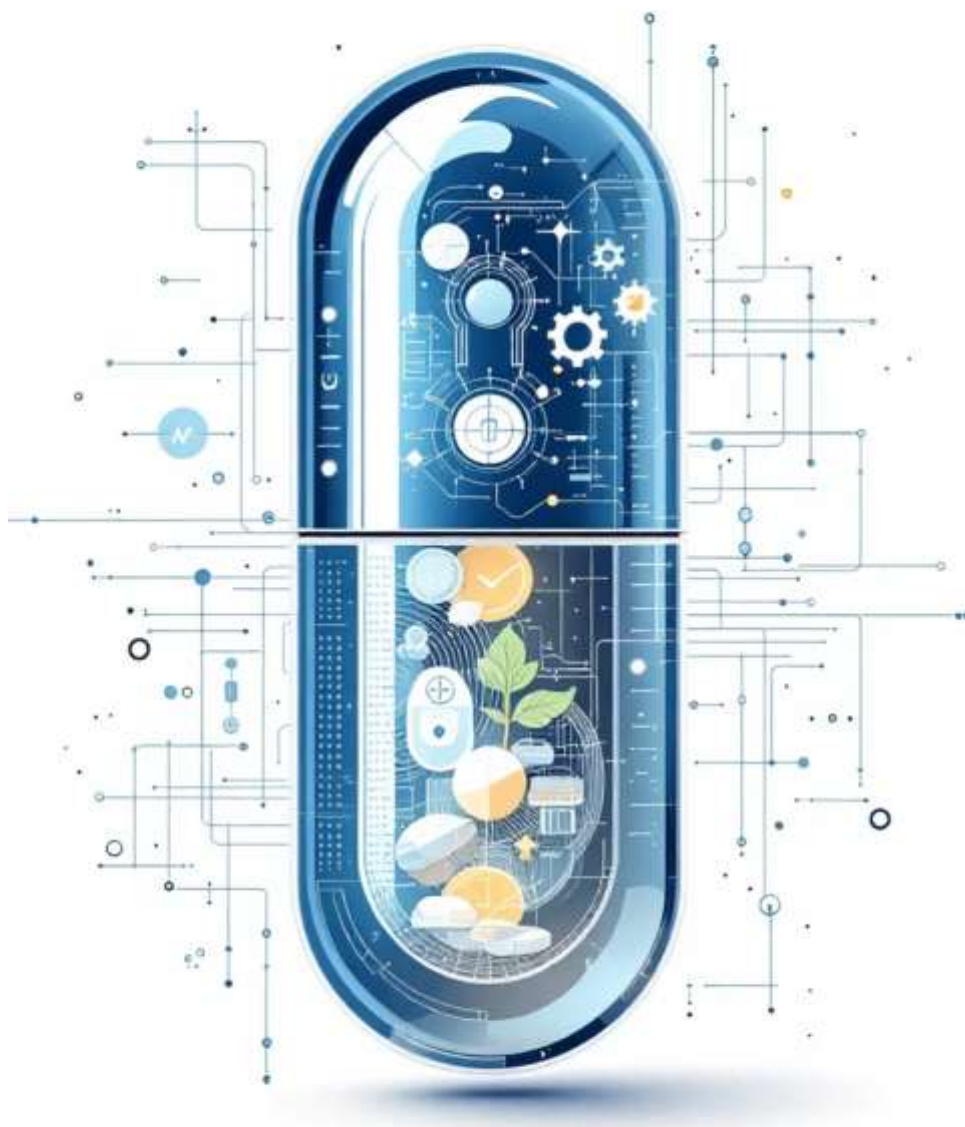




# Combinaciones en Píldora Única para la Hipertensión

Estrategias combinadas para mejorar el control y la adherencia en la hipertensión arterial

***Dr. Carlos Enrique Franco Cruz***

Cardiólogo Ecocardiografista y Especialista en Rehabilitación Cardíaca  
El Salvador

# Conflicto de Intereses

Esta presentación es posible gracias al amable patrocinio de **Servier**.

El Dr. Carlos Franco ha recibido honorarios, grants de formación o de investigación de las siguientes compañías:

- Servier
- Bayer
- Sanofi
- BTL
- Adium
- Mefasa Farma Group

 **Aviso:** Esta presentación se ha elaborado utilizando herramientas de inteligencia artificial como Claude, Consensus, Semantic Scholar, Notebook LM y Gamma para la generación de contenido y formato.

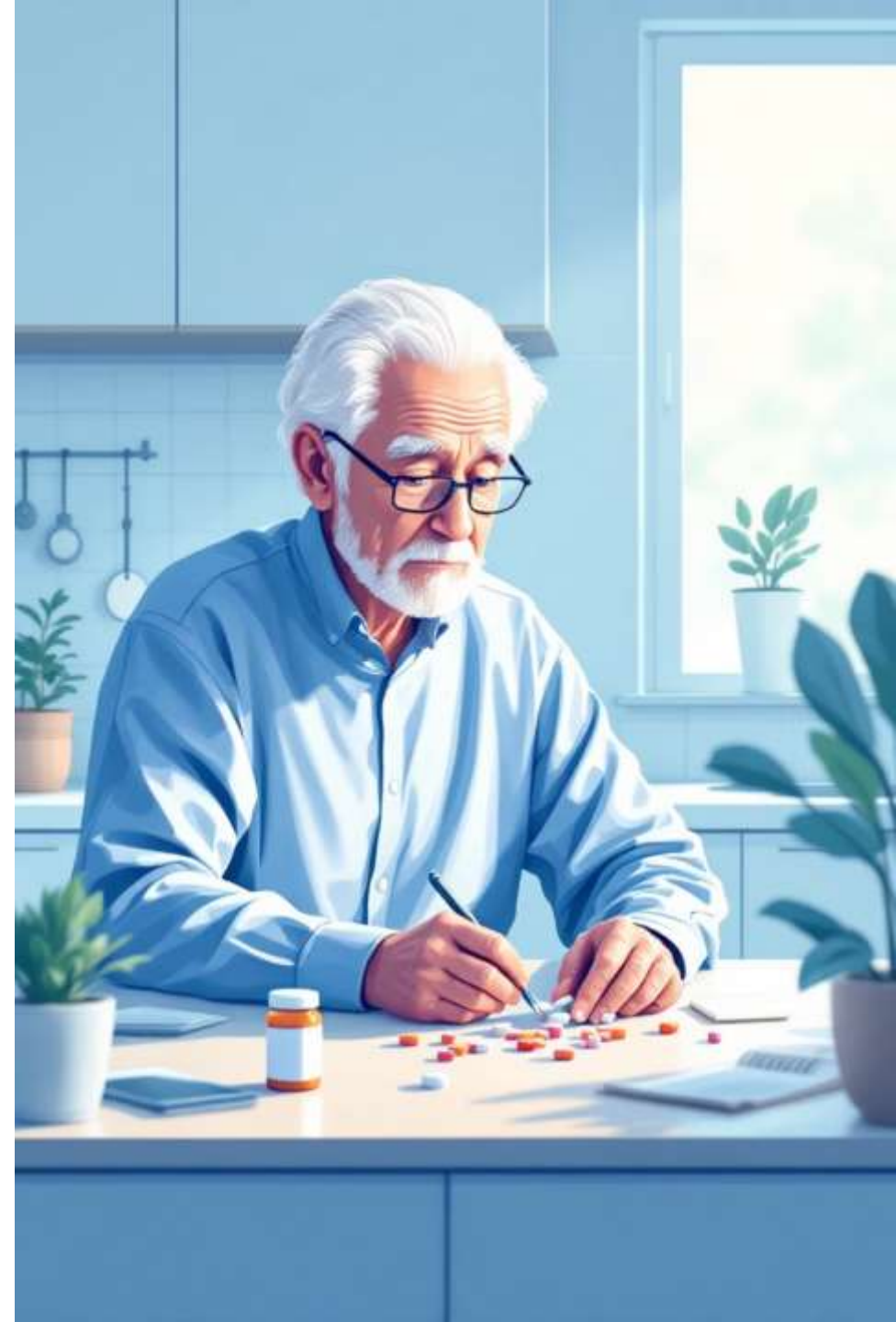
# El Desafío de la Hipertensión Arterial

La hipertensión arterial es **el principal factor de riesgo modificable** para la morbilidad y mortalidad cardiovascular a escala mundial.

A pesar de la disponibilidad de múltiples tratamientos efectivos, **una gran proporción de pacientes no logra alcanzar los objetivos de control** de la presión arterial.

Una de las causas más importantes de este bajo control es la **escasa adherencia al tratamiento**.

