



**FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

**TRABAJO FIN DE GRADO
CRONOTERAPIA DE LA HIPERTENSIÓN
ARTERIAL EN FUNCIÓN DE LA ALTERACIÓN
DE LOS CICLOS BIOLÓGICOS.**

Autor: Elvira Ladrón de Guevara, Elena

D.N.I.: 05710867-J

Tutora: Oliver Gómez, Francisca

Convocatoria: Junio

RESUMEN

El presente trabajo es una revisión bibliográfica de la literatura científica de los últimos 15 años sobre la cronofarmacoterapia de la hipertensión arterial (HTA). El trabajo se inicia presentando algunos de los conceptos básicos para familiarizar al lector en el tema. En los resultados se resumen los tratamientos clásicos más utilizados en el paciente hipertenso y los estudios más recientes sobre la cronoterapia de la HTA dirigida a la optimización de la eficacia y seguridad del tratamiento individualizado en función de los patrones circadianos alterados de la presión arterial (PA). En la discusión y conclusión se establece una comparativa entre los tratamientos clásicos y la cronoterapia así como las ventajas y/o inconvenientes de incorporar alguna de estas nuevas cronoterapias en el tratamiento de la HTA.

INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES

Enfermedades cardiovasculares

La organización mundial de la salud (OMS)¹ define a las enfermedades cardiovasculares (ECV) como un conjunto de trastornos del corazón y de los vasos sanguíneos. Entre ellas se encuentran las cardiopatías coronarias, las enfermedades cerebrovasculares, la HTA, las vasculopatías periféricas, las cardiopatías reumáticas, las cardiopatías congénitas y la insuficiencia cardíaca.

Las ECV son la principal causa de muerte en todo el mundo, y la mayoría se pueden prevenir aumentando el conocimiento de la población sobre los factores de riesgo. Para las personas con ECV o con alto riesgo cardiovascular son fundamentales la detección precoz y el tratamiento temprano.

Hipertensión arterial: ¿ECV o factor de riesgo de ECV?

Es importante remarcar que la HTA es a su vez una ECV y un factor de riesgo para las mismas. **La HTA** es un trastorno en el que los vasos sanguíneos tienen una tensión persistentemente alta (ver tabla 1), lo que puede dañarlos y en consecuencia los órganos irrigados por esos vasos. En el contexto de factores riesgo se incluyen también la **obesidad y sobrepeso**, definidos como la acumulación anormal o excesiva de grasa y que se evalúa principalmente mediante dos parámetros: (i) el índice de masa corporal (IMC), indicador simple de la relación entre el peso y la talla (kg/m^2) y (ii) la relación

entre el diámetro de la cintura y la cadera, un indicador de acumulación de grasa en la zona abdominal, relacionada más directamente con los efectos perjudiciales del exceso de grasa para la salud. **El tabaquismo, consumo de alcohol, inactividad física y dieta inadecuada** contribuyen también de manera significativa a la aparición y desarrollo de la HTA y ECV.

Según la OMS la prevención de la HTA es la medida más importante, universal y menos costosa para evitar la aparición de las ECV, insuficiencia renal y retinopatías. Las medidas a nivel poblacional son evitar la HTA así como los factores de riesgo antes indicados. Es esencial detectar de manera temprana a aquellos individuos expuestos a factores de riesgo y actuar con medidas específicas.

Clasificación de la HTA

Según la magnitud de las cifras tensionales, la Sociedad Europea de Hipertensión (ESH) y la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) 2013.² clasifica los diferentes grados de PA como normales o patológicos según se muestra en la tabla 1.

| Tabla 1. | | |
|--------------------------------------|--------------------------|---------------------------|
| Categoría | Sistólica (mm Hg) | Diastólica (mm Hg) |
| Óptima | <120 | <80 |
| Normal | 120-129 | 80-84 |
| Normal-alta | 130-139 | 85-89 |
| Hipertensión de grado 1 ("ligera") | 140-159 | 90-99 |
| Hipertensión de grado 2 ("moderada") | 160-179 | 100-109 |
| Hipertensión de grado 3 ("grave") | ≥180 | ≥110 |
| Hipertensión sistólica aislada | ≥140 | <90 |

Según su etiología puede ser (i): *HTA esencial, 1ª o idiopática* (90-95%), de carácter hereditario, y aparece fundamentalmente en la edad media (25-55 años); (ii) *HTA 2ª* (5-10%), potencialmente curable, debida a causas cerebrales, psicógenas, endocrinas, renales, cardiovasculares, iatrogénica u otras causas.

Síntomas y signos de la HTA

La mayoría de las personas con HTA son asintomáticas, por ello se la conoce como el "*asesino silencioso*". En ocasiones, la HTA causa síntomas como cefalea,

disnea, vértigos, dolor torácico, taquicardia y hemorragias nasales. Sin embargo puede pasar desapercibida durante años, en ocasiones hasta que el daño ya está muy avanzado.

Diagnóstico

Según el instituto nacional para la salud (NIH)³, el diagnóstico está basado en valores de la PA medidas realizadas en diferentes ocasiones, separadas en el tiempo, ajustándose a unas condiciones y metodología adecuadas. Como mínimo se recomienda medir en 3 ocasiones repartidas durante un período de entre 2 semanas a 3 meses, midiendo la PA en cada visita como mínimo 2 veces, separadas más de 1 minuto.

Las medidas realizadas fuera del ambiente sanitario son también importantes para el diagnóstico de la HTA y para valorar la respuesta al tratamiento. Sin embargo, tanto la automedición domiciliaria de la PA (AMPA) como la medición ambulatoria de la PA (MAPA) son métodos complementarios a la medición tradicional y no se deben utilizar como único método de diagnóstico. Las situaciones en las que se justifica la AMPA y MAPA son por ejemplo aquellos pacientes con datos de PA muy variables, HTA en consulta en pacientes con riesgo cardiovascular bajo, HTA resistente al tratamiento farmacológico, e HTA “de bata blanca” o HTA aislada de la consulta (HAC). Éste fenómeno se refiere a pacientes que muestran HTA solamente en consulta a consecuencia del estrés asociado a la visita. La AMPA y la MAPA no se acompañan del efecto de bata blanca, predicen mejor el pronóstico y reflejan bien la afectación de órganos diana, permitiendo estimar mejor el efecto del tratamiento y el cumplimiento terapéutico del paciente.

