan. *Vascular health and risk management*.2013; 9: 575.
4. Powell, James R., et al. A Review of the New Angiotensin II Receptor Antagonist Irbesartan. *Cardiovascular drug reviews*.1998; 16 (3): 169-194.
5. Lacourcière, Yves. A multicenter, randomized, double-blind study of the antihypertensive efficacy and tolerability of irbesartan in patients aged ≥ 65 years with mild to moderate hypertension. *Clinical therapeutics*.2000; 22 (10): 1213-1224.
6. Fogari, Roberto, et al. 24-Hour blood pressure control by once-daily administration of irbesartan assessed by ambulatory blood pressure monitoring. *Journal of hypertension*.1997; 15 (12): 1511-1518.

ANÁLISIS DE ESTUDIOS CLÍNICOS DESTACADOS

Estudios Telmisartán

Análisis de la evidencia publicada

AMADEO (George Bakris, 2008)

Este estudio es un ensayo doble ciego, prospectivo, aleatorizado, multicéntrico, publicado en 2008, que pretendió demostrar si telmisartán a dosis de 80 mg, era más efectivo que losartán a dosis de 100 mg, para disminuir proteinuria en pacientes diabéticos con nefropatía; lo cual es importante, pues se sabe que, en estos pacientes, controlar las cifras tensionales y disminuir la presencia de proteína en la orina en más del 30% se correlaciona con una progresión más lenta hacia la insuficiencia renal terminal.

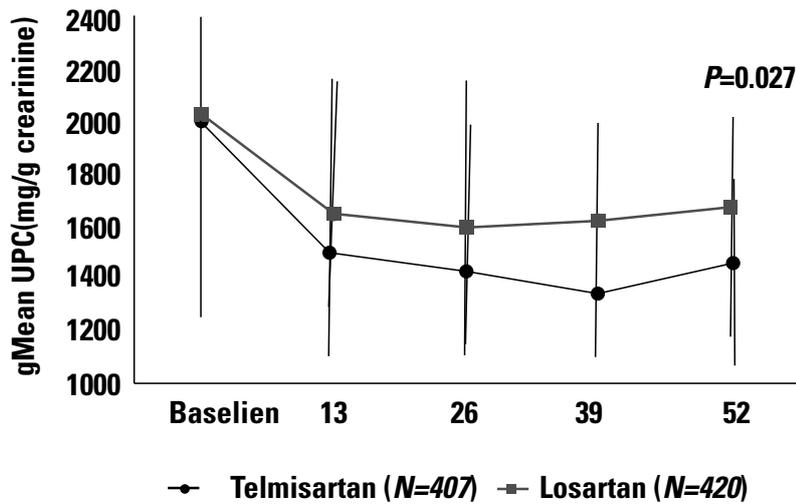
El estudio incluyó 860 personas con las siguientes características:

1. Diabéticos tipo 2.
2. Cifras tensionales por encima de 130/80 mmHg o que estaban recibiendo medicamentos antihipertensivos.
3. Tenían un índice proteinuria/creatinina (en las mañanas) de 700 o más.

Los pacientes se asignaron al azar a telmisartán o losartán. El criterio principal para valorar la disminución en la proteinuria fue la diferencia en la proporción de albúmina urinaria y creatinina a las 52 semanas. Los criterios secundarios fueron creatinina sérica, tasa de filtrado glomerular, aldosterona sérica y proteína C reactiva.

Los resultados demuestran que, en pacientes diabéticos tipo dos con hipertensión y nefropatía diabética, telmisartán es superior en disminuir proteinuria comparado con losartán; a pesar de que el control en cifras tensionales fue similar en las dos moléculas. Esto se puede afirmar pues, aunque ambos agentes redujeron significativamente la proteino-creatinina urinaria ajustada significativamente, 29.8% de telmisartan ($P < 0.0001$) y el 21.4% de losartan ($P < 0.0001$), la reducción en la proteino-creatinina urinaria ajustada, la línea de base fue mayor para telmisartán ($P = 0.03$).

Figura 1. Cambios en la reducción de la proteino-creatinina urinaria ajustada en cada grupo. Los valores representan media ± s.d.s en cada punto de tiempo. (George Bakris, 2008)



En la tabla 1 se muestran los resultados de los puntos finales secundarios.

Tabla 1. Puntos finales secundarios a 1 año de seguimiento

Punto final	Telmisartan 80mg *	Losartan 100 mg*	Valor de la p
Creatinina sérica (mg/dl)	15% (12%, 18%)	15% (12%, 18%)	0.8950
Tasa de filtrado glomerular (ml/min/1.73 m ²)	-6.49 (-7.56, -5.42)	-6.50 (-7.56, -5.43)	0.9913
Aldosterona sérica (ng/dl)	-23% (-29%, -18%)	-17% (-23%, -11%)	0.0746
Proteína C reactiva (mg/dl)	-6% (-15%, 4%)	1% (-9%, 13%)	0.2777

* Cambio porcentual ajustado desde el inicio (intervalo de confianza del 95%) para todos los puntos finales, excepto para la tasa de filtración glomerular, que se calculó como el cambio promedio ajustado desde el inicio (95% intervalo de confianza)

Estudio completo:

George Bakris, E. B. (2008). Telmisartan is more effective than losartan in reducing proteinuria in patients with diabetic nephropathy. *Kidney International*, 364–369.

ONTARGET/TRANSCEND (Fitchett, 2009)

ONTARGET (Telmisartán solo y en combinación con Ramipril Global Endpoint Trial) fue diseñado para aclarar si telmisartán (como ARA II), ramipril (como IECA) o una combinación de los dos, confiere alguna protección aparte de la disminución de las cifras de presión arterial en pacientes de alto riesgo e hipertensión controlada. Es conocido que ambas moléculas, por separado, brindan múltiples acciones

contra varios factores de riesgo de enfermedad cardiovascular y, además, muestran alguna evidencia de un efecto que es independiente de la reducción de la presión arterial.

Por su parte TRANSCEND (Telmisartán Evaluación Aleatoria Estudio en sujetos con enfermedad cardiovascular) se diseñó con los mismos criterios de valoración, pero

comparó telmisartán con placebo en pacientes intolerantes a IECA. Los dos fueron estudios aleatorios, doble ciego, con seguimiento de pacientes de 3,5 a 5,5 años. (P, 2005) Los puntos finales primarios para los dos ensayos fueron:

1. Muerte de origen cardiovascular.
2. Infarto agudo de miocardio no fatal.
3. Accidente cerebrovascular no fatal.
4. Hospitalización por insuficiencia cardíaca. (Tabla 1)

Tabla 1. Puntos finales primarios y secundarios de ONTARGET y TRANSCEND

Punto final primario	Punto final secundarios
Muerte de origen cardiovascular	Insuficiencia cardíaca congestiva recién diagnosticada
Infarto agudo de miocardio no fatal	Procedimiento de revascularización
Accidente cerebrovascular no fatal	Diabetes recién diagnosticada
Hospitalización por insuficiencia cardíaca	Deterioro cognitivo / demencia
	Aparición de fibrilación auricular de novo
	Nefropatía

TABLA 1

Los pacientes fueron asignados al azar así: 25620 ONTARGET y 5926 en TRANSCEND. Sus características basales fueron similares a las del estudio HOPE; excepto que tuvieron una mayor diversidad étnica, la cual incluyó una importante cohorte de personas asiáticas.

Además los pacientes fueron ligeramente mayores y la presión arterial media, en la asignación al azar, fue normal pero ligeramente más baja que en HOPE. Otra diferencia es que el uso de bloqueadores beta e hipolipemiantes fue mayor en ONTARGET / TRANSCEND.

En resumen, todos los pacientes fueron de alto riesgo, dados sus antecedentes personales de enfermedad coronaria periférica o cerebrovascular, o diabetes con daño en el órgano terminal y todos tienen la hipertensión arterial controlada por la terapia convencional.