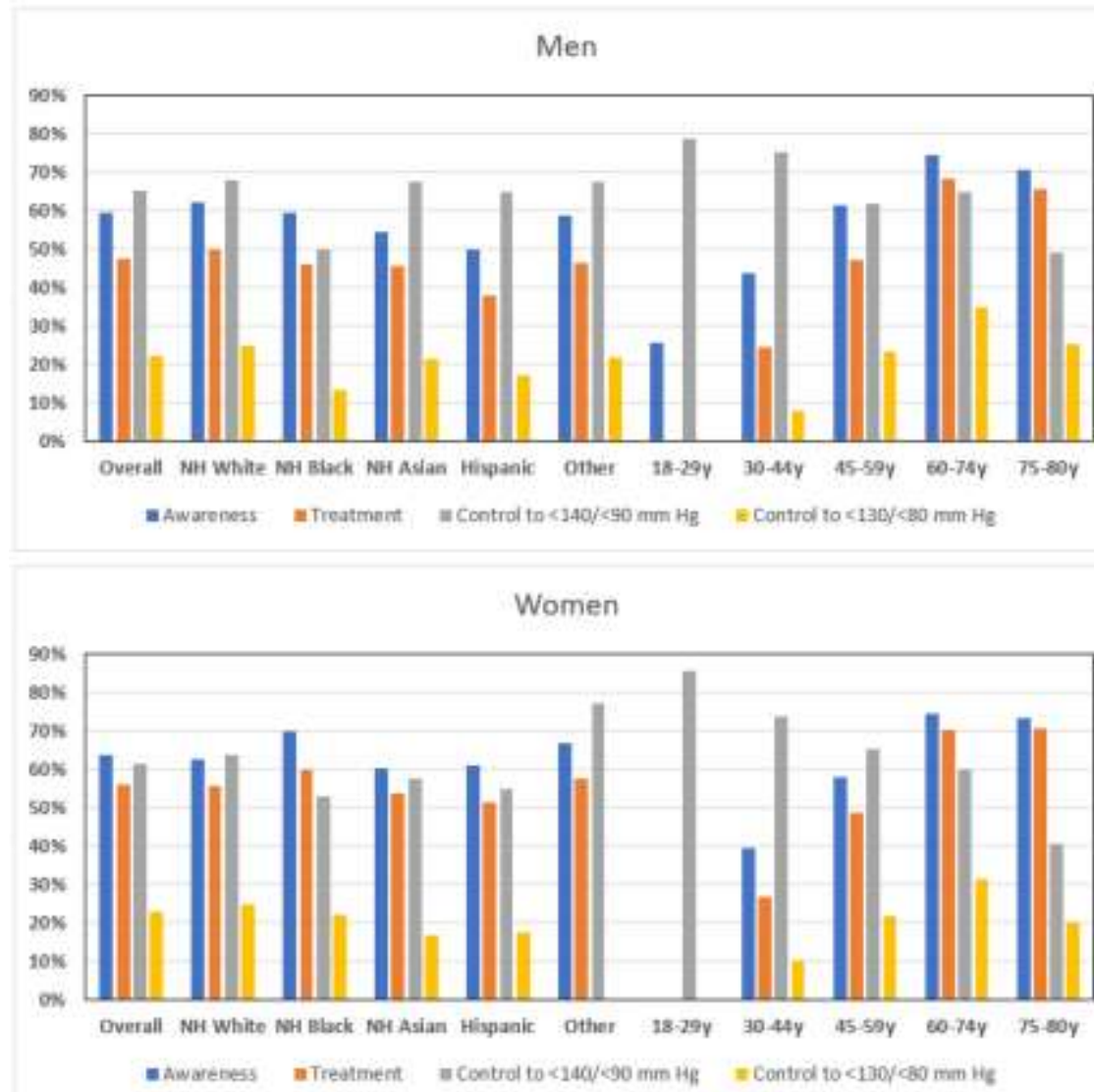
1. Mater Sociomed 2022;34(2):130-135. doi: 10.5455/msm.2022.34.130-135.
2. Eur J Intern Med 2024;126:16-25. doi: 10.1016/j.ejim.2024.04.011.



# Prevalencia de hipertensión arterial en Estados Unidos

| Demographic group                       | Prevalence           |                      |
|-----------------------------------------|----------------------|----------------------|
|                                         | Men                  | Women                |
| Overall                                 | 49.5% (59.0 million) | 43.9% (56.3 million) |
| Age groups, y                           |                      |                      |
| 18-29                                   | 20.3%                | 9.0%                 |
| 30-44                                   | 39.6%                | 23.7%                |
| 45-59                                   | 57.4%                | 52.5%                |
| 60-74                                   | 70.7%                | 71.4%                |
| 75-80                                   | 83.7%                | 84.8%                |
| Racial and ethnic groups (age-adjusted) |                      |                      |
| NH White                                | 47.0%                | 39.0%                |
| NH Black                                | 56.8%                | 56.7%                |
| NH Asian                                | 49.8%                | 39.1%                |
| Hispanic                                | 50.4%                | 36.3%                |
| Other                                   | 50.7%                | 47.9%                |

# Hipertensión arterial por grupos, en EE.UU.



# El Desafío de la Adherencia

**50%**

**Abandono del  
tratamiento**

Pacientes que  
dejan la  
medicación en los  
los primeros 6  
meses

**70%**

**Control  
inadecuado**

Pacientes  
hipertensos sin  
control óptimo de  
de la presión  
arterial







# El Factor Humano en la Adherencia

## 50% de Pacientes

No toman sus medicamentos como como se prescribe en enfermedades crónicas

## Carga Cognitiva

Múltiples pastillas aumentan la la posibilidad de error y olvido

## Simplificación

Una píldora al día facilita la creación de hábitos diarios

# Realidades Económicas y Sistémicas

**\$1**

## Inversión en Adherencia

Cada dólar invertido en mejorar adherencia

La simplificación logística (una receta, un resurtido) alivia la carga del paciente y paciente y genera ROI positivo en el sistema de salud.

**\$7**

## Ahorro en Costos

Reduce hospitalizaciones y visitas de emergencia

## Healthcare cost savings

This neath care mealthfore puning their healthare gutue



ROI: Return on investment

Dilokthornsakul, P., Thoopputra, T., Patanaprathep, et al. (2016). Effects of medication adherence on hospitalizations and healthcare costs in patients with schizophrenia in thailand. Sage Open Medicine, 2016;4. <https://doi.org/10.1177/2050312116637026>



# La Solución: combinaciones de Píldora Única

## **Simplificación**

Dos o más fármacos en un solo reducen la complejidad del tratamiento

## **Mejor Adherencia**

Menor carga de pastillas mejora significativamente el cumplimiento terapéutico

## **Control Optimizado**

Mayor adherencia se traduce en mejor control control de la hipertensión arterial

Las guías clínicas europeas e internacionales recomiendan iniciar el tratamiento con una combinación de dos fármacos, preferiblemente en una píldora única, y escalar a combinación triple si no se alcanzan los objetivos.

# Ventajas de las Combinaciones de Píldora Única

**Table 2**  
Advantages and disadvantages of single pill combination therapy versus monotherapy for management of hypertension.

| Single pill combination                                                | Monotherapy                                                             |
|------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|
| Advantages                                                             |                                                                         |
| Targets multiple blood pressure pathways                               | Greater flexibility in medication dosing regimens                       |
| Simplifies treatment regimen and lowers pill burden                    | Easier to identify side effects                                         |
| Reduces clinical inertia and achieves target blood pressure more often | May be better suited for some High-normal/Grade 1 hypertensive patients |
| Fewer side effects with low dosing of medications                      | May be safer for frail, older patients                                  |
| Combines first-line medication classes                                 | Can be lower in cost than some single pill combinations                 |
| Disadvantages                                                          |                                                                         |
| Some combination pills may be more expensive                           | Targets a single pathway in blood pressure                              |
| Less flexibility in medication dosing                                  | Less effective than combination therapy                                 |
| Inability to isolate cause of medication side effects                  | Greater risk of clinical inertia                                        |

# Gestión de la Multimorbilidad

El paciente actual es "multifacético" con diversas condiciones crónicas coexistentes.



## Ancho de Banda Cognitivo

SPC libera capacidad mental para manejar otras afecciones



## Precisión de Cuidado

Enfoque personalizado para pacientes con con multimorbilidad



## Beneficios Metabólicos

Perindopril/indapamida/amlodipino: neutrales o favorables

# Impacto en la Adherencia al Tratamiento

Las combinaciones de píldora única (SPCs) consistentemente logran mayor adherencia y persistencia que los regímenes de múltiples píldoras. Los metaanálisis y estudios del mundo real muestran que los pacientes con SPCs tienen significativamente más probabilidad de tomar sus medicamentos según lo prescrito.

