



Presión arterial durante el sueño: Nuevas perspectivas en la definición, diagnóstico y tratamiento de hipertensión arterial

Módulo 3: Tratamiento de la presión arterial durante el sueño

Índice

- > Diferencias en la farmacocinética de los antihipertensivos en función de su hora de ingesta.
- > Diferencias en la farmacodinámica de los antihipertensivos en función de su hora de ingesta.
 - Tratamiento en monoterapia.
 - Tratamiento con combinaciones duales.
 - Grupos especiales de alto riesgo CV.
 - Reducción de PA durante el sueño en función de la hora de tratamiento.
- > Influencia del tratamiento de la PA durante el sueño sobre morbilidad y mortalidad cardiovascular.

¿Qué es la Cronoterapia?

> Cronofarmacología:

- Influencia de la hora de ingesta – en relación al estadio de ritmos biológicos – en PK y PD de la medicación.

> Cronoterapéutica:

- Sincronización del tratamiento con ritmos biológicos para optimizar beneficios o minimizar/evitar efectos adversos.

> Cronoprevención:

- Sincronización del tratamiento con ritmos biológicos para mejorar la protección contra el agravamiento de síntomas, morbilidad y mortalidad.



Cronoterapia de hipertensión

- > La PK de los antihipertensivos está significativamente influenciada por múltiples **ritmos circadianos**:
 - pH, motilidad y vaciado gástrico; perfusión gastrointestinal; fenómenos de transporte activos y pasivos; y función biliar y pancreática que afectan su **absorción**.
 - Recuento de glóbulos rojos y blancos; proteínas plasmáticas y tisulares; transporte pasivo y activo de membrana celular; y perfusión tisular que afectan su **distribución**.
 - Flujo sanguíneo duodenal, hepático y renal; actividad de enzimas hepáticas; y filtrado glomerular que afectan su **metabolismo y eliminación**.

Diferencias en PK de los antihipertensivos en función de su hora de ingesta.

Medicación	Dosis, mg	# sujetos	C _{max} (ng/ml)		t _{max} (h)		AUC (ng/ml * h)		Referencia
			Levantarse	Acostarse	Levantarse	Acostarse	Levantarse	Acostarse	
Propranolol	80	4 sanos	38,6±11,2	26,2±5,3 *	2,5±0,5	3,0±0,6	196±47	140±23	Langner & Lemmer, 1988
Nitrendipino	20	8 sanos	19,0±10,1	11,6±6,8 *	3,5±0,5	5,0±2,3	87,0±66,2	78,4±41,0	Fujimura et al. 1989
Verapamilo	360	10 angina	389±110	386±90	7,2±0,7	10,6±0,9 *	3709±87,9	4080±76,5*	Jespersen et al. 1989
Propranolol	20	7 sanos	39,2±24,1	16,6±7,1 *	2,1±0,5	2,9±0,8	146,2±26,0	87,9±13,8 *	Fujimura et al. 1990
Nifedipino immediate-release	10	12 sanos	82,0±22,5	45,7±22,2 *	0,4±0,2	0,6±0,2 *	130±13	85±13 *	Lemmer et al. 1991
Nifedipine sustained-release	40	10 HTA	48,5±18,0	50,1±22,0	2,3±1,0	2,8±0,9	281,0±37,3	302,7±53,0	Lemmer et al. 1991
Enalapril	10	8 sanos	72,1±42,5	65,4±25,2	1,3±0,5	2,4±1,4 *	160±91	148±67	Weisser et al. 1991
Verapamilo	80	8 sanos	59,4	27,9 *	1,3	1,0	136,7	78,5 *	Hla et al. 1992
Oxprenolol	80	6 sanos	507±523	375±211 *	1,0±0,3	1,1±0,4	1580±860	1132±931	Koopmans et al. 1993

Valores mostrados como media±DT. C_{max}: pico de concentración plasmática. t_{max}: tiempo-al-pico de concentración plasmática. AUC: área bajo la curva de concentración plasmática. * P<0.05 entre los dos grupos de tratamiento.

Hermida et al. *Exp Opin Drug Metab Toxicology*. 2020;16:1159-73.

Diferencias en PK de los antihipertensivos en función de su hora de ingesta.

Medicación	Dosis, mg	# sujetos	C _{max} (ng/ml)		t _{max} (h)		AUC (ng/ml * h)		Referencia
			Levantarse	Acostarse	Levantarse	Acostarse	Levantarse	Acostarse	
Propranolol	20	13 HTA jóvenes	16,0±7,4	10,2±3,7 *	3,3±1,3	4,7±2,7 *	114,0±58,5	95,2±47,3	Shiga et al. 1993a
Propranolol	20	11 HTA ancianos	23,3±20,1	24,0±24,9	3,2±0,9	3,8±3,2	184,0±125,5	189,0±143,0	Shiga et al. 1993a
Propranolol	20	13 HTA	17,7±8,6	11,9±4,0 *	3,2±1,3	4,0±1,7 *	117,4±53,8	96,1±45,2 *	Shiga et al. 1993b
Atenolol	50	13 HTA	440,0±148,2	391,8±122,9	3,2±1,1	4,1±1,5	3389,6±1224,1	3705,5±874,7	Shiga et al. 1993b
Enalapril	10	8 HTA	46,7±14,8	53,5±19,6	3,5±0,5	5,6±1,5 *	492,6±95,4	594,1±122,6	Witte et al. 1993
Enalapril	5	12 HTA	17,8±5,3	15,0±4,9 *	5,0±1,3	6,3±2,2 *	165±44	157±45	Sunaga et al. 1995
Imidapril	10	10 HTA	14	11	9	12 *	11	10	Kohno et al. 2000
Amlodipine	5	6 sanos	812,0±12,2	923,0±7,4 *	4,0±2,5	2,0±6,4 *	8764,4	6508,3 *	Khodadoustan et al. 2017
Amlodipine	5	6 HTA	889,5±7,4	1023,4±4,9 *	4,0±4,9	2,0±5,0 *	11080,5	9031,9 *	Khodadoustan et al. 2017

Valores mostrados como media±DT. C_{max}: pico de concentración plasmática. t_{max}: tiempo-al-pico de concentración plasmática. AUC: área bajo la curva de concentración plasmática. * P<0.05 entre los dos grupos de tratamiento.

Hermida et al. *Exp Opin Drug Metab Toxicology*. 2020;16:1159-73.



Índice

- > Diferencias en la farmacocinética de los antihipertensivos en función de su hora de ingesta.
- > Diferencias en la farmacodinámica de los antihipertensivos en función de su hora de ingesta.
 - Tratamiento en monoterapia.
 - Tratamiento con combinaciones duales.
 - Grupos especiales de alto riesgo CV.
 - Reducción de PA durante el sueño en función de la hora de tratamiento.
- > Influencia del tratamiento de la PA durante el sueño sobre morbilidad y mortalidad cardiovascular.



Cronoterapia de hipertensión

- > Las diferencias en **PD de antihipertensivos** en función de la hora de ingesta resultan no solo de los cambios en PK dependientes de ritmos circadianos, sino también de:
 - Ritmos circadianos en fracción libre plasmática y tisular, procesos metabólicos y de eliminación, y objetivos específicos del fármaco incluyendo número y conformación de receptores, segundos mensajeros y vías de señalización.
 - Estadio de los mecanismos circadianos de regulación del perfil de 24h de la PA, especialmente el **SNA y SRAA**, que producen diferencias dependientes de la hora de ingesta en la relación entre concentración del fármaco y su efecto sobre la PA.



Cronoterapia de hipertensión

- > Hemos realizado una búsqueda exhaustiva y sistemática de la literatura para identificar publicaciones sobre diferencias en función de la hora de ingesta en **PD de antihipertensivos**, tanto en monoterapia, combinaciones duales, o politerapia (PROSPERO, CRD42020201220).
- > Dos investigadores buscaron de forma independiente en PubMed, Library of Congress, SCI Web of Science, y DBLP computer science bibliography artículos limitados a estudios en humanos publicados en cualquier idioma, sin restricción de fecha de publicación. Las discrepancias se resolvieron por consenso después de consultar con un tercer investigador.
- > Para cada estudio identificado, extrajimos: fármaco(s) y dosis(s) investigado, tiempos de tratamiento, número de participantes, cálculo del tamaño muestral requerido, duración del seguimiento, diseño del estudio, medida primaria de PA, endpoint(s) primario, y resultados principales.



Cronoterapia de hipertensión

- > Identificamos **155 ensayos clínicos en PD** publicados entre 1976 y 2020 que evaluaron un total de 23.972 sujetos hipertensos.
- > Los **beneficios evaluados de la temporalización del tratamiento** incluyen:
 - Aumento en la reducción de PA durante el sueño.
 - Aumento de la profundidad de la PA (dipping).
 - Disminución de efectos adversos.
 - Mejoría en marcadores de patología en órganos diana, incluyendo **riñón** (reducción de albuminuria, aumento de FGe) y **corazón** (reducción del diámetro posterior y de la masa del ventrículo izquierdo).



Diferencias en PD de antihipertensivos y sus combinaciones en función de la hora de ingesta.

Medicación	# pacientes	# estudios	# estudios con beneficios significativos*			% estudios “mejor acostarse”
			Levantarse/ mañana	Acostarse/ noche	Neutro	
IECA	1.282	29	0	25	4	86,2
ARA-II	3.588	25	0	19	6	76,0
BCC	2.635	41	0	30	11	73,2
β-bloqueante	791	7	0	7	0	100
Diurético	364	5	0	4	1	80,0
α-bloqueante	925	3	0	3	0	100
Agonista recep. adrener.	147	3	0	3	0	100
Combinación dual fija	1.508	17	0	16	1	94,1
Politerapia	12.732	25	0	23	2	92,0
TOTAL	23.972	155	0	130	25	83,9

* Los beneficios documentados incluyen: mayor reducción de la media de PA durante el sueño, aumento de profundidad (dipping), reducción de eventos adversos, y/o mejoría de marcadores de patología en órganos diana, incluyendo el riñón – reducción de albuminuria, aumento de filtrado glomerular – y corazón – disminución del diámetro posterior ventricular izquierdo y de la masa ventricular izquierda.

Hermida et al. *Adv Drug Deliv Rev.* 2021;170:200-213.



Fármacos evaluados en estudios de cronoterapia

> **IECA (n=11):**

- Benazepril, captopril, enalapril, imidapril, lisinopril, perindopril, quinapril, ramipril, espirapril, trandolapril, y zofenopril.

> **ARA-II (n=5):**

- Candesartán, irbesartán, olmesartán, telmisartán, y valsartán.

> **BCC (n=10):**

- Altiazem, amlodipino, barnidipino, cilnidipino, diltiazem, isradipino, nifedipino, nisoldipino, nitrendipino, y verapamilo.

> **β -bloqueantes (n=5):**

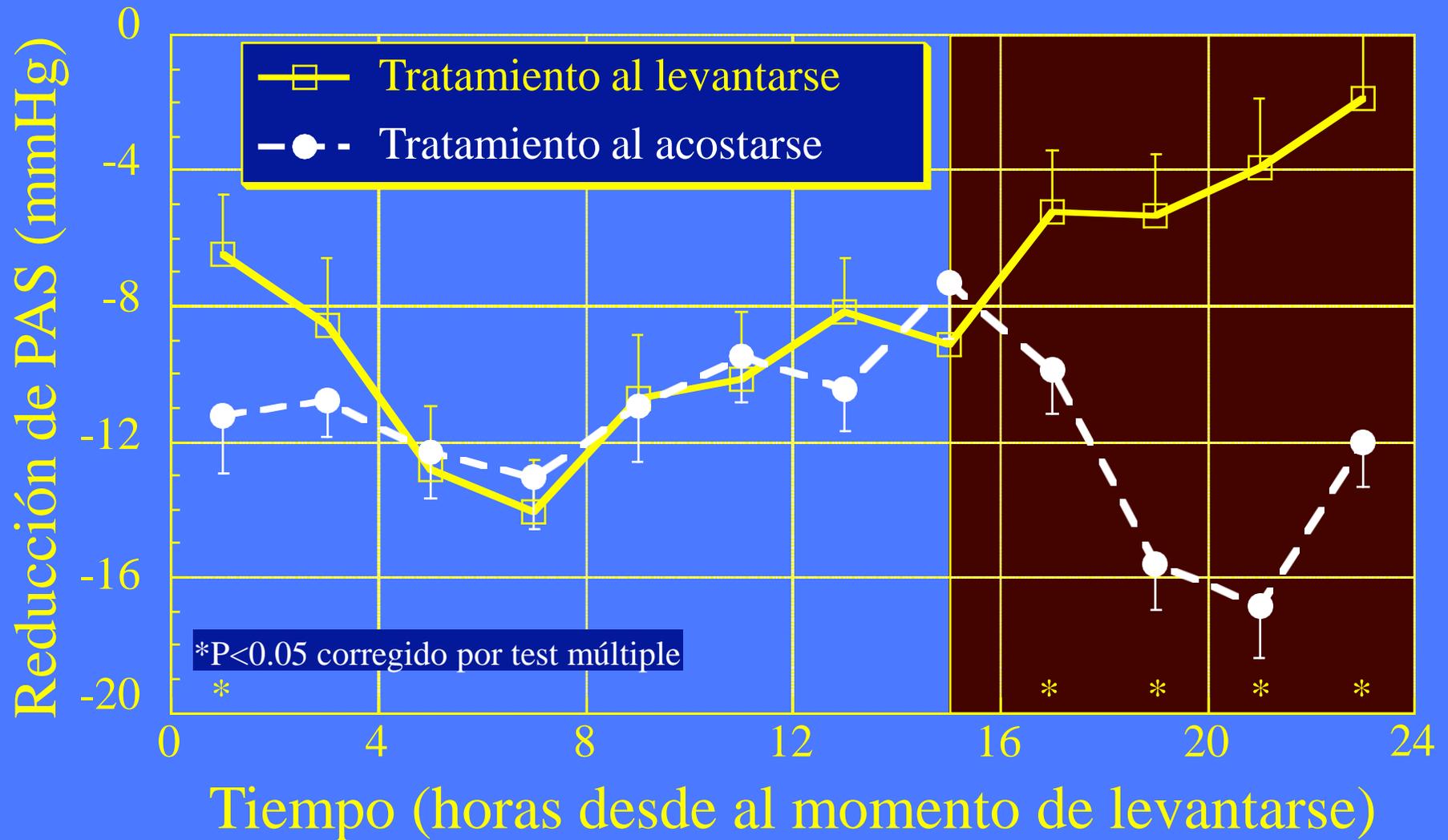
- Bisoprolol, carvedilol, nebivolol, penbutolol, y propanolol.

> **Otros fármacos (n=6):**

- Torasemida, hidroclorotiazida, doxazosina, metildopa, guanabenz, y clonidina.