Tratamientos³

Tratamientos farmacológicos: en la actualidad existe una amplia variedad de fármacos pertenecientes a diferentes grupos farmacológicos con diversos mecanismos de acción que, en monoterapia o combinados se utilizan en el tratamiento de la HTA. Entre ellos destacar, según se recogen por el NIH los diuréticos, bloqueantes β y/o α adrenérgicos, bloqueantes de Ca^{2+} , inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECAs), antagonistas de los receptores AT1 de angiotensina II (AII) (ARAI) y el aliskireno, inhibidor enzimático de la renina entre otros. Los tratamientos farmacológicos se detallarán más adelante en el apartado de resultados.

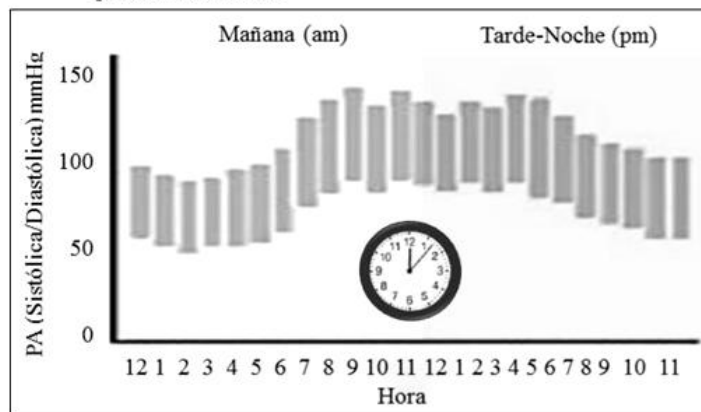
Medidas no farmacológicas dirigidas a cambiar el estilo de vida: éstas deben ser instauradas en todos los hipertensos o individuos con PA normal alta, bien sea como tratamiento de inicio (riesgo añadido bajo-moderado), bien complementando el tratamiento farmacológico antihipertensivo. Se basa principalmente en una mejora de los hábitos de vida incluyendo una dieta saludable (dieta mediterránea) baja en sodio y grasas saturadas, incorporación de suplementos de K^+ , Ca^{2+} y Mg^{2+} y reducir o eliminar en lo posible el consumo de alcohol y el tabaco. Es también importante hacer ejercicio regular y moderado y reducir el estrés. En conjunto estos cambios contribuyen a un mejor control del peso corporal y una menor incidencia de dislipidemias y diabetes. Su relevancia terapéutica reduciendo la PA se refleja en la tabla 2⁴.

| Tabla 2. Cambios en el estilo de vida que reducen la PA | |
|--|---------------------------|
| Modificaciones en los hábito de vida | Reducción de la PA |
| Reducción de peso (IMC 20-25 kg/m ²). | 5-20 mmHg /10 kg |
| Restricción del consumo de sal a 6 g/día. | 2-8 mmHg |
| Moderar el consumo de alcohol (30 g/día, hombres; 20g/día, mujeres). | 2-4 mmHg |
| Dieta rica en frutas, verduras, reducción de grasa total y saturada. | 8-14 mmHg |
| Práctica habitual de ejercicio aeróbico, al menos 5días a la semana. | 4-9 mmHg |

Cronobiología de la PA

La cronobiología clínica, es una disciplina de la fisiología que estudia el origen, características e implicaciones de los ritmos biológicos en la salud y la enfermedad de los seres humanos. Como se muestra en la Fig.1⁵, los valores de PA en un individuo normotenso oscilan siguiendo un ritmo circadiano. Los valores de PA más bajos se alcanzan entre las 12:00-4:00 am y van aumentando, produciéndose un abrupto ascenso al despertar y adoptar una postura erecta (7:00h-9:00h am). A partir de ese momento se mantiene en una meseta a partir de la cual los valores de PA comienzan a descender de forma continua hasta alcanzar de nuevo los valores más bajos.

Fig. 1. ⁵Grafica representativa del ritmo circadiano de la PA en una persona normotensa



Cronofarmacología y cronofarmacoterapia de la HTA

En este contexto, es importante introducir los conceptos de la cronofarmacología y la cronofarmacoterapia, disciplinas relativamente recientes de la farmacología y de la farmacoterapia. En términos generales, la cronofarmacología estudia los efectos de los fármacos en el organismo en función de los ritmos biológicos mientras que la cronofarmacoterapia es la aplicación de la cronofarmacología a la clínica. Su principal objetivo es optimizar la elección del tratamiento farmacológico (grupo farmacológico, tipo de formulación y/o pauta de administración), su eficacia y seguridad, adaptándolo de manera individualizada a las necesidades del paciente y a sus patrones cronobiológicos.

OBJETIVOS

Así, el objetivo de este trabajo ha sido revisar, resumir y evaluar el estado actual de los avances en la cronofarmacoterapia de la HTA en función de los patrones circadianos alterados en los diferentes tipos de pacientes hipertensos.

METODOLOGÍA

Para ello, se ha llevado a cabo una revisión bibliográfica utilizando como fuente de información, artículos científicos “peer reviewed” publicados en los últimos 10-15 años, en revistas internacionales. Se ha accedido al material a través de la web de la PubMed Central® (PMC), archivo bibliográfico de revistas biomédicas y ciencias perteneciente a la “U.S. National Institutes of Health's National Library of Medicine (NIH/NLM)”. Se han utilizado, entre otros, términos de búsqueda como "chronotherapy", "hypertension" y "treatment". Además de otras fuentes de información como por ejemplo: la organización Mundial de la Salud (OMS), el Instituto Nacional de Salud, la Sociedad Europea de Hipertensión (ESH) y la Sociedad Europea de Cardiología (SEC), Medicumecum, etc.

