

Eficacia y seguridad en la vida real de amlodipino/irbesartán en combinación fija en el tratamiento de la hipertensión en América Latina: estudio PARCERIA

Real-life effectiveness and safety of fixed amlodipine/irbesartan in hypertension management in Latin America: the PARCERIA study

Álvaro J. Ruiz^{1*}, Diego Funes², Claudio Higa³; Marco Ramos⁴; Omar Alonzo⁵ y Leonardo Cobos⁶

¹Departamento de Epidemiología Clínica y Bioestadística, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia; ²Sanofi Medical Affairs South Cone, Argentina; ³Servicio de Cardiología, Hospital Alemán, Buenos Aires, Argentina; ⁴Departamento de Cardiología, Hospital San José Satélite, Naucalpan de Juárez, Estado de México, México; ⁵Departamento de Imagen Cardíaca No Invasiva, Centro Cardiovascular Avanzado, Guatemala, Guatemala; ⁶Departamento de Cardiología, Hospital El Pino, Santiago, Chile

Resumen

Introducción: Los estudios basados en la población latinoamericana han demostrado tasas de control de la presión arterial subóptimas. La combinación de medicamentos antihipertensivos en dosis fijas se asocia con mayor comodidad, adherencia y efectividad en comparación con la monoterapia. **Objetivo:** Evaluar la efectividad y seguridad en la vida real de la combinación fija de amlodipino/irbesartán en el tratamiento a largo plazo de la hipertensión en Argentina, Chile, Colombia, Guatemala y México. **Materiales y método:** estudio prospectivo, observacional, de cohorte única de 48 semanas, en el que se incluyeron adultos con hipertensión no controlada, tratados con una combinación fija de amlodipino/irbesartán según criterio médico y fueron seguidos en la consulta ambulatoria habitual. La presión arterial objetivo fue < 140/90 mmHg (< 130/80 mmHg para pacientes con diabetes o enfermedad renal). **Resultados:** Se incluyeron 509 pacientes (57.6% mujeres). La edad media (DE) y la puntuación de riesgo de Framingham a 10 años fueron 60.6 (12.5) años y 9.9 (8.78), respectivamente. Durante 48 semanas de seguimiento, 97.4% de los pacientes tomaron \geq 80% de las dosis prescritas. Se observó mejoría en la presión arterial estadísticamente significativa y clínicamente importante ($-25.7/-13.5$ mmHg; $p < 0.001$). Se logró control en el 62.7% de los pacientes. El cumplimiento del tratamiento fue uno de los predictores significativos ($p < 0.05$) de la presión arterial objetivo. Ochenta y siete (17.1%) pacientes experimentaron 117 eventos adversos emergentes del tratamiento, incluidos 7 eventos graves en 5 (1.0%) pacientes. Los eventos adversos fueron generalmente leves (75.2%) y se consideró que no estaban relacionados con el tratamiento (76.1%). Los acontecimientos adversos más frecuentes fueron edema periférico (3.9% de los pacientes) y mareos (1.0%). Según las estimaciones de Kaplan-Meier, el tiempo medio (SE) hasta la interrupción del tratamiento por acontecimientos adversos fue de 32.85 (0.08) semanas. **Conclusiones:** El tratamiento con irbesartán/amlodipino en combinación de dosis fijas mostró efectividad clínica, con mejoría significativa de las cifras de presión, y mayor llegada a la meta en quienes cumplieron con el tratamiento. El tratamiento fue bien tolerado, con un bajo porcentaje de eventos adversos relacionados con el tratamiento, y pocos eventos graves. La combinación en dosis fija es una importante herramienta en el tratamiento de la hipertensión arterial.

Palabras clave: Hipertensión. Amlodipino/irbesartán. Efectividad. Seguridad. Latinoamérica.

*Correspondencia:

Álvaro J. Ruiz

E-mail: aruiz@javeriana.edu.co

0120-5633 / © 2023 Sociedad Colombiana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. Publicado por Permanyer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Fecha de recepción: 11-01-2023

Fecha de aceptación: 02-05-2023

DOI: 10.24875/RCCAR.M23000221

Disponible en internet: 04-01-2024

Rev Colomb Cardiol. 2023;30(6):322-331

www.rccardiologia.com

Abstract

Introduction: Latin American population-based studies have shown suboptimal blood pressure control rates. Fixed-dose anti-hypertensive combinations are associated with improved convenience, adherence and effectiveness compared with monotherapy. **Objective:** assessed the real-life effectiveness and safety of fixed amlodipine/irbesartan combination in long-term management of hypertension in Argentina, Chile, Colombia, Guatemala, and Mexico. **Materials and method:** this was a 48-week, prospective, observational, single-cohort study, which included adults with uncontrolled hypertension, treated with fixed amlodipine/irbesartan combination per the treating physician's judgment, were followed in routine care. Target blood pressure was < 140/90 mmHg (< 130/80 mmHg for patients with diabetes or renal disease). **Results:** 509 patients (57.6% females) were included. Mean (SD) age and Framingham 10-year risk-score were 60.6 (12.5) years and 9.9 (8.78), respectively. Over 48 weeks, 97.4% of patients took \geq 80% of prescribed doses. Statistically significant and clinically important blood pressure improvements ($-25.7/-13.5$ mmHg; $p < 0.001$) were observed. Control was achieved by 62.7% of patients. Treatment compliance was one of the significant ($p < 0.05$) predictors of target blood pressure achievement. Eighty-seven (17.1%) patients experienced 117 treatment-emergent adverse events, including 7 serious events by 5 (1.0%) patients. Adverse events were generally mild (75.2%) and judged not to be treatment-related (76.1%). The most common adverse events were peripheral edema (3.9% of patients) and dizziness (1.0%). Based on Kaplan-Meier estimates, the mean (SE) time to adverse event-related discontinuation was 32.85 (0.08) weeks. **Conclusion:** Treatment with the fixed-dose combination of irbesartan/amlodipine demonstrated clinical effectiveness, with a significant improvement in blood pressure values and a higher rate of achieving the treatment goal in those who adhered to the regimen. The treatment was well-tolerated, with a low percentage of treatment-related adverse events, and few severe events. The fixed-dose combination is an important tool in the management of arterial hypertension.

Keywords: Hypertension. Amlodipine/irbesartan. Effectiveness. Safety. Latin America.