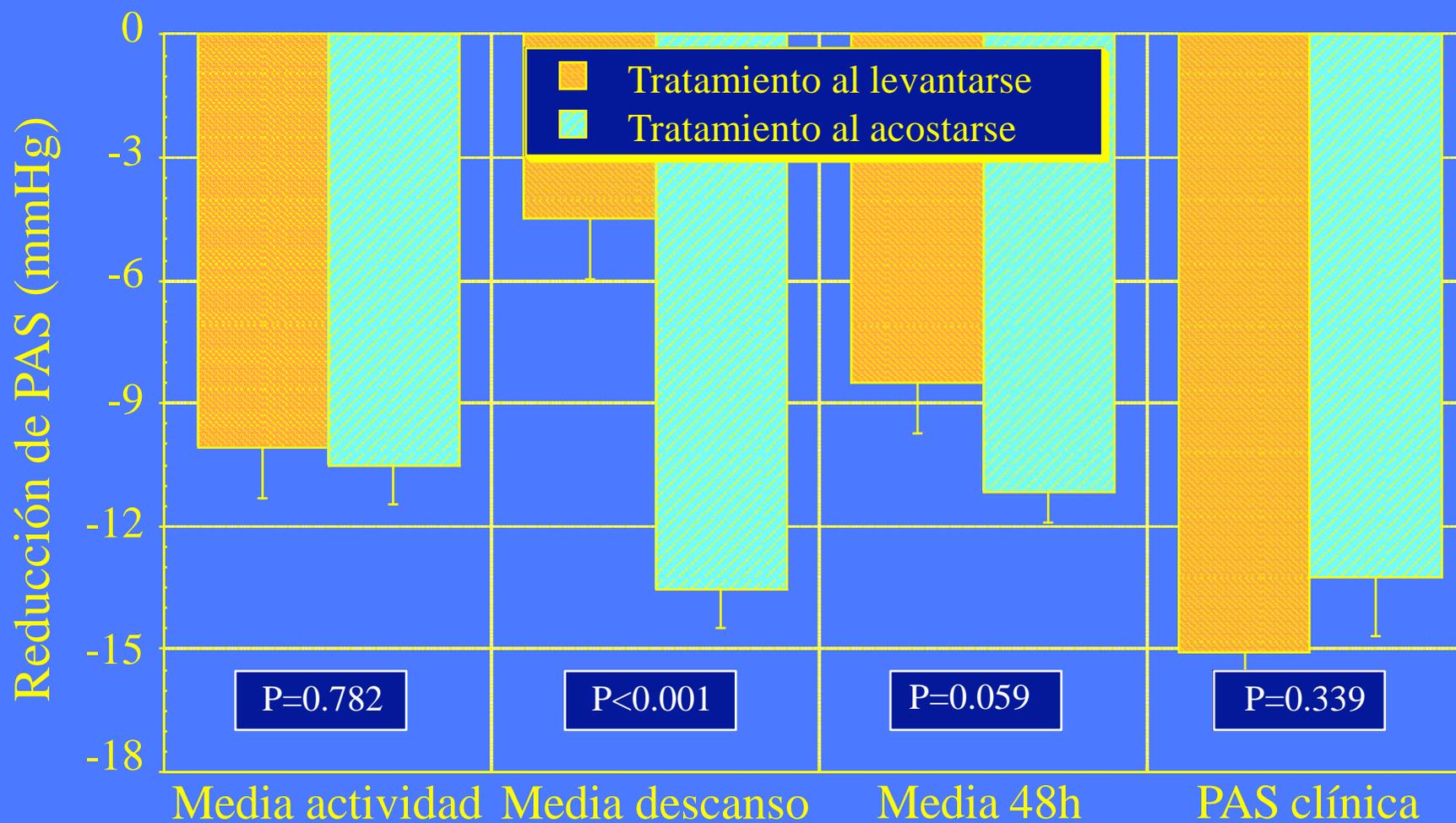


Diferencias farmacodinámicas del IECA ramipril en función de la hora de ingesta



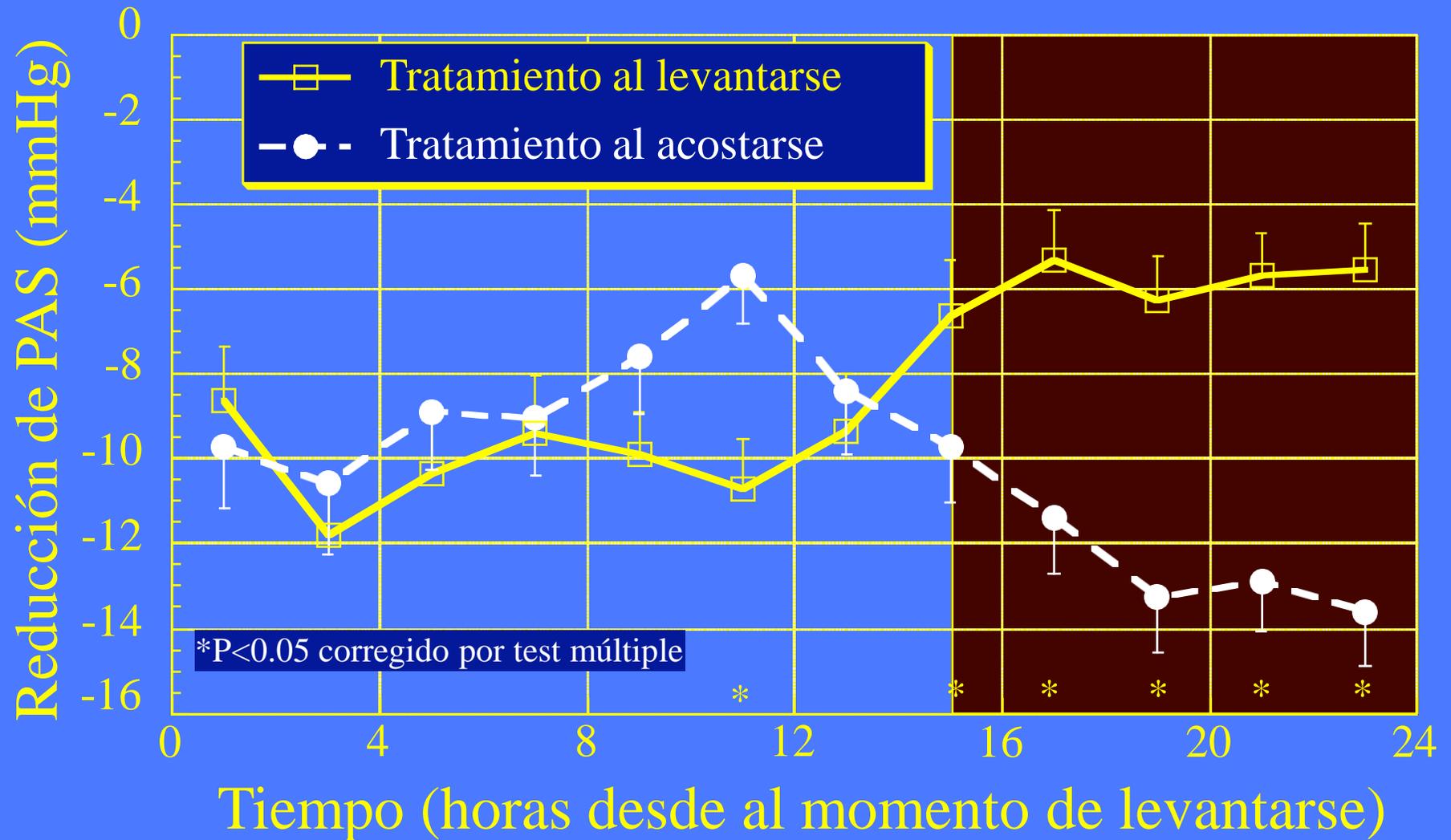


Diferencias farmacodinámicas del IECA ramipril en función de la hora de ingesta



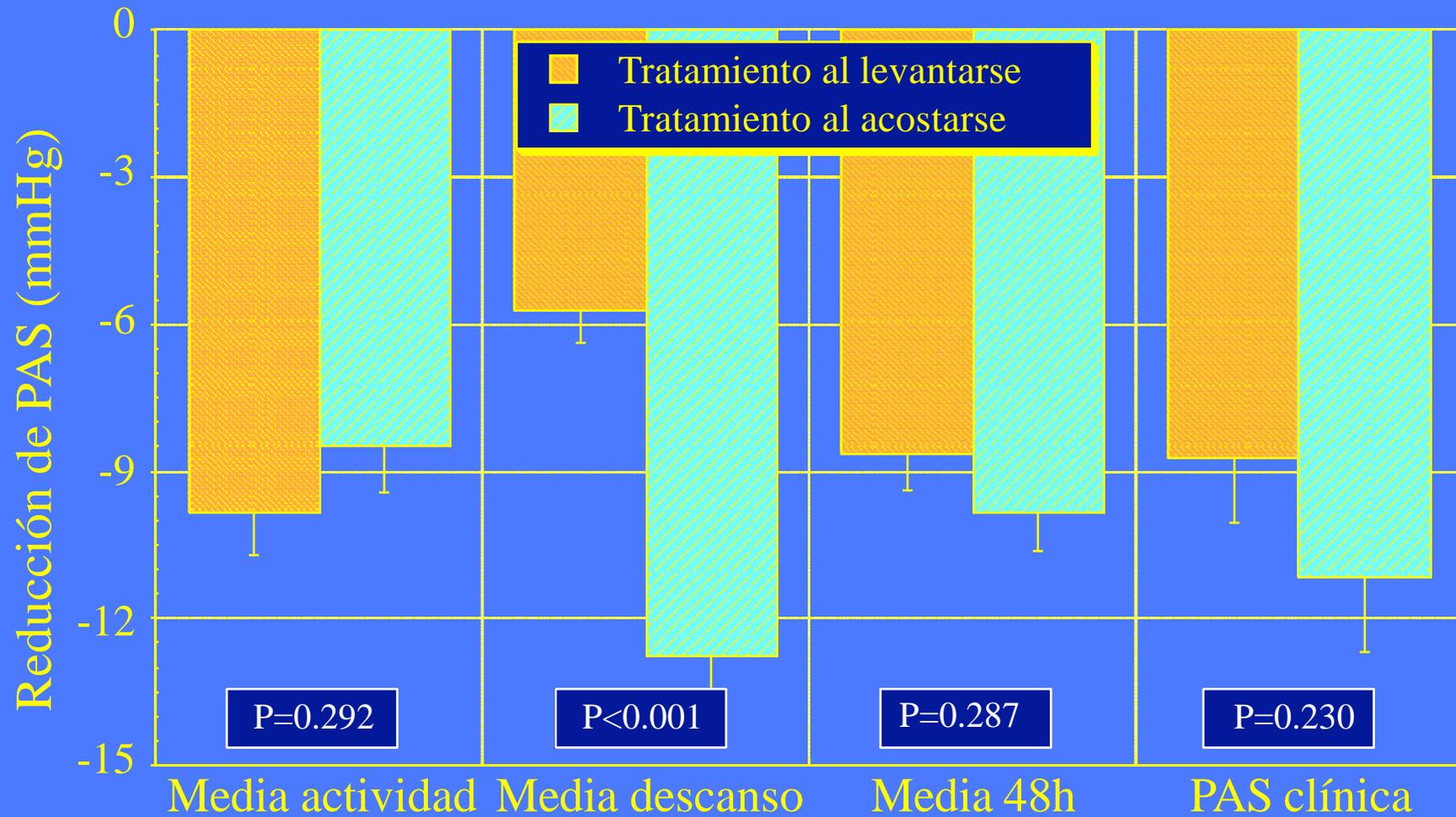


Diferencias farmacodinámicas del IECA espirapril en función de la hora de ingesta



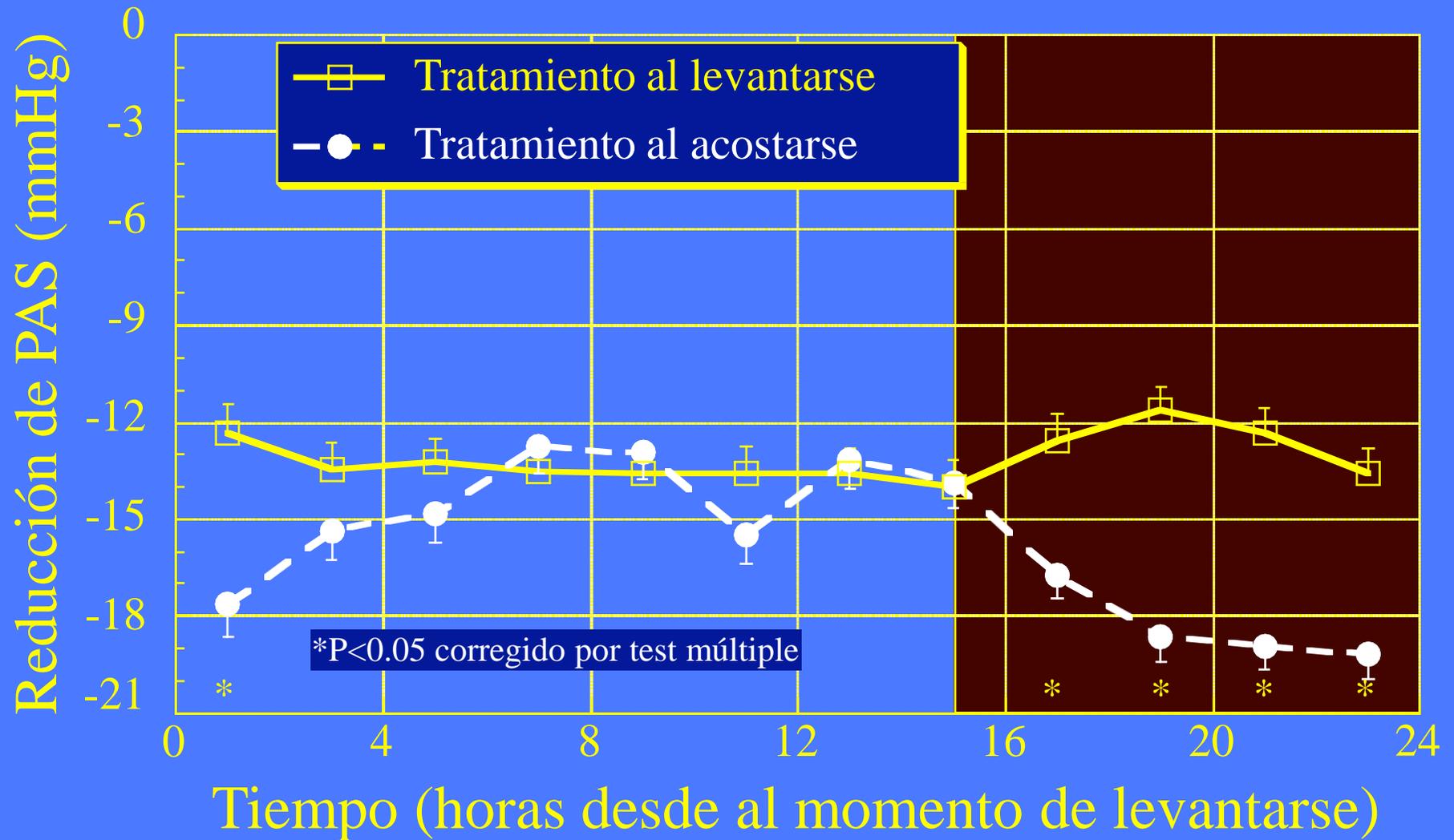


Diferencias farmacodinámicas del IECA espirapril en función de la hora de ingesta