Cabe anotar que estos dos ensayos se constituyeron, en su momento, en la

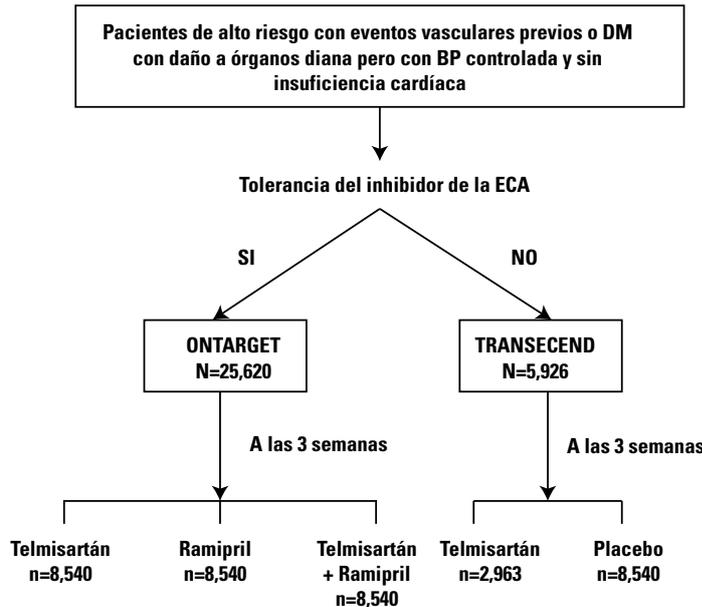
comparación más grande realizada entre ARA II e IECA en pacientes de alto riesgo con hipertensión arterial controlada. (P, 2005).

ONTARGET demostró que telmisartán conservaba, administrado a dosis similares, el 95% de las propiedades protectoras vasculares de ramipril, en un grupo similar de pacientes en los que el estudio HOPE había demostrado para los IECA.

Por su parte el estudio TRANSCEND mostró tendencia hacia un beneficio para el punto final secundario combinado de muerte cardiovascular, infarto de miocardio y accidente cerebrovascular, con una excelente tolerancia del telmisartán. (Fitchett, 2009)

Por tanto, ONTARGET/TRANSCEND indican que se puede usar un ARA II para la protección vascular en individuos de alto riesgo en lugar de un IECA. (Figura 1)

Figura 1. Diseño y resultados de los estudios ONTARGET/TRANSCEND



Finalmente, aunque ONTARGET demostró que telmisartán fue tan efectivo como el ramipril y fue bien tolerado, también mostró que la combinación de estos dos principios activos no es conveniente, pues resultó en

más hipotensión, síncope, disfunción renal, hipercalemia y tendencia hacia un mayor riesgo de desarrollar insuficiencia renal terminal. (Fitchett, 2009)

1. Publicación completa:

P, S. (2005). The ONTARGET/TRANSCEND Trial Programme: baseline data. *Acta Diabetol*, S50–S56.

Fitchett, D. (2009). Results of the ONTARGET and TRANSCEND studies: an update and discussion. *Vascular Health and Risk Management*, 21-29

DETAIL (Anthony H. Barnett, 2004)

DETAIL fue un estudio prospectivo, multicéntrico, doble ciego, de cinco años, en el cual, de forma aleatoria, se asignaron 250 pacientes con diabetes tipo 2 y nefropatía temprana así: 120 para recibir telmisartán a dosis de 80 mg al día, y 130 para recibir 20 mg de enalapril. Esto para comparar de manera directa, los efectos renoprotectores de los ARA II y los IECA en este tipo de pacientes. Todos los análisis se realizaron de forma centralizada. Se concluyó que telmisartán no es inferior a enalapril en proveer renoprotección a largo plazo en personas con diabetes tipo 2; lo cual, no es aplicable, necesariamente, a personas con nefropatía avanzada. Sin embargo, este hallazgo apoya la equivalencia clínica de los ARA II con los IECAS en sujetos con condiciones que los ubican en un alto riesgo de sufrir eventos cardiovasculares.

El endpoint primario fue la variación de la tasa de filtración glomerular entre el valor de referencia y el último valor disponible durante un período de tratamiento de cinco años.

Los endpoints secundarios incluyeron:

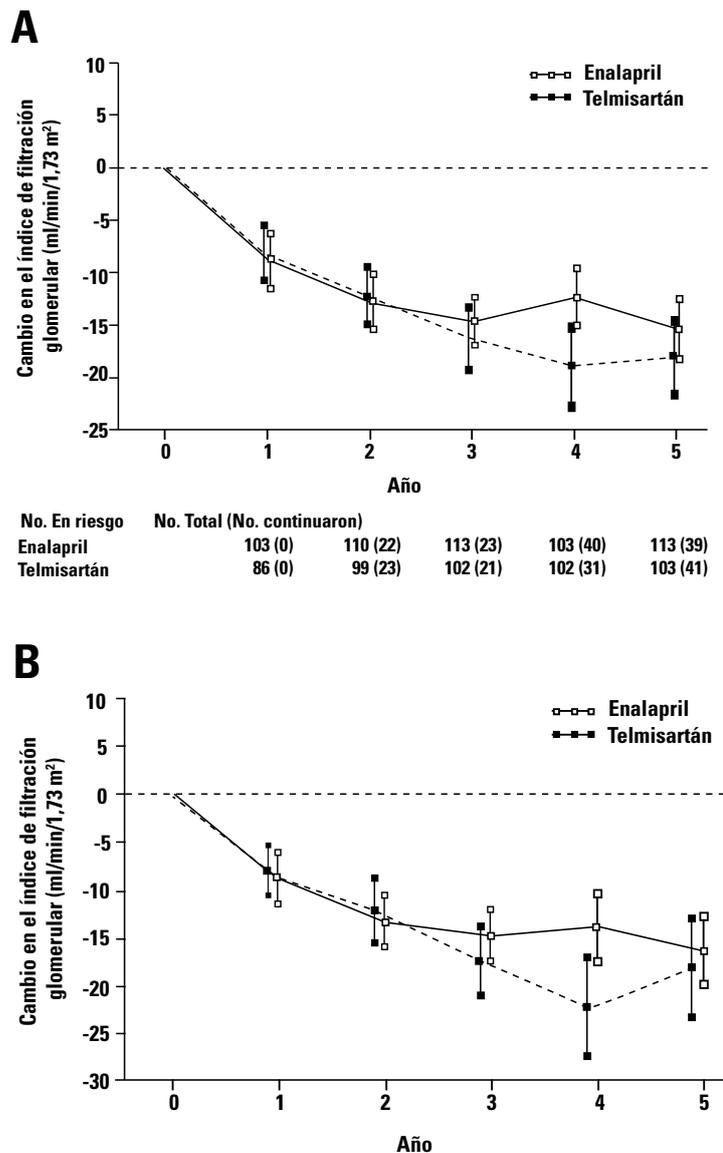
1. Los cambios anuales en la tasa de filtración glomerular
2. Nivel de creatinina sérica
3. Excreción urinaria de albúmina
4. Cifras de tensión arterial
5. Tasas de enfermedad renal en etapa terminal y eventos cardiovasculares
6. Tasa de muerte por cualquier causa.

En cuanto al punto final primario se encontró que la tasa de filtración glomerular en el subgrupo de 136 pacientes que llegaron al final del estudio varió de 18,7 ml/min/1,73 m² en aquellos

tratados con telmisartán en comparación a 15,8 ml/min/1.73 m² en los que recibieron enalapril. Con un intervalo de confianza de 95%, dicho

hallazgo es consistente con la no inferioridad de telmisartán comparado con enalapril. Figura 1.

Figura 1. Cambios con respecto a la línea de base en la tasa de filtración glomerular, según los análisis de la última observación realizada (panel A) y datos completos de cinco años (panel B), según el grupo de tratamiento



Por su parte, de los puntos finales secundarios se puede afirmar que los cambios en la tasa de excreción de albúmina en orina fueron muy variables con altos intervalos de confianza. Dicho cambio en los dos grupos, en general, no fue relevante. Telmisartán no provocó cambios

significativamente diferentes a los efectos de enalapril en cuanto a la variación en el nivel de creatinina sérica desde el inicio y el cambio porcentual en la excreción de albúmina en orina.