Introducción

La hipertensión es la primera causa de muerte prematura y enfermedad cardiovascular en el mundo¹. En el 2010, un informe colaborativo del Banco Mundial y la Organización Mundial de la Salud indicó que la hipertensión era el principal factor individual de riesgo para la carga global de enfermedad². En el año 2000, un análisis agrupado de los datos nacionales y regionales disponibles estimó una prevalencia global de la hipertensión de 972 millones de individuos, de los cuales la mayoría de los pacientes (67.5%) residían en países en vías de desarrollo³. En Latinoamérica, hasta un 40% de la población en edad adulta se ve afectada por la hipertensión⁴.

Los ensayos clínicos aleatorizados han demostrado que se puede controlar la hipertensión y reducir el riesgo cardiovascular de manera importante con el cambio de factores de riesgo modificables y el uso de terapia antihipertensiva⁵. En pacientes hipertensos, el objetivo primario del tratamiento es lograr una máxima reducción en la presión arterial (PA) sin perder una buena calidad de vida. Sin embargo, a pesar de las mejoras en el desarrollo de medicamentos antihipertensivos, incluyendo los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, los bloqueadores de receptores de angiotensina, los bloqueadores de canales de calcio y los diuréticos tipo tiazidas⁶ que han

mostrado eficiencia en la reducción de la PA en ensayos clínicos, la efectividad en la vida real de los tratamientos en el mercado ha sido subóptima. Las tasas de control de la PA siguen bajas, con un 21% en pacientes hipertensos⁷, muy por debajo del objetivo del 35% establecido por la Organización Panamericana de la Salud (OPS) para el año 2019⁸. Los esquemas y algoritmos de tratamiento complicados, un seguimiento inadecuado de los pacientes y poca adherencia al tratamiento representan barreras para la entrega efectiva de tratamiento^{9,10}.

Dada la etiología multifactorial de la hipertensión¹¹, y con base en los metaanálisis y estudios de revisión¹²⁻¹⁵, varias guías de manejo de la PA reconocen la necesidad de una terapia en combinación para la mayoría de los pacientes¹⁶⁻¹⁸. Las combinaciones fijas de antihipertensivos se consideran una alternativa apropiada para el manejo de la hipertensión, ya que han demostrado conveniencia para los pacientes, mejor adherencia y cumplimiento con el tratamiento, y mayor efectividad en alcanzar el control de la PA comparadas con medicamentos separados y la monoterapia¹⁹⁻²¹.

Para el tratamiento de la hipertensión, como un esquema ya sea de primera línea o posterior, se ha aprobado una dosis fija de amlodipino/irbesartán, una combinación de un bloqueador de receptores de angiotensina II con un bloqueador de los canales de calcio. El irbesartán es

un antagonista tipo 1 de los receptores de angiotensina II que es oralmente activo y cuyo perfil farmacológico difiere significativamente del de muchos otros compuestos de la misma clase. Específicamente, de acuerdo con su perfil de farmacocinética y farmacodinámica, el irbesartán tiene alta biodisponibilidad, una acción prolongada y poco riesgo de interacciones farmacológicas por la naturaleza de la vía enzimática involucrada en su proceso metabólico²². El amlodipino, por otro lado, es un bloqueador de canales de calcio con una efectividad comparable a la del irbesartán para reducir la PA cuando se considera como monoterapia²³.

Aunque la terapia combinada con agentes antih Hipertensivos con mecanismos de acción complementarios es supuestamente más efectiva que la monoterapia con los componentes individuales, la eficacia observada en ensayos clínicos controlados no se traduce a una efectividad en la vida real en la atención clínica habitual. Esto se debe principalmente a que los ensayos clínicos controlados rara vez toman en cuenta las variaciones regionales en el perfil de los pacientes, las influencias culturales, y el acceso a la atención, además de la variación en los patrones decisivos y de práctica de los médicos. Por lo tanto, se requiere el diseño y desarrollo de estudios que consideren las necesidades regionales y brechas en el tratamiento para una adecuada evaluación de los tratamientos aprobados.

El objetivo de este estudio es evaluar la efectividad y seguridad en la vida real de una combinación fija de amlodipino/irbesartán en el tratamiento a largo plazo de la hipertensión en Latinoamérica, además de describir el cumplimiento de los pacientes e identificar los determinantes de la respuesta al tratamiento.

Materiales y método

Se llevó a cabo un estudio prospectivo, observacional de cohorte única de 48 semanas en Argentina, Chile, Colombia, Guatemala y México. Se les hizo seguimiento de rutina a adultos con hipertensión no controlada tratados con una combinación fija de amlodipino/irbesartán, según el criterio médico (ver criterios de admisión completos en el anexo 1). Aunque no se impuso ningún cronograma fijo de visitas para el estudio, se les pidió a los investigadores que recogieran datos para las evaluaciones de puntos finales luego de las semanas 4, 8, 24 y 48 de tratamiento con una combinación fija de amlodipino/irbesartán, siempre y cuando esto concordara con su práctica clínica habitual. Se debía medir la PA en cada consulta a través del

estudio. El paciente debía permanecer sentado por al menos 5 minutos antes de registrar cualquier medición de la PA en el consultorio. Se debían obtener dos mediciones separadas por un intervalo de cinco minutos y se reportaba el promedio de las dos mediciones. Estas mediciones se debían tomar como parte de la atención clínica habitual con el mismo equipo estandarizado a lo largo del estudio. Se definió como hipertensión no controlada a la hipertensión grado II (presión arterial sistólica [PAS] \geq 160 mmHg y/o presión arterial diastólica [PAD] \geq 100 mmHg), o hipertensión grado I (PAS 140-159 mmHg y/o PAD 90-99 mmHg) y dos o más factores de riesgo cardiovascular (consumo de tabaco, obesidad, sedentarismo, dislipidemia, diabetes *mellitus*, microalbuminuria o una tasa de filtración glomerular estimada $<$ 60 ml/min, edad [mayor a 55 para hombres, 65 para mujeres] y un antecedente familiar de enfermedad cardiovascular prematura [hombres menores de 55 años o mujeres menores de 65 años]). Los pacientes eran responsables de conseguir el tratamiento del estudio. Este estudio fue aprobado por todas las agencias regulatorias requeridas y los Comités de Ética Independientes y se desarrolló de acuerdo con los reglamentos locales.

