

## PREGUNTA CLÍNICA N°21

TERAPIA COMBINADA FARMACOLOGICA EN HTA: ¿QUÉ ES MAS EFICAZ: AUMENTAR LA DOSIS, AÑADIR OTROS ANTIHIPERTENSIVOS? ¿UNA ASOCIACION FRENTE A OTRA?

**Fecha de edición: Junio 2014**

### RESUMEN

#### 1. Introducción.

En la versión anterior de la Guía, en relación a la terapia combinada farmacológica se propone lo siguiente:

Cuando la monoterapia sea insuficiente, es mejor combinar antihipertensivos a mitad de dosis en el caso diuréticos, betabloqueantes o antagonistas del calcio o con dosis usuales de IECA o ARA II, que doblar la dosis en monoterapia (Law 2003). Grado A.

La elección de la combinación de fármacos antihipertensivos entre las asociaciones que tienen estudios será a criterio profesional, teniendo en cuenta las características farmacológicas de los mismos y su perfil de efectos adversos (Law 2003, Dahlof 2005). Grado D.

No se recomienda el uso de la combinación IECA + ARA II para aumentar el grado de descenso de la PA (ONTARGET 2008, Douyton2005). Grado A.

#### 2. Resumen respuesta en GPCs base.

##### **NICE 2011:**

Si la PA no se controla con tratamiento del primer escalón se recomienda pasar al segundo escalón con un Calcioantagonista (CA) en combinación con un IECA o un ARA II.

Si el Calcioantagonista no se considera adecuado (ej, por intolerancia o edema o IC o alto riesgo de IC), se recomienda un diurético tipo tiazida.

En población de raza negra de África u origen familiar caribeño, se recomienda un ARA II en lugar de un IECA en combinación con el CA.

No se recomienda combinar un IECA y ARA II para el tratamiento de la HTA.

Antes de pasar al escalón 3 se recomienda revisar la medicación para asegurarse el nivel óptimo del tratamiento del segundo escalón o que sea bien tolerado.

Si se requieren 3 fármacos, debe usarse la combinación de IECA o ARA II, CA y diurético tipo tiazida.

Si el tratamiento inicial es un BB y se requiere un segundo fármaco, añadir un CA antes que un diurético para reducir el riesgo de desarrollo de Diabetes (Guía 2006).

Actualización bibliográfica de marzo/2013(1): nuevas evidencias publicadas (hasta septiembre 2012) no afectarían a estas recomendaciones

#### **CHEP 2012:**

Se recomienda añadir un fármaco adicional si no se consiguen los objetivos de cifras de PA con la dosis estándar en monoterapia.

Los fármacos a añadir deben seleccionarse entre los de primera línea. Las opciones útiles, en hipertensos sin indicación firme para agentes específicos, incluyen: Diurético tipo tiazida o Calcioantagonista con IECA o ARA II o BB.

Se ha de tener precaución al combinar un Calcioantagonista no dihidropiridinico (DHP) y BB.

No se recomienda la terapia combinada de IECA con ARA II.

La combinación de dos fármacos de primera línea puede considerarse como terapia de inicio (Grado C) si la cifra de PAS es 20mmHg superior al objetivo o 10 mmHg la PAD. Sin embargo, se requiere una precaución especial en aquellos pacientes en los que es más probable una caída importante de la PA y sea mal tolerada (ej., ancianos).

Si la PA no se controla con la combinación de dos o más fármacos de primera línea, o se producen efectos adversos, se pueden añadir otros fármacos (Grado D).

Ante una pobre respuesta al tratamiento, deben considerarse las posibles causas (Grado D).

La edición de la Guía de 2014 mantiene las mismas recomendaciones.

### **3. Resumen de la evidencia.**

#### **Terapia combinada vs monoterapia a altas dosis**

En la actualización bibliográfica, no se han encontrado evidencias que modifiquen la recomendación de la Guía 2007.

Una RS(2) de 2009 de los mismos autores de la RS (Law 2003) en la que se basa la recomendación de la versión anterior de la Guía, corrobora la conclusión de que es preferible la terapia combinada a incrementar la dosis en monoterapia si no se consiguen las cifras objetivo de PA. Hay que subrayar que su efecto se refiere a la disminución de cifras de PA, se desconoce su eficacia en la reducción de eventos cardiovasculares.