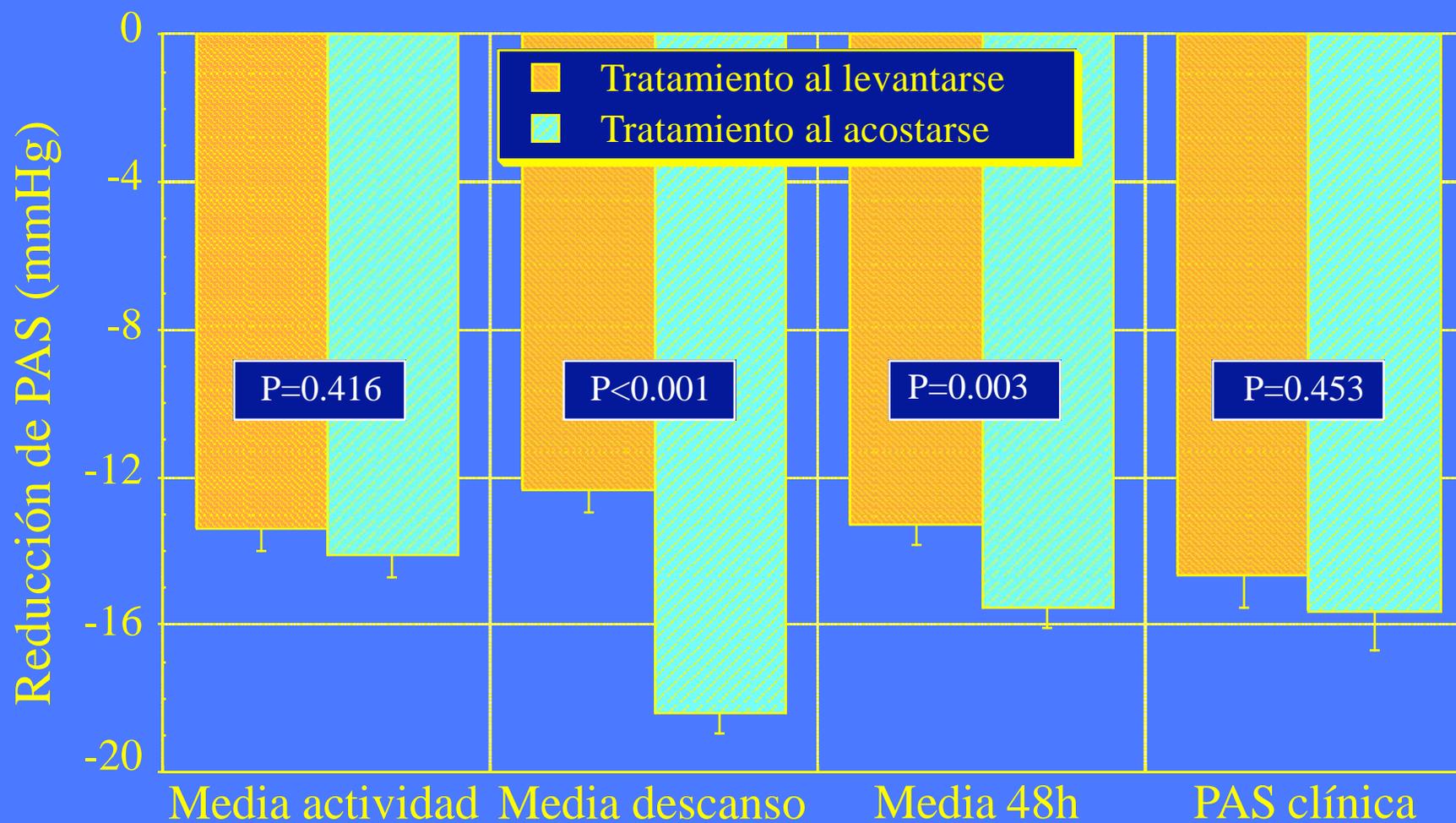


Diferencias farmacodinámicas del ARA-II valsartán en función de la hora de ingesta



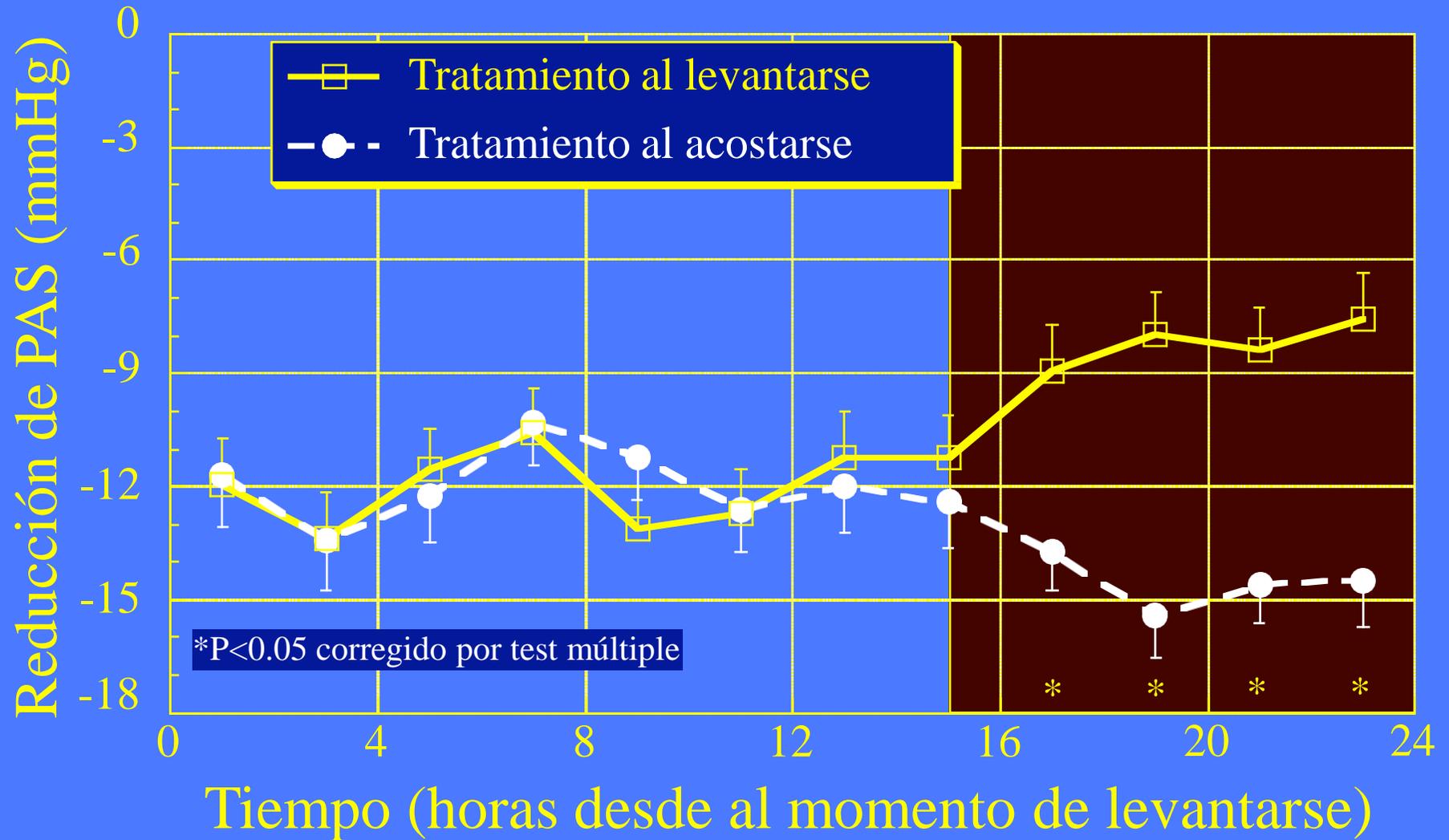


Diferencias farmacodinámicas del ARA-II valsartán en función de la hora de ingesta



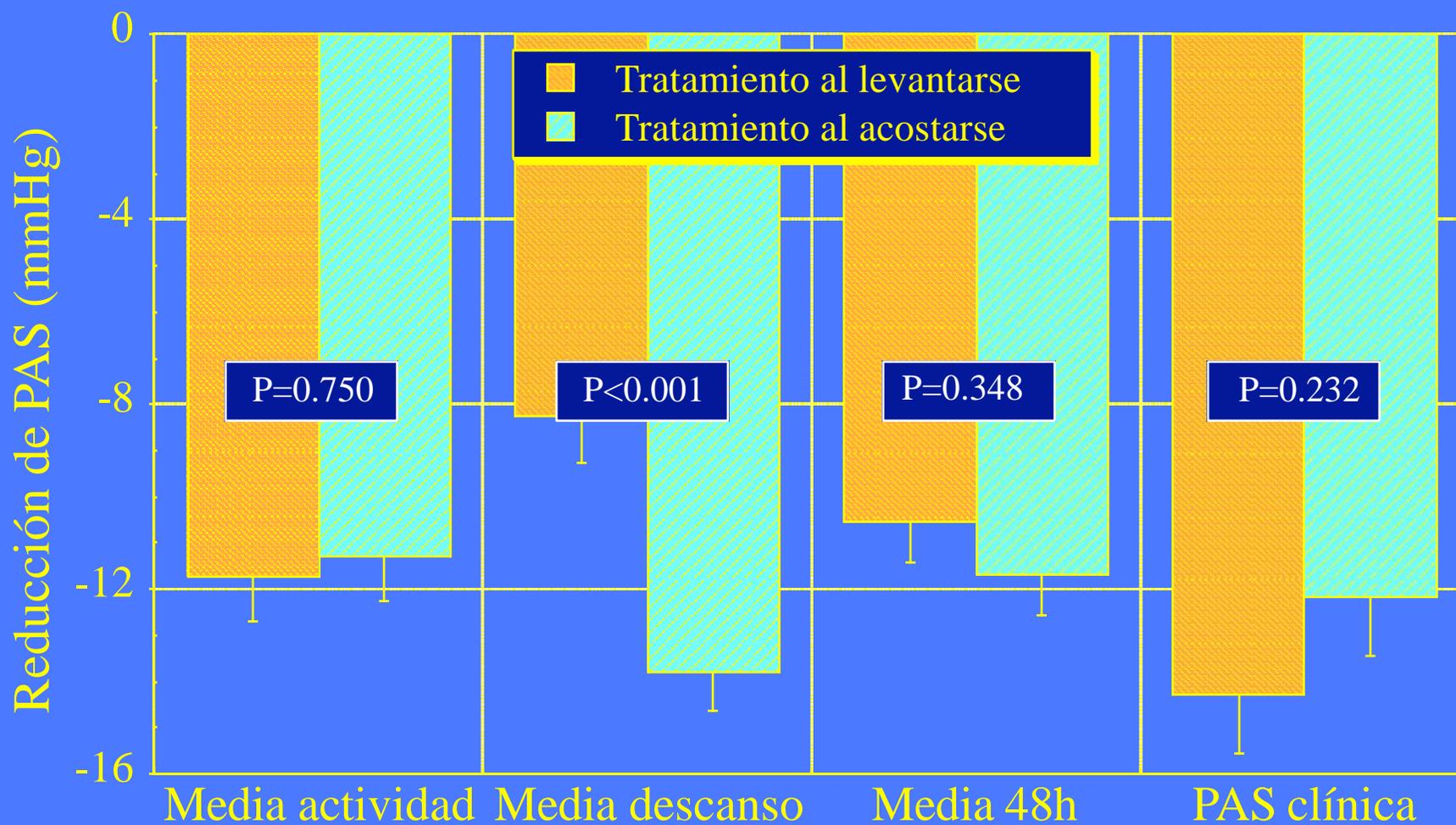


Diferencias farmacodinámicas del ARA-II telmisartán en función de la hora de ingesta





Diferencias farmacodinámicas del ARA-II telmisartán en función de la hora de ingesta



Ventajas significativas principales documentadas del trx antihipertensivo al acostarse vs. levantarse.

Medicación	Mayor descenso de la PA durante el sueño	Reducción en la prevalencia del patrón no-dipper	Mayor proporción de pacientes controlados	Mejora de la función renal*	Reducción de daño cardíaco†	Similar/ menor incidencia de efectos adversos	Ausencia de hipotensión durante el sueño
IECA	✓	✓	✓	✓	No reportado	✓	✓
ARA-II	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
BCC	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
β-bloqueante	✓	✓	✓	No reportado	✓	✓	✓
Diurético	✓	✓	✓	No reportado	✓	✓	No reportado
α-bloqueante	✓	✓	✓	✓	No reportado	No reportado	No reportado
Agonista recep. adren.	✓	✓	✓	No reportado	No reportado	✓	No reportado
Combinación dual fija	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Politerapia	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓

* Reducción de albuminuria (cociente albúmina/creatinina o eliminación urinaria de albúmina en 24h), aumento de filtrado glomerular, o ambos.

† Disminución de masa ventricular izquierda, diámetro posterior ventricular izquierdo, o grosor de la pared ventricular izquierda.

Índice

- > Diferencias en la farmacocinética de los antihipertensivos en función de su hora de ingesta.
- > Diferencias en la farmacodinámica de los antihipertensivos en función de su hora de ingesta.
 - Tratamiento en monoterapia.
 - Tratamiento con combinaciones duales.
 - Grupos especiales de alto riesgo CV.
 - Reducción de PA durante el sueño en función de la hora de tratamiento.
- > Influencia del tratamiento de la PA durante el sueño sobre morbilidad y mortalidad cardiovascular.





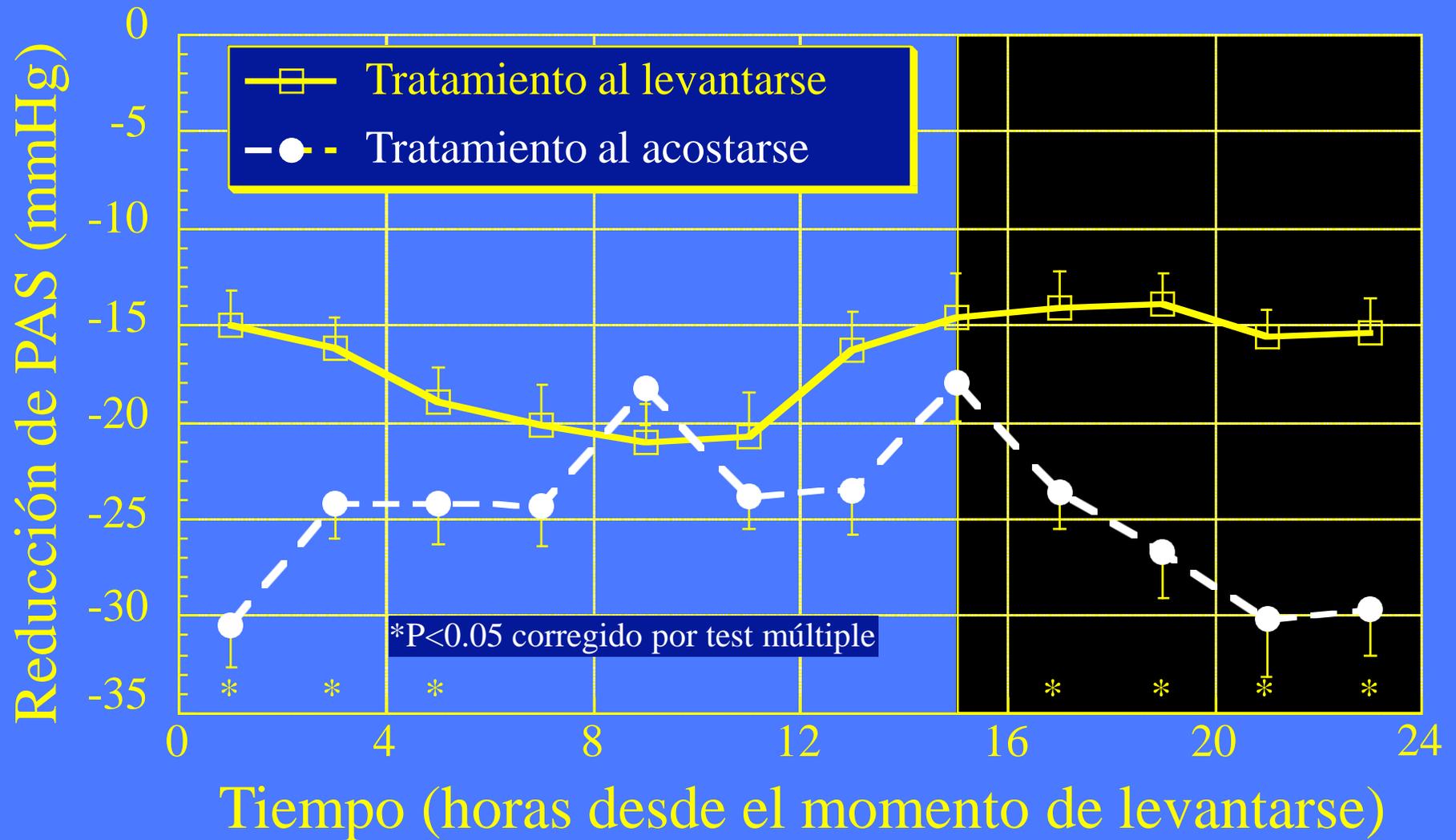
Fármacos evaluados en estudios de cronoterapia