El desenlace primario de efectividad fue el cambio absoluto en PAS y PAD desde la línea de base hasta la semana 48 de tratamiento. Los desenlaces secundarios de efectividad fueron: la proporción de pacientes que alcanzó una PA objetivo definida como PAS/PAD $<$ 140/90 mmHg para pacientes sin daño de órganos blanco y sin condiciones clínicas asociadas, y PAS/PAD $<$ 130/80 mmHg para pacientes con diabetes o enfermedad renal; la adherencia al tratamiento reportada por los pacientes se evaluó usando la razón de las dosis de tratamiento tomadas contra las dosis recetadas; se consideró cumplimiento con el tratamiento cuando la tasa de adherencia era \geq 80%. Los desenlaces de seguridad fueron la prevalencia de eventos adversos emergentes del tratamiento (EAET) y la proporción de pacientes que discontinuaron el tratamiento por la aparición de un EAET durante las 48 semanas del estudio.

Se realizaron análisis de efectividad en pacientes con una evaluación de base que habían tomado al menos una dosis de la droga del estudio y tenían al menos una evaluación después de la línea de base, mientras que los análisis de seguridad se realizaron en pacientes que recibieron cualquier cantidad del medicamento del estudio. Todos los pacientes tratados tuvieron una evaluación luego de la evaluación de base, por lo tanto, las dos poblaciones estaban superpuestas.

Se evaluaron los cambios en PAS y PAD desde la evaluación de base hasta las 48 semanas con una prueba t de una muestra de dos colas, con la hipótesis nula de -5.0 mmHg y -3.0 mmHg, respectivamente. Además, se realizó un análisis de medidas repetidas utilizando modelos lineales generales para evaluar el cambio en PAS y PAD a través del tiempo. El logro de la PA objetivo se evaluó de manera descriptiva utilizando un abordaje de intención de tratar en el cual el denominador fue el número de pacientes incluidos en la población de análisis independientemente de la disponibilidad de datos; el intervalo de confianza (IC) del 99% alrededor de la estimación puntual se calculó con base en el método de aproximación normal.

Se utilizaron estadísticas descriptivas para evaluar la adherencia y el cumplimiento con el tratamiento reportados por los pacientes en cada visita y a través del período de seguimiento en general.

Se construyó un modelo de regresión logística para identificar los determinantes de la respuesta al tratamiento con amlodipino/irbesartán en combinación fija, en el cual la variable dependiente era el logro de la PA objetivo a las 48 semanas (sí vs. no); los posibles determinantes preseleccionados eran el cumplimiento general acumulativo con el tratamiento ($\geq 80\%$ vs. $< 80\%$), la dosis basal de una combinación fija de amlodipino/irbesartán (150/10 mg, 150/5 mg y 300/10 mg vs. 300/5 mg) y el país de residencia (Argentina, Chile, Guatemala y México vs. Colombia). Se evaluaron posibles factores de confusión, incluyendo el país de residencia, el sexo, la edad y los factores de riesgo cardiovascular (índice de masa corporal [IMC], circunferencia de la cintura, consumo de tabaco y alcohol, dieta, exposición al estrés, actividad física, antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular prematura, comorbilidades [dislipidemia, diabetes *mellitus* y microalbuminuria], puntuación de Framingham, niveles de triglicéridos en ayunas, colesterol total, colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad [HDL] y colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad [LDL]), en busca de significación estadística, utilizando la prueba exacta de Fisher/Chi-cuadrado para las variables categóricas y la prueba t para las variables continuas. Sólo los factores de confusión con importancia estadística ($p < 0.15$ al comparar pacientes que alcanzaron o no la PA a las 48 semanas) e importancia clínica (una diferencia de más del doble entre pacientes que alcanzaron o no la PA objetivo a las 48 semanas) se tuvieron en cuenta en el modelo multivariado de regresión logística.

Todos los eventos adversos (EA) fueron codificados de acuerdo con la terminología del Diccionario Médico para Actividades Regulatoras (MedDRA, por sus siglas en inglés). Las proporciones de pacientes que experimentaron un EA durante el período de tratamiento se resumieron por sistema corporal y término preferido. Se utilizaron estadísticas descriptivas para analizar la proporción de pacientes que descontinuaron el tratamiento por un EA, mientras que el análisis de supervivencia de Kaplan-Meier se utilizó para determinar el tiempo transcurrido hasta la discontinuación del tratamiento por un EA.

Todos los análisis estadísticos se realizaron utilizando el software SAS, versión 9.4 (SAS Institute, Cary, NC).

Resultados

La **Figura 1** resume la disposición de los pacientes en el estudio. Se tamizaron 544 pacientes ($n = 544$), de los cuales 528 fueron incluidos en el estudio y 509 cumplieron con la definición de la población de análisis. Entre estos últimos, 447 pacientes (el 87.8%) completaron el período de seguimiento de 48 semanas y 62 pacientes (el 12.2%) fueron descontinuados de manera prematura por pérdidas de seguimiento ($n = 29$; 5.7%), desviaciones del protocolo ($n = 5$; 1.0%), problemas administrativos ($n = 5$; 1.0%), eventos adversos ($n = 4$; 0.8%), retiro del consentimiento ($n = 3$; 0.6%), fallecimiento ($n = 2$; 0.4%), falta de efectividad ($n = 1$; 0.2%) y otras razones ($n = 13$; 2.6%).

Las características de los pacientes y sus factores de riesgo cardiovascular de base se presentan en la **tabla 1**. La edad media (DS) fue de 60.6 (12.5) años y el 57.6% ($n = 293$) de los pacientes eran de sexo femenino. Residían principalmente en Colombia ($n = 175$; 34.4%), Argentina ($n = 105$; 20.6%) y México ($n = 101$; 19.8%), mientras que 85 (16.7%) eran de Guatemala y 43 (8.4%) eran de Chile.

El puntaje de riesgo de Framingham promedio (DS) fue de 9.9 (8.78). Se reportó sedentarismo en el 76.8% de los pacientes ($n = 391$), el 43.2% ($n = 220$) tenían dislipidemia como comorbilidad, el 24.8% ($n = 126$) habían fumado alguna vez (5.9% actualmente) y el 19.3% ($n = 98$) eran consumidores de alcohol.

