



COMBINACIONES DE INHIBIDORES DEL SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA Y BLOQUEADORES DE LOS CANALES DE CALCIO EN EL TRATAMIENTO DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL

Mariano de la Figuera von Wichmann

EAP Sardenya. Unitat Docent ACEBA. Barcelona

Resumen

El objetivo fundamental del tratamiento de la HTA es la prevención de las complicaciones cardiovasculares relacionadas con esta por medio del control efectivo de los valores de la presión arterial. La combinación de dos o más antihipertensivos con mecanismos de acción diferentes es una de las soluciones para mejorar el grado de control de la HTA. La combinación de inhibidores del sistema renina angiotensina (SRA) con bloqueadores de los canales del calcio (BCC) es eficaz en la reducción de los valores de la presión arterial, muy tolerada y sin efectos adversos sobre el metabolismo de la glucosa. La utilización conjunta de ambos grupos de antihipertensivos en el tratamiento de la HTA está avalada por ensayos clínicos de morbimortalidad en los cuales se ha analizado la eficacia de la asociación de inhibidores de la enzima convertidor de la angiotensina (IECA) con BCC en comparación con placebo y con otras combinaciones que incluyen diuréticos tiazídicos. Algunas de las posibles indicaciones de la combinación de inhibidores del SRA y BCC podrían ser en pacientes con HTA de grado 2 ó 3 (PA > 160/100 mmHg), hipertensos de alto riesgo con diabetes mellitus, hipertensos con antecedentes de ictus o infarto de miocardio y pacientes con nefropatías proteinúricas. Las combinaciones fijas de fármacos antihipertensivos simplifican el tratamiento y mejoran el cumplimiento terapéutico.

Introducción

La hipertensión arterial (HTA) es uno de los principales factores de riesgo modificables de las enfermedades cardiovasculares a la que se dedican muchos recursos sanitarios. El objetivo fundamental del tratamiento

de la HTA es la prevención de las complicaciones cardiovasculares que están relacionadas, como la enfermedad coronaria, el ictus y la insuficiencia cardíaca. Después de la publicación de los primeros grandes ensayos clínicos en HTA hace más de cuarenta años, nadie cuestiona que el aspecto más determinante, la reducción farmacológica de la presión arterial (PA), consigue, a su vez, reducir la morbimortalidad cardiovascular. El control de la HTA es, probablemente, una de las estrategias de prevención cardiovascular de la que se dispone de más información en cuanto a los beneficios del tratamiento farmacológico. Con más de siete grupos de fármacos antihipertensivos que inciden en los diferentes mecanismos responsables del incremento de la PA es, sin duda, uno de los factores de riesgo cardiovascular más investigado.

Ahora bien, para llegar a los objetivos citados es necesario reducir la PA en el paciente individual. En este sentido, las guías de práctica clínica (GPC) establecen unos objetivos intermedios, entre los cuales hay el mantenimiento de la PA por debajo de unos niveles determinados (en general, 140/90 mmHg), lo que se conoce como HTA controlada¹. En España, el grado de control de la HTA es bajo (próximo al 40% en pacientes asistidos en la atención primaria)² y menor que el observado en los EE.UU. (dónde, en el año 2010, se llegó al objetivo del 50% de la población)³. Las causas que dificultan el control de la HTA son múltiples, entre ellas las relacionadas con un tratamiento farmacológico insuficiente. La combinación de dos o más antihipertensivos con mecanismos de acción diferentes es una de las soluciones para mejorar el grado de control de la HTA.

El objetivo de la presente revisión es analizar una de las combinaciones de antihipertensivos: los inhibidores del sistema renina angiotensina con los bloqueadores de los canales del calcio. Por limitación de espacio, se revisarán más extensamente los ensayos clínicos de morbimortalidad con este tipo de combinaciones.

Estrategias terapéuticas en HTA

El inicio del tratamiento farmacológico de la HTA se basa, en la mayoría de los casos, en la utilización de dosis efectivas de un fármaco antihipertensivo en régimen de monoterapia.