1. Publicación completa

Anthony H. Barnett, S. C. (2004). Angiotensin-Receptor Blockade versus Converting-Enzyme Inhibition in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *The new england journal of medicine*, 1952-61

VIVALDI (Jan Galle, 2008)

VIVALDI fue un estudio diseñado para comparar los efectos antiproteinúricos entre los ARA II telmisartán y valsartán en una población específica: pacientes hipertensos con diabetes mellitus tipo 2 y nefropatía evidente. Esto pues se conoce que bloquear el sistema renina-angiotensina disminuye la proteinuria y previene la progresión de la nefropatía en pacientes con diabetes mellitus tipo 2.

VIVALDI fue un estudio multicéntrico, doble ciego, prospectivo, de no inferioridad de grupos paralelos. Incluyó 885 pacientes con las siguientes características:

1. Hipertensos. En este estudio se consideró como hipertensión arterial cifras por encima de 130/80 mmHg
2. Con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2
3. Proteinuria igual o mayor que 900 mg en 24 horas
4. Creatinina sérica igual o menor que 3.0 mg / dl

Los pacientes fueron asignados al azar a uno de los siguientes esquemas de tratamiento:

1. Telmisartán 80 mg una vez al día (443 pacientes)
2. Valsartán 160 mg una vez al día (442 pacientes)

Cabe señalar que se permitió el uso de terapia antihipertensiva adicional.

Tabla 1. Comparación del efecto de telmisartán y valsartán en el porcentaje de cambio desde la base luego de 12 meses de tratamiento, media geométrica (95% IC) en parámetros de función renal.^a

Parámetro	Telmisartán			Valsartán			Valor de P ^c
	Línea base	Final	Cambio desde la base (%)	Línea base	Final	Cambio desde la base (%)	
Valor de excreción de proteína en orina	2750 (556, 13 601)	1800 (215, 15 039)	-33 (-39, -27)	2890 (606, 13 782)	1920 (232, 15 881)	-33 (-38, -27)	0.883
Valor de excreción de albúmina en orina (mg/24h) ^b	1658 (258,10 664)	970 (74, 12 672)	-39 (-45, -33)	1760 (323, 9535)	1090 (95, 12 455)	-36 (-42, -30)	0.433
Valor de excreción de sodio en orina (mg/24h) ^b	188.1 (65.4, 541.3)	180.2 (61.6, 526.8)	-4 (-9, -1)	192.1 (65.6, 562.5)	187.9 (57.8, 610.6)	-1 (-5,4)	0.296
Creatinina sérica (mg/dl) ^b	1.37 (0.62, 3.04)	1.57 (0.58, 4.28)	14 (12, 17)	1.37 (0.62, 3.03)	1.54 (0.59, 4.00)	12 (9,13)	0.101
Aclaramiento de creatinina (ml/min/1.73 m2) ^b	57.8 (19.2, 174.1)	45.2 (11.9, 171.4)	-21 (-25,-9)	59.9 (20.3, 171.4)	50.9 (14.5, 178.3)	-14 (-17,10)	0.001
GRF estimada (ml/min/1.73 m2) ^b	48.4 ± 23.0	45.8 ± 22.7	-5.8 (-6.9, - 4.7)	48.6 ± 22.6	46, 5 ± 22.3	-5.00 (-6.1,-3.9)	0.268

^aMedia geométrica %

^bMedia ± DS

^cTelmisartán versus valsartán

El punto final primario fue el cambio desde el inicio, en los niveles de proteinuria en 24 horas después de 12 meses. Los puntos finales secundarios incluyeron: 1. cambios en los niveles de albuminuria en 24 horas; 2. tasa de filtración glomerular estimada y 3. los parámetros inflamatorios dimetilarginina asimétrica (ADMA), proteína C reactiva de alta sensibilidad (PCR) y 8-isoprostaglandina F2a urinaria (8-iso-PGF2a).

Tanto telmisartán como valsartán produjeron disminuciones similares en la tasa de excreción de proteínas en orina de 24 horas: telmisartán 33% (27-39%) y valsartán 33% (27-38%) con un intervalo de confianza del 95%.

Tampoco se encontraron mayores diferencias en los cambios, desde el inicio del tratamiento, en la tasa de excreción de albúmina en orina de 24 horas ni la tasa de filtración glomerular estimada.

Por tanto, con los dos tratamientos se detectó mayor renoprotección y mejor control de las cifras de presión arterial. No se observaron cambios significativos en ADMA ni PCR en ninguno de los grupos después de 12 meses; sin embargo, los niveles urinarios de 8-iso-PGF2a disminuyeron 14% con telmisartán y 7% con valsartán (P = 0.040). Tablas 1 y 2.

En conclusión, según este estudio, en pacientes con las características anteriormente mencionadas, la renoprotección ofrecida por Telmisartán y Valsartán parece similar.

Tabla 2. Comparación del efecto de telmisartán y valsartán en el cambio de porcentaje en UPER (transformado logarítmicamente) acorde al valor final de la presión arterial, pulso, HbA1c, UPER basal y tratamiento basal con ARB o ACE.

	Telmisartán			Valsartán				
	N	Línea base	Final	Cambio desde la base (%)	n	Línea base	Final	Cambio desde la base (%)
PAS (mmHg)								
≤133	135	2.44 (0.46, 13.07)	1.40 (0.19, 10.28)	-44 (-52, -34)	134	2.81 (0.61, 12.88)	1.67 (0.22, 12.42)	-40 (-48, -29)
134-148	141	2.83 (0.60, 13.30)	1.73 (0.18, 16.28)	-37 (-46, -28)	137	2.77 (0.66, 11.68)	1.84 (0.23, 14.48)	-35 (-44, -25)
>140	128	2.99 (0.62, 14.42)	2.48 (0.34, 17.89)	-16 (-28, -2)	140	3.01 (0.55, 16.49)	2.27 (0.24, 21.12)	-24 (-34, -12)
PAD (mmHg)								
≤75	140	2.68 (0.49, 14.52)	1.68 (0.21, 13.20)	-38 (-47, -28)	150	2.71 (0.59, 12.58)	1.63 (0.25, 10.64)	-39 (-47, -30)
76-82	127	2.59 (0.58, 11.60)	1.61 (0.18, 14.23)	-37 (-46, -26)	130	2.80 (0.67, 11.63)	1.96 (0.25, 15.40)	-31 (-41, -20)
>82	134	2.96 (0.59, 14.89)	2.16 (0.26, 17.67)	-24 (-33, -11)	131	3.11 (0.57, 17.08)	2.27 (0.21, 24.22)	-26 (-37, -14)
PULSO (mmHg)								
≤56	143	2.53 (0.44, 14.54)	1.58 (0.19, 13.02)	-37 (-45, -27)	142	2.84 (0.60, 13.46)	1.82 (0.23, 14.33)	-34 (-43, -23)
57-68	127	2.99 (0.74, 12.14)	1.73 (0.21, 13.95)	-40 (-48, -30)	133	2.74 (0.59, 12.75)	1.87 (0.28, 12.46)	-33 (-43, -23)
>68	134	2.75 (0.54, 13.98)	2.17 (0.26, 18.42)	-23 (-34, -11)	136	3.02 (0.62, 14.69)	2.08 (0.20, 21.97)	-31 (-41, -20)
HbA1c(%)								
≤7	139	2.64 (0.47, 14.68)	1.59 (0.16, 15.66)	-39 (-45, -27)	140	2.86 (0.60, 13.54)	1.63 (0.14, 19.51)	-41 (-49, -31)
7.1-8.5	160	2.88 (0.57, 14.57)	2.01 (0.27, 14.96)	-29 (-38, -19)	145	2.92 (0.63, 13.55)	2.00 (0.29, 13.69)	-32 (-41, -22)
>8.5	105	2.52 (0.60, 10.50)	1.81 (0.23, 14.11)	-31 (-42, -19)	126	2.81 (0.57, 13.86)	2.19 (0.36, 13.62)	-23 (-34, -10)
UPER								
≤1.5 g/24 h	86	0.92 (0.27, 3.14)	0.64 (0.13, 3.09)	-31 (-43, -27)	82	0.99 (0.31, 3.13)	0.86 (0.19, 3.97)	-14 (-29, 4)
1.5-2.9 g/24h	141	2.16 (0.71, 6.58)	1.53 (0.38, 6.16)	-29 (-39, -19)	145	2.11 (0.69, 6.44)	1.55 (0.38, 6.30)	-27 (-36, -16)
>3 g/24h	177	5.61 (1.67, 18.99)	3.42 (0.81, 14.42)	-39 (-46, -31)	184	5.84 (1.73, 19.73)	3.25 (0.58, 18.31)	-44 (-51, -37)
ACE								
Si	255	2.84 (0.56, 14.42)	1.96 (0.24, 15.71)	-31 (-38, -23)	270	2.83 (0.57, 14.01)	2.05 (0.29, 12.25)	-28 (-35, -20)
No	149	2.57 (0.53, 12.39)	1.57 (0.18, 13.58)	-37 (-46, -27)	141	2.93 (0.67, 12.81)	1.69 (0.15, 18.64)	-41 (-49, -31)

Estudio completo:

Jan Galle, E. S. (2008). Antiproteinuric effects of angiotensin receptor blockers: telmisartan versus valsartan in hypertensive patients with type 2 diabetes mellitus and overt nephropathy. *Nephrol Dial Transplant*, 3174-3183.