Al inicio, la PAS/PAD promedio (DS) fue de 159.6 (14.61)/92.1 (93.0) mmHg. Los resultados de un análisis de medidas repetidas evaluando el cambio en el tiempo de la PA durante el seguimiento, comparado con el punto de referencia, se presentan en la **figura 2**. Se observaron mejoras estadísticamente significativas

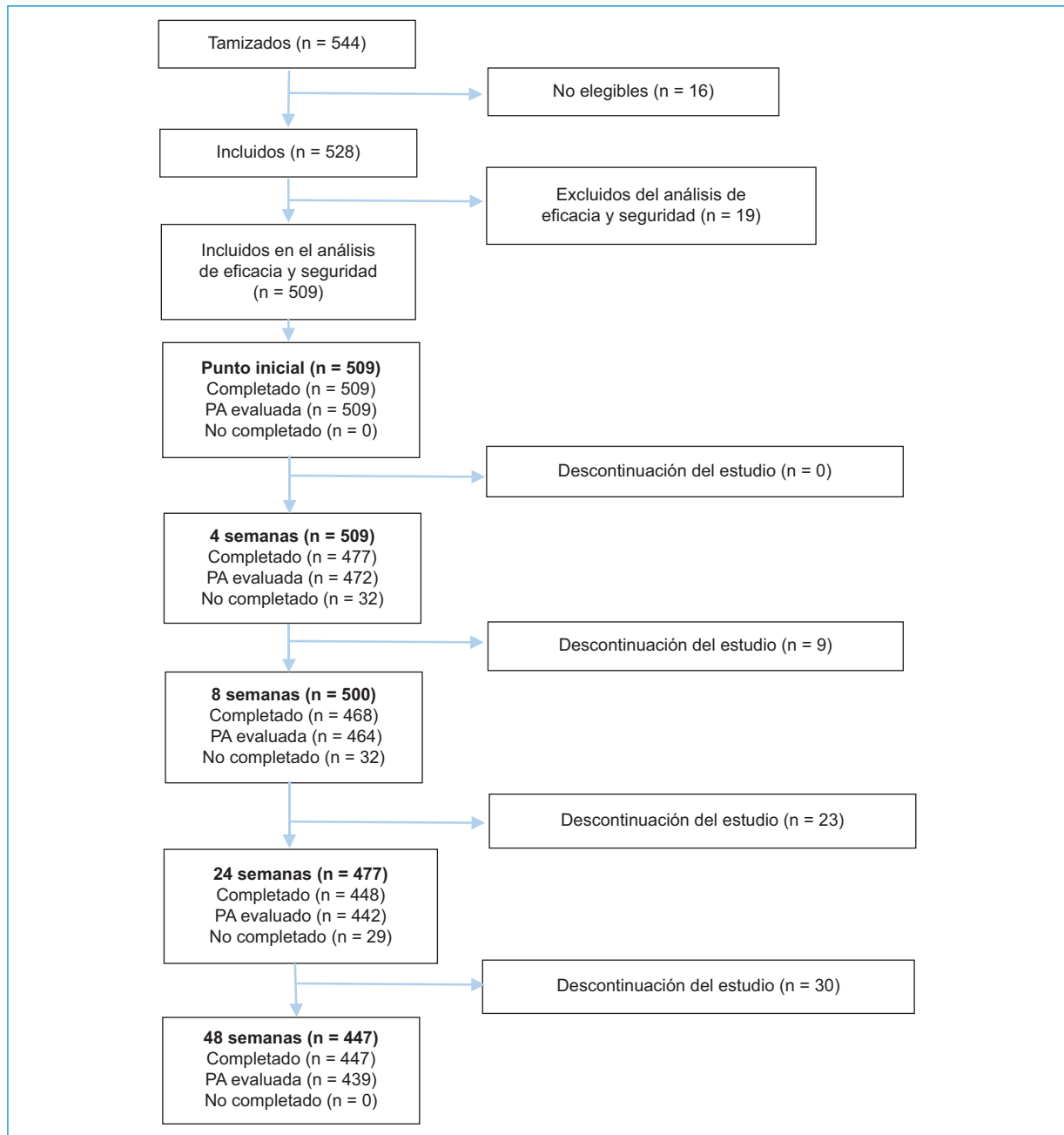


Figura 1. Disposición de los pacientes.

y clínicamente importantes en la PA incluso desde las 4 semanas de tratamiento (Δ PAS [IC 99%]: -21.7 [$-19.9, -23.4$] mmHg; Δ PAD [IC 99%]: -11.2 [$-10.3, -12.2$] mmHg) que se optimizaron aún más a través de las 48 semanas (Δ PAS [IC 99%]: -26.2 [$-24.3, -28.1$] mmHg; Δ PAD [IC 99%]: -13.7 [$-12.6, -14.9$] mmHg). En términos del control de la PA, el 62.7% de los pacientes (IC 99%: 57.5-68.6%) alcanzaron la PA objetivo en la última consulta disponible luego de la consulta de inicio (Fig. 3). Específicamente, la

proporción de pacientes que alcanzaron la meta de PA aumentó desde el 45.6% (IC 99%: 43.2-55.1%) a las 4 semanas hasta el 58.0% (IC 99%: 61.4-73.0%) a las 48 semanas.

La adherencia al tratamiento se mantuvo alta durante el estudio, con tasas promedio (DS) a las 4 y 48 semanas de 97.8 (9.4) y 98.5 (8.39), respectivamente, y una adherencia acumulada durante todo el período de seguimiento de 97.7 (8.29). En general, el 97.4% de los pacientes reportó haber tomado $\geq 80\%$ de las dosis