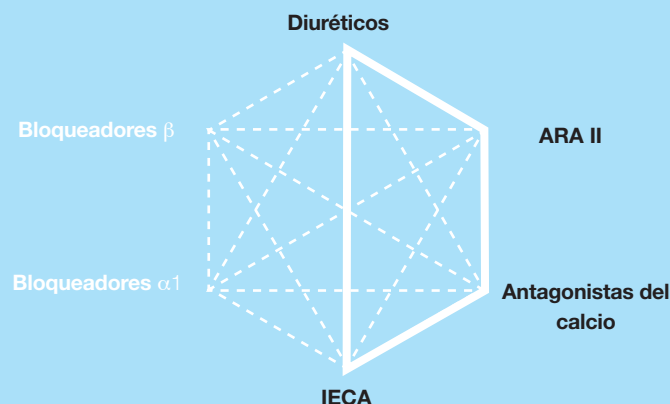
Las principales ventajas de la monoterapia en la HTA son las siguientes: 1) simplificación del tratamiento; 2) titulación de dosis no complicada; y 3) efectos secundarios fácilmente identificables. Aun así, a diferencia de lo que ocurre con el tratamiento otros factores de riesgo, como por ejemplo el tratamiento de la hipercolesterolemia con estatinas, esta estrategia tiene algunos inconvenientes: 1) el control de la PA es limitado, especialmente en pacientes con HTA de grado 2 o superior, en ancianos y en diabéticos; 2) las dosis altas de algunos fármacos (p. ej. los diuréticos, los bloqueadores β y los antagonistas del calcio) presentan una alta incidencia de efectos secundarios; y 3) puede llegar a ser un proceso largo (incremento de dosis y monoterapia secuencial). A pesar de estas limitaciones, la monoterapia mantiene el protagonismo en cada uno de los grupos de fármacos antihipertensivos en el tratamiento inicial de la HTA. Así, como ejemplo de simplificación terapéutica, las guías del National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) del año 2006⁴ y de la Canadian Hypertension Society en la actualización del año 2010⁵ establecen una serie de recomendaciones para la fase inicial del tratamiento de la HTA. Los fármacos que inhiben el sistema renina angiotensina, como los IECA y los antagonistas del receptor del angiotensina II (ARA II), serían de elección en hipertensos menores de 55 años, mientras que los diuréticos y antagonistas del calcio se reservarían para los ancianos y los pacientes negros de cualquier edad. En cuanto a los bloqueadores β , la guía canadiense los mantiene en el primer escalón del tratamiento, en ausencia de patología cardíaca, pero sólo en pacientes menores de 60 años. En cambio, el NICE los relega a un cuarto escalón, en terapia de combinación, cuando otras estrategias han fracasado.

Si después de un periodo razonable (4-8 semanas) no se han logrado los objetivos de control establecidos en las GPC, las alternativas son:

- incrementar las dosis del fármaco elegido, si hay margen para hacerlo. La ventaja fundamental de esta estrategia es mantener la ecuación «un solo fármaco para un único factor de riesgo», en este caso el HTA. Pero el principal inconveniente de esta alternativa es el aumento de los efectos adversos dependientes de la dosis, que suele ser habitual en el caso de los diuréticos, los bloqueadores β y los BCC;
- sustituir el fármaco elegido en un principio por otro de un grupo diferente, especialmente cuando la respuesta antihipertensiva ha sido mínima o nula o se han producido efectos adversos clínicos o metabólicos intolerables; y
- combinar fármacos de grupos diferentes con efectos aditivos o sinérgicos. En el caso del NICE, las combinaciones más recomendadas en un segundo escalón son los IECA o los ARA II con diuréticos o con antagonistas del calcio.