ESTUDIOS VALSARTÁN

Análisis de la evidencia



PROMT (Dion Zappe, 2009)

PROMT fue un estudio aleatorizado, doble ciego, de 14 semanas de duración, realizado en 11 países: Argentina, Brasil, Colombia, Dinamarca, Ecuador, España, Finlandia, Alemania, Irlanda, Italia y Reino Unido. Su diseño pretendió comparar la eficacia y tolerabilidad de distintas dosis de valsartán en combinación con hidroclorotiazida y amlodipino en combinación con hidroclorotiazida en 1,285 pacientes, entre 18 y los 75 años de edad, con hipertensión no controlada, divididos así:

1. Pacientes con hipertensión arterial estadio 1 sin tratamiento previo (33,9%): recibieron valsartán 160 mg o 5 mg de amlodipino. Se consideró que los pacientes no habían recibido tratamiento cuando no tomaban medicación antihipertensiva en las 12 semanas anteriores.
2. Pacientes con hipertensión en estadio 2 sin tratamiento previo (13,5%): recibieron valsartán 160 mg/hidroclorotiazida 12,5 mg o 10 mg de amlodipino.
3. Pacientes no controlados con la monoterapia antihipertensiva actual (52,6%): recibieron valsartán 160 mg/hidroclorotiazida 12,5 mg o 10 mg de amlodipino. Se consideraba que un paciente estaba en monoterapia si solo tomaba un medicamento durante aproximadamente 4 semanas y hasta aproximadamente 2 días antes de la asignación aleatoria en uno de los grupos.

Se excluyeron del estudio las personas con:

1. Cifras tensionales de 180/110 mmHg a cualquier hora y a cualquier momento entre la visita previa a la asignación al azar y el día 1
2. Tratamiento previo con un fármaco bloqueador de los canales de calcio CCB
3. Hipersensibilidad a cualquiera de los medicamentos del estudio
4. Antecedente de accidente cerebrovascular o infarto de miocardio dentro de los 12 meses previos

5. Antecedente de episodios isquémicos cerebrales transitorios en los 6 meses anteriores
6. Diagnóstico de Insuficiencia cardíaca congestiva, angina de pecho, enfermedad cardíaca valvular significativa, arritmia, bloqueo cardíaco de segundo o tercer grado sin un marcapasos, o diabetes;
7. Historia de enfermedad maligna dentro de los cinco años anteriores (excepto el carcinoma basocelular localizado de la piel)
8. Nivel sérico de potasio 3.5 o 5.5 mmol/L sin medicación;
9. Nivel de creatinina sérica aproximadamente 1.5 veces superior al valor normal; antecedente de diálisis, o diagnóstico de síndrome nefrótico.
10. Niveles de alanina o aspartato aminotransferasa 2 veces por encima del límite superior de normal o histórico
11. Antecedente de encefalopatía hepática, vórices esofágicas o derivación portocava.

En las semanas 4, 8 y 11 del estudio, a aquellos pacientes a quienes no se les detectaron cifras tensionales considerables como controladas se les aumentó la dosis de manera titulada hasta un máximo de valsartán 320 mg / hidroclorotiazida 25 mg, y amlodipino 10 mg / hidroclorotiazida 25 mg.

En este estudio se encontró que el inicio temprano de terapia con valsartán/hidroclorotiazida proporcionó tasas superiores de control de cifras de tensión arterial comparadas con la monoterapia con amlodipino (con titulación hasta su dosis máxima antes de agregar hidroclorotiazida). Además, se observaron diferencias significativas a favor de valsartán/hidroclorotiazida las semanas 8, 11 y 14.

Estos datos fueron aun mas significativos en personas que, al inicio del estudio, no estaban controlados con monoterapia previa. En aquellos pacientes que desconocían la terapia antihipertensiva asignada se lograron tasas de control de las cifras tensionales similares utilizando cualquier enfoque de estrategia de tratamiento. Tabla 1.

Tabla 1. Media de cambios de mínimos cuadrados (SEM) desde la línea de base en MSSBP y MSDBP por visita

Semana	MSSBP			MSSBP		
	Estrategia valsartán*	Estrategia amlodipina †	P	Estrategia valsartán*	Estrategia amlodipina †	P
4	-15.3 (0.5)	-13.5 (0.5)	0.0029	-8.9 (0.3)	-8.0 (0.3)	0.0160
8	-19.6 (0.5)	-18.0 (0.5)	0.0078	-10.6 (0.4)	-9.8 (0.4)	0.0328
11	-21.4 (0.5)	-19.4 (0.5)	0.0006	-12.1 (0.3)	-11.5 (0.3)	0.1469
14	-22.3 (0.5)	-21.3 (0.5)	0.0630	-12.8 (0.2)	-12.1 (0.3)	0.0672
Endpoint‡	-21.7 (0.5)	-19.6 (0.5)	0.0002	-12.5 (0.3)	-11.1 (0.3)	<0.0001

Notas: * n = 632 en la semana 4, 614 en la semana 8, 603 en la semana 11, 600 en la semana 14 y 632 en el punto final. † n = 630 en la semana 4, 588 en la semana 8, 553 en la semana 11, 539 en la semana 14 y 631 en el punto final. ‡ Semana 14 o última observación valor transportado. Abreviaturas: MSDBP, presión arterial diastólica media en posición sentado; MSSBP, la presión arterial sistólica media en posición sentado; SEM, error estándar de la media de mínimos cuadrados.

En conclusión, basados en los hallazgos de este estudio, se puede afirmar que el inicio temprano de terapia combinada con valsartán/hidroclorotiazida trae mejores resultados que ajustar la monoterapia a su dosis máxima antes de agregar un segundo agente; y , además, se obtienen mejores resultados que la combinación amlodipino/hidroclorotiazida.

Publicación completa:

Dion Zappe, C. C. (2009). Randomized study to compare valsartan ± HCTZ versus amlodipine ± HCTZ strategies to maximize blood pressure control. *Vascular Health and Risk Management*, 883–892.

VA NEPHRON-D (Linda F. Fried, 2013)

VA NEPHRON-D (estudio de Nefropatía en la Diabetes de Veterans Affairs) se trató de un estudio multicéntrico, doble ciego, aleatorizado, controlado, diseñado para probar la eficacia de la combinación de losartán con lisinopril para frenar la progresión de la enfermedad renal diabética con proteinuria, comparado con el uso de losartán sin combinación.

Esto se propone pues un tratamiento dual con IECAS y ARA II disminuye la proteinuria; sin embargo, la seguridad y efecto sobre la progresión de la enfermedad renal no son claros. De hecho, el estudio se interrumpió tempranamente por preocupaciones de seguridad. Por tanto, la conclusión obtenida fue que una terapia combinada de este tipo se asocia con un mayor riesgo de eventos adversos entre los pacientes con nefropatía diabética.

Se administraron 100 mg de losartán por día a pacientes con diabetes tipo 2 con una proporción de albúmina/creatinina en orina de, por lo menos, 300, y una tasa de filtración glomerular estimada de entre 30.0 y 89.9 ml/min/1.73 m² de área de la superficie corporal.

Publicación completa:

Linda F. Fried, N. E. (2013). Combined Angiotensin Inhibition for the. *The new england journal o f medicine*, 1892-1903.