> **Combinación dual fija:**

- | | |
|----------------------------|--|
| • Amilorida-HCTZ. | Mejor hora de tratamiento |
| • Amlodipino-HCTZ. | Noche (Okeahialam et al. 2012). |
| • Azilsartán-indapamida. | Acostarse (Zeng et al. 2011). |
| • Captopril-HCTZ. | Noche (Skibisky et al. 2016). |
| • Enalapril-HCTZ. | Noche (Middeke et al. 1991). |
| • Fosinopril-amlodipino. | Acostarse (Beliaev et al. 2003). |
| • Losartán-indapamida. | Noche (Meng et al. 2010). |
| • Olmesartán-amlodipino. | Noche (Huangfu et al. 2015). |
| • Perindopril-indapamida. | Acostarse (Hoshino et al. 2010). |
| • Telmisartán-amlodipino. | Noche (Aksenova et al. 2016). |
| • Valsartán-amlodipino. | Acostarse (Peng et al. 2013; Kario et al. 2016). |
| • Valsartán-HCTZ. | Acostarse (Hermida et al. 2010; Fujiwara et al. 2017). |
| • Valsartán-indapamida. | Acostarse (Hermida et al. 2011). |
| • Verapamilo-trandolapril. | Noche (Skibisky et al. 2018, 2019). |
| | Acostarse (Balan, 2009). |

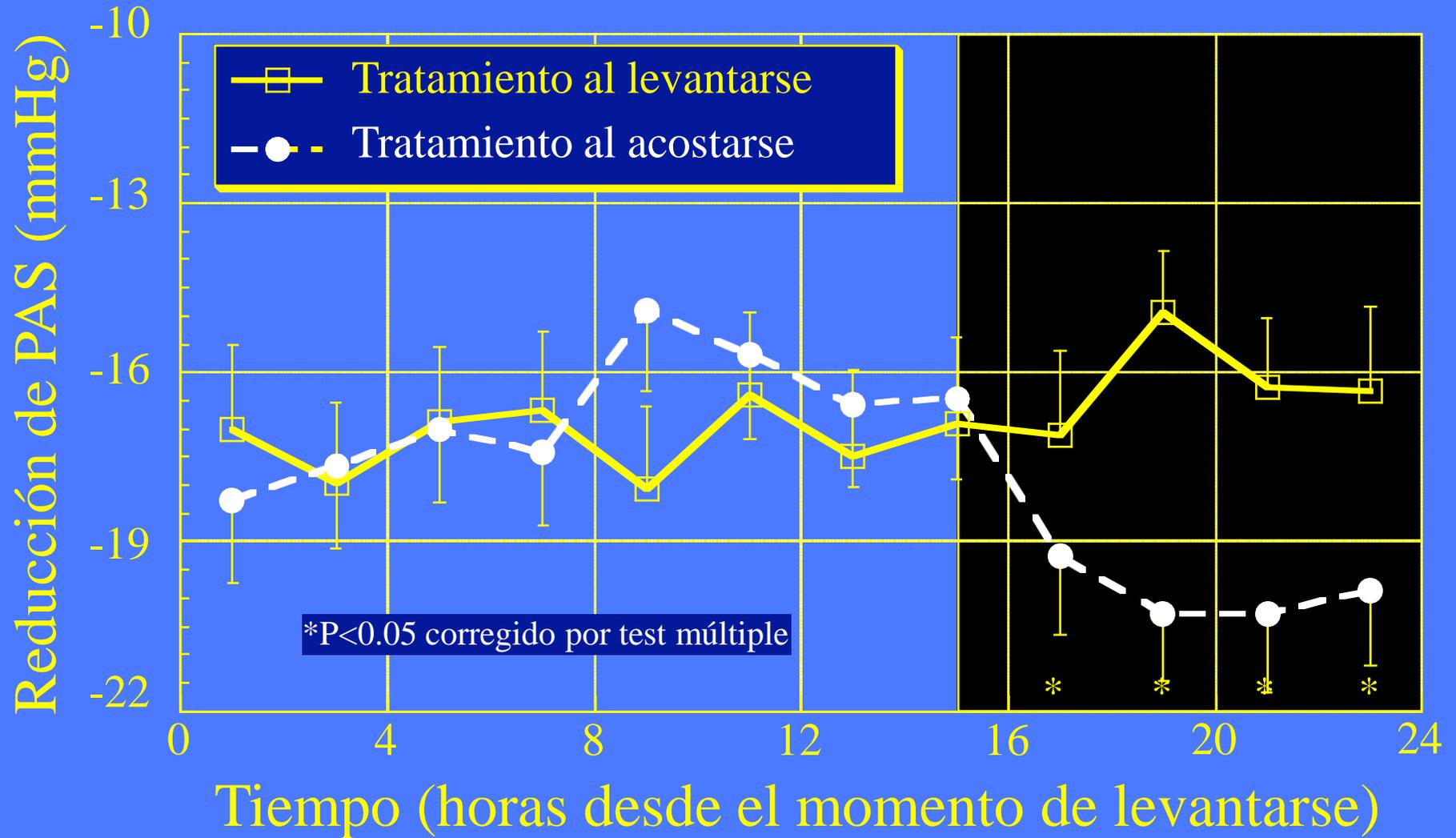


Diferencias farmacodinámicas de valsartán-amlodipino en función de la hora de ingesta





Diferencias farmacodinámicas de valsartán-HCTZ en función de la hora de ingesta



Índice

- > Diferencias en la farmacocinética de los antihipertensivos en función de su hora de ingesta.
- > Diferencias en la farmacodinámica de los antihipertensivos en función de su hora de ingesta.
 - Tratamiento en monoterapia.
 - Tratamiento con combinaciones duales.
 - Grupos especiales de alto riesgo CV.
 - Reducción de PA durante el sueño en función de la hora de tratamiento.
- > Influencia del tratamiento de la PA durante el sueño sobre morbilidad y mortalidad cardiovascular.



Diferencias en PD de antihipertensivos y sus combinaciones en función de la hora de ingesta.

Grupos especiales	# pacientes	# estudios	# estudios con beneficios significativos*			% estudios “mejor acostarse”
			Levantarse/ mañana	Acostarse/ noche	Neutro	
No-dippers	1.315	20	0	20	0	100
Diabetes	3.036	9	0	8	1	88,9
ERC	3.023	7	0	6	1	85,7
HTA resistente	5.833	7	0	7	0	100
Evento CV previo	864	10	0	10	0	100
TOTAL	14.071	53	0	51	2	96,2

* Los beneficios documentados incluyen: mayor reducción de la media de PA durante el sueño, aumento de profundidad (dipping), reducción de eventos adversos, y/o mejoría de marcadores de patología en órganos diana, incluyendo el riñón – reducción de albuminuria, aumento de filtrado glomerular – y corazón – disminución del diámetro posterior ventricular izquierdo y de la masa ventricular izquierda.



Ventajas significativas principales documentadas del trx antihipertensivo al acostarse vs. levantarse.

Grupos especiales	Mayor descenso de la PA durante el sueño	Reducción en la prevalencia del patrón no-dipper	Mayor proporción de pacientes controlados	Mejora de la función renal*	Reducción de daño cardíaco†	Similar/ menor incidencia de efectos adversos	Ausencia de hipotensión durante el sueño
No-dippers	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Diabetes	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
ERC	✓	✓	✓	✓	✓	✓	No reportado
HTA resistente	✓	✓	✓	✓	No reportado	No reportado	No reportado
Evento CV previo	✓	✓	✓	✓	✓	✓	No reportado

* Reducción de albuminuria (cociente albúmina/creatinina o eliminación urinaria de albúmina en 24h), aumento de filtrado glomerular, o ambos.

† Disminución de masa ventricular izquierda, diámetro posterior ventricular izquierdo, o grosor de la pared ventricular izquierda.

Índice

- > Diferencias en la farmacocinética de los antihipertensivos en función de su hora de ingesta.
- > Diferencias en la farmacodinámica de los antihipertensivos en función de su hora de ingesta.
 - Tratamiento en monoterapia.
 - Tratamiento con combinaciones duales fijas.
 - Grupos especiales de alto riesgo CV.
 - Reducción de PA durante el sueño en función de la hora de tratamiento.
- > Influencia del tratamiento de la PA durante el sueño sobre morbilidad y mortalidad cardiovascular.



Mayor reducción de PAS ambulatoria y aumento de profundidad con trx al acostarse vs. levantarse (n=6.120)*

	Media de 24h	Media actividad	Media descanso	Profundidad
Todos los estudios (n=62)	1.99 [1.14, 2.85]; <0.01	0.71 [-0.04, 1.46]; 0.06	5.17 [4.04, 6.31]; <0.01	3.22 [2.42, 4.02]; <0.01
IECA-II (n=14)	0.67 [-0.45, 1.80]; 0.24	-0.47 [-1.64, 0.70]; 0.43	4.58 [2.54, 6.62]; <0.01	3.42 [1.77, 5.07]; <0.01
ARA-II (n=15)	0.68 [-0.23, 1.59]; 0.14	-0.73 [-1.58, 0.13]; 0.10	4.10 [2.03, 6.18]; <0.01	3.54 [1.72, 5.36]; <0.01
BCC (n=12)	1.64 [0.37, 2.92]; 0.01	1.01 [-0.28, 2.30]; 0.12	3.11 [1.58, 4.63]; <0.01	1.43 [0.40, 2.45]; <0.01
Otras monoterapias (n=5)	3.14 [-0.69, 6.97]; 0.11	2.20 [-1.73, 6.13]; 0.27	4.76 [1.65, 7.87]; <0.01	1.84 [0.63, 3.04]; <0.01
Combinación dual (n=8)	4.75 [0.65, 8.86]; 0.02	2.28 [0.06, 4.50]; 0.04	8.91 [4.62, 13.21]; <0.01	5.50 [3.42, 7.57]; <0.01
Politerapia (n=8)	3.72 [0.24, 7.53]; 0.04	3.50 [0.13, 6.88]; 0.04	8.46 [3.66, 13.25]; <0.01	3.58 [1.68, 5.49]; <0.01

*Resultados expresados como: efecto diferencial total [intervalo de confianza 95%]; P-valor para diferencia entre horas de tratamiento. Resultados positivos indican mayor reducción en media de 24h, de actividad y de descanso (mmHg) y mayor aumento de profundidad de la PAS (%) con el tratamiento antihipertensivo al acostarse/noche que al levantarse/mañana.



Cronoterapia de hipertensión

- > **La inmensa mayoría (83,9%)** de los 155 estudios de cronoterapia en hipertensión documentan con alta consistencia el aumento clínica y estadísticamente significativo de la eficacia en la reducción de PA, especialmente durante el sueño, y otros efectos PD beneficiosos de los antihipertensivos de todas las familias y sus combinaciones cuando se ingieren al acostarse en lugar de al levantarse.
- > Más importante, **ni un solo estudio** reporta mayor eficacia terapéutica u otros posibles beneficios del esquema terapéutico tradicional, **pero científicamente injustificado**, de ingerir la medicación antihipertensiva al levantarse.



Cronoterapia de hipertensión

- > La imposibilidad del reducido 16.1% de estudios de documentar ventajas del tratamiento al acostarse se puede explicar mayoritariamente por **deficiencias en el diseño y ejecución del estudio**, incluyendo:
- Selección inapropiada de tiempos de tratamiento en función de hora de reloj en lugar de tiempo biológico (levantarse/acostarse).
 - Errónea dependencia en la MCPA, AMPA, media de 24h, y/o medias “diurna” y “nocturna” de PA en lugar de medias de actividad y sueño.
 - Inadecuados criterios de inclusión: Diagnóstico de hipertensión basado exclusivamente en MCPA y/o inclusión solo de pacientes ya controlados.
 - Ausencia o error en el cálculo de la muestra mínima requerida.

Hermida et al. *Adv Drug Deliv Rev.* 2021;170:200-213.
Hermida et al. *Hypertension.* 2021;in press.



Trx al acostarse: Antecedentes

- > **Syst-Eur:** Staessen et al., *Lancet*. 1997;350:757-764.
 - **Nitrendipino** por la noche.
- > **Syst-China:** Liu et al., *J Hypertens*. 1998;16:1823-1829.
 - **Nitrendipino** por la noche.
- > **FACET:** Tatti et al., *Diabetes Care*. 1988;21:597-603.
 - **Amlodipino** por la noche.
- > **HOPE:** Yusuf et al., *New Eng J Med*. 2000;342:145-153.
 - **Ramipril** al acostarse.
- > **CONVINCE:** Black et al., *JAMA*. 2003;289:2073-2082.
 - **COER Verapamil** al acostarse.

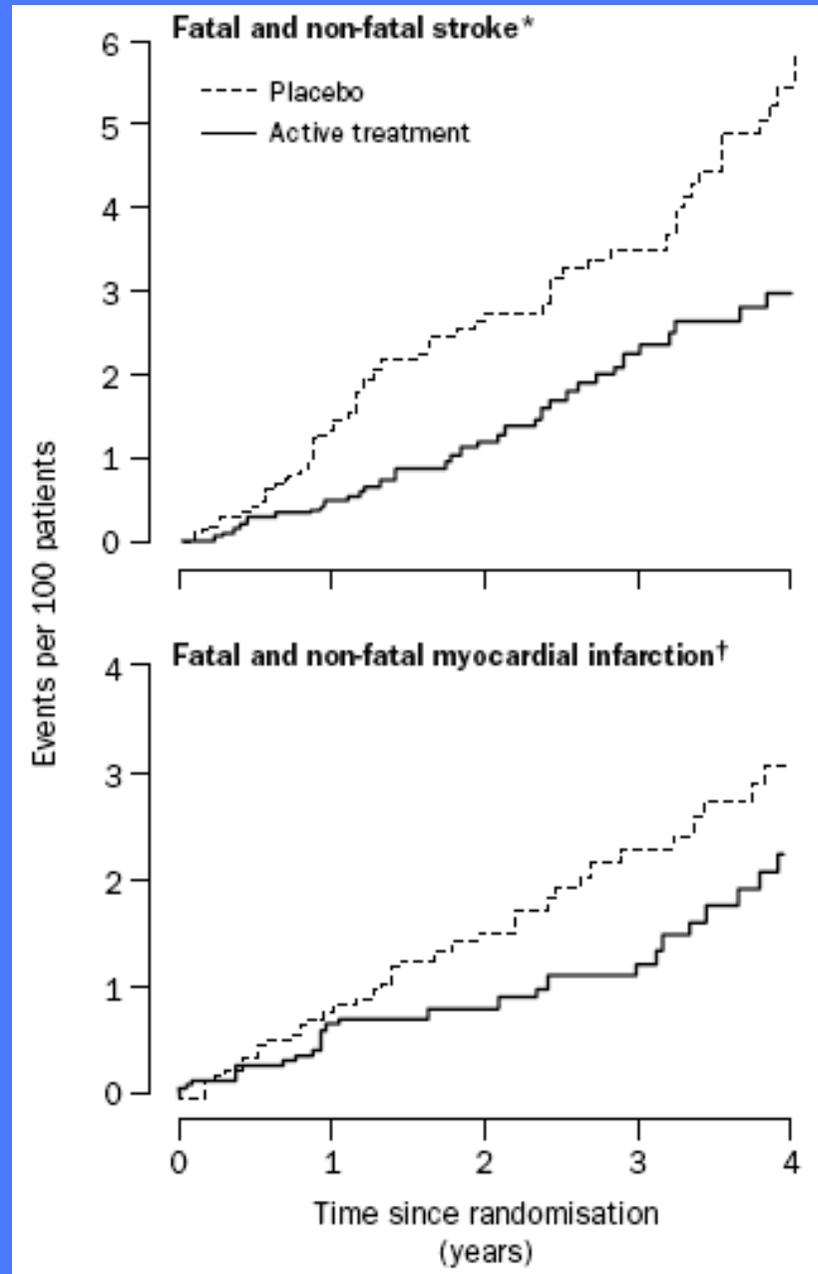


Trx al acostarse: Ensayos CV

- > En el **Syst-Eur trial** participaron 4.695 ancianos con hipertensión sistólica aislada diagnosticada por MCPA, aleatorizados a placebo vs. 10-40 mg/día **nitrendipino por la tarde** (BID con las dosis altas), y la posible adición de 5-20 mg/día enalapril (tarde) y 12,5-50 mg/día HCTZ (mañana).
- > Solo 3.441 (73%) de los pacientes completaron 1 año de seguimiento y, de ellos, solo 2.759 (80%) estaban ingiriendo el tratamiento original asignado de nitrendipino o placebo.
- > Después de 2 años de seguimiento, el tratamiento con **nitrendipino por la tarde**, versus placebo, redujo el objetivo primario de ictus total y no fatal un 42% (P=0,003) y 44% (P=0,007), respectivamente, además de eventos cardíacos no fatales (33%, P=0,03) y eventos CV totales (31%, P<0,001).



