

# Informe técnico de posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico de la hipertensión arterial con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina en combinación con diuréticos, bloqueadores de los canales de calcio y otras combinaciones

## Descripción de condición de salud

### Hipertensión Arterial

La hipertensión arterial afecta a aproximadamente 690 millones de personas en todo el mundo y es el principal factor de riesgo para infarto (1). Adicionalmente, esta patología es la principal causa de muerte y discapacidad a nivel mundial (2). Aunque el tratamiento para el manejo de la hipertensión; ha mejorado con el pasar del tiempo, la proporción de pacientes hipertensos que están con un control adecuado en cuanto sus cifras tensionales es bajo. El objetivo de la terapia está enfocada a reducir la tensión arterial a <140/90 mm Hg en la población general y a <130/80 mm Hg en pacientes con diabetes o enfermedad renal crónica. Sin embargo, lograr esta meta se ha vuelto un reto para el médico tratante especialmente en adultos mayores(3).

Varios estudios han demostrado que se requiere un control estricto de la Tensión Arterial (TA) para obtener una máxima reducción en los desenlaces cardiovasculares clínicos. La cohorte de Framingham indicó que una reducción de 2 mm Hg en la tensión arterial diastólica promedio podría provocar una disminución del 14% en el riesgo de accidente cerebrovascular y ataques isquémicos transitorios y un 6% reducción en el riesgo de enfermedad arterial coronaria (4). Los ensayos clínicos más recientes sugieren que el enfoque de usar la monoterapia para el control de la hipertensión disminuye la probabilidad éxito en la mayoría pacientes y especialmente en aquellos con algunas comorbilidades (por ejemplo, pacientes con diabetes mellitus, insuficiencia cardíaca). El logro del objetivo de TA generalmente requieren dos o más medicamento, por lo que la terapia antihipertensiva combinada se ha convertido en una opción que permite mejorar la adherencia al tratamiento farmacológico, pues el

tratamiento mediante comprimidos en combinación permiten prescribir al médico tratante la dosis exacta y conveniente para que el paciente la administre una vez al día, lo cual mejora la adherencia al tratamiento(4).

## Descripción de las tecnologías

El tratamiento antihipertensivo combinado con dos o más fármacos es imprescindible en más del 60% de los pacientes hipertensos para lograr los objetivos terapéuticos.

Las combinaciones a dosis fijas tienen el inconveniente de no permitir el ajuste individual de la dosis en función de cada uno de sus componentes, además que no siempre permiten administrar la dosis mínima necesaria. Sin embargo, podrían contribuir a una mejor adherencia

No todas las combinaciones son beneficiosas, se recomiendan las que actúan sobre distintos mecanismos fisiopatológicos y bloquean las respuestas contrarregulatorias, las siguientes son las combinaciones consideradas adecuadas:

- Betabloqueador + diurético.
- IECA + diurético.
- IECA + antagonista de canales de calcio.
- ARAII + diurético.
- ARAII + antagonista de canales de calcio.
- Antagonista de canales de calcio + diurético.
- Inhibidor de renina + diurético.
- ARAII + antagonista de canales de calcio + diurético.

No todos los medicamentos de estos grupos pueden ser incluidos en una combinación de dosis fija. Algunas de las características que

deben cumplir los medicamentos para ser combinados en una misma forma farmacéutica son:

- Ser compatibles química y físicamente.
- Poseer características farmacocinéticas similares.
- Tener frecuencia de administración similar.

### Dosificación

Principio activo	Código ATC	Esquema de dosificación
Captopril y diuréticos	C09BA01	<u>Captopril / hidroclorotiazida (vía oral)</u> Dosis de inicio 25/15 mg por día, incrementar dosis según respuesta del paciente hasta una dosis máxima de 150/50 mg por día.
Enalapril y diuréticos	C09BA02	<u>Enalapril / hidroclorotiazida (vía oral)</u> Dosis de inicio 10/25 mg por día, incrementar dosis según respuesta del paciente hasta una dosis máxima de 20/50 mg por día.
Lisinopril y diuréticos	C09BA03	<u>Lisinopril / hidroclorotiazida (vía oral)</u> Dosis de inicio 10/12.5 mg por día, incrementar dosis según respuesta del paciente hasta una dosis máxima de 80/50 mg por día.
Perindopril y diuréticos	C09BA04	<u>Perindopril arginina / indapamida (vía oral)</u> Dosis de inicio 2/0.625 mg por día, incrementar dosis según respuesta del paciente hasta dosis de mantenimiento de 10/2.5 mg por día. <u>Perindopril erbumina / indapamida (vía oral)</u> Dosis de inicio 2/0.625 mg por día, incrementar dosis según respuesta del paciente hasta dosis de mantenimiento de 8/2.5 mg por día.
Ramipril y diuréticos	C09BA05	<u>Ramipril / hidroclorotiazida (vía oral)</u> Dosis usual 2.5/12.5 mg por día, incrementar dosis según respuesta del paciente hasta una dosis máxima de 10/50 mg por día.
Quinapril y diuréticos	C09BA06	<u>Quinapril / hidroclorotiazida (vía oral)</u> Dosis de inicio 10/12.5 mg por día, incrementar dosis según respuesta del paciente hasta una dosis máxima de 40/25 mg por día.
Benazepril y diuréticos	C09BA07	<u>Benazepril / hidroclorotiazida (vía oral)</u> Dosis de inicio 10/12.5 mg por día, incrementar dosis según respuesta del paciente hasta una dosis máxima de 20/25 mg por día.
	C09BA08	<u>Cilazapril / hidroclorotiazida (vía oral)</u>