En la misma línea van las propuestas de las guías de referencia.

#### **Terapia combinada: asociaciones antihipertensivos**

En la búsqueda realizada para responder a esta pregunta se han encontrado una revisión sistemática(3) , dos ensayos clínicos (4, 5) y un metaanálisis(6).

La RS(3) publicada en 2013, evalúa la combinación de IECA con CA frente a otras combinaciones; incluye únicamente 3 ensayos clínicos, uno comparado con monoterapia; otro de 2005 comparado con BB+DIU (ASCOT-BPLA, incluido en la GPC anterior) y el estudio ACCOMPLISH, que compara la asociación IECA +CA-DHP con IECA + HTZ; hace una síntesis narrativa de los resultados. No encuentra otros estudios relevantes.

#### **a. Combinación IECA + CA-DHP versus IECA + Diurético: Hidroclorotiazida-HTZ (ensayo ACCOMPLISH)**

Se trata de un ensayo clínico aleatorizado (4), doble ciego, multicéntrico y con seguimiento a 36 meses que evalúa si la combinación de un inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA)-benazeprilo y un bloqueante de los canales del calcio dihidropiridinico (CA-DHP)-amlodipino es superior a la combinación de un IECA con un diurético tiazídico-hidroclorotiazida en la prevención de eventos cardiovasculares (CV), en pacientes hipertensos (PAS > 160 mmHg o con tratamiento antihipertensivo) de alto riesgo CV (con enfermedad cardiovascular o renal o lesión de órgano diana o diabetes) y sin insuficiencia cardíaca. La tasa de abandonos del tratamiento por efectos adversos fue alta en ambos grupos (alrededor del 30%).

La **combinación IECA + CA-DHP** fue mejor que IECA + HTZ en: Infarto fatal y no fatal y en menos abandono por efectos secundarios (*Evidencia de calidad moderada*)

No hubo diferencias significativas entre ambas asociaciones para: Mortalidad total, ACV fatal y no fatal, hospitalización por angina, hospitalización por insuficiencia cardíaca y revascularización coronaria (*Evidencia de calidad moderada*).

#### **b. Otras combinaciones basadas en calcioantagonistas**

Un ECA(5) realizado en población japonesa, incluye 3501 hipertensos de bajo riesgo , entre 40-85 años de edad , que no logran el objetivo de PA <140/90 con un calcioantagonista dihidropiridínico (benidipino 4 mg/día) en monoterapia. Los pacientes se asignan aleatoriamente a tres ramas de tratamiento: betabloqueante, ARA II o diurético tiazídico añadido al calcioantagonista. Es un ensayo abierto con evaluación ciega de resultados (diseño PROBE).

No hubo diferencias significativas en la variable principal de resultado (agregada de eventos CV) entre las tres ramas de tratamiento.

La combinación **CA-BB** fue peor que **CA-ARAI** para nuevos casos de diabetes (*Evidencia de calidad moderada*); no hubo diferencias significativas en mortalidad total, ACV fatal y no fatal (*Evidencia de calidad baja*) y variable agregada de eventos CV (*Evidencia de calidad muy baja*).

En la **comparación CA-ARAI** con **CA-Diurético tiazídico** no hubo diferencias significativas en mortalidad total, ACV fatal y no fatal, variable agregada de eventos CV (*Evidencia de calidad baja*) y nuevos casos de diabetes (*Evidencia de calidad moderada*).

La **combinación CA-BB** fue peor que **CA-Diurético tiazídico** para ACV fatal y no fatal y variable agregada de eventos CV (*Evidencia de calidad baja*) y no hubo diferencias significativas en mortalidad total (*Evidencia de calidad baja*) y nuevos casos de diabetes (*Evidencia de calidad moderada*).