Resultados del Syst-Eur Outcomes Trial.



Staessen et al. *Lancet*. 1997;350:757-764.

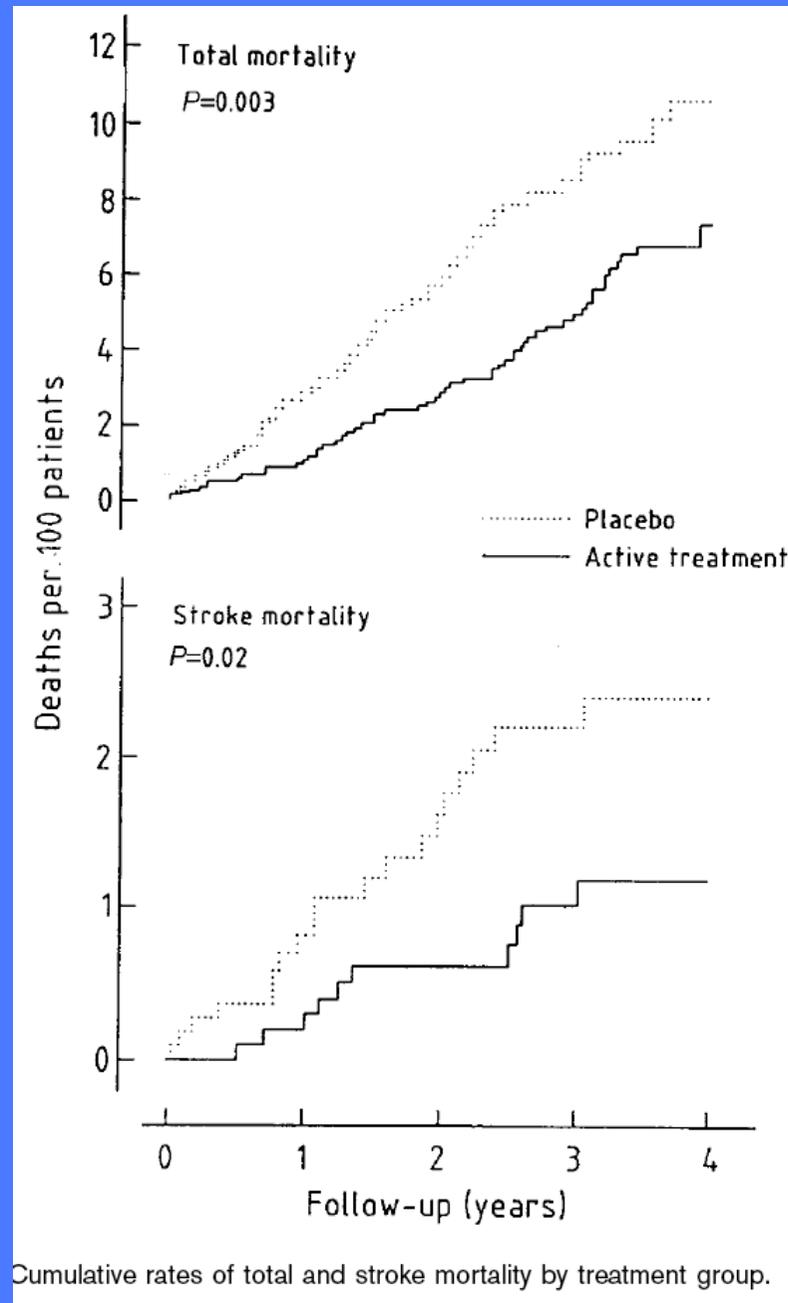


Trx al acostarse: Ensayos CV

- > En el **Syst-China trial**, con un protocolo similar, participaron 2.394 ancianos seguidos durante 3 años, asignados alternativamente por orden de reclutamiento (aleatorización subóptima) a placebo vs. 10-40 mg/día **nitrendipino por la tarde** (BID con la dosis alta), y la posible adición de 12,5-50 mg/día captopril (mañana) y 12,5-50 mg/día HCTZ (mañana) (ambos BID con la dosis alta).
- > Deficiencias adicionales del estudio:
 - (i) tamaño muestral (<3.000) y seguimiento (<5 años) mucho menor del inicialmente requerido;
 - (ii) el 19,3% de los pacientes no cumplían los criterios de inclusión;
 - (iii) solo 1.860 (78%) pacientes completaron 1 año de seguimiento, de los cuales solo 1.705 (92%) estaban ingiriendo el tratamiento original asignado de nitrendipino o placebo.
- > El tratamiento con nitrendipino por la tarde redujo la incidencia de ictus un 38% (P=0,01), mortalidad total y CV un 39% (P=0,003), mortalidad por ictus un 58% (P=0,02) y eventos CV totales un 37% (P=0,004).



Resultados del Syst-China Outcomes Trial.



Liu et al. *J Hypertens.* 1998;16:1823-1829.



Trx al acostarse: Ensayos CV

- > En el Fosinopril versus Amlodipine Cardiovascular Events Trial (**FACET**) se aleatorizaron 380 pacientes hipertensos diabéticos a fosinopril por la “mañana” o **amlodipino por la “tarde”** y se siguieron durante 3,5 años.
- > Si la MCPA no se controlaba con la primera medicación, se añadía la segunda **en un momento no especificado del día**.
- > Los pacientes inicialmente asignados al grupo de fosinopril por la mañana tuvieron una incidencia menor de eventos CV, aunque el número de eventos registrado fue demasiado bajo (14 vs. 27 para fosinopril y amlodipino, respectivamente) como para ser relevante.
- > Dichas diferencias se debieron principalmente a la menor incidencia de ictus con fosinopril que con amlodipino (4 vs. 10 casos), a pesar de que la reducción de la PAS fue significativamente mayor con amlodipino.



Trx al acostarse: Ensayos CV

- > El Heart Outcomes Prevention Evaluation (**HOPE**) trial reportó, en una cohorte de 9.297 sujetos de alto riesgo y ≥ 55 años de edad, que añadir **ramipril al acostarse** – frente a placebo – a un tratamiento previo que ya incluía otros antihipertensivos redujo significativamente muerte CV, infarto de miocardio e ictus.
- > La publicación del estudio HOPE no especifica la hora del día de administración de ramipril y placebo.
- > La reducción significativa de eventos CV con el tratamiento añadido de ramipril frente a placebo estuvo asociada con una mínima reducción de tan solo 3/3 mmHg (frente a 0/2 mmHg con placebo) en PAS/PAD medida en la clínica.



Resultados del Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Study

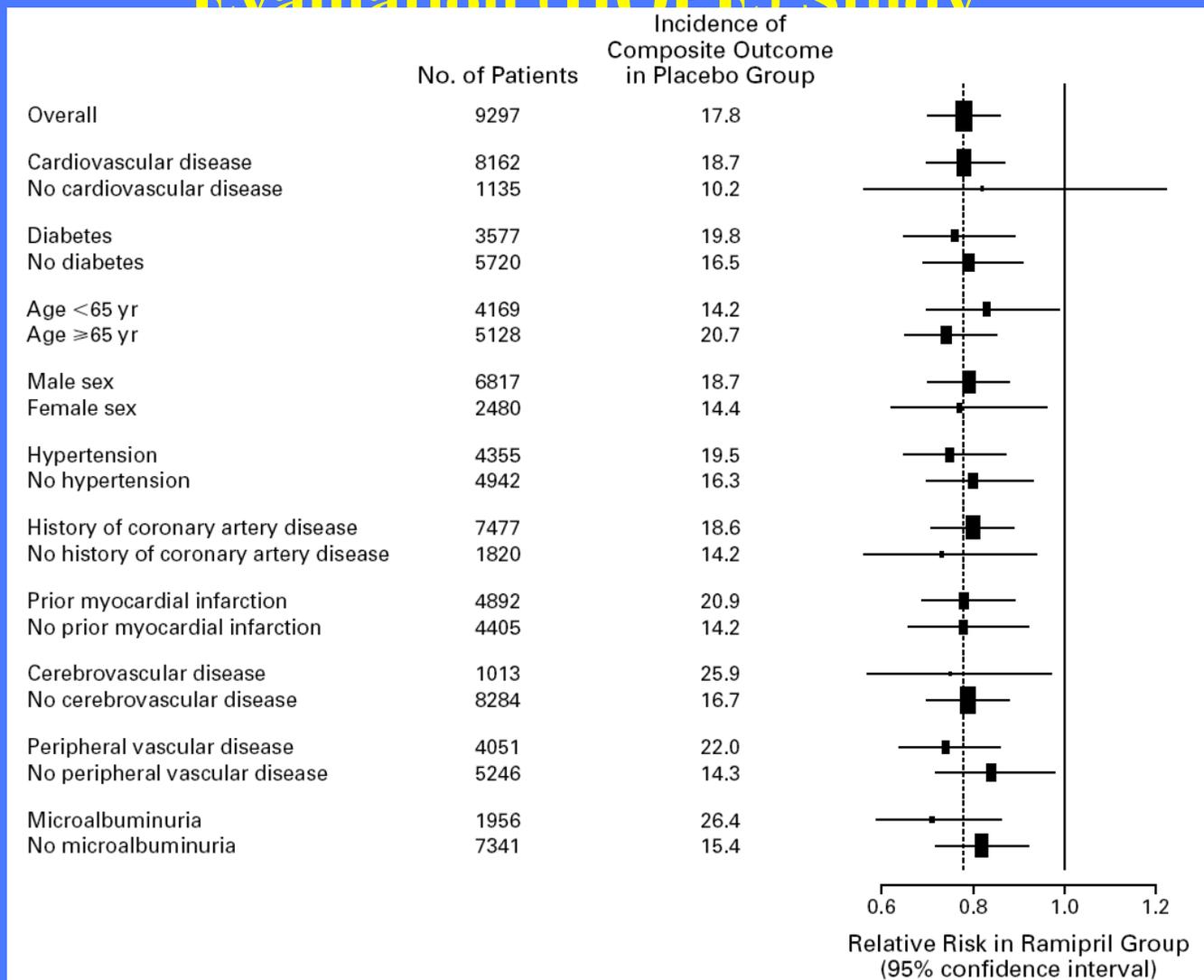


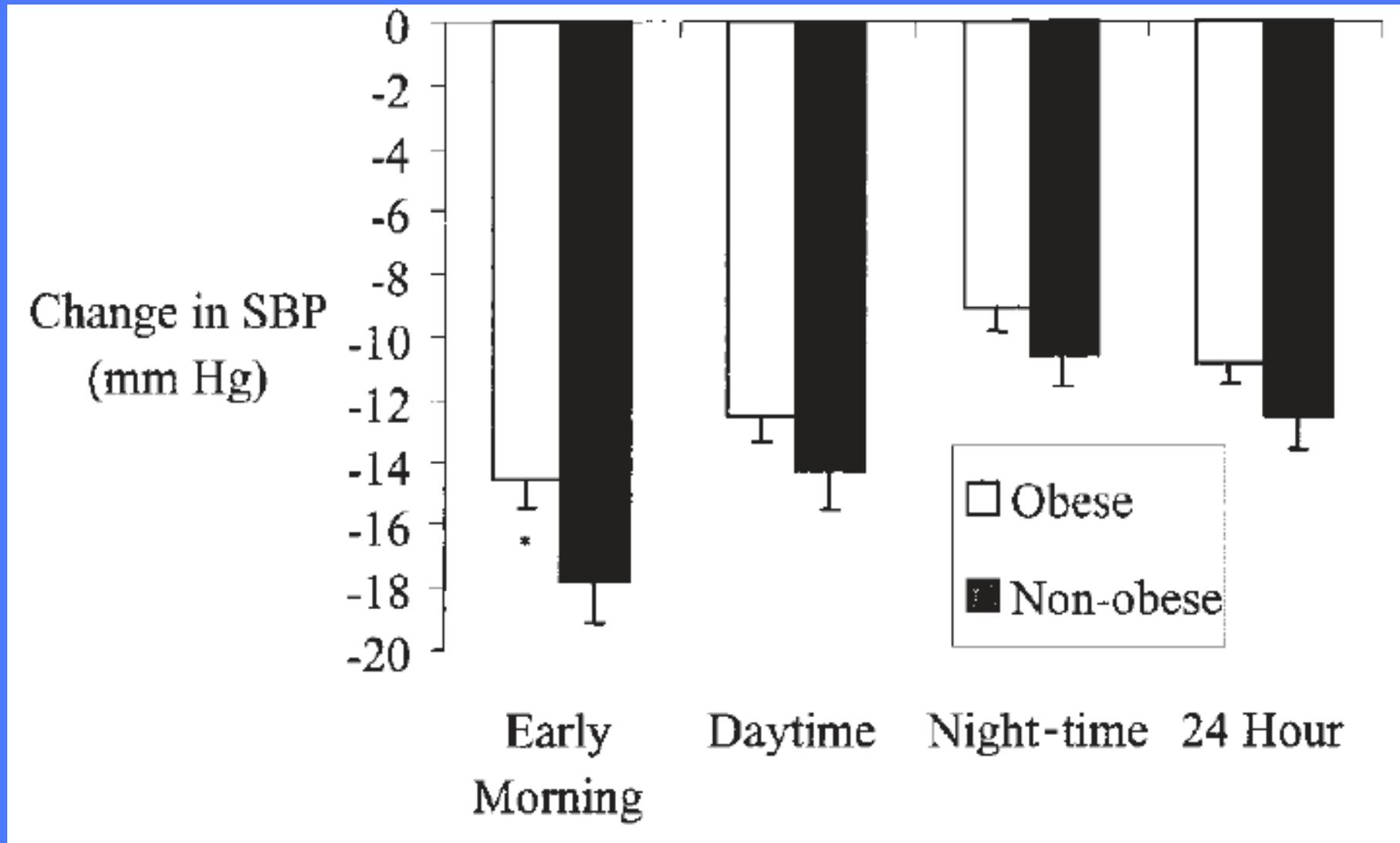
Figure 2. The Beneficial Effect of Treatment with Ramipril on the Composite Outcome of Myocardial Infarction, Stroke, or Death from Cardiovascular Causes Overall and in Various Predefined Subgroups. Cerebrovascular disease was defined as stroke or transient ischemic attacks. The size of each symbol is proportional to the number of patients in each group. The dashed line indicates overall relative risk.