## 75-80%

### Adherencia con SPCs

Tasas de adherencia con combinaciones de combinaciones de píldora única

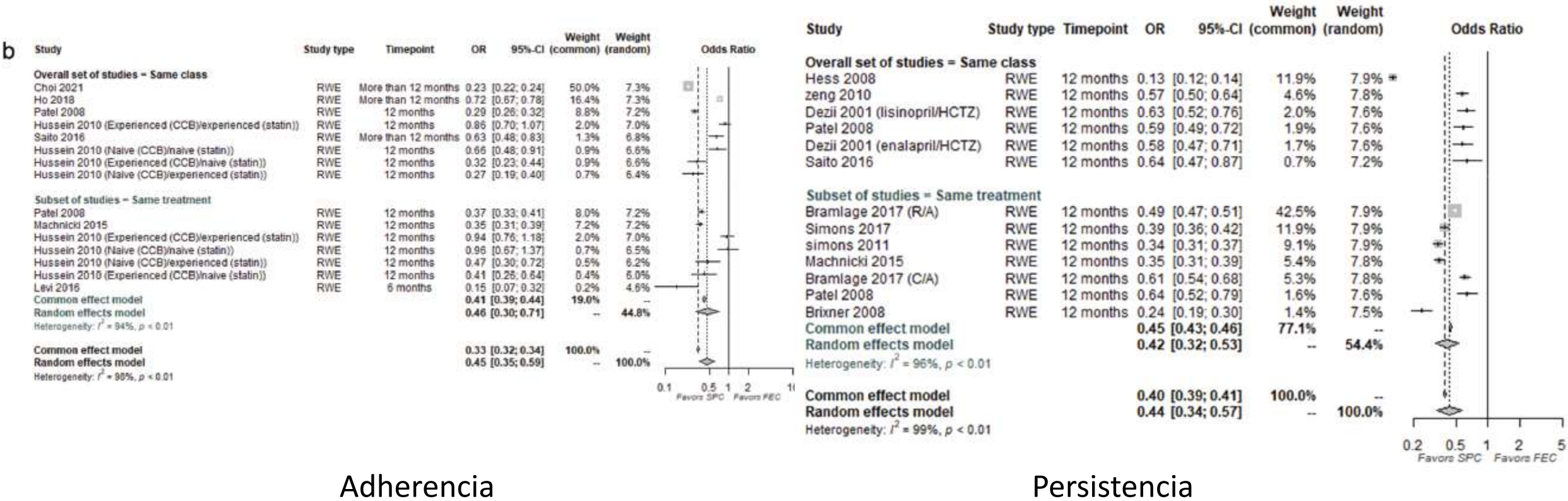
## 44-59%

### Adherencia con Múltiples Píldoras

Tasas de adherencia con regímenes de múltiples píldoras



# Efectos de las combinaciones de dosis únicas en adherencia y persistencia a antihipertensivos





# Resultados Clínicos Superiores

Una mejor adherencia conduce a mejor control de presión arterial y mejores resultados resultados clínicos. La evidencia es contundente en múltiples frentes.



## Reducción Adicional de la Presión Arterial

-1.50 mmHg adicional con SPC. Cada 2 mmHg reduce eventos coronarios 7% e ictus 10% e ictus 10%



## Menor Mortalidad

Estudio alemán con 58 000 pacientes mostró mortalidad significativamente menor significativamente menor con SPC



## Menores Costos

€2 970 vs €3 642 anuales - menos hospitalizaciones y recursos utilizados utilizados

SPC: Single Pill Combination / combinación en un solo comprimido

1. Hypertension. 2023;80:1127–1135. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.122.20810.

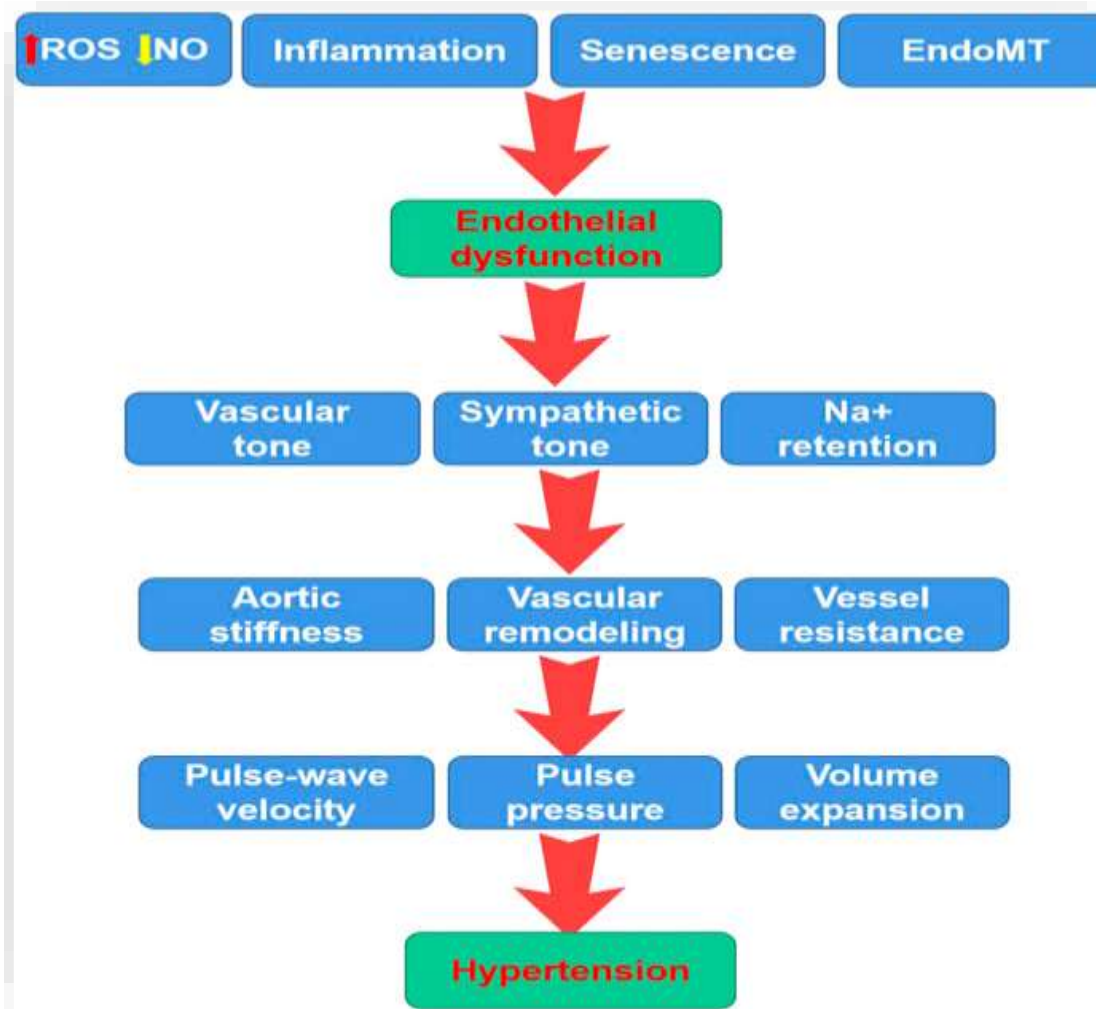
2. Hypertension. 2021;77:692–705. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15781.)