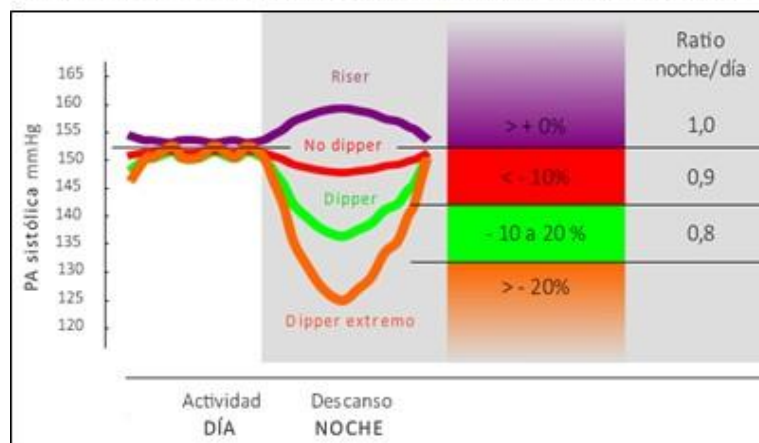
RESULTADOS

Perfil circadiano de la PA

Los estudios revelan que, en función del momento del ciclo circadiano en el que tiene lugar los cambios más significativos de la PA, los pacientes hipertensos pueden ser clasificados en los siguientes grupos o perfiles (ver Fig. 2):

- **Riser:** se caracteriza, no sólo por no presentar el descenso de PA característico en la fase del sueño, sino que pueden mostrar un aumento la PA.
- **No dipper:** propio de la HTA 2ª. El 70% de los pacientes no muestran ritmo circadiano de la PA y la reducción de la PA en la fase de sueño no supera el 10%^{5,6}. Este perfil tiene 3 veces más riesgo de ECV y de mortalidad^{7,8,9}.
- **Dipper:** caracterizado por aumento brusco de la PA por la mañana, justo antes del inicio de la actividad. Los valores máximos se alcanzan en bien por la mañana o por la tarde; a partir de entonces, disminuyen gradualmente, alcanzando los niveles más bajos en el sueño nocturno. El descenso oscila entre un 10-20% de los valores de PA nocturnos frente a los valores de PA diurnos⁸. Este patrón circadiano también es típico de la HTA esencial no complicada^{6,7}.
- **Dipper extremo:** es un perfil con PA nocturna más baja que la del perfil dipper, presentando una reducción de la PA de más del 20% en el momento del sueño.

Fig. 2. Perfiles circadianos de la PA sistólica



Obtenida del programa impachta (sefac).

Esta clasificación basada en la principal alteración circadiana de la PA constituye una herramienta muy útil para determinar la cronoterapia de la HTA, no sólo un tratamiento antihipertensivo eficaz sino que además reduzca la morbilidad cardiovascular y alteraciones orgánicas⁹.

Tratamiento actual de la HTA¹⁰

Como se ha mencionado anteriormente, existen numerosos grupos farmacológicos y/o fármacos indicados para el tratamiento de la HTA. En este apartado se han seleccionado y resumido en la siguiente tabla (Tabla 3), los grupos farmacológicos y dentro de ellos los fármacos más relevantes en la práctica clínica

clásica (no cronoterapéutica) indicando el mecanismo de acción principal y la posología utilizada. Esta presentación de los datos tiene como objetivo facilitar la posterior comparación con los estudios cronoterapéuticos.

| Tabla 3. Terapias antihipertensivas actuales (no cronoterapia) | | | |
|---|-------------------|---|----------------------------------|
| Grupo | Fármacos | Mecanismo de Acción | Posología: v.o. |
| Fármacos que actúan sobre el sistema RAA | | | |
| IECAs | Captoprilo | Inhiben la síntesis de AII, ↑ bradiquininas y PGs; ↓ síntesis/liberación de ALDO. ↑ flujo sanguíneo renal, ↓ P glomerular; = FG. | 1h antes de las comidas (3/día). |
| | Enalaprilo | | 1/día |
| | Tandolapril | | |
| ARA II | Losartán | Antagonistas AT1. ↓ liberación de catecolaminas, ALDO y ADH. ↑ eliminación renal de Na ⁺ , K ⁺ , Cl ⁻ , Mg ²⁺ y AU. | 1/día |
| | Valsartán | | |
| Inhibidor de Renina | Aliskireno | Inhibición de renina. ↓ actividad sist. RAA | Con comida *. |
| Diuréticos | | | |
| Tiazidas y afines de bajo techo | Clortalidona | Inhiben reabsorción de Na ⁺ en el túbulo distal y segmento colector. ↑ excreción de K ⁺ , HCO ₃ ⁻ , Mg ²⁺ y PO ₄ ³⁻ . ↓ excreción de Ca ²⁺ y AU. | 1/día |
| | Hidroclorotiazida | | Am |
| | Indapamida | | |
| Del asa de techo alto | Bumetanida | Inhiben transporte de Cl ⁻ en parte gruesa del asa ascendente de Henle. ↑ excreción de Na ⁺ , Cl ⁻ , K ⁺ , H ⁺ , Ca ²⁺ , Mg ²⁺ , NH ₃ , HCO ₃ ⁻ y PO ₄ ³⁻ | Am |
| | Furosemida | | 6-8h am. |
| | Torasemida | | 1/día |
| Ahorradores de K ⁺ | Espironolactona | Antagonista competitivo de MR, receptor de ALDO, en túbulo distal. | 1/día |
| Antagonistas del calcio | | | |
| Dihidropiridinas | Amlodipino | Bloquean canales de Ca ²⁺ voltage-dependientes tipo L. | 1/día |
| | Nifedipino | | |
| Fenilalquilaminas | Verapamilo | Músculo liso vascular: vasodilatadores. | 2/día |
| Benzotiazepinas | Diltiazem | Miocardio: efecto ino-, dromo-trópico (-) | 1/día |
| Bloqueantes adrenérgicos | | | |
| Acción central | Clonidina | Acción indirecta presináptica, ↓ tono SNA simpático. | Noche |
| | Metildopa | | 1/día |
| α ₁ -bloqueante | Doxazosina | Antagonistas α ₁ . | Am |
| | Prazosina | | 2/día |
| αβ-bloqueantes | Labetalol | Acción postináptica α ₁ , β _{1,2} . | 1/día |
| | Carvedilol | | 3-4/día con comida. |
| <p><i>AII: Angiotensina II; ADH: Hormona antidiurética o Vasopresina; ALDO: Aldosterona; ARAII: Antagonistas del receptor de AII, AT1; ATI: receptor de AII de tipo I; AU: ácido úrico; FG: filtración glomerular; IECAs: Inhibidores de la enzima convertidora de Angiotensina; MR: receptor de mineralocorticoide, PG: Prostaglandinas; RAA: Renina-Angiotensina-Aldosterona; v.o.: Vía oral; * ligera poco grasa. No tomar con zumo de pomelo; ↑: Aumenta; ↓: Disminuye.</i></p> | | | |