La estrategia de combinación es la más aceptada, incluso en la fase inicial del tratamiento antihipertensivo, con objeto de llegar al control de la HTA de manera precoz, tal como se propuso en el año 2007, entre otras, por las GPC de la European Society of Hypertension y de la European Society of Cardiology, revisadas recientemente^{1,6}. Así, aunque la práctica totalidad de los grandes ensayos clínicos de morbi-mortalidad en HTA se basan en esquemas de tratamiento inicial con monoterapia, en muchos casos con titulación e incremento de dosis, un porcentaje importante de los pacientes (más del 70%, según algunas estimaciones) son tratados, finalmente, con combinaciones de fármacos antihipertensivos. Tal como ha destacado uno de los metanálisis más extensos que se han realizado hasta la fecha, la combinación de antihipertensivos es más eficaz y más capaz de reducir la incidencia de acontecimientos

Figura 1. Combinaciones farmacológicas en HTA (traducida y modificada a partir de la referencia 6)



Pie de Figura: Las líneas continuas de trazo ancho son las más eficaces y seguras en la reducción de la PA. Las líneas continuas de trazo fino son menos y las de trazo discontinuo, o bien son poco eficaces en la reducción de la PA, o se asocian con una incidencia más alta de efectos adversos (p.ej., nuevos casos de diabetes mellitus con diuréticos + bloqueadores y empeoramiento de la función renal con IECA+ARA II)

cardiovasculares que la monoterapia puesto que, entre otras razones, incide sobre varios mecanismos posiblemente implicados en la fisiopatología de la HTA^{7,8}. En este sentido, la mejora en el grado de control de la HTA en España se ha relacionado con una menor inercia terapéutica (todavía alta entre los médicos españoles) y el uso más frecuente de la terapia combinada^{2,9,10}.

Terapia combinada en HTA

En la figura 1, adaptada de las GPC europeas del año 2007, se muestran las posibles combinaciones de los antihipertensivos, como por ejemplo los inhibidores del sistema renina-angiotensina con los bloqueadores de los canales del calcio.

La utilización conjunta de dos o más fármacos antihipertensivos se puede realizar en combinación libre o con dosis fijas en un mismo comprimido o cápsula. El primer caso tiene la ventaja de poder dosificar los fármacos elegidos y, cuando se realiza secuencialmente, permite identificar con relativa facilidad el fármaco responsable de los posibles efectos adversos. Sin embargo, el principal inconveniente de la combinación libre de fármacos es la mayor complejidad del tratamiento, cosa que es especialmente importante en los pacientes polimedcados, habitualmente de más edad. En este sentido, la principal ventaja de las combinaciones fijas es la simplificación del tratamiento, con la consiguiente mejora del cumplimiento, un aspecto fundamental en el seguimiento de patologías crónicas como la HTA^{11,12}.

Combinaciones de inhibidores del SRA y BCC

Los inhibidores del SRA y los BCC son dos grupos de antihipertensivos muy heterogéneos. Entre los inhibidores del SRA se incluyen los IECA, los ARA II y los inhibidores directos de la renina (IDR), cada uno de ellos con efectos diferenciados sobre el SRA. Los dos grupos más conocidos de BCC son los dihidropiridínicos (con más selectividad vascular) y los no dihidropiridínicos (con más selectividad cardíaca).

Algunas de las ventajas de este tipo de asociación son las siguientes:

- los BCC, gracias al balance negativo de sodio que producen, refuerzan la acción antihipertensiva de los inhibidores del SRA;
- los IECA y los ARA II limitan la estimulación simpática y del SRA producida por los BCC dihidropiridínicos;
- ambos grupos de fármacos tienen efectos neutros sobre el metabolismo de la glucosa y de los lípidos. La neutralidad metabólica de esta asociación, a diferencia de lo que ocurre con otras combinaciones como la de los diuréticos con bloqueadores β en relación con el posible empeoramiento del metabolismo de la glucosa, es el motivo por el cual

algunas GPC desaconsejan el uso de esta última combinación, especialmente en pacientes con más riesgo de desarrollar diabetes mellitus;^{1,4}

- la incidencia de edemas atribuibles a los BCC es más baja cuando estos se combinan con inhibidores del SRA, por el efecto de estos últimos sobre la microcirculación periférica;¹³ y
- en comparación con otros fármacos o combinaciones, se han descrito efectos positivos sobre algunos marcadores de rigidez arterial¹⁴ y sobre la presión aórtica central,¹⁵ si bien su significado clínico ni el pronóstico no están muy establecidos.