Posteriormente se les asignó, aleatoriamente, para recibir entre 10 y 40 mg por día de lisinopril o placebo.

El endpoint primario fue un aumento de la tasa de filtración glomerular estimada (una disminución de ≥ 30 ml/min/1,73 m² si la tasa de filtración glomerular estimada inicial era ≥ 60 ml/min/1.73 m² o una disminución de $\geq 50\%$ si la tasa de filtración glomerular estimada inicial fue < 60 ml/min/1,73 m²), enfermedad renal terminal o muerte. El endpoint final renal secundario fue la primera aparición de una disminución en la tasa de filtración glomerular estimada o enfermedad renal terminal. Los resultados de seguridad incluyeron mortalidad, hipercaliemia y lesión renal aguda.

“El mayor riesgo de lesión renal aguda con terapia de combinación fue evidente desde el inicio del tratamiento hasta los 42 meses de seguimiento. La terapia de combinación no proporcionó un beneficio significativo con respecto al endpoint primario (progresión de la enfermedad renal o muerte), mortalidad o enfermedad cardiovascular”.

NAVIGATOR (The NAVIGATOR Study Group, 2010)

NAVIGATOR fue un ensayo clínico doble ciego, aleatorizado con un diseño factorial de 2 por 2 que se diseñó para determinar si los ARA II disminuyen el riesgo de diabetes y eventos cardiovasculares en pacientes con tolerancia a la glucosa alterada. Se comparó con placebo y se incluyeron 9306 pacientes, de 40 países con las siguientes características:

1. Tolerancia a la glucosa alterada
2. Nivel de glucosa en plasma en ayunas de, al menos, 95 mg/dl y no mayor de 126 mg/dl
3. Uno o más factores de riesgo cardiovascular (si tiene 55 años de edad o más) o enfermedad cardiovascular conocida (si es de 50 años o más). (The NAVIGATOR Study Group, 2010)

Se asignaron al azar los pacientes que recibieron una dosis inicial de valsartán de 80 mg una vez al día (con un aumento después de 2 semanas si era necesario), o 160 mg una vez al día o placebo. Además, todos los pacientes fueron ingresados a un programa para intervenir su estilo de vida con el fin de lograr una disminución de peso del 5%, disminución de la ingesta de grasas saturadas y de la dieta total, y aumento la actividad física a 150 minutos por semana.

NAVIGATOR demostró que la intervención en el estilo de vida sumada a una dosis diaria única de valsartán de hasta 160 mg, disminuye el riesgo de sufrir diabetes pero no eventos cardiovasculares en pacientes con una alteración en la tolerancia a la glucosa y enfermedad cardiovascular establecida o

factores de riesgo. La reducción relativa fue 14% en el riesgo de diabetes en el grupo de valsartán; es decir, 38 casos menos de diabetes

por cada 1000 pacientes tratados durante 5 años. Tabla 1. (The NAVIGATOR Study Group, 2010)

Tabla 1. Resultados coprimarios con eventos componentes y resultados exploratorios clave. *

Resultado	Valsartán (N=4631)		Placebo (N=4675)		Diferencia de riesgo absoluto [†]	Cociente de riesgo [‡] (95% CI) [‡]	Valor P	
	Pacientes con evento	Ratio del evento no./1000 pacientes por año	Pacientes con evento	Ratio del evento no./1000 pacientes por año			Una rama	Segunda rama
Resultado coprimario								
Progresión hacia la diabetes [¶]	1532 (33.1)	77.3	1722 (36.8)	89.7	-12.6 (-18.4 a -6.9)	0.86 (0.80 a 0.92)	<0.001	<0.001
Resultado cardiovascular extendido	672 (14.5)	26.2	693 (14.8)	26.9	-0.6 (-3.0 a 1.8)	0.96 (0.86 a 1.07)	0.22	0.43
Resultado cardiovascular principal	375 (8.1)	14.0	377 (8.1)	14.0	0.3 (-1.5 a 2.1)	0.99 (0.86 a 1.14)	0.42	0.85
Componentes de los resultados cardiovasculares compuestos.								
Muerte por causa cardiovascular	128 (2.8)	4.5	116 (2.5)	4.1	0.6 (-0.3 a 1.5)	1.09 (0.85 a 1.40)	0.74	0.52
Infarto de miocardio fatal o no fatal	138 (3.0)	5.1	140 (3.0)	5.1	0.1 (-0.9 a 1.1)	0.97 (0.77 a 1.23)	0.41	0.83
Accidente cerebral fatal o no fatal **	105 (2.3)	3.8	132 (2.8)	4.8	-0.9 (-1.9 a 0.2)	0.79 (0.61 a 1.02)	0.04	0.07
Hospitalización por angina inestable	242 (5.2)	9.1	234 (5.0)	70.5	-0.7 a 1.8)	1.02 (0.86 a 1.23)	0.60	0.80
Hospitalización por insuficiencia cardíaca	91 (2.0)	3.3	94 (2.0)	3.4	0.1 (-0.7 a 1.0)	0.97 (0.72 a 1.29)	0.41	0.81
Revascularización arterial	316 (6.8)	11.9	331 (7.1)	12.4	-0.2 (-1.7 a 1.4)	0.94 (0.80 a 1.10)	0.21	0.42
Resultados exploratorios								
Hospitalización por una causa cardiovascular	886 (19.1)	35.8	879 (18.8)	35.2	0.8 (-2.2 a 3.8)	1.00 (0.91 a 1.10)	NA	0.98
Muerte								

* Los resultados coprimarios fueron progresión a diabetes, un resultado cardiovascular extendido (un compuesto de muerte por causas cardiovasculares, infarto de miocardio no fatal, no fatal) accidente cerebrovascular, hospitalización por insuficiencia cardíaca, revascularización arterial u hospitalización por angina inestable) y un resultado cardiovascular central (un compuesto de muerte por enfermedad cardiovascular) causas, infarto de miocardio no fatal, accidente cerebrovascular no fatal u hospitalización por insuficiencia cardíaca). NA denota no aplicable.

† Para estimar la diferencia de riesgo absoluta entre valsartán y placebo, fue usado un modelo exponencial con un efecto de tratamiento aditivo en la escala de riesgo (en oposición al riesgo logarítmico) y con diferentes riesgos de base en cada uno de los cuatro estratos de historia de enfermedad cardiovascular según el tratamiento con valsartán.

‡ Se utilizó un modelo de riesgos proporcionales de Cox que se estratificó de acuerdo con el otro tratamiento del estudio (nateglinida) y la presencia o ausencia de antecedentes de enfermedad cardiovascular para estimar los índices de riesgo y los intervalos de confianza del 95%.

§ Se calcularon valores de P unilaterales y de dos lados no ajustados para los resultados coprimarios, y se calcularon valores de P de dos lados para los resultados exploratorios.

¶ La progresión a la diabetes se confirmó con el uso de mediciones de laboratorio en 1447 pacientes (31.2%) en el grupo de valsartán y 1635 (35.0%) en el grupo de placebo (índice de riesgo, 0,85; IC del 95%, 0,79 a 0,92; P <0,001 en ambas pruebas de una cara y dos caras). La progresión a la diabetes fue determinada por el comité de adjudicación en 85 pacientes (1,8%) en el grupo valsartán y 87 (1,9%) en el grupo placebo.

Ocurrió un infarto de miocardio fatal en 20 pacientes en el grupo de valsartán y 25 en el grupo de placebo. Uno o más infartos de miocardio no fatales ocurrieron en 119 pacientes en el grupo de valsartán y 119 en el grupo placebo.

** Se produjeron accidentes cerebrovasculares fatales en 14 pacientes en el grupo de valsartán y 15 en el grupo de placebo. Se produjeron uno o más accidentes cerebrovasculares no fatales en 92 pacientes en el grupo de valsartán y 118 en el grupo placebo

Es probable que el uso de valsartán no haya mejorado los resultados cardiovasculares como se esperaba, dado que todos los pacientes tenían una alteración en la tolerancia a la glucosa alterada, algunos tenían enfermedad

cardiovascular establecida y la hipertensión arterial estaba relativamente bien controlada. Lo cual difiere de ensayos previos con mejores resultados.