# Papel de la Disfunción Endotelial en la Hipertensión

“Metainflamación”,  
ROS, productos finales  
de la glucosilación  
avanzada, LDL-ox,  
hipertrigliceridemia



“Activación del  
endotelio”

Cada mecanismo  
corresponde a una posible  
diana terapéutica

# Fisiopatología y Fenotipos de Hipertensión Primaria



Hipertensión Arterial Sistólica,  
normo-reninémica (alto gasto  
cardiaco)



Hipertensión arterial sistólica y  
diastólica, hiper-reninémica,  
síndrome metabólico

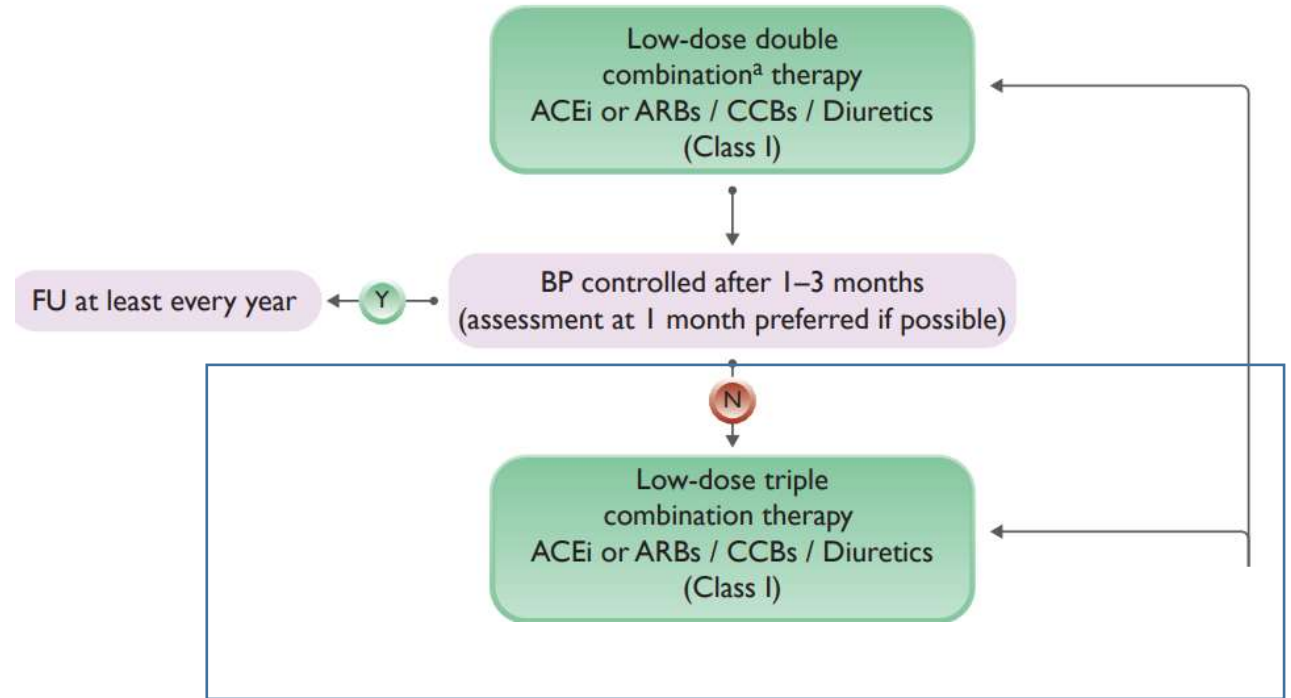
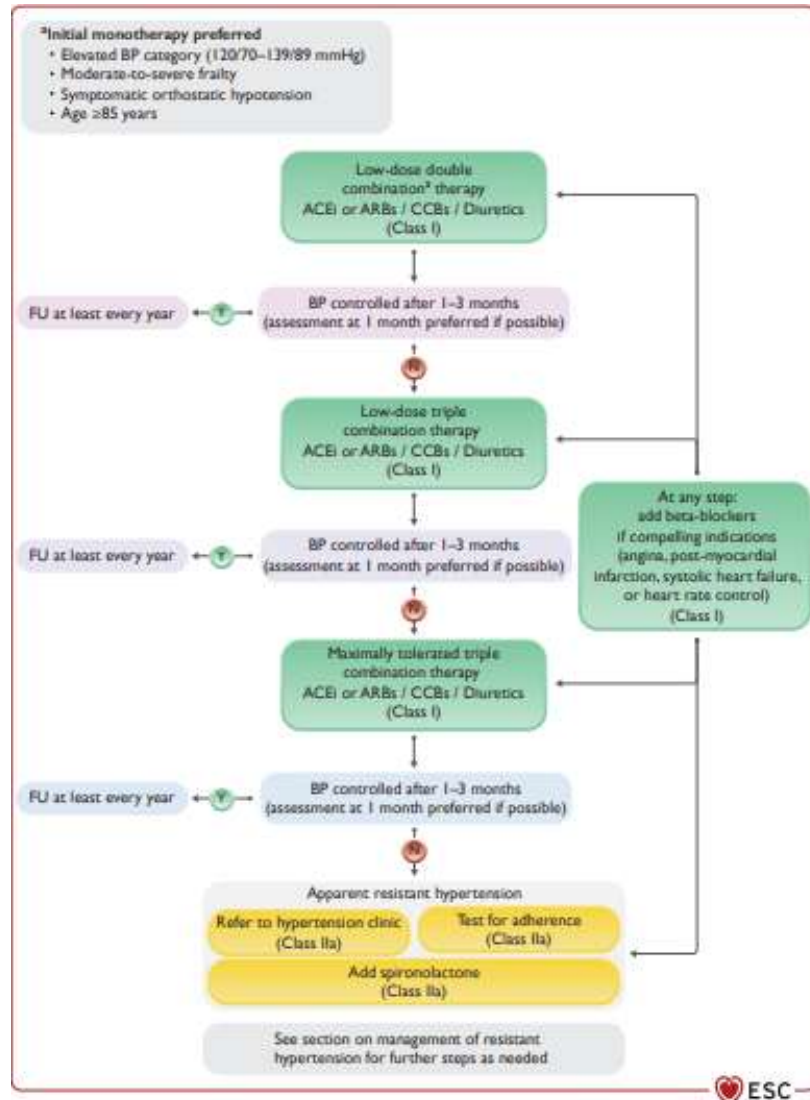


NO  
EDHF  
PG3

Hipertensión Arterial Sistólica,  
rigidez vascular

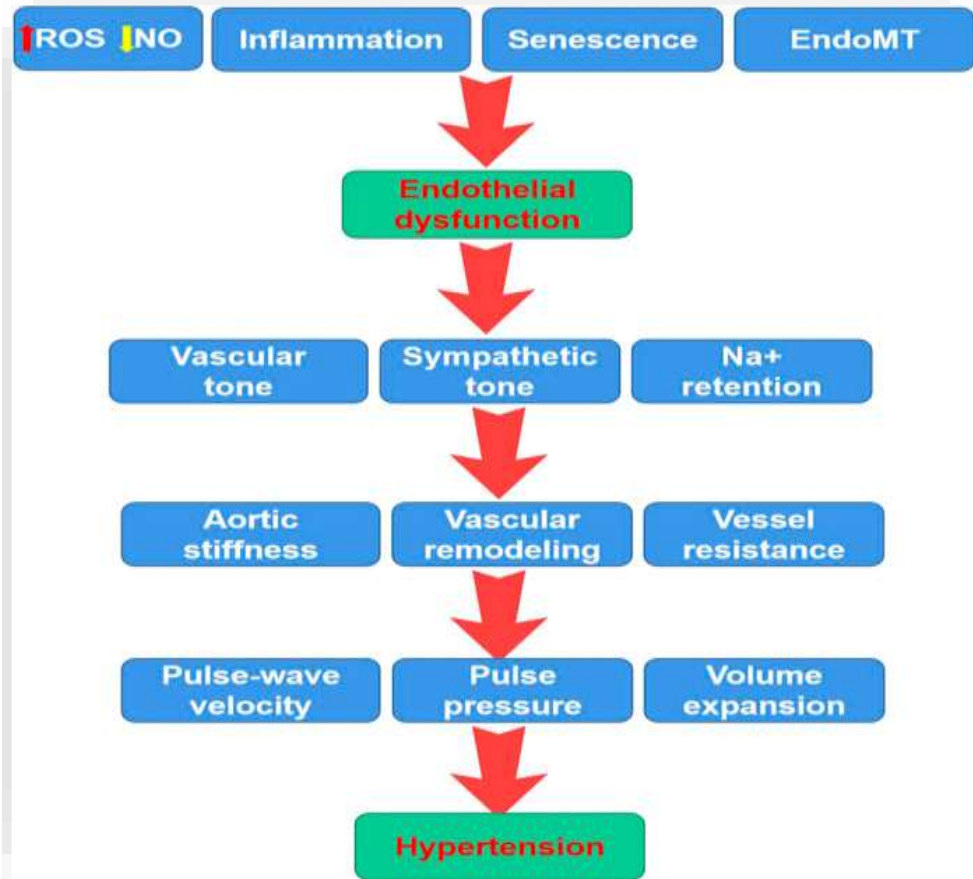
resina  
noraurenalina

# Iniciar triple terapia, temprano, tiene sentido



Eur Heart J 2024;45(38):3912-4018

ACEi: angiotensin-converting enzyme inhibitor; ARB: angiotensin receptor blocker; BP: blood pressure; CCB: calcium channel blocker; FU: follow-up.