Cronoterapia de la HTA

Actualmente la cronoterapia pretende optimizar los tratamientos ya existentes modificando la posología en función de los perfiles hipertensos diagnosticados. Basándonos en los tratamientos mencionados en el apartado anterior, aquí se clasifican los estudios científicos publicados en la última década sobre la cronoterapia de la HTA que parecen ofrecer posologías que, aplicadas de manera personalizada a los pacientes hipertensos presentan ventajas en la eficacia y seguridad de los tratamientos farmacológicos.

| Acción sobre el sistema RAA: IECAs, ARAII y Aliskireno | | | |
|---|------------------|--|--------------------|
| Fármaco | Posología v.o. | Justificación de la posología | Año |
| IECAs | | | |
| Enalapril | Mañana | La administración nocturna reduce en exceso la PA nocturna causando un estado de dipper extremo. | 2007 ¹¹ |
| | Noche | Mayor efecto sobre la PA nocturna y modificación del perfil circadiano de la PA hacia un patrón más dipper. | 2007 ¹² |
| | Noche | Reducción de la PA durante las 24h y reducción de efectos secundarios como la tos. | 2011 ¹³ |
| Trandolapril | Noche | Reducción de PA diurna y nocturna, (<i>especialmente beneficioso para el perfil no dipper</i>). | 2004 ¹⁴ |
| | Noche | Reducción de la PA nocturna y cambio a patrón dipper. | 2007 ¹² |
| | Noche | Control más eficaz de la PA durante las 24h sin inducción de hipotensión nocturna. | 2012 ¹⁵ |
| ARA II | | | |
| Valsartán | Noche | Reducción relativa del 73% de pacientes no dipper. | 2003 ⁹ |
| | Mañana/ Noche | Sin diferencias significativas. | 2007 ¹¹ |
| | Noche | Reducción de la excreción urinaria de albúmina, disminución de la PA nocturna y aumento de la relación PA diurna/nocturna. | 2012 ¹⁵ |
| | Noche | En pacientes con ERC y perfil no dipper se obtiene mejor protección renal y cardiovascular. | 2013 ¹⁶ |
| | Noche | Invierte el patrón de no dipper a dipper en el 64%. | 2015 ¹⁷ |

| Diuréticos | | | |
|---|----------------|---|--------------------|
| Fármaco | Posología v.o. | Justificación de la posología | Año |
| De bajo techo: tiazidas y afines. | | | |
| Indapamida | Mañana | Reducción de la HTA esencial sin cambio de patrón circadiano. | 2007 ¹¹ |
| | Noche | Reducción de la PA nocturna y cambio a un patrón más dipper con reducción de riesgo cardiovascular por la mañana. | 2015 ¹⁸ |
| De techo alto: diuréticos del asa. | | | |
| Torasemida | Noche | Reducción eficaz de la PA y mejor control de la PA diurna. | 2006 ¹⁹ |
| | Noche | Mayor eficacia y duración del efecto antihipertensivo. | 2007 ¹² |
| | Noche | Aumenta el % de pacientes controlados de un 23 a un 63%. Se requiere una dosis menor, se reducen los efectos 2º y/o la prescripción de un tratamiento complementario. | 2008 ²⁰ |
| | Noche | Mejor control de la PA y mayor duración del efecto. | 2012 ¹⁵ |

| Antiadrenérgicos | | | |
|-------------------------|----------------|--|--------------------|
| Fármaco | Posología v.o. | Justificación de la posología | Año |
| α1-bloqueantes | | | |
| Doxazosina | Noche | Mayor efecto antihipertensivo sobre la PA matutina. Efecto antihipertensivo (24h) tanto en mono- como en poli-terapia. | 2007 ¹² |
| Doxazosina GITS | Noche | A diferencia de la toma matutina, la nocturna, tanto en mono- como en poli-terapia, consigue un efecto antihipertensivo durante las 24h. | 2012 ¹⁵ |
| αβ-bloqueantes | | | |
| Carvedilol | Noche | Mayor eficacia antihipertensiva (24h), mejor control de la PA por la mañana con mayor protección frente a las ECV. | 2012 ¹⁵ |