Trx al acostarse: Ensayos CV

- > El Controlled Onset extended-release (COER) Verapamil Investigation of Cardiovascular Endpoints (**CONVINCE**) trial, terminado prematuramente 2 años antes de lo previsto por decisión del patrocinador, no encontró diferencias significativas en infarto, ictus o muerte CV entre COER-verapamilo – una formulación específica diseñada para su ingesta al acostarse con el objeto de alcanzar mayor concentración del fármaco al levantarse – y el tratamiento por la mañana con 50 mg/día atenolol o 12,5 mg/día HCTZ.
- > El COER-verapamilo al acostarse reduce significativamente las medias de actividad de PAS/PAD en doble que las medias durante el sueño, lo que provoca una marcada reducción de profundidad y la consiguiente aumento de incidencia del perfil *no-dipper*.

Cambios en PA ambulatoria después de la ingesta de COER-verapamilo al acostarse.





Trx al acostarse: Ensayos CV

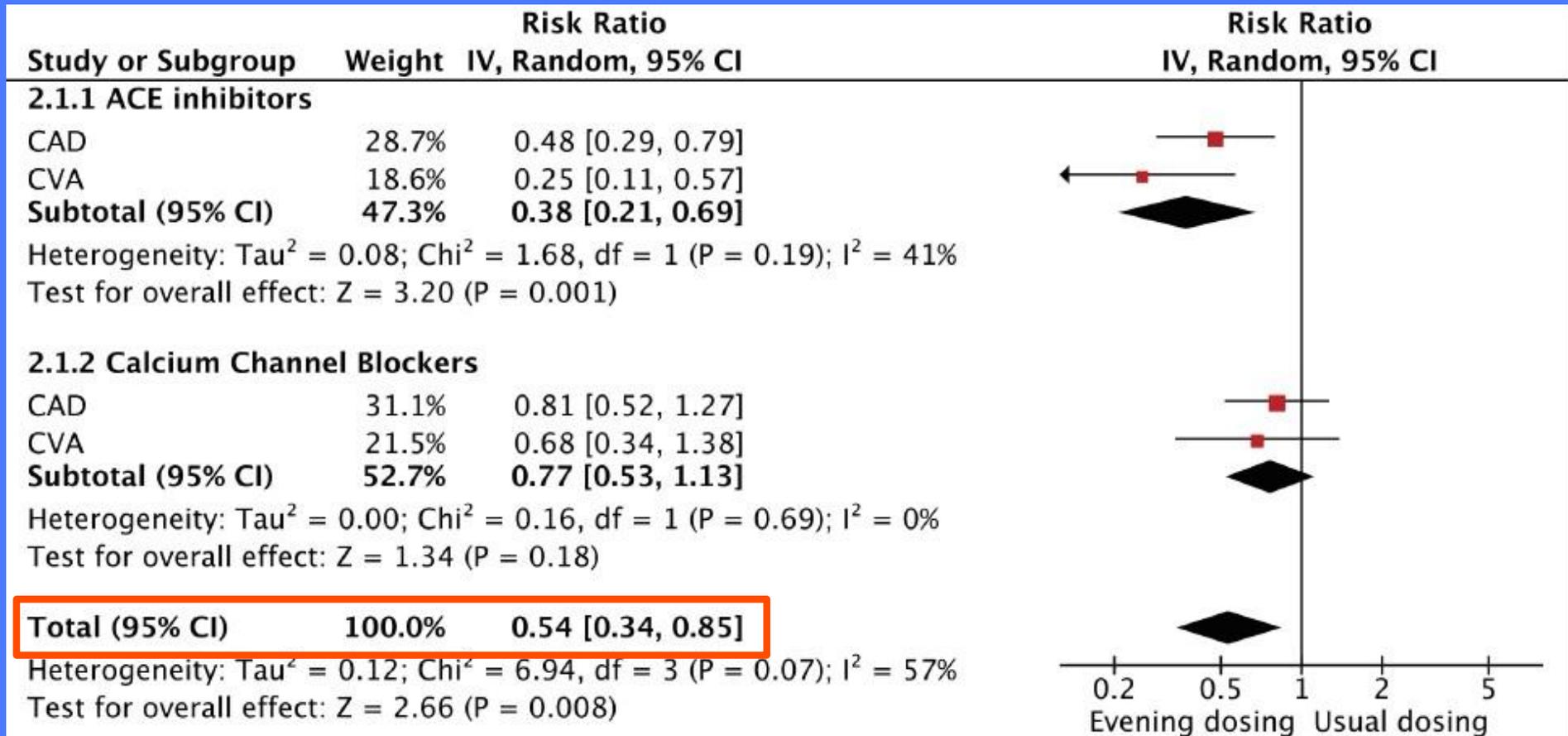
- > Estos resultados sobre los efectos del COER-verapamilo sugieren en su conjunto que su ingesta por la mañana o al mediodía, en lugar de al acostarse, sería preferible para alcanzar el objetivo de un control adecuado de la PA durante el sueño.
- > Los resultados del estudio CONVINCE refutan la teoría no probada de los años 90 de que el tratamiento debería tener como objetivo principal la reducción del incremento matutino de la PA y el nivel de PA durante el ciclo de actividad, en lugar de la disminución de la PA durante el sueño.

Trx al acostarse: Ensayos CV

- > Los protocolos de estos ensayos clínicos sobre el tratamiento por la tarde o al acostarse con nitrendipine, ramipril, amlodipino y COER-verapamilo son **deficientes** como estudios de cronoterapia antihipertensiva, fundamentalmente porque ninguno de ellos incluyó un brazo comparativo con el mismo fármaco de investigación ingerido al levantarse.
- > Abordando esta deficiencia, Roush et al. (2014) realizaron un meta-análisis sobre la reducción de eventos CV reportada en los cinco estudios anteriores en comparación con la documentada en 170 ensayos clínicos en los que los fármacos se ingirieron por la mañana.



Riesgo relativo de eventos CV en ensayos clínicos con medicación al acostarse frente a la ingesta habitual al levantarse.





Mortalidad en 1345 pacientes hipertensos con enfermedad coronaria establecida después de 6.6 años de seguimiento.

Cox proportional hazards regression model showing the effect of age, diabetes, dipping status, clinic, daytime and nighttime BP thresholds and bedtime administration of antihypertensive drugs on the risk of all-cause mortality

Variable	Coefficient	Standard Error	Wald	P value	Hazard Ratio	95% CI
Age	0.03	0.01	12.6	<0.01	1.03	1.01-1.05
Diabetes	0.29	0.09	11.5	<0.01	1.79	1.28-2.52
Non dippers	0.25	0.08	10.8	<0.03	1.17	1.02-1.47
No nighttime drug administration	0.21	0.07	8.3	<0.04	1.13	1.01-1.45
Office BP \geq 140/90 mmHg	0.21	0.09	0.05	0.80	1.04	0.73-1.50
Daytime BP $>$ 135/85 mmHg	0.06	0.11	0.29	0.58	1.12	0.74-1.70
Nighttime BP \geq 120/70 mmHg	0.23	0.10	8.7	<0.03	1.25	1.03-1.91

SBP - systolic blood pressure, CI – confidence interval

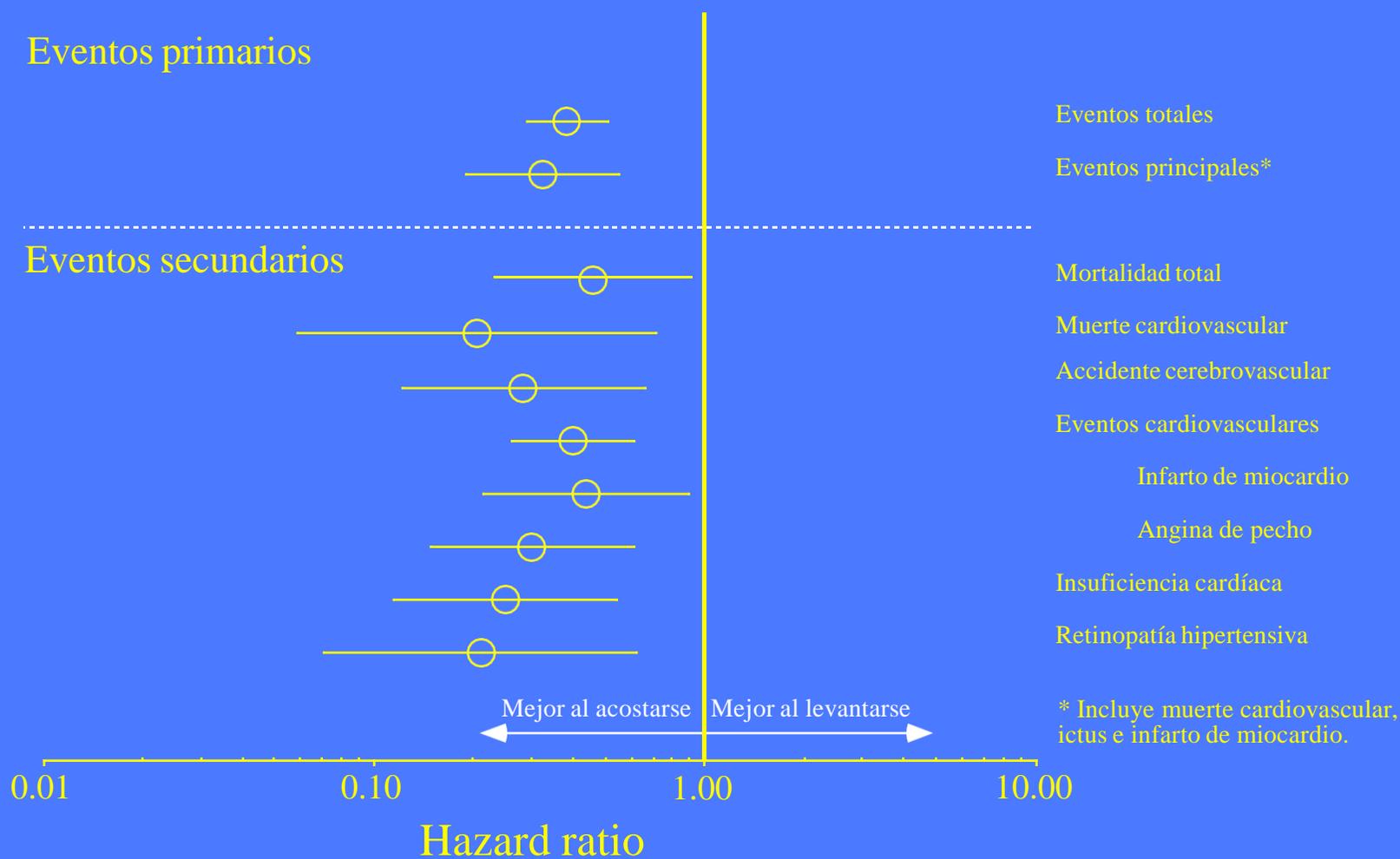


Trx al acostarse: Ensayos CV

- > El **Estudio MAPEC** fue el primer ensayo clínico prospectivo diseñado específicamente para evaluar si la cronoterapia antihipertensiva al acostarse reduce el riesgo CV más que el tratamiento convencional por la mañana.
- > 2.156 pacientes hipertensos – por criterios de MAPA con independencia de su MCPA – fueron aleatorizados a ingerir la dosis plena de ≥ 1 antihipertensivos al acostarse o toda la medicación al levantarse y luego evaluados periódicamente con MAPA de 48h.
- > Después de una mediana de seguimiento de 5,6 años se documentó que con el tratamiento al acostarse se alcanzó: mayor reducción de la media de PA durante el sueño, disminución de la prevalencia del perfil *no-dipper* y atenuación significativa de eventos CV principales, incluyendo muerte CV, infarto y ACV isquémico o hemorrágico.



Hazard ratio ajustado por edad, diabetes y sexo en función de la hora de tratamiento (≥ 1 fármaco al acostarse en comparación con toda la medicación al levantarse) en sujetos hipertensos (Estudio MAPEC)





Hygia Chronotherapy Trial: Diseño

- > El Hygia Chronotherapy Trial fue un estudio con diseño PROBE, prospectivo, abierto, controlado y con adjudicación ciega de eventos.
- > Un total de 19.084 pacientes hipertensos de acuerdo a criterios de MAPA (10.614 hombres y 8.470 mujeres; edad $60,5 \pm 13,7$ años, rango 18-97 años) se aleatorizaron (1:1) a ingerir:
 - Toda la medicación antihipertensiva al levantarse (n=9.552), o
 - La dosis completa de ≥ 1 de ellos (ARA-II, IECA, BCC, β -bloqueante, diurético) al acostarse (n=9.532).



Hygia Chronotherapy Trial: Diseño

- > Requerimiento de MAPA basal para asegurar la **inclusión** de verdaderos hipertensos y la **exclusión** de personas de bajo riesgo CV con normotensión enmascarada.
- > Prescripción de cambios en el tratamiento durante el seguimiento basada **solamente** en MAPA para mejorar el control de las medias de PA de actividad/sueño, en lugar de la MCPA, y así **evitar** hipotensión durante el sueño.
- > Resultados basados en **MAPA de 48h**, en lugar de valoraciones de $\leq 24h$ de baja reproducibilidad y precisión, para optimizar la determinación de parámetros pronóstico derivados de la MAPA.
- > Tuvo en cuenta cambios en PA ambulatoria debidos al envejecimiento, tratamiento y estado clínico durante el seguimiento mediante valoración **periódica y sistemática**, al menos anual, con MAPA de 48h.
- > Utilizó un **diario de paciente** adecuadamente diseñado y validado para determinar de forma individualizada el comienzo y final de los intervalos de **vigilia/sueño** en cada valoración de MAPA.



Hygia Chronotherapy Trial: Diseño

- > Se instruyó a los pacientes a ingerir el tratamiento antihipertensivo en función de su ciclo individualizado de vigilia/sueño, es decir, **al levantarse o al acostarse**.
- > Se instruyó y recordó a los pacientes en cada visita clínica durante el seguimiento que colocasen la medicación **en la mesilla de noche** e ingerirla, en función de su esquema de tratamiento, justo después de levantarse o antes de apagar la luz para dormirse con el objetivo de aumentar **cumplimiento y adherencia** al tratamiento.
- > Constituye un estudio multicéntrico de morbi-mortalidad CV realizado íntegramente en el **entorno de atención primaria**; así, el Hygia Chronotherapy Trial se adaptó a la práctica clínica habitual permitiendo que los médicos participantes prescribiesen los fármacos de su elección sin restricciones.



Características basales de los pacientes investigados en función de su esquema terapéutico.

Características demográficas	Todos	Levantarse	Acostarse
Pacientes, n	19084	9552	9532
Edad, años	60,5±13,7	60,5±13,9	60,6±13,5
Sexo, % varones	55,6	56,2	55,0
Diabetes tipo 2, %	23,9	23,7	24,1
Síndrome metabólico, %	63,7	63,3	64,0
Apnea obstructiva del sueño, %	4,1	4,2	3,9
Consumo de tabaco, %	15,2	15,6	14,8
Obesidad, %	43,0	42,6	43,5
Enfermedad renal crónica, %	29,4	29,9	28,9
Evento CV previo, %	10,4	10,8	10,0
Duración de hipertensión, años	8,7±8,3	8,6±8,3	8,8±8,2



Características basales de los pacientes investigados en función de su esquema terapéutico.