# La Combinación Triple Perindopril/Indapamida/Amlodipino

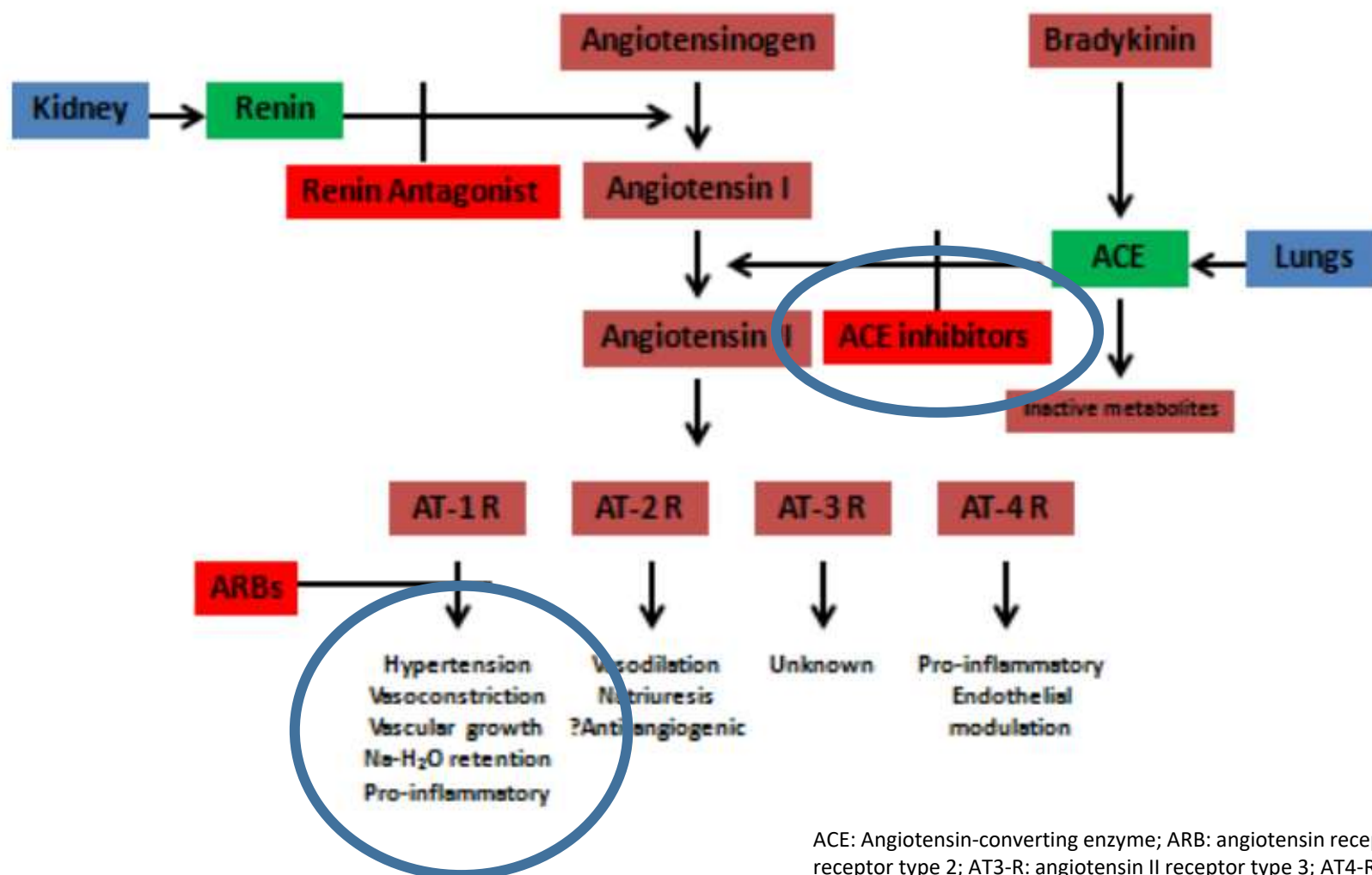
## Mecanismo de Acción

- **Perindopril (IECA)**: inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina
- **Indapamida**: diurético tiazídico
- **Amlodipino (BCC)**: bloqueador de canales del calcio

## Ventajas Sinérgicas

Esta combinación actúa sobre múltiples mecanismos fisiopatológicos de la hipertensión, ofreciendo una eficacia superior y contrarrestando los efectos adversos individuales de cada componente

# Inhibición del Sistema Renina Angiotensina



- Rol pivotal en hipertensión al regular el balance de agua y electrolitos
- Produce vasoconstricción periférica
- Efecto aterógeno
- Aumento del estrés oxidativo
- Favorece proliferación de músculo liso
- Estimula proliferación de monocitos

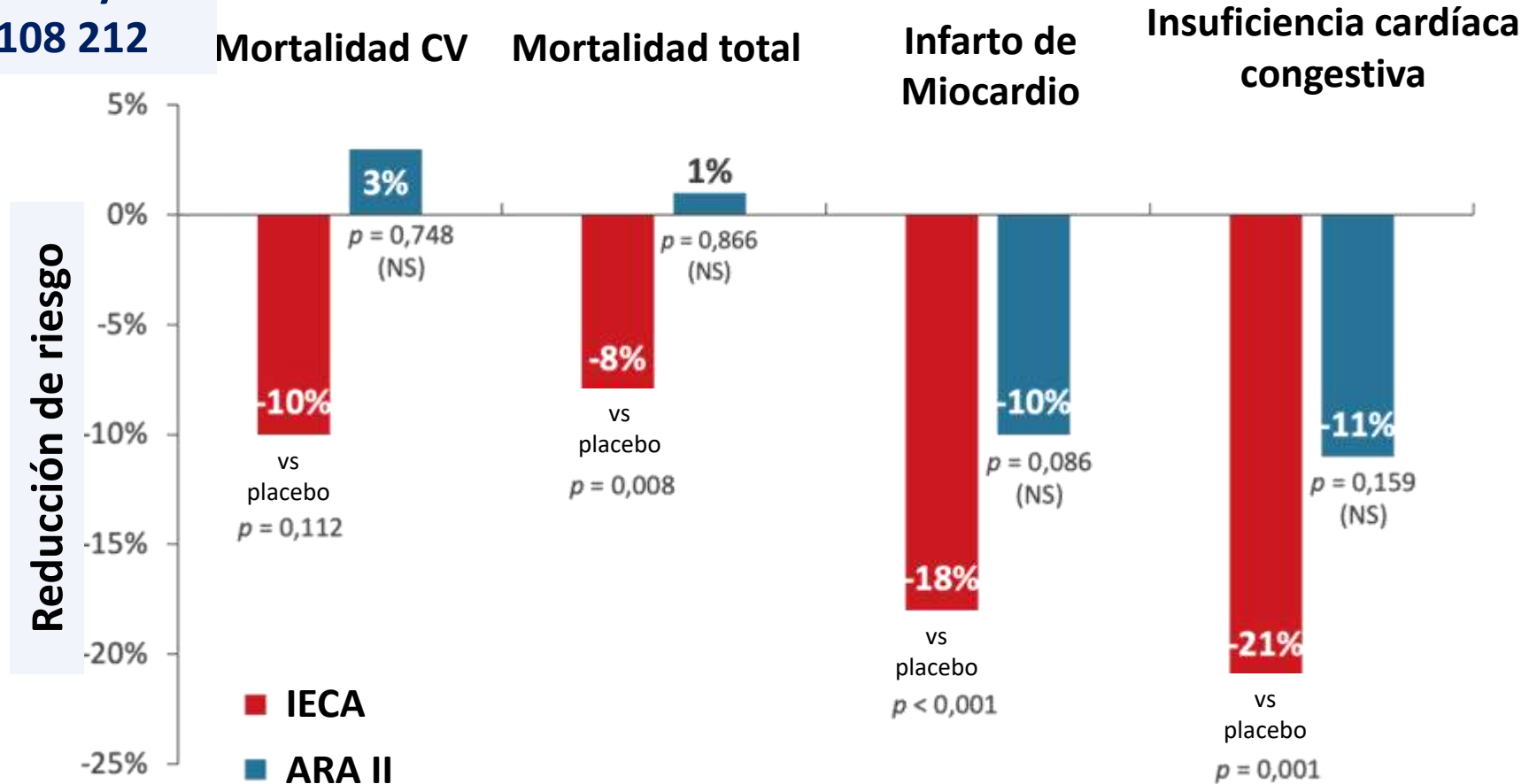
ACE: Angiotensin-converting enzyme; ARB: angiotensin receptor blocker; AT1-R: angiotensin II receptor type 1; AT2-R: angiotensin II receptor type 2; AT3-R: angiotensin II receptor type 3; AT4-R: angiotensin II receptor type 4.