Ensayos clínicos de morbimortalidad con inhibidores del SRA y BCC

Hasta el momento no se había publicado ningún ensayo clínico de morbimortalidad con la combinación de BCC y ARA II, si bien hay varios en marcha^{16,17}. Los ensayos comentados a continuación incluyen BCC con IECA.

El ensayo Syst-Eur¹⁸

El ensayo clínico Syst-Eur (Systolic Hypertension in Europe) incluyó 4.695 pacientes mayores de 59 años de edad con HTA sistólica aislada (valores de PA sistólica con placebo, al final del periodo de tanteo, entre 160 y 219 mmHg y PA diastólica inferior a 95 mmHg). Los pacientes fueron aleatorizados, en un diseño a doble ciego, para recibir un placebo (n = 2.299) o el tratamiento activo (n = 2.398). Este empezaba con nitrendipino (un BCC dihidropiridínico), al que se asociaba, si hacía falta, enalapril (un IECA) o hidroclorotiazida, o los dos. El objetivo era reducir la presión arterial sistólica (PAS) en 20 mmHg o llegar a una PAS inferior a 150 mmHg. La variable principal del estudio fue la combinación ictus fatal y no fatal. Después de una media de seguimiento de dos años (el estudio fue interrumpido prematuramente al observarse un efecto claramente beneficioso sobre la incidencia de ictus, a favor del tratamiento activo), los pacientes tratados con un placebo redujeron los valores de PAS y PAD en 13 y 2 mmHg, respectivamente, en comparación con la reducción de 23 y 7 mmHg en el grupo de tratamiento activo. El tratamiento activo comportó una reducción relativa del riesgo de ictus del 42% (IC 95%: 17-60; p = 0,003). Se observó un número más alto de efectos adversos en el grupo de tratamiento activo, especialmente edema maleolar y enrojecimiento, en relación con nitrendipino, y tos atribuible a enalapril. Un análisis *post hoc* del estudio Syst-Eur mostró que los beneficios eran superiores en el subgrupo de 492 pacientes diabéticos en comparación con los sujetos no diabéticos¹⁹.

Un reciente análisis *post hoc* demuestra que la terapia de combinación (enalapril y nitrendipino) es más eficaz en la prevención de acontecimientos que la monoterapia con nitrendipino, probablemente por su eficacia antihipertensiva más alta²⁰.

El ensayo INVEST²¹

El INVEST (International Verapamil-Trandolapril Study) es un ensayo clínico de morbilidad y mortalidad, aleatorizado, abierto, diseñado para comparar el riesgo de complicaciones mortales y no mortales de una estrategia terapéutica basada en el uso de verapamilo (un BCC no dihidropiridínico) frente a otra basada en bloqueadores β (atenolol), en pacientes hipertensos con enfermedad coronaria documentada. Por lo tanto, en cierta medida, se trata de un estudio de prevención secundaria de la cardiopatía isquémica. La variable principal era la combinación de mortalidad por cualquier causa, infarto agudo de miocardio no fatal y ictus no fatal. Para llegar a los objetivos de control de la PA, en un segundo escalón, los pacientes tratados con el BCC recibían la combinación fija de verapamilo con trandolapril (un IECA), mientras que los tratados con atenolol recibían hidroclorotiazida. Después de un seguimiento medio de 2,7 años, más del 70% de los pacientes estaban en terapia de combinación. No se observaron diferencias en la incidencia de la variable principal y, por lo tanto, las dos estrategias se consideraron equivalentes. La incidencia de nuevos casos de diabetes mellitus fue más baja en el grupo de pacientes tratados con verapamilo y trandolapril.