Variables antropométricas y valores de PA clínica	Todos	Levantarse	Acostarse
Altura, cm	162,9±9,6	163,0±9,7	162,8±9,5
Peso, Kg	79,0±15,2	78,9±15,3	79,0±15,1
IMC, Kg/m ²	29,7±4,8	29,6±4,8	29,7±4,7
Cintura, cm	101,3±12,2	101,2±12,3	101,3±12,2
PAS clínica, mmHg	149,4±20,1	149,4±20,5	149,5±19,9
PAD clínica, mmHg	86,1±12,1	86,3±11,9	86,0±12,3
PP clínica, mmHg	63,3±17,0	63,1±17,0	63,5±16,9
FC clínica, latidos/min	72,8±12,3	73,1±12,5	72,6±12,2

Características basales de los pacientes investigados en función de su esquema terapéutico.

Variables de laboratorio	Todos	Levantarse	Acostarse
Glucosa, mg/dl	107,7±32,6	107,8±33,1	107,6±32,1
Creatinina, mg/dl	1,06±0,72	1,07±0,59	1,05±0,84
Ácido úrico, mg/dl	5,7±1,6	5,8±1,6	5,7±1,6
Colesterol total, mg/dl	203,7±43,2	203,1±43,4	204,1±43,1
Triglicéridos, mg/dl	133,0±84,7	132,8±86,3	133,2±83,1
Colesterol-HDL, mg/dl	53,0±14,8	52,8±15,4	53,1±14,1
Colesterol-LDL, mg/dl	123,8±37,7	123,9±37,8	123,8±37,8
Hemoglobina, g/dl	14,1±1,6	14,1±1,6	14,1±1,6
Filtrado glomerular estimado	79,0±24,7	78,6±25,5	79,3±24,0
Cociente albúmina/creatinina, mg/gCr, mediana (rango intercuartílico)	6,0 (3,0-16,6)	6,0 (3,0-15,9)	6,0 (3,0-17,1)



Características basales de los pacientes investigados en función de su esquema terapéutico.

PA ambulatoria	Todos	Levantarse	Acostarse
Duración de sueño, h	8,8±1,3	8,8±1,4	8,8±1,3
Media de actividad de la PAS, mmHg	136,0±14,4	136,1±14,9	135,9±14,0
Media de descanso de la PAS, mmHg	123,6±15,2	123,3±16,0	123,7±14,6
Media de 48h de la PAS, mmHg	131,6±13,8	131,4±14,4	131,7±13,3
Profundidad de la PAS, %	9,1±7,8	9,3±7,9	9,0±7,6
Media de actividad de la PAD, mmHg	81,3±11,3	81,3±11,5	81,3±11,2
Media de descanso de la PAD, mmHg	70,2±10,1	70,1±10,2	70,3±10,0
Media de 48h de la PAD, mmHg	77,4±10,4	77,2±10,6	77,5±10,3
Profundidad de la PAD, %	13,3±8,4	13,3±8,7	13,2±8,2
No-dipper, %	49,3	49,0	49,5



Características finales de los pacientes investigados en función de su esquema terapéutico.

Variable	Levantarse	Acostarse	P entre grupos
Tratamiento antihipertensivo			
Número de fármacos	1,80±0,89	1,71±0,93	<0,001
ARA-II, %	53,1	53,1	0,995
IECA, %	25,3	23,4	0,002
BCC, %	32,7	36,8	<0,001
β-bloqueante, %	22,0	17,5	<0,001
Diurético, %	46,5	39,5	<0,001
PA clínica			
PAS, mmHg	143,2±20,9	140,0±20,6	<0,001
PAD, mmHg	82,4±12,3	81,4±12,4	<0,001
PP, mmHg	60,8±17,9	58,6±17,9	<0,001
FC, latidos/min	71,9±12,5	72,4±12,5	0,078



Características finales de los pacientes investigados en función de su esquema terapéutico.

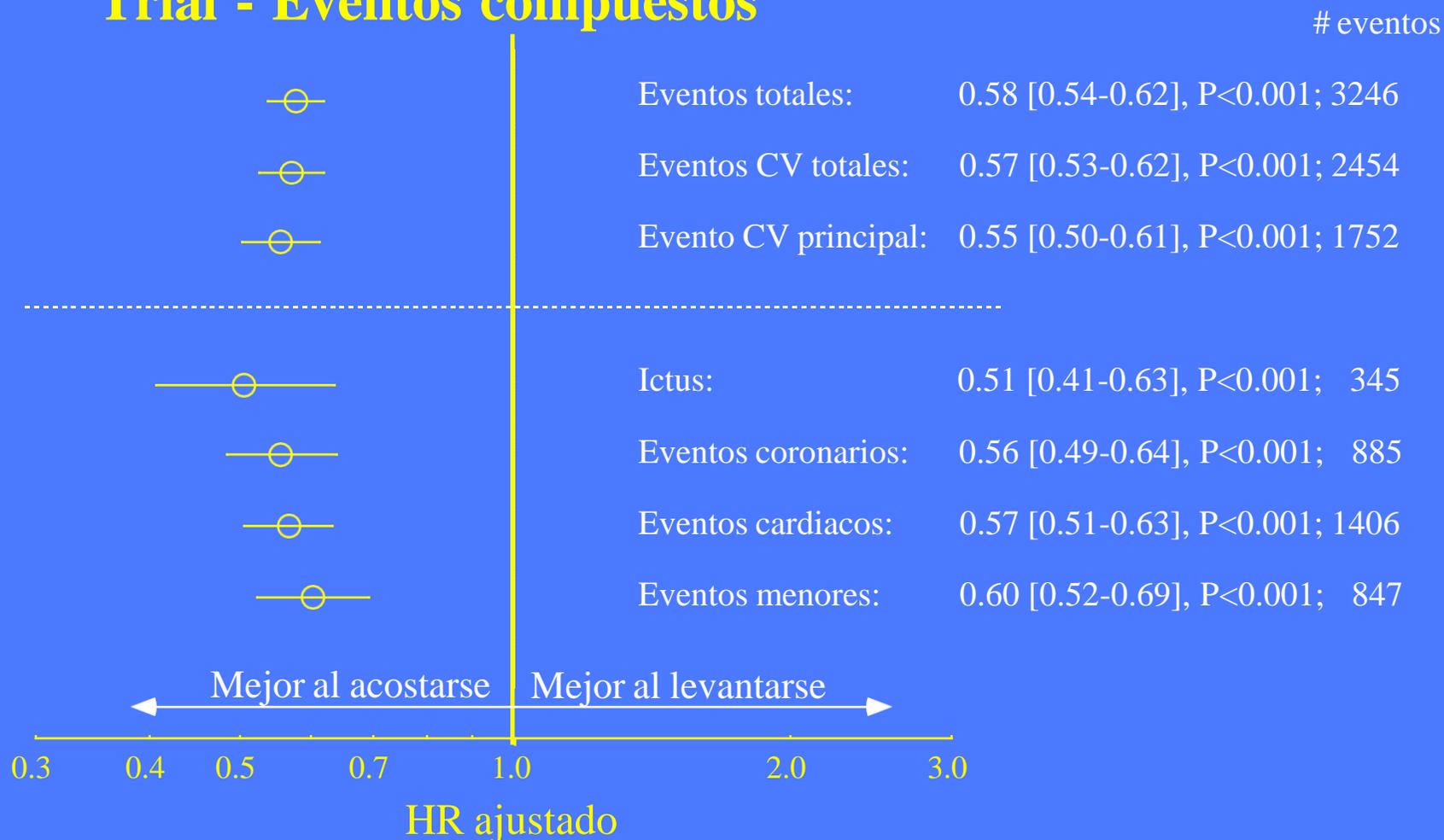
VARIABLES DE LABORATORIO	Levantarse	Acostarse	P entre grupos
Glucosa, mg/dl	108,1±33,5	108,3±31,7	0,656
Creatinina, mg/dl	1,16±0,96	1,06±0,90	<0,001
Ácido úrico, mg/dl	5,9±1,6	5,8±1,5	0,057
Colesterol total, mg/dl	198,5±40,3	197,7±40,6	0,639
Triglicéridos, mg/dl	131,7±84,6	131,1±80,6	0,639
Colesterol-HDL, mg/dl	51,8±15,8	53,0±14,8	<0,001
Colesterol-LDL, mg/dl	120,7±36,6	118,2±36,5	0,002
Hemoglobina, g/dl	14,1±1,6	14,0±1,6	0,270
Filtrado glomerular estimado (CKD-EPI)	75,7±26,9	79,3±23,5	<0,001
Cociente albúmina/creatinina, mg/gCr, mediana (rango intercuartílico)	7,0 (3,7-20,0)	6,5 (3,6-18,0)	0,030



Características finales de los pacientes investigados en función de su esquema terapéutico.

PA ambulatoria	Levantarse	Acostarse	P entre grupos
Media de actividad de la PAS, mmHg	129,5±14,7	129,2±13,4	0,294
Media de descanso de la PAS, mmHg	118,0±16,6	114,7±14,6	<0,001
Media de 48h de la PAS, mmHg	125,6±14,5	124,3±12,9	<0,001
Profundidad de la PAS, %	8,5±8,4	12,2±7,7	<0,001
Media de actividad de la PAD, mmHg	76,7±10,6	76,3±10,0	0,124
Media de descanso de la PAD, mmHg	66,1±10,1	64,5±9,3	<0,001
Media de 48h de la PAD, mmHg	73,1±9,9	72,2±9,2	<0,001
Profundidad de la PAD, %	13,3±9,4	15,3±8,6	<0,001
No-dipper, %	50,3	37,5	<0,001

HR ajustado [IC 95%] en función de la hora de tratamiento antihipertensivo (al levantarse o al acostarse). Hygia Trial - Eventos compuestos

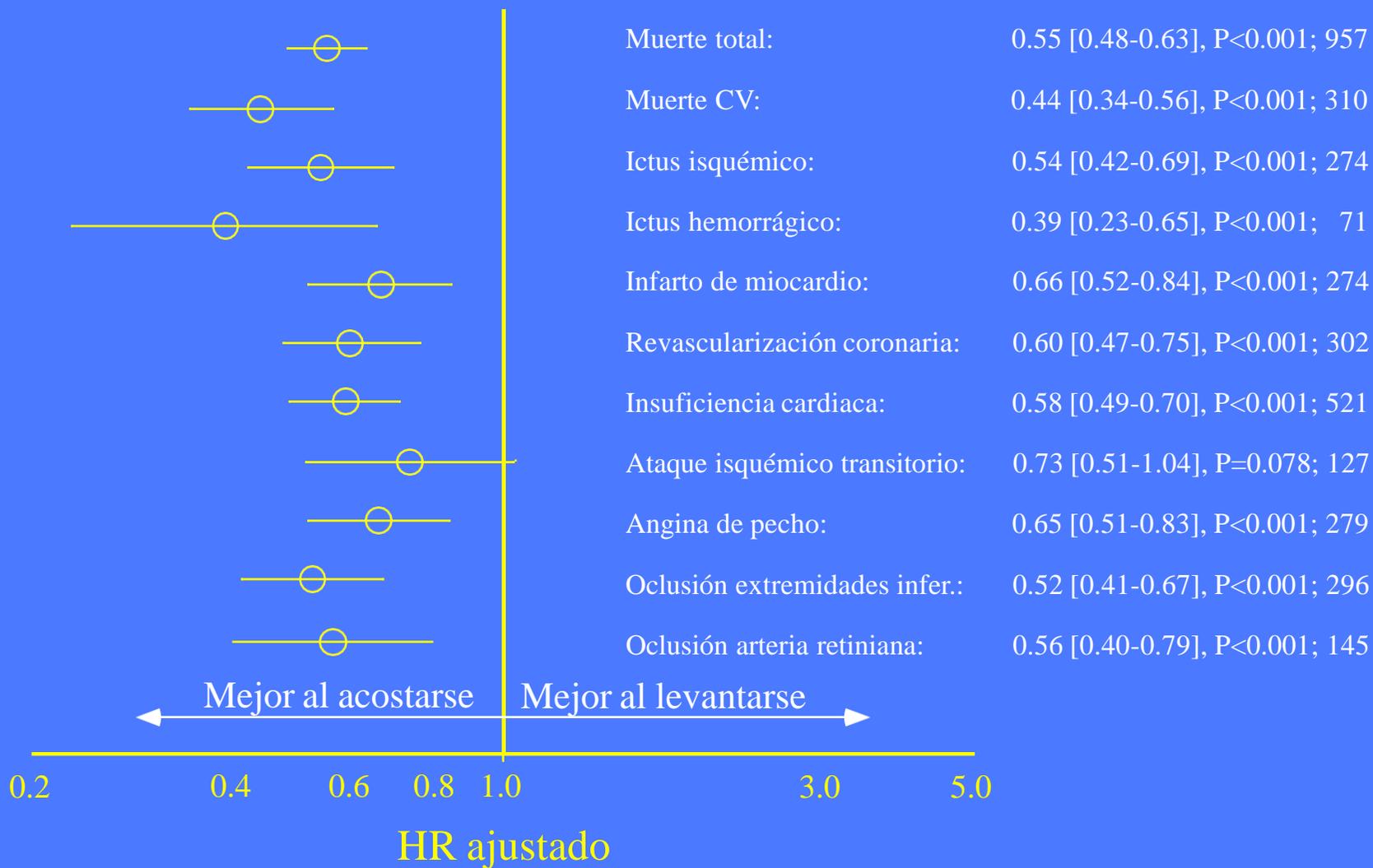


Eventos totales: Mortalidad total, infarto de miocardio, revascularización coronaria, insuficiencia cardiaca, ictus isquémico y hemorrágico, angina de pecho, oclusión arterial de las extremidades inferiores, oclusión trombótica de la arteria retiniana y ataque isquémico transitorio. **Eventos coronarios:** Muerte CV, infarto de miocardio y revascularización coronaria. **Eventos cardiacos:** Eventos coronarios e insuficiencia cardiaca. **Evento CV principal:** Eventos cardiacos e ictus isquémico y hemorrágico. **Eventos menores:** Angina de pecho, oclusión arterial de las extremidades inferiores, oclusión trombótica de la arteria retiniana y ataque isquémico transitorio.