#### **c. Doble inhibición Sistema Renina Angiotensina (SRA)**

El MA(6) de Makani, evalúa la eficacia a largo plazo y seguridad de la doble inhibición del SRA ( IECA + ARA II, IECA + Aliskiren o ARA II + Aliskiren) frente a monoterapia ( IECA o ARA II o Aliskiren) en pacientes con trastornos diversos, incluyendo: HTA, diabetes, microalbuminuria, insuficiencia cardíaca, enfermedad renal o infarto de miocardio.

Incluye 33 ECAs (15 con alto riesgo de sesgo y 18 de bajo riesgo) con un total de 68.405 pacientes (edad media de 50 a 67 años, 71 % hombres). El seguimiento fue de 4 a 243 semanas.

##### Resultados de eficacia

En **comparación con monoterapia, la terapia combinada** no fue superior en mortalidad total ni mortalidad cardiovascular (*Evidencia de calidad baja*).

La terapia combinada fue mejor para hospitalización por insuficiencia cardíaca . El análisis de subgrupos demuestra que la diferencia significativa en el estimador global se debe al beneficio en el subgrupo de pacientes con Insuficiencia Cardíaca. *Evidencia de calidad baja*.

##### Subgrupo de pacientes sin insuficiencia cardíaca

La **terapia combinada en comparación con monoterapia** incrementó la mortalidad total (RR: 1.07 ;1.00-1.14 ; p=0.04) (*Evidencia de calidad alta*).

No hubo diferencias significativas en mortalidad cardiovascular (*Evidencia de calidad moderada*) ni hospitalización por insuficiencia cardíaca (*Evidencia de calidad moderada*).

##### Resultados de seguridad

La terapia combinada incrementa el riesgo de hiperkalemia e hipotensión (*Evidencia de calidad alta*), fallo renal y abandono de la medicación por efectos adversos adversas (*Evidencia de calidad moderada*).

El análisis de sensibilidad no encuentra diferencias entre los grupos ( con o sin insuficiencia cardíaca) en cuanto a la hiperpotasemia, hipotensión o abandono por efectos adversos. El riesgo de fallo renal fue significativamente mayor en la cohorte de pacientes con insuficiencia cardíaca.

##### Subgrupo de pacientes sin insuficiencia cardíaca

En **comparación con monoterapia** la terapia combinada no incrementa el riesgo de fallo renal (*Evidencia de calidad muy baja*)..

#### 4. De la evidencia a la recomendación.

##### **Balance beneficios y riesgos, opinión de los pacientes, recursos, balance de las consecuencias:**

En general, es preferible la terapia combinada de distintos fármacos antihipertensivos que incrementar la dosis en monoterapia si no se consiguen las cifras objetivo de PA, si bien se desconoce el efecto de tal medida en la reducción de eventos cardiovasculares.

Hay pocos ensayos clínicos que evalúen la eficacia de distintas combinaciones de antihipertensivos, comparadas entre sí, en la prevención cardiovascular.

En población hipertensa de bajo riesgo, el beneficio y riesgo están equilibrados en las combinaciones basadas en calcio antagonistas con ARA II o diurético; en la asociación con BB las consecuencias no deseadas probablemente superan a los beneficios.

En población hipertensa de alto riesgo los beneficios de la combinación IECA/CA frente a IECA/DIU-HTZ probablemente superan a las consecuencias no deseadas.

La doble inhibición del SRA frente a monoterapia presenta más riesgos que beneficios.

Un estudio(7) sobre actitudes de pacientes ancianos frente al tratamiento antihipertensivo establece en un 55-60% los ancianos que aceptarían un tratamiento antihipertensivo en cualquier escenario de resultado (IAM, IC, ictus o muerte), y sólo 4-7% lo rechazan claramente. Es probable que estas opiniones sean extensibles a otro tipo de pacientes hipertensos.

En términos generales, se considera que el coste de los antihipertensivos, cuando están indicados, es bajo en relación a los costes por los eventos evitados. Sin embargo, existen diferencias importantes en el coste entre los distintos medicamentos incluyendo diferencias de precios entre los medicamentos que tienen genérico y los que todavía están bajo protección de patente. La oferta de la combinación a dosis fijas de IECA/CA es limitada y la de ARA II/CA tiene, en general, un coste muy superior.