El ensayo ASCOT-BPLA

El ensayo clínico ASCOT-BPLA (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm) comparó la incidencia de infarto de miocardio no fatal y enfermedad coronaria fatal de la combinación del BCC amlodipina con el IECA perindopril (Am + Pe) respecto a la combinación de atenolol con tiazida (At + Tz).²² En este ensayo se aleatorizaron 19.257 pacientes hipertensos, de edades comprendidas entre los 40 y los 79 años, y con al menos otros tres factores de riesgo cardiovascular, reclutados en consultas de atención primaria de países escandinavos, el Reino Unido e Irlanda. El estudio fue interrumpido prematuramente después de 5,5 años de seguimiento, al comprobar un aumento de la mortalidad total y otros acontecimientos secundarios en el grupo At + Tz en comparación con el grupo Am + Pe. En el grupo Am + Pe hubieron 327 ictus, mientras que en el grupo At + Tz hubo 422 [HR = 0,77 (IC 95%: 0,66 0,89; $p = 0,0003$)]. La incidencia de acontecimientos cardiovasculares totales fue más baja en el grupo Am + Pe (1362) que en el grupo At + Tz (1602) [HR = 0,84 (IC 95%: 0,78 0,90; $p < 0,0001$)]. Se diagnosticaron menos casos de diabetes mellitus en el grupo Am + Pe (567) que en el grupo At + Tz (799) [HR = 0,70 (IC 95%: 0,63 0,78; $p < 0,0001$)]. Un subestudio del ASCOT, la Conduit Artery Function Evaluation (CAFE), ha sugerido que los beneficios de esta combinación de fármacos (Am + Pe) podrían ser debidos, en parte, a sus efectos sobre la presión aórtica central²³.

El ensayo ACCOMPLISH

El ACCOMPLISH (Avoiding Cardiovascular Events

through Combination Therapy in Patients Living with Systolic Hypertension) es el primer ensayo aleatorizado y a doble ciego, con variables de morbimortalidad, que ha analizado las posibles diferencias entre estrategias de combinaciones fijas de fármacos antihipertensivos²⁴ participaron 11.506 pacientes hipertensos de riesgo alto (el 60% eran diabéticos, un 30% 40% presentaban cardiopatía isquémica, un 18% enfermedad renal crónica y un 13% habían sufrido un ictus). Los pacientes se asignaron aleatoriamente a un grupo de tratamiento con benazepril (20-40 mg) + amlodipina (5-10 mg) o bien con benazepril (20-40 mg) + hidroclorotiazida (12,5-25 mg). El objetivo terapéutico era lograr una PA inferior a 140/90 mmHg, o inferior a 130/80 mmHg si tenían diabetes o enfermedad renal. El objetivo primario fue una variable compuesta por muerte de origen cardiovascular, infarto agudo de miocardio no mortal, ictus no mortal, resucitación después de paro cardíaco y revascularización coronaria. Los objetivos secundarios preespecificados se establecieron, también, en base a dos variables compuestas: una de ellas de acontecimientos cardiovasculares no mortales y la otra de muerte de origen cardiovascular junto con IAM y ictus no mortales. Las características basales en ambos grupos fueron similares. La media de edad era de 68 años, el 60% eran hombres y la media de la PA basal era de 145/80 mmHg. El estudio se interrumpió después de 36 meses de seguimiento, momento en que se obtuvo el número de acontecimientos cardiovasculares necesarios. La PA final obtenida fue de 131,6/73,3 mmHg con benazepril + amlodipina (B + A) y de 132,5/74,5 mmHg con benazepril + hidroclorotiazida (B + HCTZ). El objetivo de controlar la PA por debajo de 140/90 mmHg se consiguió en el 75% de los pacientes con B + A y en el 72% de los pacientes con B + H. En relación con la variable primaria, hubo 552 acontecimientos (9,6%) con B + A y 679 (11,8%) con B + HCTZ, es decir, una reducción en el riesgo relativo del 19,6% [RR = 0,80 (IC 95%: 0,72-0,90; $p < 0,001$)]. No se observaron diferencias en la mortalidad cardiovascular ni en la incidencia de ictus. Una publicación reciente ha demostrado los beneficios de esta combinación sobre variables intermedias renales²⁵.