*Prog Cardiovasc Dis* 2016;59(3):253-261. doi:10.1016/j.pcad.2016.10.002



# Metaanálisis: efectos de los IECAs y los ARA II en pacientes de alto riesgo

26 ensayos  
n: 108 212



Metaanálisis en pacientes de alto riesgo sin insuficiencia cardíaca.

CV: cardiovascular; NS: no significativo ; IECA: Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina ; ARA II: antagonistas de los receptores de angiotensina II

Adaptado de Savarese G, et al. J Am Coll Cardiol 2013; 61(2):131-42 y Dézsi CA, et al. Am J Cardiovasc Drugs 2014; 14(3):167-73.



# Eficacia Antihipertensiva Demostrada

**-24.8**

**Reducción PAS (mmHg)**

Estudio PETRA con más de 11 000  
000 pacientes

**-11.4**

**Reducción PAD (mmHg)**

Tras 3 meses de tratamiento

**72.8%**

**Control de PA**

Pacientes que alcanzaron  
<140/90 mmHg

**-28.3**

**Reducción PAS (mmHg)**

Estudio PIANIST en pacientes de  
alto riesgo

Un metaanálisis de seis ensayos clínicos confirmó que la combinación reduce la presión arterial sistólica en **24.65 mmHg** y la diastólica en **12.41 mmHg**.

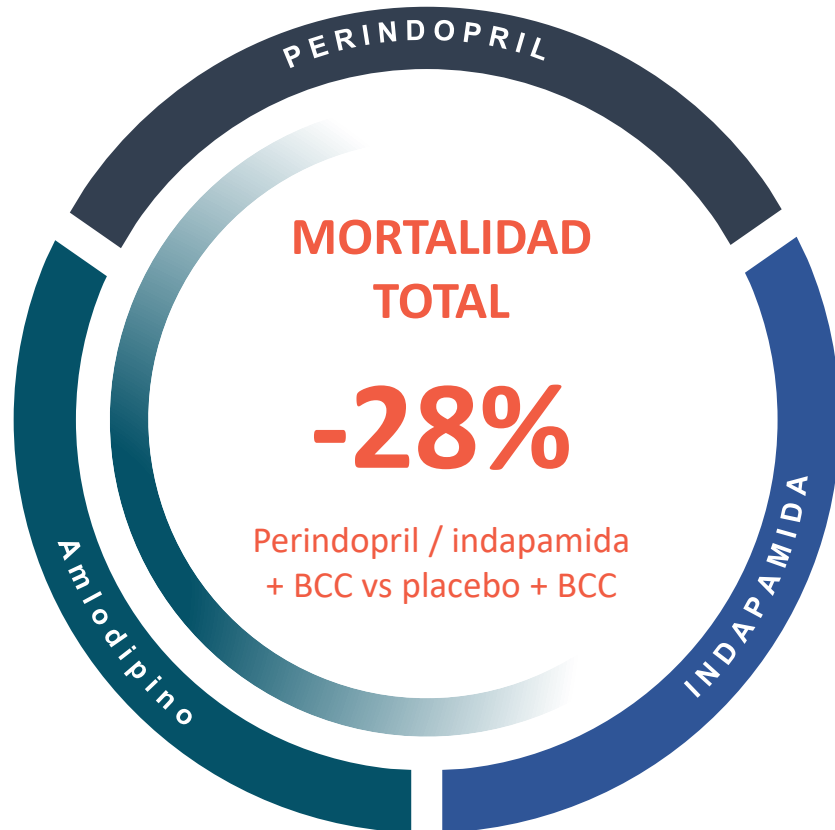
Am J Cardiovasc Drugs 2022;22(2):219-230. doi: 10.1007/s40256-022-00521-0

Adv Ther 2017;34(7):1753-1763. DOI 10.1007/s12325-017-0572-1

PAS: presión arterial diastólica PAD: presión arterial diastólica PA: presión arterial

# ADVANCE CCB: Perindopril / Amlodipino / Indapamida:

## Reducción de eventos CV



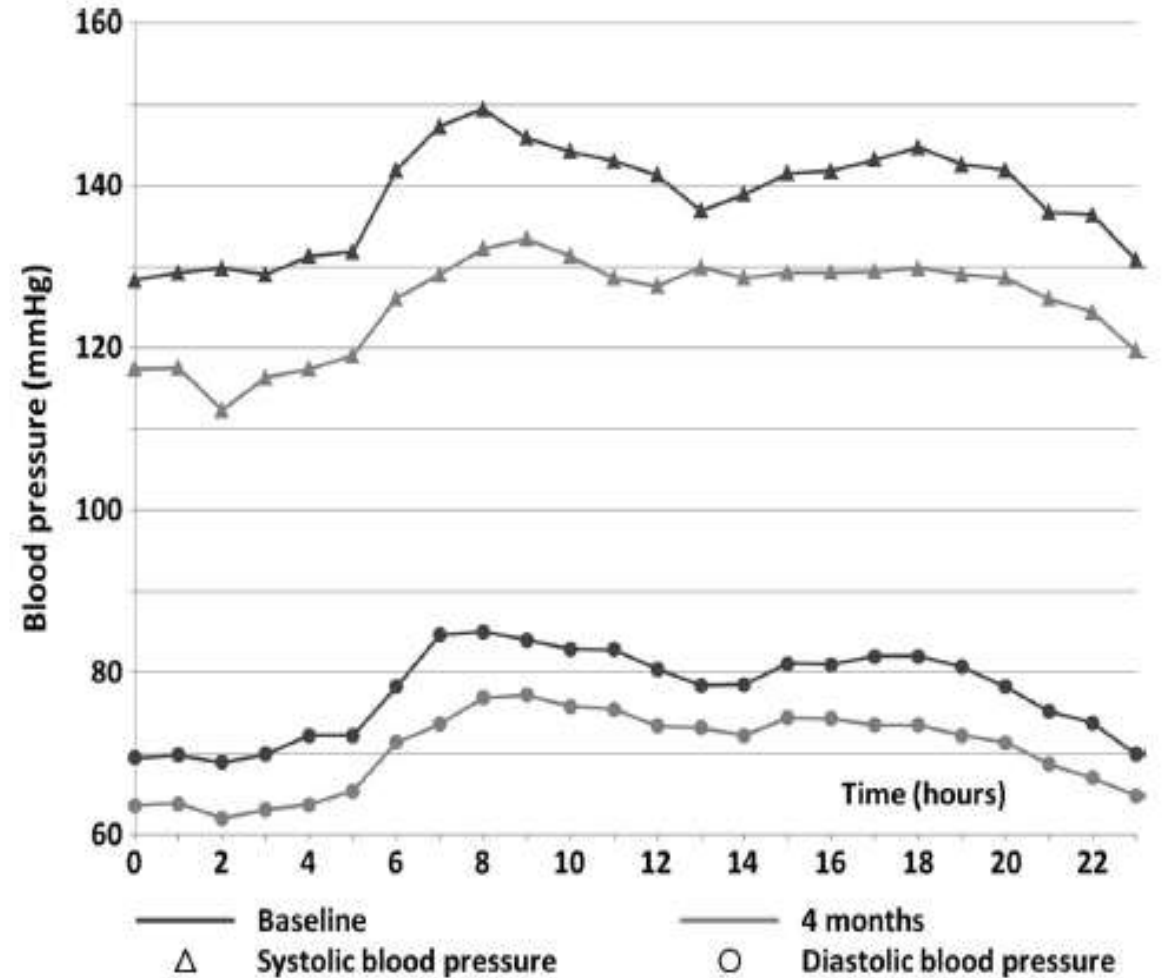
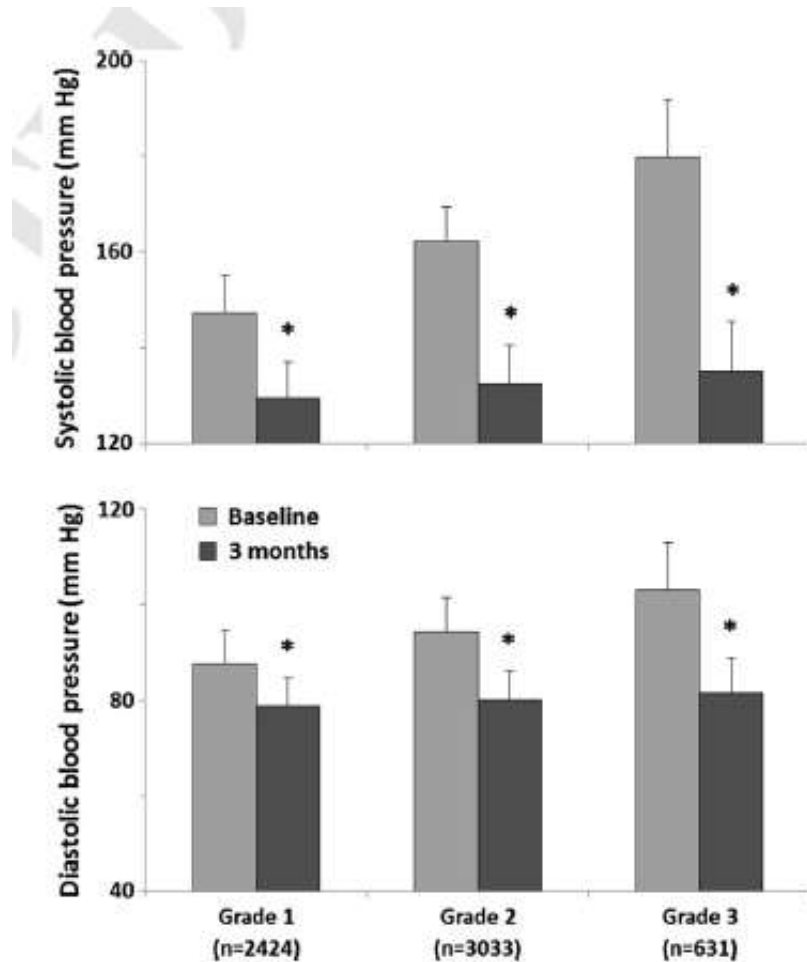
**ADVANCE CCB** is a sub analysis of the randomized, controlled, double-blind ADVANCE trial. A total of 11 140 patients with type 2 diabetes were randomly assigned to the fixed combination of perindopril and indapamide or placebo. Effects of randomized treatment on mortality and major cardiovascular outcomes were examined in subgroups defined by baseline use of calcium channel blockers (CCBs) (patients on CCBs at baseline [n=3427]; patients not on CCB [n=7713]). Primary outcome: major CV events -12% ( $P=0.38$ ). Secondary outcomes: CV death and total death. There was no detectable increase in adverse effects in those receiving CCB.