| Antagonistas del calcio | | | |
|--------------------------------|----------------|---|--------------------|
| Fármaco | Posología v.o. | Justificación de la posología | Año |
| Dihidropiridinas | | | |
| Dihidropiridinas | Tarde | Reducción de la PA y normaliza el perfil circadiano. | 2007 ¹¹ |
| | Mañana/noche. | Efecto antihipertensivo (24h) independiente de la posología. | 2007 ¹² |
| Amlodipino | Mañana/tarde | Las posologías tienen el mismo efecto en el perfil dipper. | 2007 ¹¹ |
| | Mañana/noche | Eficacia antihipertensiva (24h) comparable e independiente de la posología. | 2015 ¹⁸ |
| Amlodipino* | Mañana/tarde | Cambio de perfil no dipper a dipper independiente de la posología debido al tipo de formulación. | 2007 ¹¹ |
| Nifedipino | Mañana/noche | Las posologías tienen el mismo efecto en el perfil dipper. | 2006 ¹⁸ |
| Nifedipino GITS | Noche | Control óptimo (24h) de HTA esencial con eficacia ligeramente mayor, mejor relación de PA diurna/nocturna y perfil de seguridad. | 2007 ²¹ |
| | Noche | El nº de pacientes controlados es mayor. Mayor efecto antihipertensivo, principalmente nocturno. Se reduce el nº de pacientes con perfil no dipper. | 2008 ²² |
| Fenilalquilaminas | | | |
| Verapamilo | Mañana/Noche | Las posologías tienen el mismo efecto en el perfil dipper. | 2006 ¹⁹ |
| | 3/día | La nocturna es la menos eficaz en HTA esencial. | 2007 ¹¹ |
| Verapamilo** | Mañana | Buen control de la PA con una única dosis. | 2007 ¹¹ |
| Benzotiazepinas | | | |
| Diltiazem | Mañana/noche | Sin diferencias. No afectan el ritmo circadiano de la PA. | 2006 ²³ |
| Diltiazem** | Mañana | Más eficaz que por la noche. | 2007 ¹¹ |

*Liberación prolongada; **Liberación sostenida

DISCUSIÓN

El objetivo de todas las estrategias farmacológicas y no farmacológicas destinadas a tratar la HTA es la reducción de la PA como medio de prevención de ECV lesiones y pérdida de funcionalidad orgánica. No obstante, en la actualidad ni los cambios en el estilo de vida ni el arsenal farmacológico existente satisfacen las necesidades terapéuticas de todos los pacientes.

Los distintos perfiles que derivan de la alteración del ritmo biológico de la PA son útiles para pautar una terapia personalizada acorde a las necesidades individuales. Todos aquellos tratamientos que refieren un cambio de perfil de no dipper a dipper ofrecen una ventaja, porque el primero conlleva un mayor riesgo de daño en los órganos diana.

Los estudios relevantes realizados hasta fecha tienen varias limitaciones. Por un lado, no son muchos los estudios y por otro, los mismos no tienen una muestra de pacientes lo suficientemente grande para poder extrapolar los resultados a la población general. No obstante, los resultados obtenidos y las conclusiones a las que se han

llegado hasta el momento en relación a los diferentes grupos farmacoterapéuticos se muestran y discuten a continuación.

Dentro de los **fármacos que actúan sobre el sistema RAA** los resultados de los estudios cronoterapéuticos coinciden en sus conclusiones.

| SISTEMA RAA | | | | | |
|----------------|--------------|----------------|--------------|--|--------------------|
| Grupo/Fármacos | | Posología v.o. | Resultados | | |
| | | | Pautas | Justificación de la posología | Año |
| IECA | Enalapril | 1/día | Mañana | Ya que la nocturna causa dipper extremo. | 2007 ¹¹ |
| | | | Noche | Más eficaz sobre la PA nocturna y evolución a un patrón dipper. | 2007 ¹² |
| | | | Noche | Reducción de la PA (24h) y de efectos 2º. | 2011 ¹³ |
| | Trandolapril | 1/día | Noche | Reducción de la PA (24h). Beneficiosos para los no dipper. | 2004 ¹⁴ |
| | | | Noche | Más eficaz sobre la PA nocturna y evolución a un patrón dipper. | 2007 ¹² |
| | | | Noche | Mejor control antihipertensivo durante las 24h. | 2012 ¹⁵ |
| ARA II | Valsartán | 1/día | Noche | Reducción del 73% en el nº de pacientes con perfil no dipper. | 2003 ⁹ |
| | | | Mañana/Noche | Sin diferencias. | 2007 ¹² |
| | | | Noche | Mayor excreción urinaria de albúmina, mejor relación PA diurna/nocturna. | 2012 ¹⁵ |
| | | | Noche | Mayor protección renal y frente a ECV, en pacientes con ERC no dipper | 2013 ¹⁶ |
| | | | Noche | Invierte el patrón de no dipper a dipper. | 2015 ¹⁷ |

Actualmente las posologías para los IECAs¹⁰ son de una vez al día, en el caso del enalapril 1h antes de las comidas. Los estudios sobre el enalapril^{12,13} y el tandolapril^{12,13,14} parecen indicar que la posología más adecuada sería por la tarde, ya que favorece el paso del perfil circadiano hipertenso no dipper (asociado a mayor riesgo de ECV) a dipper. Por lo tanto, se recomendaría que la toma fuera por la tarde/noche dado que además de la eficacia antihipertensiva se reducirían los daños orgánicos y accidentes cerebrocardiovasculares asociados al perfil no dipper.

En el caso de los ARAII las posologías¹⁰ actuales son de una toma al día. Los estudios cronoterapéuticos referidos al valsartán^{9,15,16,17} refieren en su mayoría que la mejor pauta es por la tarde (la vespertina) debido a la inversión de perfiles de no dipper a dipper, como hemos mencionado para enalapril y tandolapril. Además los autores remarcan una reducción significativa de la excreción de albumina, mejor relación PA

diurna/nocturna y mayor protección en los casos de insuficiencia renal, con lo que la recomendación sería que la toma fuera por la noche.