Implicaciones prácticas y conclusiones

Las GPC sobre la HTA recomiendan varias combinaciones de fármacos para tratar de llegar a los objetivos de control de la PA. La combinación de bloqueadores β con tiazidas reduce los acontecimientos vasculares, pero también favorece la aparición de diabetes y, por lo tanto, se tiene que evitar en pacientes con factores de riesgo para esta entidad, salvo que se requiera por otras razones. Parece que el uso de la combinación de IECA con ARA II no ofrece más beneficios cardiovasculares y aumenta significativamente la incidencia de efectos adversos, tal como ha demostrado el estudio ONTARGET²⁶. Por lo tanto, las combinaciones de IECA y ARAII con diuréticos tiazídicos y de IECA con BCC son las más recomendables, esta última avalada por ensayos clínicos de morbimortalidad cardiovascular. La combinación de ARA II con BCC también

Tabla 1. Combinaciones de inhibidores del sistema renina angiotensina y bloqueadores de los canales del calcio disponibles en España (agosto de 2010). Entre paréntesis se muestran las dosis de cada componente.

trandolapril + verapamilo	(2/180 mg)	TARKA®	22,25 €
enalapril + nitrendipino	(10/20 mg)	ENEAS®, ENIT®, VIPRES®	23,59 €
ramipril + felodipino	(5/5 mg)	TRIAPIN®	24,90 €
enalapril + lercanidipino	(20/10 i 10/10 mg)	ZANIPRESS®	18,73 i 18,50 €
delapril + manidipino	(30/10 mg)	VIVACE®	21,07 €
valsartan + amlodipino	(160/5 i 160/10 mg)	EXFORGE®, DAFIRO®	41,52 i 44,15 €
		COPALIA®, IMPRIDA®	
olmesartan + amlodipino	(20/5, 40/5 i 40/10 mg)	CAPENON®, BALZAK®, SEVIKAR®	27,91; 36,28 i 40,64 €

es eficaz en la reducción de la PA y parece racional. Las GPC de la European Society of Hypertension y del European Society of Cardiology¹¹ y la reciente guía canadiense (grado C para BCC + IECA)⁵ recomiendan estas asociaciones para el tratamiento de la HTA.

Las GPC establecen recomendaciones específicas para cada uno de los grupos de fármacos antihipertensivos, pero no para las combinaciones. Ya se ha comentado más arriba que, en general, las combinaciones se pueden utilizar en el tratamiento inicial de la HTA en pacientes de alto riesgo. Algunas de las posibles indicaciones de la combinación de inhibidores del SRA y BCC podrían ser los pacientes con HTA de grado 2 o 3 (PA > 160/100 mmHg), los hipertensos de alto riesgo con diabetes mellitus, los pacientes con antecedentes de ictus o infarto de miocardio, los pacientes con nefropatías proteinúricas y, posiblemente, los hipertensos con síndrome metabólico. Cómo es lógico, esta combinación es de elección cuando hay contraindicaciones formales para el uso de diuréticos. En la tabla 1 se muestran las combinaciones fijas de BCC con inhibidores del SRA comercializadas en España. Finalmente, hay que constatar que en un 15%-20% de los pacientes hipertensos no es posible controlar la PA, ni siquiera con la combinación de dos fármacos. Cuando se requieran tres fármacos, la combinación más racional será la de un inhibidor del SRA, un BCC y una tiazida a dosis efectiva.

Bibliografía

- Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E, Ambrosioni E, Burnier M, Caulfield MJ, et al. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. *J Hypertens* 2009; 27: 2121-58.
- Llisterri JL, Rodríguez-Roca GR, Alonso FJ, Banegas JR, González-Segura D, Lou S, et al. en representación del Grupo de Trabajo de Hipertensión Arterial de la Sociedad Española de Atención Primaria (Grupo HTA/SEMERGEN) y de los investigadores del Estudio PRESCAP 2006. Control de la presión arterial en la población hipertensa española atendida en atención primaria. *Estudio PRESCAP 2006. Med Clin (Barc)* 2008; 130: 681-7.
- Egan BM, Zhao Y, Axon RN. US Trends in Prevalence, Awareness, Treatment, and Control of Hypertension, 1988-2008. *JAMA* 2010; 303: 2043-50.
- National Institute for Health and Clinical Excellence. Clinical Guideline: Hypertension: management of hypertension in adults in primary care. 2006. A: <http://www.nice.org.uk/guidance/>