Principio activo	Código ATC	Esquema de dosificación
Cilazapril y diuréticos		Dosis de inicio 2.5/6.25mg por día, incrementar dosis según respuesta del paciente hasta una dosis máxima de 10/25 mg por día. La literatura recomienda el inicio de esta coformulación solo si existe una adecuada titulación de los fármacos por separado.
Fosinopril y diuréticos	C09BA09	<u>Fosinopril / hidroclorotiazida (vía oral)</u> Dosis de inicio 10/12.5 mg por día, incrementar dosis según respuesta del paciente hasta una dosis máxima de 80/50 mg por día.
Amlodipino y perindopril	C09BB04	Dosis de inicio 3.5/2.5 mg por día, ajustar la dosis según respuesta durante intervalos de 1 a 2 semanas hasta una dosis máxima de 14/10 mg por día.
Amlodipino y enalapril	ND	<u>Amlodipino/enalapril (vía oral)</u> Dosis inicial de 2.5/5 mg por día. Incrementar la dosis según respuesta hasta 10/20 mg día.
Amlodipino y benazepril	ND	<u>Amlodipino/benazepril (vía oral)</u> Dosis inicial de 2.5/10 mg por día. Incrementar la dosis según respuesta hasta 10/40 mg día.
Perindopril, amlodipino, indapamida	C09BX01	Dosis inicial de 2.5 mg de perindopril, 0.625 mg de indapamida y 5 mg de amlodipino por vía oral cada 24 horas. Titular la dosis según respuesta hasta 10 mg de perindopril, 2.5 mg de indapamida y 10 mg de amlodipino cada 24 horas
Trandolapril / verapamilo	C09BB10	<u>(vía oral)</u> Dosis 1 a 4 mg / 180 a 480 mg por día...

Tomado de Medicamentos a un clic, MICROMEDEX®, UpToDate®.

### Efectividad y seguridad

El grupo desarrollador del IETS identificó como la mejor evidencia disponible dos revisiones sistemáticas convencionales, la evaluación de calidad de estas RS fue realizada con herramienta ROBIS (5). La revisión sistemática publicada por Wald y colaboradores (6), tuvo alto riesgo de sesgo y la revisión sistemática publicada por Kang y colaboradores tuvo bajo riesgo de sesgo (7).

La revisión sistemática publicada por Wald y colaboradores (6) tuvo como objetivo cuantificar el efecto de combinar medicamentos para reducir la presión arterial. En esta revisión sistemática se compararon

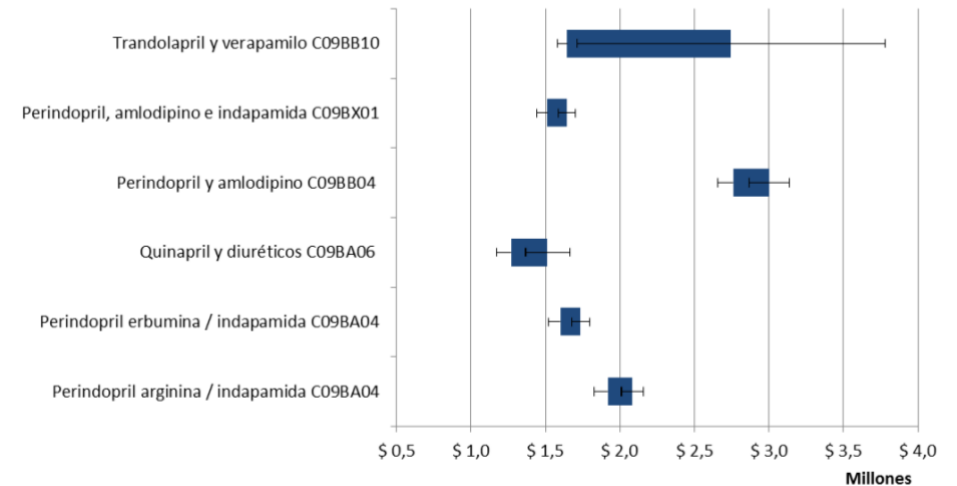
tiazidas, beta-bloqueadores, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina ECA y bloqueadores de los canales de calcio. Se incluyeron ensayos clínicos factoriales en donde los pacientes recibieron monoterapia, terapia combinada o placebo. Al evaluar el desenlace relacionado con la reducción en la tensión arterial el estimador combinado del efecto fue reportado a favor de las combinaciones de medicamentos (tiazidas combinados con otros antihipertensivos) RR 1,04 IC 95% (0,88-1,20). Al utilizar esta combinación los autores reportaron una reducción en la tensión arterial sistólica entre 7,3 mm/Hg y 14,6 mm/Hg cuando se utilizó alguna combinación con tiazidas más medicamentos antihipertensivos comparado con placebo. Este estudio no evaluó desenlaces de seguridad.