En el caso del aliskireno, único fármaco de la familia de los inhibidores de la renina, no existen estudios cronoterápicos que lo usen en monoterapia, ya que en general se considera que no ofrece demasiadas ventajas frente a los más clásicos, IECAs y ARAII, que son los más utilizados.

Dentro de **los diuréticos**, la indapamida, representante de los diuréticos de bajo techo, tiazidas y afines, tiene como pauta actual¹⁰ una toma matutina. Debido a la controversia sobre la indapamida^{11,18} no existe una conclusión clara de la ventaja o no de modificar la pauta de la mañana a la tarde. Aunque el estudio más reciente se decanta por la posología vespertina, todavía hacen falta más datos al respecto.

| DIURÉTICOS | | | | | |
|--------------------------|------------|---------------|------------|--|--------------------|
| Grupo/Fármaco | | Posología vo. | Resultados | | |
| | | | Pautas | Justificación de la posología | Año |
| Tiazidas y afines | Indapamida | Mañana | Mañana | Eficacia antihipertensiva en la HTA esencial sin cambios en el patrón circadiano de PA. | 2007 ¹¹ |
| | | | Noche | Reducción de la PA nocturna (patrón más dipper), buen control de la PA (24h) y reducción de riesgo cardiovascular por la mañana. | 2015 ¹⁸ |
| Del asa | Torasemida | 1/día | Noche | Mayor eficacia antihipertensiva, observable en especial por la mañana. | 2006 ¹⁹ |
| | | | Noche | Mayor eficacia y duración del efecto. | 2007 ¹² |
| | | | Noche | 63% de pacientes controlados (24h) frente a un 23% en la toma matutina. | 2008 ²⁰ |
| | | | Noche | Mayor control de la PA diaria y mayor duración del efecto. | 2012 ¹⁵ |

La posología actual¹⁰ de los diuréticos de techo alto, diuréticos del asa está consensuada una vez al día. Como se puede observar en todos los estudios sobre la torasemida^{12,15,19,20} los resultados coinciden en que la mejor pauta para el control de la HTA es la nocturna, porque ofrece un mejor control de la PA diurna y durante 24 h, por lo que la recomendación sería la administración nocturna.

Los diuréticos ahorradores de potasio no han sido fruto de estudios cronoterapéuticos en los últimos años en monoterapia, por ello no se han podido hacer recomendaciones basados en la alteración de los ritmos circadianos de PA y la aplicación de la cronoterapia para un tratamiento más eficaz y personalizado.

Dentro del grupo de los fármacos **bloqueantes adrenérgicos**, los de acción central no se han estudiado en los últimos años, como en el caso de los diuréticos ahorradores de potasio, y tampoco son muy utilizados en la terapéutica actual para tratar la HTA.

| ANTIADRENÉRGICOS | | | | | |
|--|-------------------|--------------------|------------|---|--------------------|
| Grupo/Fármaco | | Posología v.o. | Resultados | | |
| | | | Pautas | Justificación de la posología | Años |
| α_1- bloqueante | Doxazosina | Mañana | Noche | Reducción de la PA diaria, más marcada en la mañana. | 2007 ¹² |
| | Doxazosina (GITS) | 2/día | Noche | Plena cobertura de 24 h. | 2012 ¹⁵ |
| $\alpha\beta$- bloqueantes | Carvedilol | 3-4/día con comida | Noche | Mejor control PA diaria, también por la mañana y mayor protección cardíaca. | 2012 ¹⁵ |

En el grupo de los α_1 -bloqueante, con la doxazosina como representante, la posología actual¹⁰ es toma por la mañana. Sin embargo los estudios actuales en cronoterapia sobre la doxazosina tanto en formulación convencional¹² como la doxazosina GITS¹⁵ con la toma vespertina se consigue una mejor cobertura terapéutica durante las 24h. Como no hay suficientes estudios para cambiar esta pauta es necesario obtener más datos que avalasen las ventajas de la toma vespertina.

Los $\alpha\beta$ -bloqueantes, en el caso del carvedilol, tienen como pauta actual¹⁰ unas 3-4 tomas al día con comidas. En el estudio cronoterapéutico sobre el carvedilol¹³ concluye que la toma vespertina es mejor para el control de la PA durante las 24h, por la mañana y ofrece mejor protección al corazón, pero los pocos estudios al respecto no son suficientes para establecer una pauta diferente.

En relación a los **antagonistas del calcio**, hay que mencionar que, aunque no se muestra en la tabla siguiente, existen estudios sobre dihidropiridinas que muestran resultados controvertidos. Por un lado, un estudio de 2007¹⁰ muestra que la administración vespertina puede ser ventajosa no sólo en la reducción de la PA, sino también en la normalización del perfil de PA. Por otro lado, otro estudio de ese mismo año (2007)¹¹ muestra que se puede reducir la PA de forma homogénea durante el día y la noche, independientemente del tiempo de dosificación. Esta disparidad también se observa en relación a los resultados obtenidos en estudios sobre otros antagonistas del calcio.