**ADVANCE** is an international, large-scale, 2x2 factorial, randomized clinical trial conducted in 11 140 patients with type 2 diabetes who were assigned to either perindopril tert-butylamine 2 mg/indapamide 0.625 mg -and then uptitrated to 4/1.25 mg-; active group) or placebo on top of conventional therapies (73% of patients were treated with an RAAS inhibitor; control group); perindopril/indapamide reduced the primary outcome, the composite of major macrovascular and microvascular events, by 9% vs placebo ( $P=0.041$ ); mean follow-up 4.3 years.

BCC: Bloqueador de Canales del Calcio

Adapted from CHALMERS, John et al. Effects of combination of perindopril, indapamide, and calcium channel blockers in patients with type 2 diabetes mellitus: results from the Action In Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron Controlled Evaluation (ADVANCE) trial. Hypertension 2014;63(2):259-64

# Eficacia Antihipertensiva: estudio PAINT



# Eficacia Antihipertensiva: estudio PETRA

## Estudio PETRA:

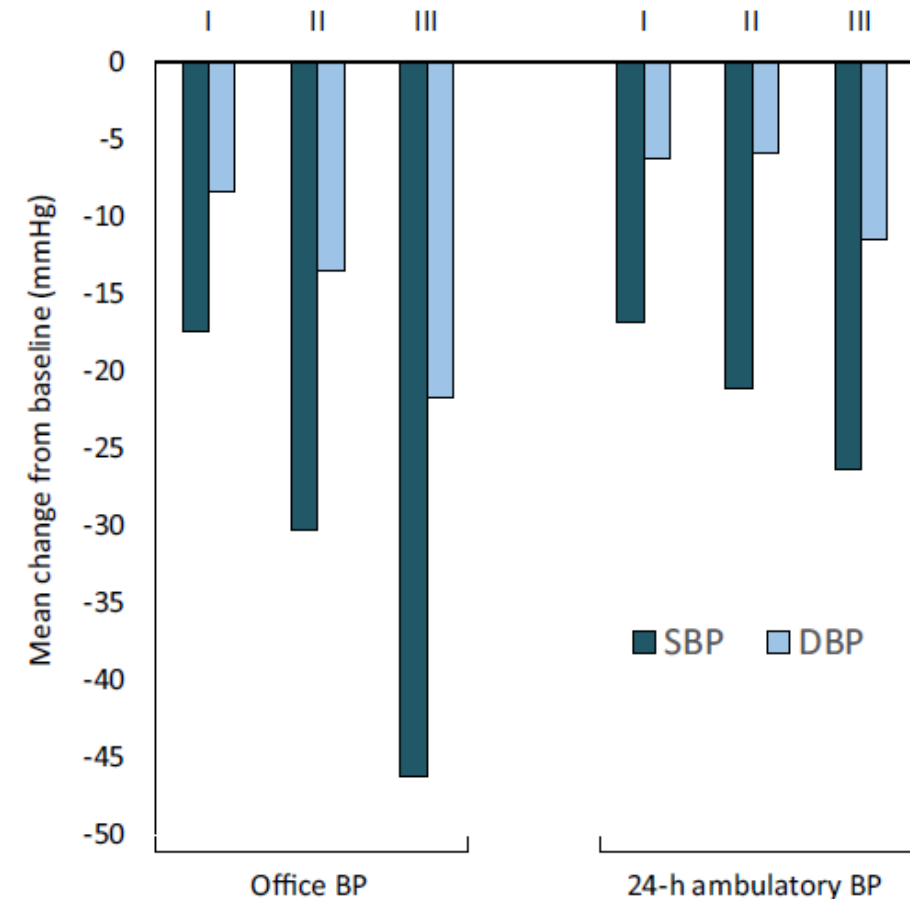
Estudio de Cohortes

Objetivo: evaluar la eficacia del control de la Presión Arterial con la combinación Perindopril-Indapamida-Amlodipino

11 209 pacientes, seguidos por 3 meses

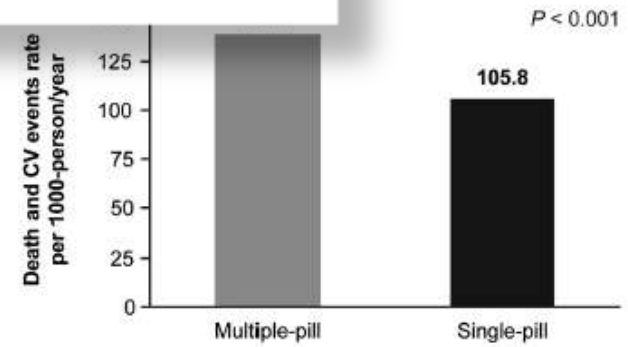
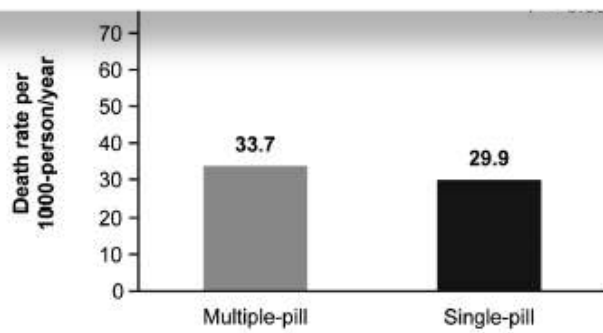
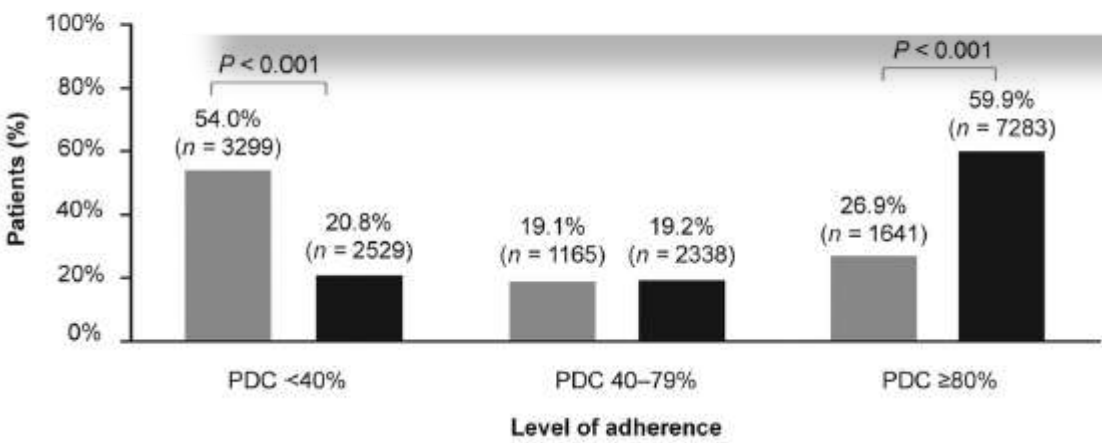
La presión media del consultorio se redujo  **$24.81 \pm 15.47/11.41 \pm 9.90$  mmHg** al cambiar a la terapia combinada ( $p < 0.0001$ ).