##### **Razonamiento justificación de la recomendación:**

En la actualización bibliográfica, no se han encontrado evidencias que modifiquen la recomendación de la Guía 2007 en cuanto a que es preferible la terapia combinada a incrementar la dosis en monoterapia si no se consiguen las cifras objetivo de PA.

Hay pocos ensayos clínicos que evalúen la eficacia de distintas asociaciones de antihipertensivos, comparadas entre sí, en la prevención cardiovascular.

En pacientes hipertensos de bajo riesgo, en combinación con los CA, los BB parecen peores que ARA II o DIU para nuevos casos de diabetes y ACV respectivamente (Evidencia de calidad baja).

En pacientes hipertensos de alto riesgo la combinación de IECA con CA-DHP es superior a la combinación de IECA con diurético-HTZ, en algunos resultados (IAM fatal y no fatal; abandono del tratamiento por efectos adversos) pero no en cuanto a disminución de la mortalidad total, ACV y hospitalización por insuficiencia cardíaca (Evidencia de calidad moderada).

Doble inhibición SRA frente a monoterapia (subgrupo de pacientes sin insuficiencia cardíaca): incrementa la mortalidad, no presenta ningún efecto beneficioso en el resto de variables y se asocia a un incremento de riesgo de efectos adversos (hipotensión, hipokalemia, abandono del tratamiento) (Evidencia de calidad moderada).

##### **Recomendación:**

Cuando la monoterapia sea insuficiente, se sugiere combinar antihipertensivos a mitad de dosis en el caso diuréticos, betabloqueantes o antagonistas del calcio o con dosis usuales de IECA o ARA II, más que doblar la dosis en monoterapia.

Se sugiere utilizar la combinación de: diurético tipo tiazida con IECA o ARA II o de CA con IECA o ARA II o diurético antes que con un BB, en el segundo escalón del tratamiento de la HTA, excepto que haya indicación formal para su uso.

En pacientes hipertensos de alto riesgo CV, se sugiere utilizar la combinación de IECA y CA dihidropiridínico por delante de la asociación de IECA con HTZ.

Se recomienda no utilizar una terapia combinada de dos fármacos inhibidores del SRA en el tratamiento de la HTA.

**Consideraciones para la implementación:**

Considerar el coste individual de cada combinación y perfil de efectos adversos individuales, teniendo en cuenta las preferencias del paciente. Las asociaciones fijas de dos o tres antihipertensivos podrían ser convenientes en algunos pacientes para mejorar el cumplimiento, si bien no está establecido que mejoren el control de la PA.

**Factibilidad:**

Es factible en nuestro medio.

**Evaluación y prioridades para la investigación:**

Comparaciones directas entre diferentes combinaciones de antihipertensivos.

## 5. Bibliografía.

1. Hypertension: Evidence Update March 2013. Evidence update 32. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Available at: <http://www.evidence.nhs.uk>.
2. Wald DS, Law M, Morris JK, Bestwick JP, Wald NJ. Combination therapy versus monotherapy in reducing blood pressure: meta-analysis on 11,000 participants from 42 trials. *Am J Med.* 2009;122(3):290-300.
3. Redon J, Trenkwalder PR, Barrios V. Efficacy of combination therapy with angiotensin-converting enzyme inhibitor and calcium channel blocker in hypertension. *Expert Opin Pharmacother.* 2013;14(2):155-64.
4. Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, Dahlof B, Pitt B, Shi V, et al. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N Engl J Med.* 2008;359(23):2417-28.
5. Matsuzaki M, Ogihara T, Umemoto S, Rakugi H, Matsuoka H, Shimada K, et al. Prevention of cardiovascular events with calcium channel blocker-based combination therapies in patients with hypertension: a randomized controlled trial. *J Hypertens.* 2011;29(8):1649-59.
6. Makani H, Bangalore S, Desouza KA, Shah A, Messerli FH. Efficacy and safety of dual blockade of the renin-angiotensin system: meta-analysis of randomised trials. *BMJ.* 2013;346.
7. Perret-Guillaume C, Genet C, Herrmann FR, Benetos A, Hurst SA, Vischer UM. Attitudes and approaches to decision making about antihypertensive treatment in. *J Am Med Dir Assoc.* 2011;12(2):121-8.