- Hackman DG, Khan NA, Hemmelgam BR, Rabkin SW, Touyz RM, Campbell NR et al. The 2010 Canadian Hypertension Education Program recommendations for the management of hypertension: Part 2-therapy. *Can J Cardiol* 2010; 26: 249-58.
- Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, et al. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2007; 25: 1105-87.
- Law MR, Morris JK, Wald NJ. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. *BMJ* 2009; 338: b1665.
- 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: 290-300.
- Coca A. Evolución del control de la hipertensión arterial en Atención Primaria en España. *Resultados del estudio Controlpres 2003. Hipertensión* 2005; 22: 5-14.
- Rodríguez-Roca GC, Pallarés-Carratalá V, Alonso-Moreno FJ, Escobar-Cervantes C, Barrios V, Llisterri JL, et al.; Working group of arterial hypertension of the Spanish Society of Primary Care physicians (Group HTA/SEMERGEN); PRESCAP 2006 investigators. Blood pressure control and physicians' therapeutic behavior in a very elderly Spanish hypertensive population. *Hypertens Res* 2009; 32: 753-8.
- Bangalore S, Kamalakkannan G, Parker S, Messerli FH. Fixed-dose combinations improve medication compliance: a meta-analysis. *Am J Med* 120: 713-9.
- Feldman RD, Zou GY, Vandervoort MK, Wong CJ, Nelson SA, Feagan BG. A Simplified Approach to the Treatment of Uncomplicated Hypertension. A Cluster Randomized, Controlled Trial. *Hypertension* 2009; 53: 646-53.
- Fogari R, Zoppi A, Derosa G, Mugellini A, Lazzari P, Rinaldi A, et al. Effect of valsartan addition amlodipine on ankle oedema and subcutaneous tissue pressure in hypertensive patients. *J Hum Hypertens* 2007; 21: 220-4.
- Doi M, Miyoshi T, Hirohata S, Kamikawa S, Usui S, Kaji Y, et al. Combination therapy of calcium channel blocker and angiotensin II receptor blocker reduces augmentation index in hypertensive patients. *Am J Med Sci* 2010; 339: 433-9.
- Matsui Y, Eguchi K, O'Rourke MF, Ishikawa J, Miyashita H, Shimada K, et al. Differential effects between a calcium channel blocker and a diuretic when used in combination with angiotensin II receptor blocker on central aortic pressure in hypertensive patients. *Hypertension* 2009; 54: 716-23.
- Ogihara T, Saruta T, Rakugi H, Shimamoto K, Ito S, Matsuoka H, et al.; COLM study investigators. Rationale, study design and implementation of the COLM study: the Combination of OLMesartan and calcium channel blocker or diuretic in high-risk elderly hypertensive patients. *Hypertens Res* 2009; 32: 163-70.
- Ogawa H, Kim-Mitsuyama S, Jinnouchi T, Matsui K, Arakawa K. Rationale, design and patient baseline characteristics of OlmeSartan and calcium antagonists randomized (OS-CAR) study: a study comparing the incidence of cardiovascular events between high-dose angiotensin II receptor blocker (ARB) monotherapy and combination therapy of ARB with calcium channel blocker in Japanese elderly high-risk hypertensive patients. *Hypertens Res* 2009; 32: 575-80.
- Staessen JA, Fagard R, Thijs L, Celis H, Arabidze GG, Birkenhäger WH, et al. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with

isolated systolic hypertension. The Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. Lancet 1997; 350: 757-64.

19. Tuomilehto J, Rastenyte D, Birkenhager WH, Thijs L, Antikainen R, Bulpitt CJ, et al. Effects of Calcium-Channel Blockade in Older Patients with Diabetes and Systolic Hypertension. N Engl J Med 1999; 340: 677-84.