Tabla 1. Características y factores de riesgo cardiovascular de base

Parámetro	Análisis de la población (n = 509)
Edad, años, media (DS)	60.6 (12.5)
Sexo, n (%)	
Masculino	216 (42.4%)
Femenino	293 (57.6%)
País de residencia, n (%)	
Argentina	105 (20.6%)
Chile	43 (8.4%)
Colombia	175 (34.4%)
Guatemala	85 (16.7%)
México	101 (19.8%)
Consumo de tabaco, n (%)	
Ha fumado en los últimos 3 meses	30 (5.9%)
Ex-fumador	96 (18.9%)
Nunca ha fumado	383 (75.2%)
Consumidor de alcohol, n (%)	98 (19.3%)
IMC, kg/m ² , media (DS)	29.0 (5.01)
Circunferencia de la cintura, cm, media (DS)	97.7 (12.83)
Uso de sal con las comidas, n (%)	256 (50.3%)
Sedentarismo (menos de 150 minutos de ejercicio por semana), n (%)	391 (76.8%)
Inconvenientes diarios, n (%)	
Nunca	78 (15.3%)
A veces	275 (54.0%)
Con frecuencia	156 (30.6%)
Responde al estrés con enojo, n (%)	
Nunca	150 (29.5%)
A veces	289 (56.8%)
Con frecuencia	70 (13.8%)
Se siente tenso o ansioso, n (%)	
Nunca	89 (17.5%)
A veces	294 (57.8%)
Con frecuencia	126 (24.8%)
Antecedente familiar de enfermedad cardiovascular prematura, n (%)	67 (13.2%)
Dislipidemia, n (%)	220 (43.2%)
Nivel de colesterol total, mg/dl, media (DS)	204.6 (53.34)
Nivel de HDL, mg/dl, media (DS)	46.8 (15.83)
Nivel de LDL, mg/dl, media (DS)	118.6 (41.17)
Nivel de triglicéridos, mg/dl, media (DS)	172.1 (90.29)
Microalbuminuria, n (%)	21 (4.1%)
Diabetes <i>mellitus</i> , n (%)	69 (13.6%)
Puntuación de Framingham a 10 años, media (DS)	9.9 (8.78)

recetadas y, por tanto, se consideró en cumplimiento con el tratamiento combinado fijo con amlodipino/irbesartán.

En el análisis multivariado se encontró que el país de residencia ($p = 0.001$), el cumplimiento con el tratamiento ($p = 0.035$) y la ausencia de diabetes ($p < 0.001$) fueron predictores significativos para alcanzar la PA objetivo (Tabla 2). Más exactamente, los pacientes que cumplieron con el tratamiento tenían una probabilidad $\cong 7$ veces mayor de alcanzar el control de la PA que los pacientes que no cumplieron (OR = 6.86; IC 95%: 1.15-41.09), mientras que los pacientes con diabetes comórbida tenían menos probabilidades de alcanzarlo (OR = 0.26; IC 95%: 0.14-0.48).

La tabla 3 resume el análisis de seguridad del estudio. Se presentaron 117 EAET en 87 pacientes (17.1%), incluyendo 7 EAET serios en 5 pacientes (1.0%). En general, los EAET fueron leves (el 75.2% de los EAET) y considerados no relacionados a la combinación fija de amlodipino/irbesartán (el 76.1% de los EAET). La mayoría de los EAET terminaron en la recuperación del paciente (el 77.8% de los EAET) sin ninguna acción tomada (el 38.5% de los EAET) o con la adición de un nuevo medicamento concomitante (el 41.0% de los EAET). Los EAET más reportados (\geq al 1% de los pacientes) fueron edema periférico (3.9%) y mareo (1.0%) (Tabla 4). Seis pacientes (1.2%) descontinuaron el tratamiento por un EA. De estos, dos pacientes murieron durante el estudio, más específicamente por taponamiento cardíaco e infarto del miocardio, ninguno de los cuales se consideró relacionado con el amlodipino/irbesartán, y los cuatro pacientes restantes tuvieron edema periférico. Con base en el análisis de Kaplan-Meier, el tiempo promedio (DS) hasta la descontinuación por un EA fue de 32.9 (0.1) semanas.

Discusión

En esta evaluación de la vida real de una combinación fija de amlodipino/irbesartán para el manejo de la hipertensión no controlada en Latinoamérica, se observaron mejoras estadísticamente significativas y clínicamente importantes tanto en PAS (-5.7 mmHg; $p < 0.001$) como en PAD (-13.5 mmHg; $p < 0.001$) en el lapso de 48 semanas. Estos hallazgos son mejores que los observados en dos ensayos clínicos aleatorizados de fase III, I-ADD y I-COMBINE, que incluyeron pacientes con un control inadecuado en monoterapia con amlodipino o irbesartán. En los estudios I-ADD y I-COMBINE, luego de 5 y 10 semanas de terapia combinada fija, la PAS/PAD media (DS) se redujo de manera significativa

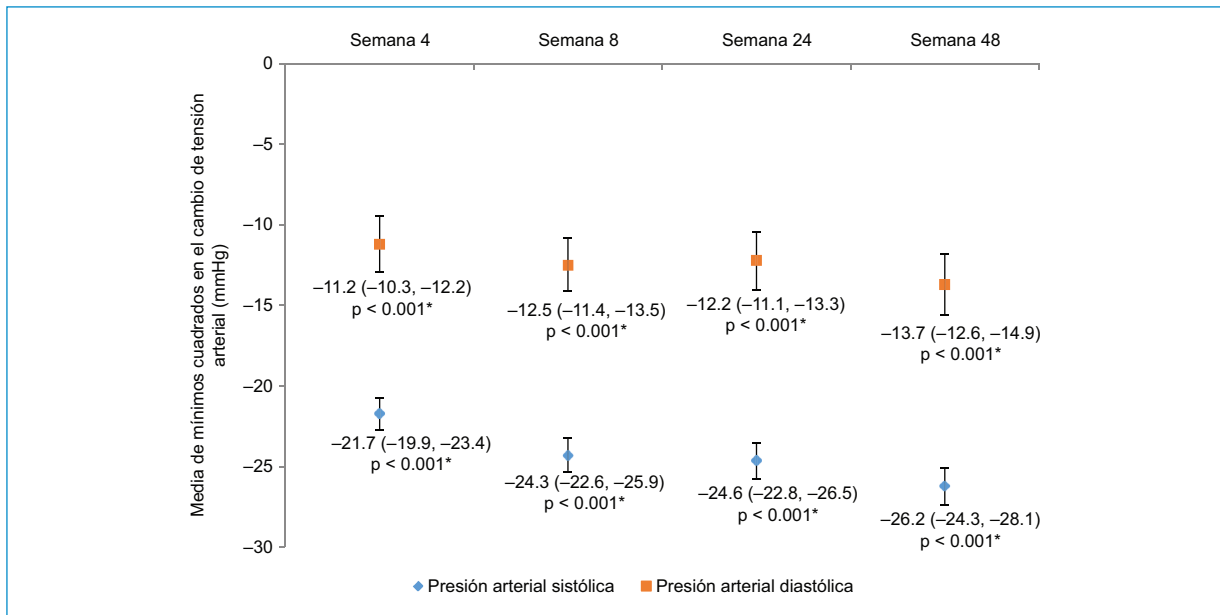


Figura 2. Análisis de mediciones repetidas buscando el cambio en presión arterial a través del tiempo desde el inicio. *Comparado con los valores iniciales basado en el análisis de mediciones repetidas. Las barras de error representan el IC del 95% del cambio promedio en presión arterial.