| ANTAGONISTAS DE Ca ²⁺ | | | | | |
|----------------------------------|-------------------|----------------|--|---|--------------------|
| Grupo/Fármaco | | Posología v.o. | Resultados | | |
| | | | Pautas | Justificación de la posología | Años |
| Dihidropiridinas | Amlodipino | 1/día | Mañana/tarde | Sin diferencias en el control de la PA en el perfil dipper. | 2007 ¹¹ |
| | | | Mañana/noche | Sin diferencias en el control de PA (24h) independientemente del perfil circadiano. | 2015 ¹⁸ |
| | Amlodipino* | 1/día | Mañana/tarde | Paso de no dipper a dipper con ambas tomas. | 2007 ¹¹ |
| | Nifedipino | 1/día | Mañana/Noche | Sin diferencias en el control de la PA en el perfil dipper. | 2006 ¹⁸ |
| | Nifedipino (GITS) | 1/día | Noche | Control óptimo de la HTA esencial (24h) y buen perfil de seguridad. | 2007 ²¹ |
| Noche | | | Mejor control de PA en todos los perfiles, principalmente la HTA nocturna. | 2008 ²² | |
| Fenilalquilaminas | Verapamilo | 2/día | Mañana/Noche | Sin diferencias en el control de la PA en el perfil dipper. | 2006 ¹⁹ |
| | | | 3/día | La toma nocturna es menos eficaz en el control de la HTA esencial. | 2007 ¹¹ |
| | Verapamilo* | 1/día | Mañana | Buen control de la PA de 24h. | 2007 ¹¹ |
| Benzotiazepinas | Diltiazem | 1/día | Mañana/Noche | Sin diferencias en el control de PA diaria. | 2006 ²³ |
| | Diltiazem* | 1/día | Mañana. | Menos eficaz en la noche. | 2007 ¹¹ |

**Liberación prolongada; **Liberación sostenida*

En cualquier caso, las pautas actuales¹⁰ para las dihidropiridinas pasan por la toma de amlodipino y nifedipino de una vez al día. Debido a que los estudios sobre el amlodipino^{11,18}, el amlodipino de liberación prolongada¹¹ y el nifedipino¹⁹ no encuentran diferencias significativas entre la toma vespertina o matutina, la pauta se mantiene, una vez al día indistintamente de la hora. Sin embargo los estudios sobre el nifedipino GITS^{21,22} se decantan por la toma nocturna en casos de HTA esencial porque garantiza un control óptimo durante 24h, mejora la relación de PA diurna/nocturna, y disminuye los pacientes con perfil no dipper, con la mejora que eso supone en términos de ECV y mortalidad. Debido a que la pauta actual no especifica en qué momento del día tomarlo podría sugerirse tomarlo por la noche.

Para las fenilalquilaminas en las guías actuales¹⁰ la posología recomendada es la de dos tomas al día, por la incapacidad de mantener el efecto durante las 24h. Los estudios realizados hasta la fecha concluyen que la administración del verapamilo en formulación convencional^{11,19} no ofrece mejores resultados con las diferentes tomas,

pero parece que cuando hay más de una, la toma nocturna es la menos eficiente. Lo mismo ocurre con la formulación de liberación sostenida¹¹ que parece controlar mejor la PA durante 24h con la toma matutina. Por lo que se debe mantener las posologías consensuadas hasta la fecha.

Para el diltiazem, representante del grupo de las benzotiazepinas, la pauta actual¹⁰ establece una toma diaria. Las conclusiones obtenidas de los estudios cronoterapéuticos sobre la administración del diltiazem en formulación convencional²² no ofrece diferencias significativas entre diferentes tomas, sin embargo con la formulación de liberación sostenida¹¹ parece controlar mejor la PA durante 24h con la toma matutina, por lo que sí se puede elegir el momento del día para tomarlo sería conveniente que fuera por la mañana.

CONCLUSIÓN Y PERSPECTIVAS FUTURAS

Este estudio de revisión refleja que la HTA, tanto como un factor de riesgo para la aparición y evolución de otras ECV como una enfermedad en sí misma, no se trata únicamente de valores altos de PA. Hasta la fecha, los valores de PA han servido para clasificar los tipos de HTA y el grado de gravedad de la misma (ver tabla 2.⁴). Sin embargo, la PA sigue un ritmo circadiano característico que se ve afectado por la propia patología. Más aún, no todos los perfiles circadianos de PA patológicos están asociados al mismo tipo de riesgo. Los avances en la cronoterapia, una ciencia relativamente nueva, muestran que no sólo es importante el valor numérico de PA sino el momento en el que se produce la alteración de los valores. En consecuencia, la identificación de las diferentes alteraciones del perfil circadiano en el paciente hipertenso es útil no sólo para clasificar a cada paciente en su perfil patológico (ver fig.2) sino para establecer un tratamiento individualizado y eficaz reduciendo la PA y derivando su perfil a uno con menos riesgos asociados.

En consecuencia, las nuevas terapias se deberían enfocar a reducir la PA y modificar el perfil hipertenso, ya bien sea mediante el uso de fármacos antihipertensivos en mono- o poli-terapia, el momento del día en el que se realiza la toma, la frecuencia y la forma farmacéutica. Este último punto, aunque en el trabajo no ha sido tratado en profundidad es, en términos generales, de potencial importancia y abre un campo al desarrollo de nuevas formas farmacéuticas de liberación controlada “inteligentes” que

permitan el control de las concentraciones plasmáticas de fármaco, el momento de su liberación... ajustándose a las necesidades circadianas del paciente. Además, muchos aspectos que determinan la farmacocinética están también sujetos a ritmos circadianos (ej.: actividad de enzimas encargados de la metabolización de fármacos, función hepática...).

La conclusión final del estudio comparativo llevado a cabo en el presente trabajo, es que existe una potencialmente mejor estrategia para tratar la HTA, la cronoterapia de la HTA, enfocada a tratar la patología en función de la cronobiología y sus alteraciones de manera personalizada, más eficaz y en algunos casos con mayor potencial preventivo de ECV.

Los resultados hasta la fecha no son suficientes para cambiar las pautas actuales. Algunos permiten hacer recomendaciones en aquellos casos en los que no está establecido un momento específico de administración. Por ello, es necesario realizar más estudios clínicos controlados, centrados en la cronoterapia en la HTA que cuenten con un mayor número y tipo apropiado de pacientes en función de su perfil. Si bien la caracterización de los perfiles hipertensos individuales puede, inicialmente, suponer un coste sanitario, éste será muy inferior al coste actual. En un futuro, la instauración de la cronoterapia personalizada, eficaz y segura en los sistemas de salud supondrá un beneficio para toda la población.

BIBLIOGRAFÍA.