La presión media en 24 horas (MAPA) se redujo de  **$155.51 \pm 17.43/85.28 \pm 11.48$  a  $134.63 \pm 12.51/77.83 \pm 8.99$  mmHg** ( $p < 0.0001$ )



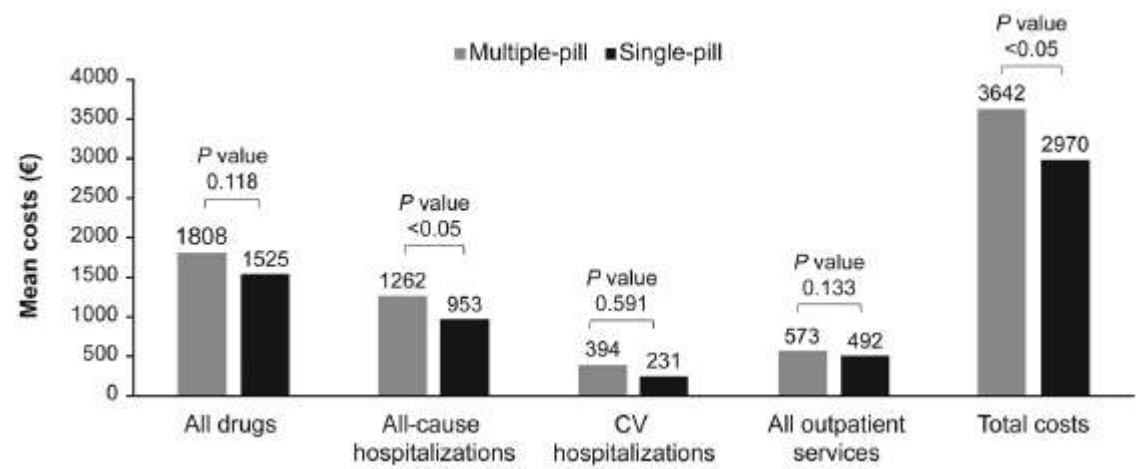
# Evidencia en el Mundo Real

La combinación de dosis única de P-I-A aumenta la adherencia, reduce significativamente el riesgo de muerte por cualquier causa, muerte cardiovascular y los costos sanitarios



| Cohort (n)           | Number of deaths | Person-year | Death rate |
|----------------------|------------------|-------------|------------|
| Multiple-pill (6105) | 674              | 20 000.94   | 33.7       |
| Single-pill (12 150) | 584              | 19 554.87   | 29.9       |

| Cohort (n)           | Patient with death/CV events | Number of deaths and CV events | Person-year | Death/CV events rate |
|----------------------|------------------------------|--------------------------------|-------------|----------------------|
| Multiple-pill (6105) | 981                          | 2012                           | 19 013.94   | 139.0                |
| Single-pill (12 150) | 1099                         | 2570                           | 18 490.38   | 105.8                |



# Beneficios Organoprotectores y Metabólicos



## Efectos Cardioprotectores

Regresión de hipertrofia ventricular izquierda, mejora de función diastólica y reducción de rigidez arterial tras 3 meses de tratamiento



## Perfil Metabólico Favorable

Reducciones significativas: colesterol total (-8.6%), LDL (-11.4%), triglicéridos (-12.1%) y glucosa en ayunas (-6.6%).



## Neutralidad en Obesidad

Neutralidad metabólica y reducción de leptina, sugiriendo efectos beneficiosos sobre el tejido adiposo.

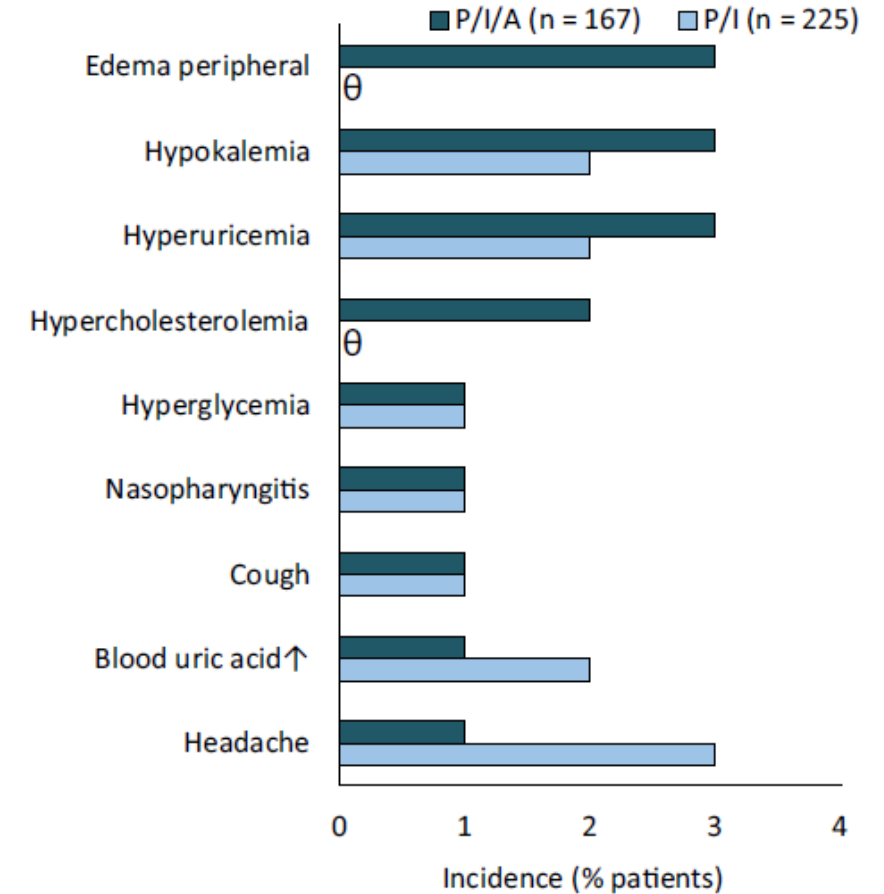


# Perfil de Seguridad y Tolerabilidad

## Excelente Tolerabilidad

La combinación es generalmente bien tolerada, con un perfil de seguridad similar a sus componentes por separado. Las acciones farmacológicas complementarias reducen los efectos adversos:

- Perindopril contrarresta la hipopotasemia por indapamida
- Reduce el edema periférico asociado a amlodipino
- Incidencia muy baja de edema (0.07-0.2%)
- Tos mínima (0.04-0.08%)





# Reducción de Efectos Secundarios

Al usar dosis más bajas de varios medicamentos, no solo se logra mayor efecto antihipertensivo, sino que también se reduce la probabilidad de efectos secundarios. Algunas combinaciones contrarrestan mutuamente sus efectos adversos.



## Equilibrio del Potasio

Diuréticos + bloqueadores del SRAA mantienen las concentraciones normales de potasio



## Mitigación del Edema

BCC + bloqueadores del SRAA reducen el edema periférico en 38%

Los bloqueadores del SRAA contrarrestan el edema de los BCC al equilibrar la presión capilar y reducir la extravasación de líquido.



## Impacto en la Práctica Clínica

### Prescripción

Simplificación del régimen terapéutico

1

2

### Resultados

Mejor control de presión arterial y resultados clínicos

3

### Adherencia

Mejora significativa en el cumplimiento

# Conclusión: una Estrategia Superior

La evidencia acumulada respalda firmemente el uso de combinaciones en píldora única como estrategia superior para el manejo de la hipertensión arterial



## Mayor Adherencia

Reducir la carga de pastillas mejora significativamente el cumplimiento terapéutico



## Control Robusto

Control rápido y eficaz de la presión arterial en una amplia variedad de pacientes



## Beneficios Adicionales

Menor mortalidad, menos eventos cardiovasculares y efectos organoprotectores

La combinación **perindopril/indapamida/amlodipino** representa una opción terapéutica altamente eficaz y segura que optimiza los resultados en pacientes con hipertensión no controlada.

# "La adherencia no se trata de pastillas, se trata de personas"

La estrategia de píldora única es un reconocimiento fundamental de que el tratamiento debe centrarse en la persona, no solo en la enfermedad.