Estudio completo

The NAVIGATOR Study Group. (2010). Effect of Valsartan on the Incidence. *N Engl J Med*, 1477-90.

VALUE (Stevo Julius, 2004)

VALUE fue un estudio diseñado para valorar que ante un escenario similar de control en las cifras de presión arterial, valsartán disminuye en mayor de proporción morbilidad y mortalidad cardíacas que amlodipino en pacientes hipertensos con alto riesgo cardiovascular. Para esto se incluyeron 15.245 pacientes de 31 países, seguidos durante una media de 4,2 años, con las siguientes características:

1. Edad igual o mayor que 50 años
2. Hipertensión arterial tratada o no
3. Alto riesgo de eventos cardíacos

El estudio fue una comparación aleatoria, doble ciego, de grupos paralelos de terapia basada en Valsartán o Amlodipino. El estudio duró hasta

que por lo menos 1450 pacientes alcanzaron un punto final primario, definido como un compuesto de mortalidad y morbilidad cardíaca.

Las cifras de presión arterial disminuyeron con ambos tratamientos, pero los efectos del régimen basado en amlodipino fueron más pronunciados, sobretudo al inicio del tratamiento. El criterio de valoración compuesto primario se produjo en 810 pacientes en el grupo de valsartán (10.6%, 25.5 por 1000 pacientes/año) y 789 en el grupo de amlodipino (10.4%, 24.7 per 1000 pacientes/año; cociente de riesgo 1.04, 95% Intervalo de confianza 0.94–1.15, P=0.49).

Tabla 1. Puntos finales (aparición por primera vez en cada categoría)

	Valsartán (n=7649)		Amlodipina (n=7596)		Cociente de riesgo (IC 95 %)	p
	n(%)	Por 1000 pacientes años	n(%)	Por 1000 pacientes años		
Compuesto primario	810 (10,6%)	25,5	789 (10,4%)	24,7	1,04 (0,94–1,15)	0,49
Mortalidad cardíaca	304 (4,0%)	9,2	304 (4,0%)	9,2	1,01 (0,86–1,18)	0,90
Morbilidad cardíaca 586 (7,7%)	18,4	578 (7,6%)	18,1	1,02 (0,91–1,15)	0,71	
Infarto de miocardio*	369 (4,8%)	11,4	313 (4,1%)	9,6	1,19 (1,02–1,38)	0,02
Insuficiencia cardíaca *	354 (4,6%)	11,0	400 (5,3%)	12,4	0,89 (0,77–1,03)	0,12
Stroke*	322 (4,2%)	10,0	281 (3,7%)	8,7	1,15 (0,98–1,35)	0,08
Muerte por todas las causas	841 (11,0%)	25,6	818 (10,8%)	24,8	1,04 (0,94–1,14)	0,45
Diabetes de nueva aparición	690 (13,1%)	32	1845 (16,4%)	41,1	0,77 † (0,69–0,86)	<0,0001

* Fatal y no fatal. † Odds ratio. Las tasas de incidencia se basan en pacientes sin diabetes al inicio del estudio.

Dados estos resultados se concluyó que la enfermedad cardíaca en la población definida, no difirió entre los grupos de tratamiento.

Las disminuciones irregulares en las cifras de presión arterial podrían explicar las diferencias entre los grupos en los resultados de causas específicas.

Estudio completo:

Stevo Julius, S. E. (2004). Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial. *Lancet*, 2022–31.

MARVAL (Giancarlo Viberti, 2002)

MARVAL fue un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, con control, paralelo, de 24 semanas de duración (esto dado que el efecto completo de la inhibición del sistema renina angiotensina sobre la albuminuria ocurre después de 24 semanas). Se comparó valsartán a dosis de 80 mg por día con amlodipino a dosis de 5 mg por día con el fin de evaluar el efecto de valsartán sobre la albuminuria independiente del efecto sobre las cifras tensionales en pacientes diabéticos tipo 2 con microalbuminuria.

Se incluyeron 332 pacientes con estas características (diabetes tipo 2 y microalbuminuria), con o sin hipertensión, los cuales fueron asignados al azar a uno de los siguientes grupos:

1. Valsartán 80 mg / día
2. Amlodipina 5 mg / día

El punto final primario fue el cambio porcentual en albuminuria desde el inicio del estudio hasta las 24 semanas. Los niveles de albuminuria a las 24 semanas fue 56% del valor inicial con

Valsartán (intervalo de confianza del 95%, 49,6 a 63,0) equivalente a una reducción del 44%, y 92% del valor inicial con amlodipino (intervalo de confianza del 95%, 81,7 a 103,7) una disminución porcentual de solo el 8%. Este resultado es altamente significativo con valor de P=0,001. Valsartán redujo los niveles

de albuminuria de manera similar tanto en los subgrupos de paciente hipertensos como en los normotensos. Cabe señalar que más pacientes revirtieron a normoalbuminuria con Valsartán que con amlodipino así: 29.9% versus 14.5% con valor de P=0.001.

Tabla 1: Tasa de excreción de albúmina en orina al inicio y durante el seguimiento en pacientes diabéticos tipo 2 con microalbuminuria, asignados a valsartán o amlodipina

	UAER* µg/min			No. de Amlodipina
	No. para Valsartán	Valsartán	Amlodipina	
Línea base	167	57.9 (33.0-102.3)	55.4 (34.3-84.6)	161
Base (~)	163	57.2 (33.0-102.3)	55.8 (34.3-84.9)	158
Semana 4	155	49.4 (30.1-91.6)	57.9 (36.5-91.2)	144
Semana 8	155	44.7 (24.9-83.5)	60.9 (39.9-97.3)	145
Semana 12	149	41.6 (25.1-69.9)	55.4 (33.9-97.3)	144
Semana 18	144	36.3 (21.4 - 64.8)	52.0 (31.8-85.6)	142
Semana 24	142	32.3 (18.1-59.7)	50.7 (31.8-85.6)	136
Semana 24 (LOCF)	163	33.7 (18.8-60.3)	53.7 (32.7-86.4)	158

ESTUDIOS VALSARTÁN

Figura 1. Porcentaje de UAER de referencia en pacientes diabéticos tipo 2 con microalbuminuria asignada a valsartán (■) o amlodipina (•). Las barras de error indican 95% CI. Los valores de probabilidad indican diferencias entre grupos en la línea de base al cambio de 24 semanas. A, toda la población; B, subconjunto de pacientes con hipertensión al ingreso del estudio; C, subconjunto de pacientes con normotensión al ingreso del estudio.