1. Organización mundial de la salud (OMS).<http://www.who.int/es/>.
2. 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 Hear J*. [Internet]. 2013 (citado 18 Feb. 2016). 34: 2159-2219. Disponible en: <https://eurheartj.oxfordjournals.org/content/ehj/34/28/2159.full.pdf>
3. Instituto nacional de salud (NIH). <http://www.nhlbi.nih.gov/>
4. Hipertensión. 2005;22 Supl 2:44-6

5. Modificación de la Figura 3.1 Jorge P. Alfonzo Guerra. Hipertensión Arterial en la Atención Primaria de Salud. Guerra. 1º ed. La Habana: Editorial ciencias médicas; 2009. p. 21-28.
6. Björn Lemmer. Relevance for chronopharmacology in practical medicine. Seminars in perinatology. 2000. N°4. 280-290.
7. Francesco Portaluppi, Michael H. Smolensky. Perspectives on the chronotherapy of hypertension based on the results of the mapec study. Chronobiology International. 2010; 27(8): 1652–1667.
8. Hermida, Carlos Calvo, Diana E. Ayala, María J. Domínguez, Manuel Covelo, José R. Fernández et al. Administration Time–Dependent Effects of Valsartan on Ambulatory Blood Pressure in Hypertensive Subjects. Hypertension. 2003; 42: 283-290.
9. M. Doménech Fera-Carot y J. Sobrino Martínez. Hipertensión nocturna. Hipertens riesgo vasc. 2011;28(4):143—148.
10. Medimecum 2015. Guía de terapia farmacológica. Vol 1. 20ª Edición. Madrid: Rotabook; 2015.
11. Björn Lemmer. Chronopharmacology of cardiovascular medications Biological Rhythm Research. 2007; 38(3): 247 – 258.
12. Ramón C Hermida, Diana E Ayala, Michael H Smolensky, Francesco Portaluppi. Chronotherapy in hypertensive patients: administration–time dependent effects of treatment on blood pressure regulation. Expert Rev. Cardiovasc. Ther. 2007; 5(3), 463–475.
13. Ramón C. Hermida, Diana E. Ayala, José R. Fernández, Francesco Portaluppi, Fabio Fabbian, Michael H. Smolensky. Circadian Rhythms in Blood Pressure Regulation and Optimization of Hypertension Treatment With ACE Inhibitor and ARB Medications. American journal of hypertension. 2011; 24 (4): 383-391.
14. Toshio Kuroda, Kazuomi Kario, Satoshi Hoshida, Toru Hashimoto, Yutaro Nomura, Yoshihiro Saito, et al. Effects of Bedtime vs. Morning Administration of the Long-Acting Lipophilic Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor Trandolapril on Morning Blood Pressure in Hypertensive Patients. Hyperten Res. 2004; Vol 27 (N°1): 15-20.
15. Ramón C. Hermida, Diana E. Ayala, José R. Fernández, Artemio Mojón, Michael H. Smolensky, Fabio Fabbian, et al. Administration-Time Differences in Effects of

- Hypertension Medications on Ambulatory Blood Pressure Regulation. 2012. *Chronobiology International*, Early Online: 1–35.
16. Cheng Wang, MD, PhD; Jun Zhang, MD, PhD; Xun Liu, MD; Cui-Cui Li, MD; Zeng Chun Ye, MD, PhD; Hui Peng, MD, PhD, et al. Effect of Valsartan With Bedtime Dosing on Chronic Kidney Disease Patients With Nondipping Blood Pressure Pattern. *The Journal of Clinical Hypertension*. 2013; 15 (1) : 48-54.
 - 17.¹ Kentaro Ushijima, Hajime Nakashima, Tsuyoshi Shiga, Kazuhiro Harada, Shizukiyo Ishikawa, Takashi Ioka, et al. Different chronotherapeutic effects of valsartan and olmesartan in non-dipper hypertensive patients during valsartan treatment at morning. *Journal of Pharmacological Sciences*. 2015(127): 62-68.
 18. Weizhong Huangfu, Peilin Duan, Dingcheng Xiang, Ruiying Gao. Administration time-dependent effects of combination therapy on ambulatory blood pressure in hypertensive subjects. *Int J Clin Exp Med* 2015;8(10):19156-19161.
 19. Carlos Calvo, Ramón C. Hermida, Diana E. Ayala, José E. López, Marta Rodríguez, Luisa Chayán, et al. Cronoterapia con torasemida en pacientes hipertensos: aumento de la duración y la eficacia terapéuticas con su administración a la hora de acostarse. *Med Clin (Barc)*. 2006; 127 (19): 721-729.
 20. Ramón C. Hermida, Diana E. Ayala, Artemio Mojón, Luisa Chayán, María J. Domínguez, María J. Fontao, et al. Comprison the effects on ambulatory blood pressure of awakening versus bedtime aministration of torasemide in essential hipertensión. *Chronobiology International*. 2008; 25(6): 950–970.
 21. Ramón C. Hermida, Carlos Calvo, Diana E. Ayala, José E. López, Marta Rodríguez, Luisa Chayán, et al. Dose-and administration time-dependent efects of nifedipine GITS on ambulatory blood pressure in hypertensive subjects. *Chronobiology International* (2007) 24(3): 471–493.
 22. Ramón C. Hermida, Diana E. Ayala¹, Artemio Mojón, José R. Fernández. Chronotherapy With Nifedipine GITS in Hypertensive Patients: Improved Efficacy and Safety With Bedtime Dosing. *American journal of hipertensión*. 2008; 21 (8): 948-954.
 23. Carlos Calvo, Ramón C. Hermida, Diana E. Ayala, José E. López, Marta Rodríguez, Luisa Chayán, et al. Cronoterapia con torasemida en pacientes hipertensos: aumento de la duración y la eficacia terapéuticas con su administración a la hora de acostarse. *Med Clin (Barc)*. 2006; 127 (19): 721-729.