La revisión sistemática publicada por Kang y Colaboradores (7) tuvo como objetivo evaluar sistemáticamente los perfiles de eficacia y seguridad de la combinación fija de dosis baja de perindopril 2 mg e indapamida 0,625 mg administrado en dosis de una tableta diaria como tratamiento antihipertensivo de primera línea en pacientes con hipertensión leve a moderada. En esta revisión sistemática se incluyeron ensayos clínicos en donde los pacientes recibieran la molécula combinada. Al evaluar el desenlace relacionado con la reducción en la tensión arterial sistólica el estimador combinado del efecto fue reportado a favor del uso de la combinación, Diferencia de Medias (DM) -9,03 IC 95% (-9,54 hasta -8,52), al evaluar el desenlace relacionado con la reducción en la tensión arterial diastólica el estimador combinado del efecto fue reportado a favor del uso de la combinación, DM -5,09 IC 95% (-5,42 hasta -4,77). Este estudio no evaluó desenlaces de seguridad.

### Costos

Para el análisis de costos se calculó el precio promedio del tratamiento anual por persona de cada una de las moléculas disponibles en el mercado colombiano.

En la siguiente gráfica los bigotes representan el valor mínimo y máximo del precio del tratamiento persona-año. Por su parte, la barra indica el percentil 25 y 75 de la distribución de precios.



### Valoración del posicionamiento terapéutico

Posterior al análisis de los insumos presentados, el comité de valoración de posicionamiento determinó lo siguiente:

#### Recomendación 1

Condición de salud	Tecnología	Posición
Hipertensión arterial	Enalapril + Hidroclorotiazida	1
	Quinapril + Hidroclorotiazida	2
	Captopril + Hidroclorotiazida	3
	Lisinopril + Hidroclorotiazida	4
	Cilazapril + Hidroclorotiazida	5
	Fosinopril + Hidroclorotiazida	6

Con base en la evidencia y la opinión de los expertos se considera que, dentro de las combinaciones de IECA/Diurético, enalapril más hidroclorotiazida es la mejor opción terapéutica para pacientes con hipertensión arterial.

### Recomendación 2

Condición de salud	Tecnología	Posición
Hipertensión arterial	Amlodipino + Enalapril	1
	Amlodipino + Perindopril	2
	Amlodipino + Benazepril	3

Con base en la evidencia y la opinión de los expertos se considera que, dentro de las combinaciones de IECA/Inhibidor de los canales de calcio, amlodipino más enalapril es la mejor opción terapéutica para pacientes con hipertensión arterial.

### Recomendación 3

Condición de salud	Tecnología	Posición
Hipertensión arterial	Perindopril + Amlodipino + Indapamida	1
	Indapamida + Perindopril	2

Con base en la evidencia y la opinión de los expertos se considera que, dentro de las combinaciones de IECA/Antagonista de canales de

calcio/Diurético, perindopril más amlodipino más indapamida es la mejor opción terapéutica para pacientes con hipertensión arterial.

### Referencias Bibliográficas

- Mensah GA. The global burden of hypertension: good news and bad news. *Cardiology clinics*. 2002;20(2):181-5, v.
- Carey RM, Whelton PK, for the ACCAHAHGWC. Prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: Synopsis of the 2017 american college of cardiology/american heart association hypertension guideline. *Annals of Internal Medicine*. 2018;168(5):351-8.
- Palatini P. Combination therapy in the management of hypertension: focus on angiotensin receptor blockers combined with diuretics. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2005;7(2):96-101.
- Kalra S, Kalra B, Agrawal N. Combination therapy in hypertension: An update. *Diabetology & Metabolic Syndrome*. 2010;2:44-.
- Whiting P, Savovic J, Higgins JP, Caldwell DM, Reeves BC, Shea B, et al. ROBIS: A new tool to assess risk of bias in systematic reviews was developed. *Journal of clinical epidemiology*. 2016;69:225-34.
- 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. *The American journal of medicine*. 2009;122(3):290-300.
- Kang S, Wu YF, An N, Ren M. A systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of a fixed, low-dose perindopril-indapamide combination as first-line treatment of hypertension. *Clin Ther*. 2004;26(2):257-70.