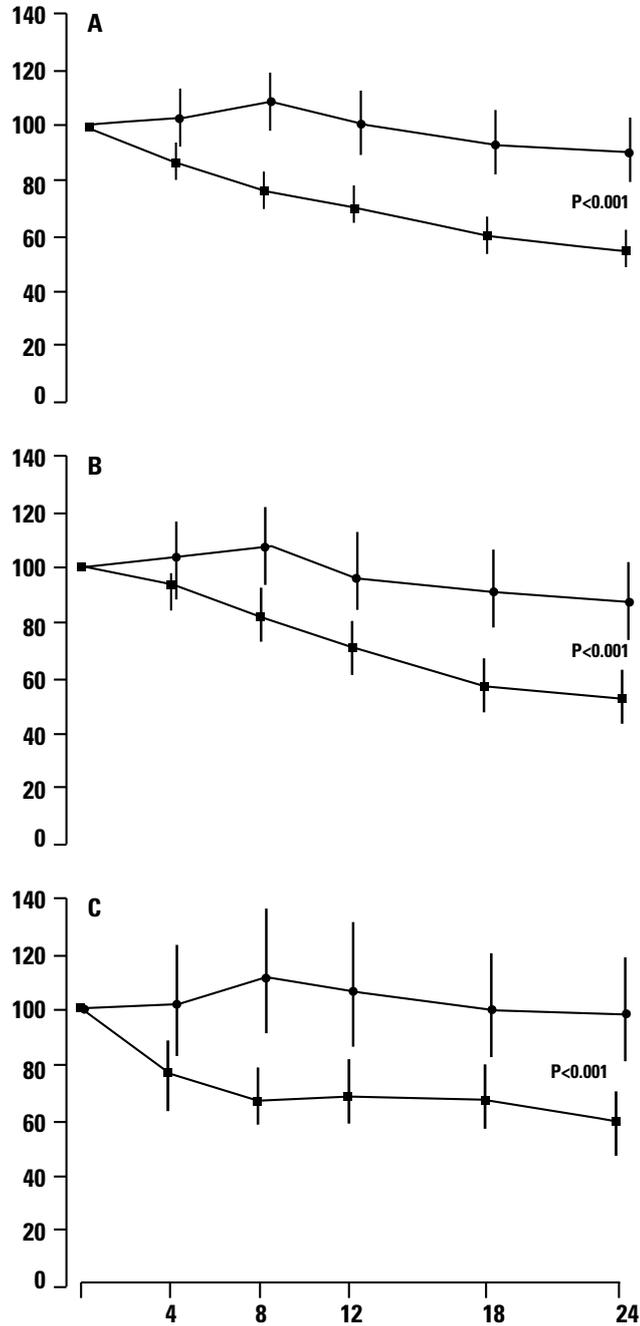
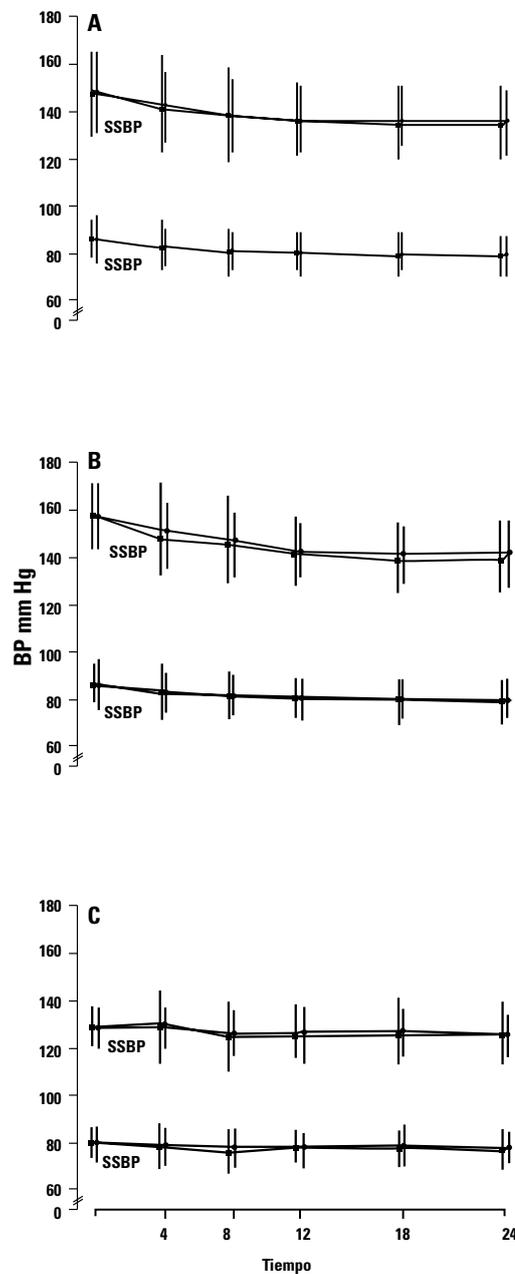


Figura 2. Presión arterial sistólica y diastólica media en pacientes diabéticos tipo 2 con microalbuminuria asignada a valsartán (■) o amlodipina (●). Las barras de error indican la desviación estándar. A, toda la población; B, subconjunto de pacientes con hipertensión al ingreso del estudio; C, subconjunto de pacientes con normotensión al ingreso del estudio



Durante el tiempo de seguimiento propuesto en este estudio, la disminución en las cifras de presión arterial fue similar entre los dos tratamientos y en, ningún momento, se presentaron diferencias significativas entre los grupos en los niveles de presión arterial tanto en pacientes hipertensos como normotensos. Por tanto, MARVAL mostró que para el mismo nivel de presión arterial alcanzado y el mismo

grado de disminución de cifras tensionales, valsartán redujo la albuminuria con mayor eficacia que amlodipino en pacientes con diabetes tipo 2 y microalbuminuria. Esto incluye el subgrupo de pacientes normotensos desde el inicio. Lo anterior indica un efecto antiproteinúrico de valsartán independiente de la presión arterial.

Estudio completo:

Giancarlo Viberti, N. M. (2002). Microalbuminuria Reduction With Valsartan in Patients. *Circulation*, 672-678.

ESTUDIOS IRBESARTÁN

Análisis de las publicaciones

Estudios Irbesartán

I-ADD (Bobrie, 2012)

I-ADD fue un estudio de 10 semanas que se diseñó para tratar de demostrar que la combinación de dosis fijas de irbesartán 300 mg/amlodipino 5 mg era más eficaz en controlar las cifras tensionales sistólicas que solo 300 mg de irbesartán en monoterapia. Fue un estudio multicéntrico, fase III, prospectivo, aleatorizado, de grupos paralelos, abierto con punto ciego.

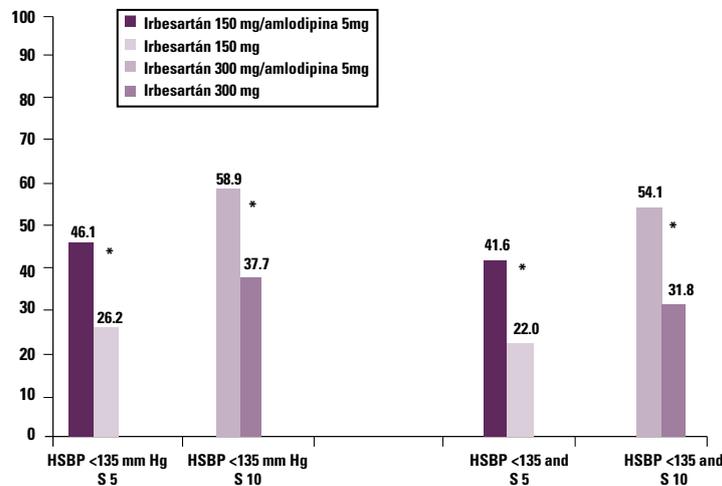
Se incluyeron 320 pacientes, de 10 países, con hipertensión arterial no controlada (es decir, con cifras de presión sistólica igual o superior a 145 mm Hg en el consultorio) después de recibir 150 mg de irbesartán dosis única diaria durante, por lo menos, 4 semanas. Además tenían tasa de filtración glomerular igual o mayor a 30 ml/min. Estas personas continuaron

recibiendo 150 mg de irbesartán durante 7 a 10 días y se asignaron al azar a uno de los dos protocolos propuestos:

1. 150mg de Irbesartán por 5 semanas y luego se tituló a 300mg durante las siguientes 5 semanas (155 pacientes).
2. Dosis fija de irbesartán 150mg / Amlodipino 5mg por 5 semanas y luego irbesartán 300mg / Amlodipino 5mg (165 pacientes).

Al cabo de 10 semanas se encontró una mayor eficacia antihipertensiva de la combinación de dosis fijas irbesartán 300 mg/ amlodipino 5mg sobre la monoterapia con irbesartán 300mg para disminuir la presión arterial sistólica.

Figura 1. Porcentaje de pacientes con presión arterial sistólica en casa (HSBP) < 135 mmHg y pacientes controlados (los que alcanzaron en casa PA (HBP) < 135 y 85 mmHg en la semana 5 (S5) y 10 (S10)). *P < 0,001, Prueba X2



Publicación completa:

Bobrie, G. (2012). I-ADD Study: Assessment of Efficacy and Safety Profile of Irbesartán/Amlodipine Fixed-Dose Combination Therapy Compared With Irbesartán Monotherapy in Hypertensive Patients Uncontrolled With Irbesartán 150 mg Monotherapy: A Multicenter, Phase III, Prospec. Clinical Therapeutics, 1720-1734.

IRMA II

IRMA II fue un estudio multinacional, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo de irbesartán a dosis de 150 mg al día o 300 mg al día, diseñado para evaluar el efecto

renoprotector del irbesartán en pacientes con diagnóstico de hipertensión arterial, diabetes mellitus tipo 2 y microalbuminuria. El seguimiento se hizo durante dos años.