20. Thijs L, Richart T, de Leeuw PW, Kuznetsova T, Grodzicki T, Kawecka-Jaszcz K, et al. Morbidity and mortality on combination versus monotherapy: a posthoc analysis of the Systolic Hypertension in Europe trial. J Hypertens 2010; 28: 865-74.

21. Pepine CJ, Handberg EM, Cooper-DeHoff RM, Marks RG, Kowey P, Messerli FH, et al.; INVEST Investigators. A calcium antagonist vs a non-calcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease. The International Verapamil-Trandolapril Study (INVEST): a randomized controlled trial. JAMA 2003; 290: 2805-16.

22. Dahlof B, Sever PS, Poulter NR, Wedel H, Beevers DG, Caulfield M, et al.; ASCOT Investigators. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. Lancet 2005; 366: 895-906.

23. Williams B, Lacy PS, Thom SM, Cruickshank K, Stanton A, Collier D, et al.; CAFE Investigators; Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Investigators; CAFE Steering Committee and Writing Committee. Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes: principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) study. Circulation 2006; 113: 1213-25.

24. Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, Dahlöf B, Pitt B, Shi V, et al.; ACCOMPLISH Trial Investigators. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. N Engl J Med 2008; 359: 2417-28.

25. Bakris GL, Sarafidis PA, Weir MR, Dahlöf B, Pitt B, Jamerson K, et al.; ACCOMPLISH Trial investigators. Renal outcomes with different fixed-dose combination therapies in patients with hypertension at high risk for cardiovascular events (ACCOMPLISH): a prespecified secondary analysis of a randomised controlled trial. Lancet 2010; 375: 1173-81.

26. ONTARGET Investigators, Yusuf S, Teo KK, Pogue J, Dyal L, Copland I, et al. Telmisartan, Ramipril, or Both in Patients at High Risk for Vascular Events. N Engl J Med 2008; 358: 1547-59.

Visiteu el web:

www.cedimcat.info



Feu la vostra subscripció al BIT en format electrònic

- **CIM virtual.** Servei "on line" de consultes sobre medicaments per a professionals
- **Cercador de medicaments** amb més de 7.500 medicaments, i eina per a construir un pla de medicació personalitzat per al pacient

CedimCat ■
Centre d'informació de
medicaments de Catalunya

Fecha de redacció: **Julio 2010**

En el próximo número: **Novedades terapéuticas 2010 (1)**

Butlletí d'informació terapèutica del Departament de Salut de la Generalitat de Catalunya.

Director: David Elvira Martínez. **Coordinadora general:** Neus Rams i Pla.

Coordinador editorial: Xavier Bonafont i Pujol

Comitè científic: Maite Alay, Rafael Albertí, Xavier Bonafont, Fina Camós, Arantxa Catalán, Isabel Castro, Joan Costa, Laura Diego, Eduard Diogène, Begoña Eguileor, M^{re} José Gaspar, Pilar López, Carles Llor, Rosa Madridejos, M^{re} Antònia Mangues, Eduardo Mariño, Rosa Monteserin, Neus Rams, Cristina Roure, Emília Sánchez, Francesc Vila.

Secretària tècnica: Adela Perisé i Piquer

CedimCat. Coordinador: Josep Monrde i Junyent

Composició i impressió: Ampans - Dip. Legal B. 16.177-87

ISSN 0213-7801

El Butlletí d'informació Terapèutica és membre de la INTERNATIONAL SOCIETY OF DRUG BULLETINS

Per a la reproducció total o parcial d'aquesta publicació, cal fer-ne la sol·licitud a la **Secretaria Tècnica de la Comissió d'Informació Terapèutica, Subdirecció General de Farmàcia i Productes Sanitaris**, Gran Via de les Corts Catalanes, 587, 08007 Barcelona.

Es poden consultar tots els números publicats des de l'any 1999 a:

<http://www.gencat.cat/salut/depsalut/html/ca/dir2250/spbit.htm>