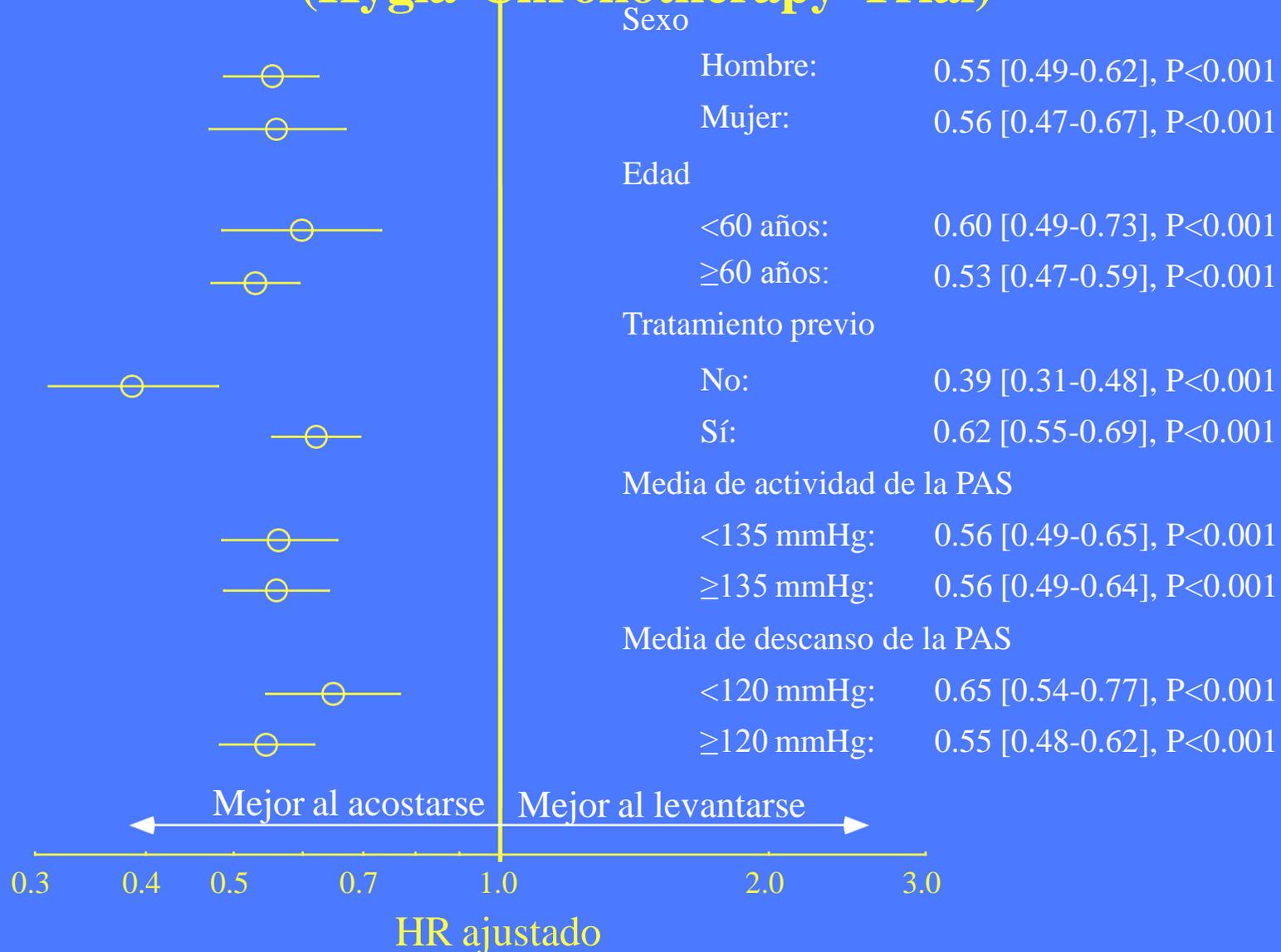


HR ajustado [IC 95%] en función de la hora de tratamiento antihipertensivo (al levantarse o al acostarse). Hygia Trial - Eventos simples

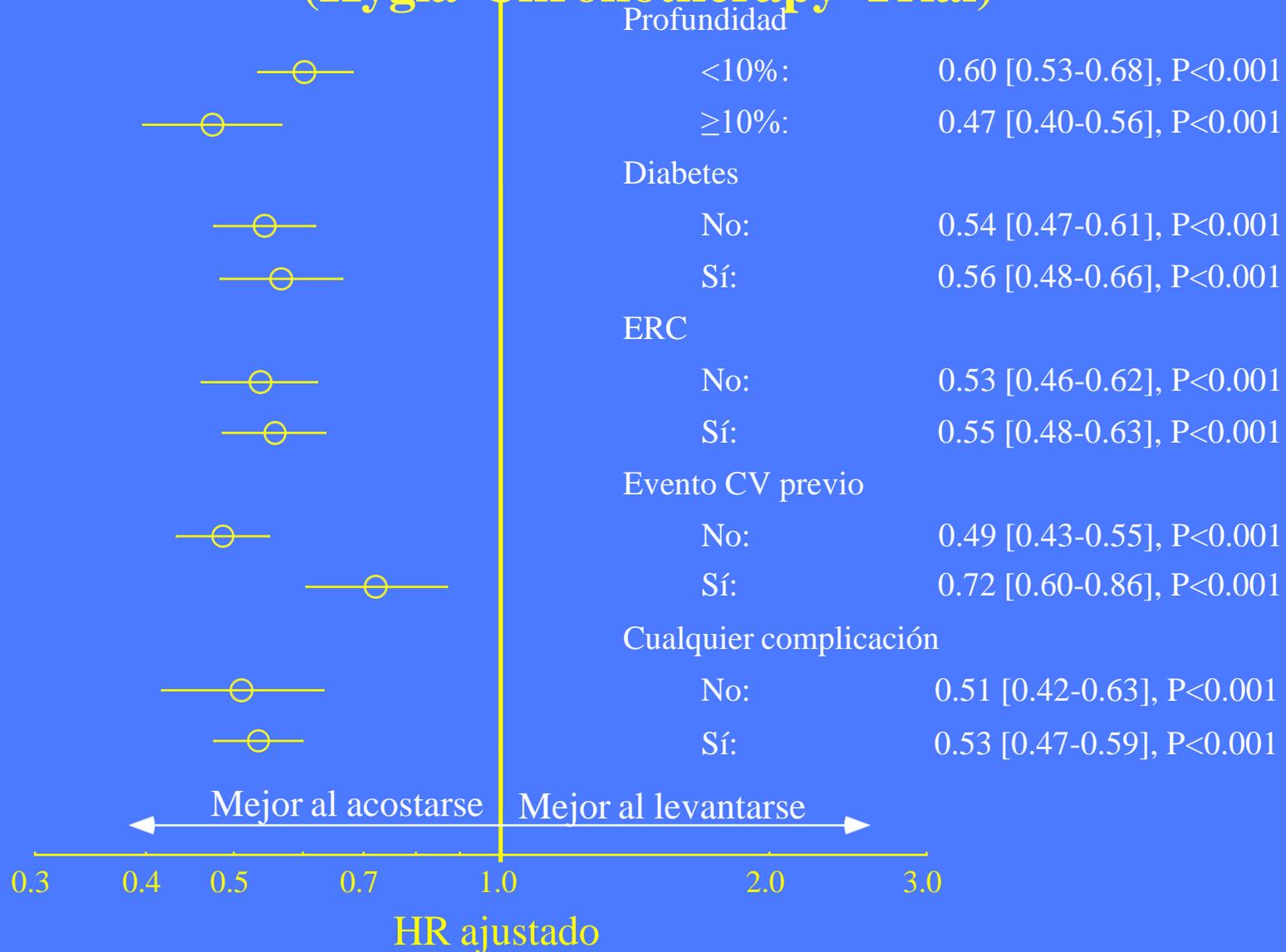
eventos



HR ajustado [IC 95%] de evento CV principal en función de la hora de tratamiento antihipertensivo (al levantarse o al acostarse) (Hygia Chronotherapy Trial)

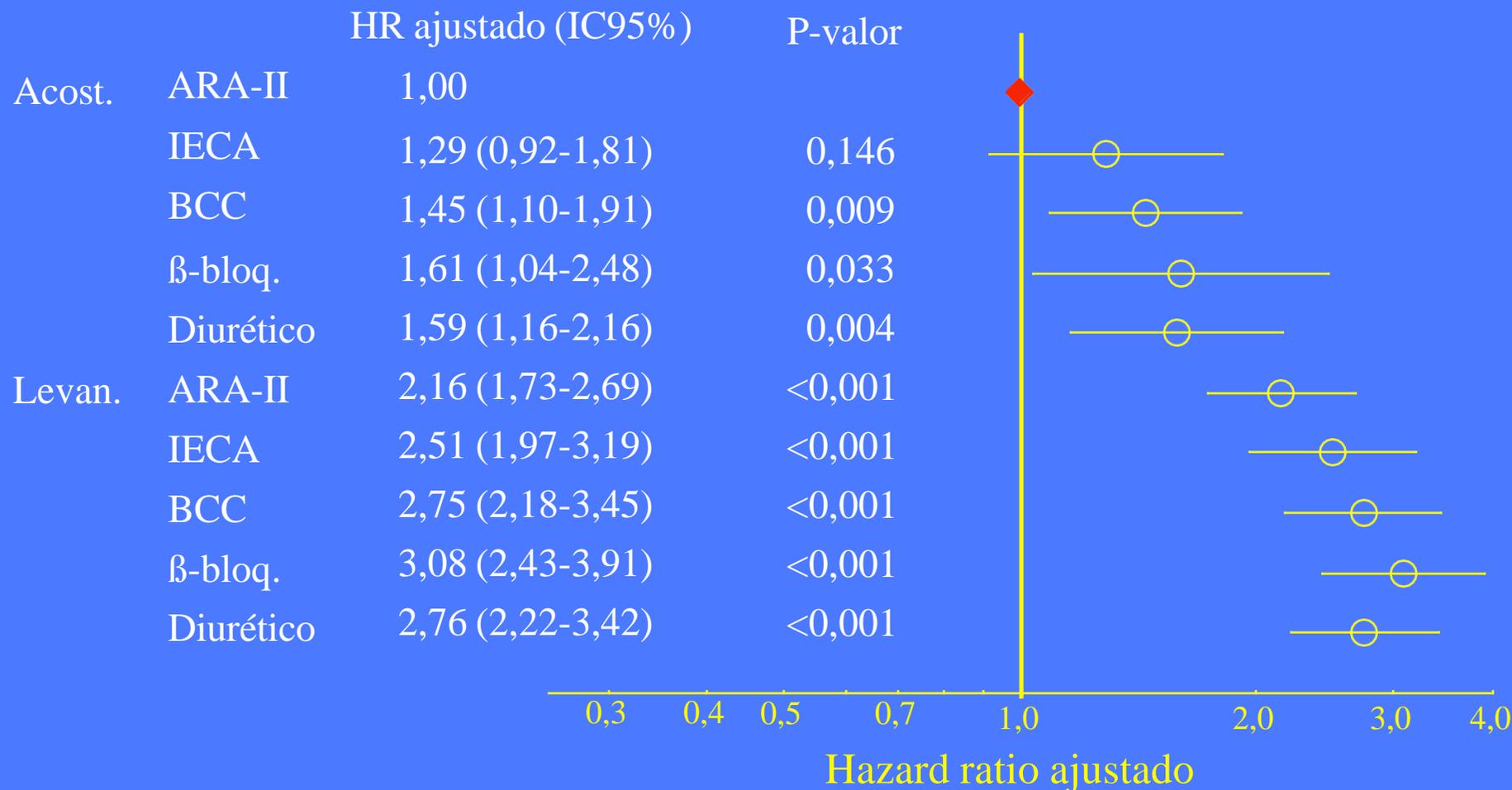


HR ajustado [IC 95%] de evento CV principal en función de la hora de tratamiento antihipertensivo (al levantarse o al acostarse) (Hygia Chronotherapy Trial)

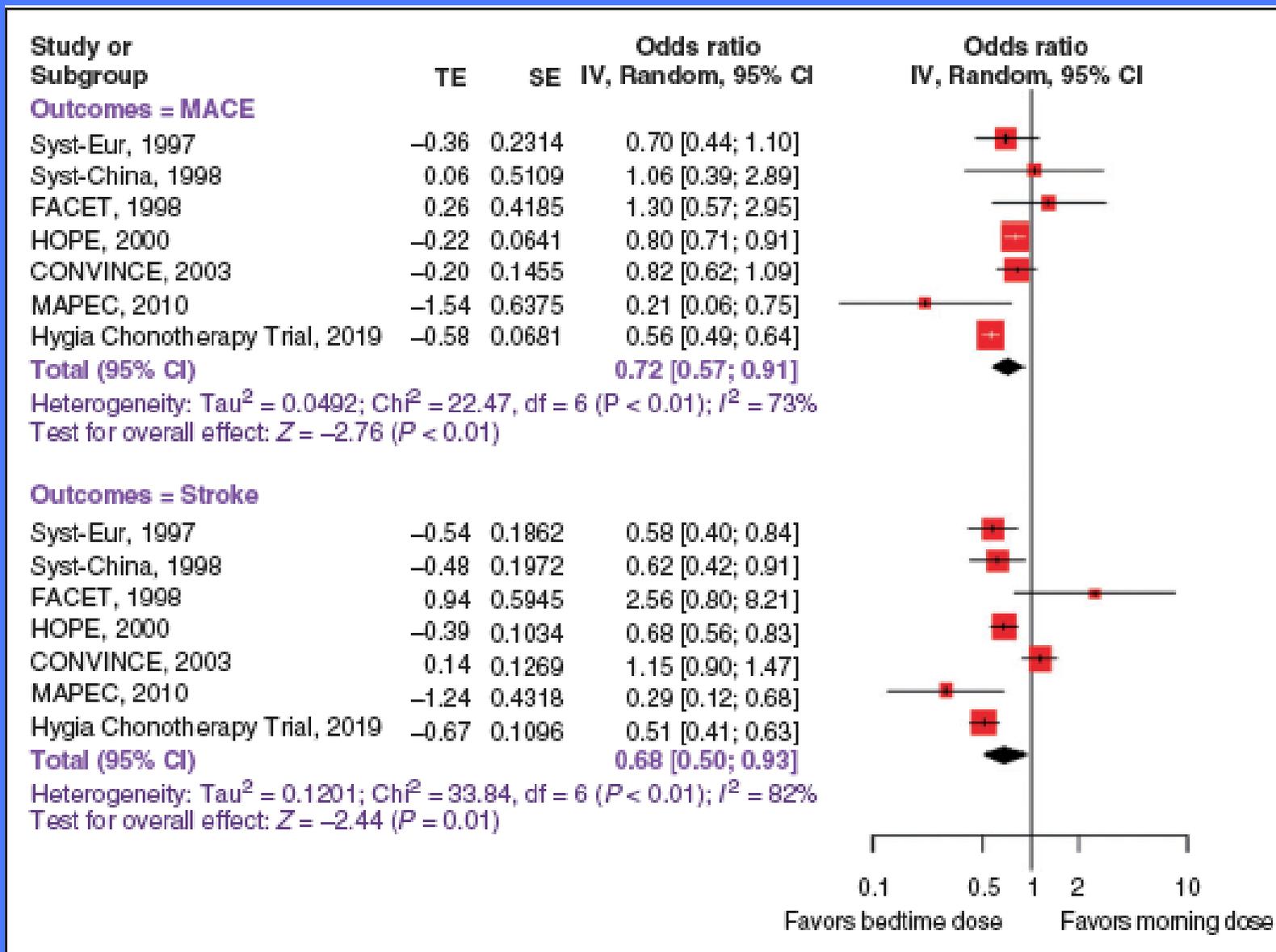




Hazard ratio ajustado (IC95%) de evento CV principal en función de la clase de fármaco y temporalización del tratamiento (al levantarse vs. al acostarse) en pacientes hipertensos (Proyecto Hygia)



Impacto de la ingesta de antihipertensivos al acostarse en lugar de por la mañana





Cronoterapia de hipertensión

- > El adecuado manejo de la hipertensión arterial requiere del conocimiento de las diferencias significativas en función de la hora de tratamiento en:
 - **La PK** de los antihipertensivos y sus combinaciones, que surgen de los ritmos circadianos que afectan su absorción, distribución, metabolismo y eliminación.
 - **Su PD**, que resulta de ritmos circadianos en los mecanismos que regulan el patrón de 24h de la PA e influyen en la respuesta al tratamiento antihipertensivo.



Cronoterapia de hipertensión

- > Los ritmos circadianos que influyen en la PD de los antihipertensivos incluyen varios factores determinantes vinculados al **estadio del sueño**:
 - **Activación del SRAA**: prorenina, actividad de renina plasmática, angiotensina I and II, ECA y aldosterona presentan concentraciones máximas entre la mitad y el final del periodo de sueño.
 - Elevación de péptido natriurético atrial, péptido relacionado con el gel de la calcitonina y óxido nítrico como vasodilatadores.
 - **Remodelado cardiaco.**



Mensaje Final

- > En función de estos resultados concluimos que:
 - La **valoración de riesgo CV** se debe realizar mediante MAPA, principalmente en función de la **PAS durante el sueño** y la profundidad de la PAS como nueva “regla de oro” para diagnosticar ***hipertensión verdadera***.
 - En pacientes hipertensos, la ingesta de medicación antihipertensiva al acostarse, en lugar de al levantarse, mejora el control de la PA ambulatoria y reduce significativamente el riesgo CV.