Esto es importante pues se conoce que la microalbuminuria y la hipertensión son factores de riesgo para la nefropatía diabética. El bloqueo del sistema renina-angiotensina retrasa la progresión a nefropatía en pacientes con diabetes tipo 1, pero faltaban datos para los pacientes hipertensos con diabetes tipo 2. (HANS-HENRIK PARVING, 2001)

El estudio incluyó 590 pacientes con las características previamente mencionadas que se distribuyeron al azar en tres grupos:

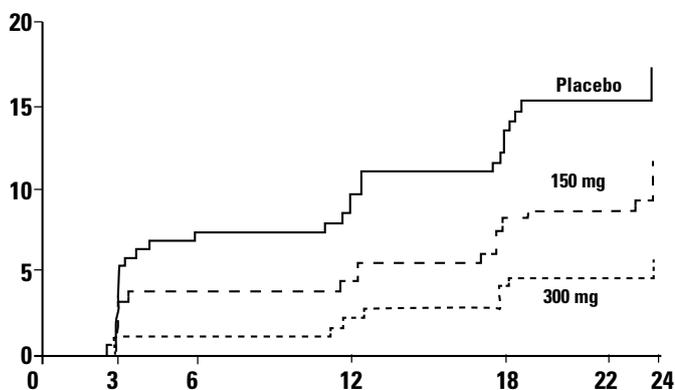
1. Irbesartán 300 mg día (194 pacientes)
2. Irbesartán 150 mg día (195 pacientes)
3. Placebo (201 pacientes)

El resultado primario fue el tiempo hasta el inicio de la nefropatía diabética, definida por la albuminuria persistente en muestras durante la noche, con una tasa de albuminuria superior a 200 µg por minuto y, por lo menos, 30% mayor que el nivel de la línea de base.

Las características de la línea de base en los tres grupos fueron similares. Sin embargo, 10 de los 194 pacientes en el grupo de 300 mg (5,2%) y 19 de los 195 pacientes en el grupo de 150 mg (9,7%) alcanzaron el punto final primario, en comparación con 30 de los 201 pacientes del grupo placebo (14,9%) (cocientes de riesgo, 0,30 [intervalo de confianza del 95 por ciento, 0,14 a 0,61; $p < 0,001$] y 0,61 [intervalo de confianza del 95 por ciento, 0,34 a 1,08; $p = 0,08$] para los dos grupos de irbesartán, respectivamente).

La presión arterial media durante el curso del estudio fue muy similar en los tres grupos: 144/83 mm Hg en el grupo placebo, 143/83 mm Hg en el grupo de 150 mg, y 141/83 mm Hg en el grupo de 300 mg ($P = 0,004$ para la comparación de la presión arterial sistólica entre el grupo placebo y los grupos irbesartán combinados). Los eventos adversos graves fueron menos frecuentes entre los pacientes tratados con irbesartán ($P = 0,02$).

Tabla 1. Incidencia de progresión a nefropatía diabética durante el tratamiento con 150 mg de Irbesartán diario, 300 mg de Irbesartán diario o placebo en pacientes hipertensos con diabetes tipo 2 y microalbuminuria persistente.



Placebo	201	201	164	154	139	129	36
150 mg	195	195	167	161	148	142	45
300 mg	194	194	180	172	159	150	49

La diferencia entre el grupo placebo y el grupo de 150 mg no fue significativa ($P = 0,08$ según la prueba de log-rank), pero la diferencia entre el grupo placebo y el grupo de 300 mg fue significativa ($P < 0,001$ por el logaritmo log-rank test).

Acorde a lo encontrado en este estudio se puede afirmar que irbesartán tiene un efecto renoprotector independientemente de su efecto al disminuir la presión arterial en pacientes con diabetes tipo 2 y microalbuminuria.

Publicación completa:

Hans-Henrik Parving, H. L.-M. (2001). The Effect of Irbesartan on the Development of Diabetic Nephropathy in Patients with Type 2 diabetes. N Engl J Med, 870-8.

I-COMBINE (Guillaume Bobrie, 2012)

I-COMBINE se diseñó con el fin de comparar la eficacia para controlar la presión sistólica de la combinación a dosis fijas de irbesartán 150 mg / amlodipino 5 mg y amlodipino 5 mg en monoterapia, después de 5 semanas de tratamiento. Esto es importante pues muchas guías recomiendan el uso de dos medicamentos con acción sinérgica para controlar la hipertensión arterial.

I-COMBINE fue un estudio abierto de 10 semanas, multicéntrico, fase III, prospectivo, aleatorizado, de grupos paralelos, abierto con punto final ciego. El principal criterio de inclusión fue pacientes con hipertensión arterial esencial no controlada; es decir con cifras de presión sistólica igual o mayor a 145 mm Hg en el consultorio, después de, por lo menos, 4 semanas de monoterapia con 5mg de amlodipino dosis única diaria. Los pacientes incluidos continuaron recibiendo el mismo tratamiento durante 7 a 10 días y se asignaron al azar a uno de los dos grupos:

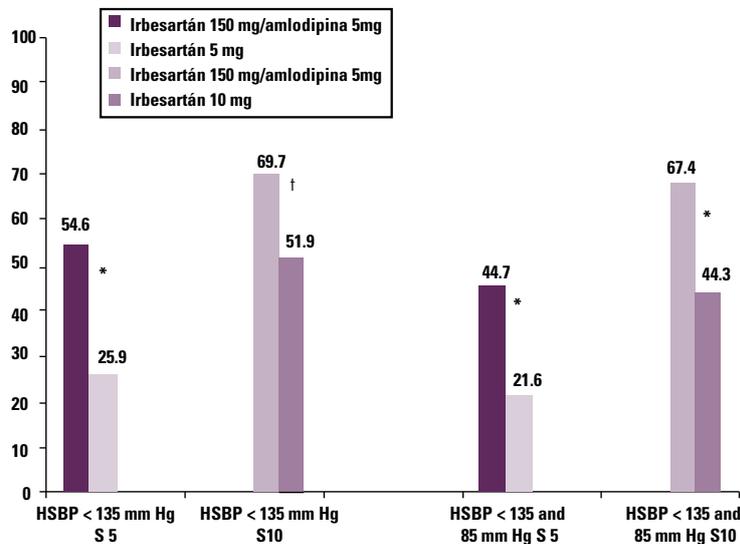
1. Amlodipino 5 mg durante 5 semanas y luego se tituló a 10 mg de amlodipino durante las siguientes 5 semanas (144 pacientes en este grupo)

2. Irbesartán 150 / Amlodipino 5 mg y luego se tituló a irbesartán 150 / Amlodipino 10 mg (143 pacientes en este grupo)

Los datos que se obtuvieron en este estudio, en pacientes adultos con hipertensión esencial, mostraron mayor eficacia con la combinación de dosis fija de irbesartán150mg / Amlodipino 5mg sobre la monoterapia con Amlodipino 5mg en la disminución de las cifras de presión arterial sistólica en un seguimiento de 5 semanas.

Este fue el primer estudio que evaluó los perfiles de eficacia y seguridad de antihipertensivos en combinación a dosis fija con irbesartán y Amlodipino. La terapia con irbesartán150mg / Amlodipino 5mg o irbesartán150 / Amlodipino 10mg produjo un aumento de la respuesta de disminución de las cifras de tensión arterial y un perfil de seguridad favorable en comparación con la monoterapia con amlodipino. Alcanzar las metas en las cifras de presión arterial es importante para la prevención de la morbilidad y mortalidad cardiovascular asociada a hipertensión arterial esencial. Además, un dato relevante de este estudio fue que realizado con una sola dosis al día, lo cual es importante para lograr una mejor adherencia de los pacientes al tratamiento.

Figura 1. Porcentaje de pacientes con presión arterial sistólica en casa (HSBP) < 135 mmHg y pacientes controlados (los que alcanzaron en casa PA (HBP) < 135 y 85 mmHg en la semana 5 (S5) y 10 (S10). *P < 0,001, Prueba X2



Publicación completa:

Guillaume Bobrie. (2012). I-COMBINE Study. Clinical Therapeutics, 1705-1719.



PERTENA
—

TELSAR
—

SARTABE
—