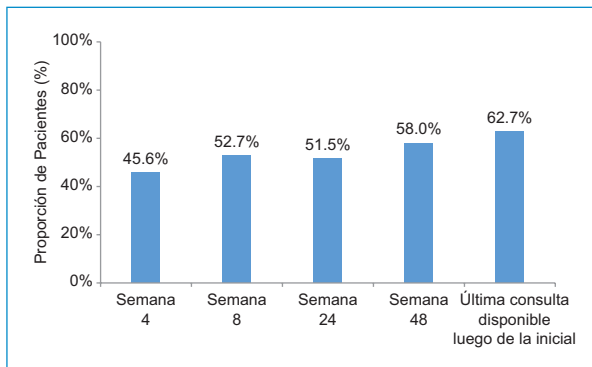


Figura 3. Tasas de control de la presión arterial a través del tiempo. El control de presión arterial objetivo se definió como PAS/PAD < 140/90 mmHg para pacientes sin daño de órgano blanco y sin una condición clínica asociada; y PAS/PAD < 130/80 mmHg para pacientes con diabetes o enfermedad renal. Los porcentajes se basan en el número total de pacientes en la población de análisis (n = 509).

en $-10.8 (1.0)/-3.8 (0.6)$ ($p < 0.001$) y $-17.9 (1.2)/-7.7 (0.7)$ mmHg ($p < 0.001$), respectivamente^{24,25}. Además, la proporción de pacientes que alcanzaron el control de la PA a través del período de tratamiento fue del 62.7% (IC 99%: 57.5-68.6%), que se aproxima al objetivo establecido por la OPS del 70% de pacientes tratados para el 2019⁸. Los resultados observados en este

estudio concuerdan con los resultados del estudio PARTNER, el cual demostró una alta efectividad terapéutica de amlodipino/irbesartán en combinación fija para el tratamiento de la hipertensión²⁶.

A lo largo de 48 semanas, el 97.4% de los pacientes reportaron haber tomado $\geq 80\%$ de las dosis formuladas, y, por consiguiente, se consideró que habían cumplido con el tratamiento. El alto cumplimiento con el tratamiento reportado en este estudio observacional concuerda con estudios previos que mostraron que las combinaciones de antihipertensivos de dosis fija se asocian con mejor adherencia y cumplimiento con el tratamiento y puede explicar los mejores resultados observados en nuestro estudio comparados con los resultados de ensayos clínicos controlados y la OPS^{19-21,24,25}.

El país de residencia se identificó como un predictor independiente del control de la PA, lo cual se podría explicar por las diferencias en el manejo de pacientes o el acceso a la atención en salud en el ámbito local²⁷. De manera alternativa, aunque es difícil de confirmar, el cumplimiento de los pacientes puede variar de un país a otro a pesar de lo que los pacientes hayan reportado. Un mayor cumplimiento con el tratamiento y la ausencia de diabetes *mellitus* también fueron identificados como determinantes significativos para lograr la PA objetivo, en concordancia con los

Tabla 2. Regresión logística multivariada evaluando los predictores para lograr la presión arterial objetivo

Covariable	Razón de probabilidades [†]	IC 95%	Valor p
Número de trago(s) por día*	0.909	0.749, 1.103	0.332
País [‡]			0.011
Argentina vs. Colombia	1.567	0.518, 4.747	
Chile vs. Colombia	1.286	0.469, 3.528	
Guatemala vs. Colombia	0.227	0.090, 0.574	
México vs. Colombia	0.920	0.434, 1.948	
Dosis de base (mg) [‡]			0.230
150/10 vs. 300/5	3.817	0.343, 42.537	
150/5 vs. 300/5	1.925	0.994, 3.727	
300/10 vs. 300/5	1.855	0.555, 6.198	
Cumplimiento acumulativo ($\geq 80\%$ vs. $< 80\%$) ^{‡§}	6.862	1.146, 41.090	0.035
Uso habitual de sal en las comidas (sí vs. no)*	1.356	0.761, 2.417	0.301
Presencia de diabetes <i>mellitus</i> (sí vs. no)*	0.257	0.138, 0.476	< 0.001
IMC (kg/m ²)*	0.959	0.888, 1.037	0.295
Prueba de triglicéridos (mg/dl)*	1.001	0.998, 1.005	0.524
Circunferencia de la cintura (cm)*	1.000	0.968, 1.032	0.977

*Las variables con importancia estadística ($p < 0.15$) o importancia clínica (una diferencia de más del doble) identificadas en el análisis univariado.

[†]Mutuamente ajustados.

[‡]Covariables preseleccionadas.

[§]Definido como la proporción de las dosis acumulativas tomadas vs. las dosis formuladas utilizando los datos disponibles. La significancia estadística está indicada por los valores P en negrilla.

Tabla 3. Resumen de eventos adversos emergentes del tratamiento

EAET	Población de seguridad (n = 509)		
	No. de eventos	n*	%
Total			
EAET	117	87	17.1
EAET serio	7	5	1.0
Gravedad			
Leve	88	69	13.6
Moderado	24	19	3.7
Serio	5	4	0.8
Relación con el amlodipino/irbesartán			
No sospechada	89	74	14.5
Sospechada	28	23	4.5

*Un paciente puede haber reportado más de un EAET. EAET: eventos adversos emergentes del tratamiento.

resultados de estudios previos²⁸⁻³⁰. Estos hallazgos resaltan la necesidad de más iniciativas para mejorar el control de la PA, además del uso de tratamientos combinados fijos¹⁵, tales como programas para mejorar el manejo del estrés y la ingesta de sal de los pacientes³¹⁻³⁶.

Tabla 4. Los eventos adversos emergentes del tratamiento más frecuentes ($\geq 1\%$ de los pacientes) por término preferido

TP del EAET	Población de seguridad (n = 509)		
	No. de eventos	n*	%
Edema periférico	22	20	3.9
Mareo	5	5	1.0

*Dos pacientes reportaron más de un EAET. EAET: efectos adversos emergentes del tratamiento; TP: término preferido.

Respecto a la seguridad, el tratamiento fue bien tolerado, en general, y solo una minoría de pacientes experimentó un EAET. El EAET más frecuente fue el edema periférico (el 3.9% de los pacientes) y el perfil de seguridad concordó con las monografías del producto^{37,38}.

Los resultados se deben interpretar considerando las limitaciones del estudio. Aunque los estudios observacionales permiten una evaluación de la efectividad en vida real, este diseño de estudio es propenso al sesgo de prescripción. Además, la evaluación del cumplimiento con el tratamiento pudo haber sido sesgada ya que se basó en la información proporcionada por los

pacientes mismos. Una fortaleza de este estudio es que sus hallazgos se pueden generalizar, ya que se incluyeron pacientes de varios países latinoamericanos. Por otro lado, por la naturaleza observacional del estudio, los resultados representan el tratamiento a largo plazo de la hipertensión en la vida real.

Conclusiones

Los hallazgos de este estudio abogan por el uso de la terapia antihipertensiva combinada en pacientes con hipertensión no controlada en Latinoamérica. Se espera una efectividad mejorada, concretamente por la alta adherencia asociada a la terapia combinada de dosis fija. Además, un perfil de seguridad favorable apoya la administración del esquema fijo de amlodipino/irbesartán. A futuro, se pueden realizar estudios para evaluar la terapia fija con amlodipino/irbesartán en más países para examinar más a fondo las diferencias entre países con relación al perfil del paciente hipertensivo además de la efectividad y seguridad del amlodipino/irbesartán de dosis fija.

En conclusión, los resultados del estudio actual apoyan la efectividad en la vida real de una combinación fija de amlodipino/irbesartán para el tratamiento a largo plazo de pacientes con hipertensión. Se observaron tasas de control de la PA cercanas a la meta de la OPS a pesar de una variabilidad significativa a nivel regional. Además, se mostró que el cumplimiento con el tratamiento estaba asociado de manera independiente con lograr la PA objetivo.

Novedades y significancia

¿Qué hay de nuevo?

- Entre los pacientes latinoamericanos con hipertensión no controlada, el 62.7% alcanza un control de la presión arterial luego de 48 semanas de tratamiento con una combinación de amlodipino/irbesartán de dosis fija.
- El país de residencia, el cumplimiento con el tratamiento y la presencia de diabetes son predictores significativos del logro de la presión arterial objetivo.

¿Qué es relevante?

- A través de 48 semanas de tratamiento con una combinación de amlodipino/irbesartán de dosis fija, el 97.4% de los pacientes cumplieron con el tratamiento.
- Una terapia de combinación de dosis fija y un perfil de seguridad favorable se asocian con una alta efectividad en el tratamiento de la hipertensión.

Reconocimientos

Sanofi patrocinó el estudio con ayuda en la redacción médica y la elaboración del manuscrito suministrada por Julie Vaillancourt, M.Sc. y Angela Karellis, M.Sc., de JSS Medical Research, y Diego Funes, quien era empleado de Sanofi en el momento en que se desarrolló el estudio, y contribuyó al análisis de datos. JSS Medical Research realizó el análisis de datos.

Financiamiento

Este trabajo fue apoyado por Sanofi.

Conflicto de intereses

El Dr. Álvaro J. Ruiz es un expositor para Amgen, Abbott, Pfizer, Sanofi, Valentech y Lafrancol, y recibe apoyo económico para proyectos de investigación de Sanofi, Amgen, Abbott, Colciencias y Pontificia Universidad Javeriana. El Dr. Marco Antonio Ramos Corrales es un expositor para Sanofi y Siegfried Ingelheim. El Dr. Omar Alonzo presta servicios como expositor para Bayer y Sanofi. Diego Funes era empleado de Sanofi Argentina en el momento en que se realizó el estudio. Thais Cocarelli declara que era empleado de Consultoría Estadística, cumpliendo funciones para Sanofi Brasil, en el momento en que se realizó el estudio.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores han obtenido la aprobación del Comité de Ética para el análisis y publicación de datos clínicos obtenidos de forma rutinaria. El consentimiento informado de los pacientes no fue requerido por tratarse de un estudio observacional retrospectivo.

Material suplementario

El material suplementario se encuentra disponible en DOI: 10.24875/RCCAR.M23000221. Este material es provisto por el autor de correspondencia y publicado online para el beneficio del lector. El contenido del material suplementario es responsabilidad única de los autores.

Bibliografía

- WHO. World Health Organization, World Health Statistics 2012. Geneva: World Health Organization, 2010. http://www.Who.Int/gho/publications/world_health_statistics/2012/en/index.html (Accessed May 2017).
- Lim SS, Vos T, Flaxman AD, Danaei G, Shibuya K, Adair-Rohani H, et al. A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990-2010: A systematic analysis for the global burden of disease study 2010. *Lancet* (London, England). 2012;380:2224-60.
- Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Muntner P, Whelton PK, He J. Global burden of hypertension: Analysis of worldwide data. *Lancet* (London, England). 2005;365:217-23.
- Ruilope LM, Chagas AC, Brandao AA, Gomez-Berteroan R, Alcalá JJ, Paris JV, Cerda JJ. Hypertension in Latin America: Current perspectives on trends and characteristics. *Hipertension y Riesgo Vascular*. 2017;34:50-6.
- Turnbull F. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: Results of prospectively-designed overviews of randomised trials. *Lancet* (London, England). 2003;362:1527-35.
- James PA, Oparil S, Carter BL, Cushman WC, Dennison-Himmelfarb C, Handler J, et al. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: Report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA*. 2014;311:507-20.
- Rubinstein AL, Irazola VE, Calandrelli M, Chen CS, Gutierrez L, Lanás F, et al. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in the southern cone of Latin America. *Am J Hypertens*. 2016;29:1343-52.
- Ordunez P, Martínez R, Niebyski ML, Campbell NR. Hypertension prevention and control in Latin America and the Caribbean. *Journal of Clinical Hypertension* (Greenwich, Conn.). 2015;17:499-502.
- 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* (Dallas, Tex. 1979). 2009;53:646-53.
- Saini SD, Schoenfeld P, Kaulback K, Dubinsky MC. Effect of medication dosing frequency on adherence in chronic diseases. *The American Journal of Managed Care*. 2009;15:e22-33.
- Gradman AH, Basile JN, Carter BL, Bakris GL. Combination therapy in hypertension. *Journal of Clinical Hypertension* (Greenwich, Conn.). 2011;13:146-54.
- Kjeldsen SE, Messerli FH, Chiang CE, Meredith PA, Liu L. Are fixed-dose combination antihypertensives suitable as first-line therapy? *Current Medical Research and Opinion*. 2012;28:1685-97.
- 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* (Clinical research ed.). 2009;338:b1665.
- Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Böhm M, et al. 2013 ESH/ESC 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). *Eur Heart J*. 2013;34:2159-19.
- 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.
- Chiang CE, Wang TD, Li YH, Lin TH, Chien KL, Yeh HI, et al. 2010 guidelines of the Taiwan Society of Cardiology for the management of hypertension. *Journal of the Formosan Medical Association = Taiwan Yi Zhi*. 2010;109:740-73.
- Leung AA, Daskalopoulou SS, Dasgupta K, McBrien K, Butalia S, Zarnke KB, et al. Hypertension Canada's 2017 guidelines for diagnosis, risk assessment, prevention, and treatment of hypertension in adults. *The Canadian Journal of Cardiology*. 2017;33:557-76.
- 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.
- Bramlage P, Ketelhut R, Fronk EM, Wolf WP, Smolnik R, Zemmrich C, Schmieder RE. Clinical impact of patient adherence to a fixed-dose combination of olmesartan, amlodipine and hydrochlorothiazide. *Clinical drug investigation*. 2014;34:403-11.
- Hostalek U, Czamecka D, Koch EM. Treatment of hypertensive patients with a fixed-dose combination of bisoprolol and amlodipine: Results of a cohort study with more than 10,000 patients. *Cardiology and Therapy*. 2015;4:179-90.
- Pan F, Chernew ME, Fendrick AM. Impact of fixed-dose combination drugs on adherence to prescription medications. *Journal of General Internal Medicine*. 2008;23:611-4.
- Borghi C, Cicero AF. The role of irbesartan in the treatment of patients with hypertension: A comprehensive and practical review. *High blood pressure & cardiovascular prevention: the official Journal of the Italian Society of Hypertension*. 2012;19:19-31.
- Neutel JM, Gemmino FW, Smith D. Comparison of monotherapy with irbesartan 150 mg or amlodipine 5 mg for treatment of mild-to-moderate hypertension. *Journal of the renin-angiotensin-aldosterone system: JRAAS*. 2005;6:84-9.
- Bobrie G. I-combine study: Assessment of efficacy and safety profile of irbesartan/amlodipine fixed-dose combination therapy compared with amlodipine monotherapy in hypertensive patients uncontrolled with amlodipine 5 mg monotherapy: A multicenter, phase III, prospective, randomized, open-label with blinded-end point evaluation study. *Clinical Therapeutics*. 2012;34:1705-19.
- Bobrie G. I-add study: Assessment of efficacy and safety profile of irbesartan/amlodipine fixed-dose combination therapy compared with irbesartan monotherapy in hypertensive patients uncontrolled with irbesartan 150 mg monotherapy: A multicenter, phase III, prospective, randomized, open-label with blinded-end point evaluation study. *Clinical Therapeutics*. 2012;34:1720-1734.e1723.
- Ishimitsu T, Fukuda H, Uchida M, Ishibashi K, Sato F, Nukui K, Nagao M. The therapeutic advantage of combination antihypertensive drug therapy using amlodipine and irbesartan in hypertensive patients: Analysis of the post-marketing survey data from partner (practical combination therapy of amlodipine and angiotensin II receptor blocker; safety and efficacy in patients with hypertension) study. *Clinical and Experimental Hypertension* (New York, N.Y.: 1993). 2015;37:542-50.
- Rubinstein A, Alcocer L, Chagas A. High blood pressure in Latin America: A call to action. *Therapeutic Advances in Cardiovascular Disease*. 2009;3:259-85.
- Duggirala MK, Cuddihy RM, Cuddihy MT, Naessens JM, Cha SS, Mandrekar JN, et al. Predictors of blood pressure control in patients with diabetes and hypertension seen in primary care clinics. *Am J Hypertens*. 2005;18:833-8.
- Khayyat SM, Khayyat SM, Hyat Alhazmi RS, Mohamed MM, Abdul Hadi M. Predictors of medication adherence and blood pressure control among Saudi hypertensive patients attending primary care clinics: A cross-sectional study. *PloS one*. 2017;12:e0171255.
- Shelley D, Tseng TY, Andrews H, Ravenell J, Wu D, Ferrari P, et al. Predictors of blood pressure control among hypertensives in community health centers. *Am J Hypertens*. 2011;24:1318-23.
- Gupta R, Gupta S. Strategies for initial management of hypertension. *The Indian Journal of Medical Research*. 2010;132:531-42.
- Ha SK. Dietary salt intake and hypertension. *Electrolyte & Blood Pressure: E & BP*. 2014;12:7-18.
- Nakagawa H, Miura K. Salt reduction in a population for the prevention of hypertension. *Environmental Health and Preventive Medicine*. 2004;9:123-9.
- Pan Y, Cai W, Cheng Q, Dong W, An T, Yan J. Association between anxiety and hypertension: A systematic review and meta-analysis of epidemiological studies. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*. 2015;11:1121-30.
- Peng YG, Li W, Wen XX, Li Y, Hu JH, Zhao LC. Effects of salt substitutes on blood pressure: A meta-analysis of randomized controlled trials. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2014;100:1448-54.
- Rainforth MV, Schneider RH, Nidich SI, Gaylord-King C, Salerno JW, Anderson JW. Stress reduction programs in patients with elevated blood pressure: A systematic review and meta-analysis. *Current Hypertension Reports*. 2007;9:520-8.
- Pfizer Canada Inc. Product monograph. Norvasc (amlodipine besylate). Tablets 2.5, 5 and 10 mg. Antihypertensive-antianginal agent. 2016 [actualizado 25 ago 2016; citado 26 jun 2017]. Disponible en: https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00069708.PDF.
- Sanofi-Aventis Canada Inc. Product monograph. Avapro (irbesartan). Tablets, 75, 150 and 300 mg. Angiotensin II receptor blocker. 2015 [actualizado 9 sep 2015; citado 26 jun 2017]. Disponible en: <https://products.sanofi.ca/en/avapro.Pdf>