

# ACTUALIZACIÓN EN EL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL

## SUMARIO

- ▶ INTRODUCCIÓN
- ▶ GUÍAS CONSIDERADAS
- ▶ DEFINICIÓN Y CLASIFICACIÓN DE HTA
- ▶ INICIO DE TRATAMIENTO: ¿A PARTIR DE QUÉ CIFRAS Y EN QUÉ PACIENTES?
  - Pacientes mayores
- ▶ CIFRAS OBJETIVO: ¿HA MODIFICADO EL ESTUDIO SPRINT LAS CIFRAS OBJETIVO EN LAS GPC?
- ▶ SELECCIÓN DEL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO
- ▶ ¿INICIAR CON TRATAMIENTO COMBINADO?
- ▶ CRONOTERAPIA: ¿MEJORA LOS RESULTADOS DE MORBIMORTALIDAD?
- ▶ DEPRESCRIPCIÓN: ¿ES POSIBLE Y APORTA BENEFICIOS?

## INTRODUCCIÓN

La hipertensión arterial (HTA) es la primera causa modificable de muerte prematura y de discapacidad (1). Su prevalencia y grado de control difiere sustancialmente entre distintos países e incluso regiones, estimándose para España cifras de prevalencia para la población adulta entre el 21-37% para mujeres y 34-50% para hombres. El grado de control se estima entre un 28-35% en las mujeres y 19-30% en hombres (2,3). Es necesario implementar mejores estrategias para el objetivo doble de reducir la prevalencia de la HTA a través de su prevención y reducir su impacto aumentando su detección, tratamiento y control (2).

En 2014 se publicó la 3ª actualización de la [Guía de Práctica Clínica \(GPC\) de Osakidetza sobre Hipertensión Arterial](#) (4), cuyas recomendaciones sobre el tratamiento farmacológico resumíamos en un INFAC (5). Desde entonces, se han publicado algunos nuevos ensayos clínicos aleatorizados (ECA), entre ellos, el estudio SPRINT (6), al que dedicamos otro boletín (7), y el estudio HOPE-3 (8) realizado en pacientes con riesgo cardiovascular (RCV) intermedio, así como numerosas revisiones sistemáticas y metaanálisis. Asimismo, se han actualizado las principales GPC de referencia sobre HTA (1,9-13). Dado que no hay previstas nuevas actualizaciones de la GPC de Osakidetza, se ha considerado conveniente realizar una revisión de estas guías y evaluar si modifican y en qué medida las recomendaciones emitidas en 2014. Además, se revisa la evidencia sobre la deprescripción del tratamiento antihipertensivo.

No se aborda aquí específicamente el tratamiento no farmacológico de la HTA que incluye la dieta saludable, la práctica del ejercicio físico, la deshabituación tabáquica o la disminución del consumo de alcohol. No obstante, no hay duda de que la reducción del riesgo cardiovascular en la población debe incluir todas estas intervenciones sobre todo en pacientes hipertensos, en los que se deben proponer independientemente de que se inicie o no tratamiento farmacológico (1,4,5,9-13).

## GUÍAS CONSIDERADAS

La GPC de Osakidetza 2014 (4), tras la evaluación de las distintas GPC sobre HTA mediante el instrumento AGREE, tomó como guías de referencias la guía británica NICE y la canadiense. Ambas han sido actualizadas (9,10), así como la guía europea de las ESC/ESH (1) y la estadounidense de la AHA/ACC (11). Estas últimas se han revisado por su repercusión, aunque obtienen peores puntuaciones en su evaluación mediante la herramienta AGREE, que evalúa el rigor metodológico y la transparencia con que se elaboran las GPC (14). En 2021 la OMS ha actualizado su guía sobre el tratamiento farmacológico de la HTA en adultos (12). La International Society of Hypertension (ISH) ha actualizado también su guía de HTA (13), aunque su metodología no es la habitual en las GPC e incluye recomendaciones extraídas de otras guías (NICE, ESC/ESH y AHA/ACC).

## DEFINICIÓN Y CLASIFICACIÓN DE HTA

La relación entre las cifras altas de presión arterial (PA) y las complicaciones cardiovasculares y renales es continua, lo que hace que la distinción entre normotensión e hipertensión basada en valores de corte de la PA sea en cierto modo arbitraria. Sin embargo, en la práctica clínica, los valores de corte de la PA se emplean por razones pragmáticas para simplificar el diagnóstico y las decisiones sobre el tratamiento. La "hipertensión" se define como el nivel de PA en el cual los beneficios del tratamiento (ya sean intervenciones en el estilo de vida o tratamiento farmacológico) sobrepasan claramente sus riesgos según los resultados de estudios clínicos (1).

Una de las mayores polémicas en cuanto a la clasificación de la HTA se produjo con la publicación en 2017 de la GPC de las sociedades de cardiología estadounidenses (11) ya que para etiquetar a un paciente como hipertenso se bajó el umbral del generalmente aceptado 140/90 mmHg al de 130/80 mmHg. Esta tendencia no ha sido seguida por las sociedades europeas de cardiología (ESC) y de hipertensión (ESH), que en su guía conjunta de 2018 mantienen su clasificación de la HTA. Definen la HTA como una PA sistólica (PAS)  $\geq 140$  mmHg y/o una PA diastólica (PAD)  $\geq 90$  mmHg medidas en consulta (1). Asimismo, la American Academy of Family Physicians decidió no adoptar las recomendaciones de la guía estadounidense (15). Se evita así etiquetar como hipertensos y, por tanto, como enfermos, a personas para las que la terapia farmacológica antihipertensiva no ha demostrado beneficios. Si se aplicara a España el umbral de 130/80 mmHg, el porcentaje de personas con HTA pasaría del 33% al 47% y, en términos absolutos, aumentaría en 5 millones (16).

Las guías NICE (9) y canadiense (10) también mantienen los umbrales de PA de 140/90 mmHg medidas en consulta, aunque en ambas se recomienda, salvo cifras de PA a partir de 180/110 mmHg, la utilización de la **monitorización ambulatoria de la PA (MAPA)** o la **automedida domiciliaria de la PA (AMPA)** (si la MAPA no fuera factible) como **métodos necesarios para confirmar el diagnóstico** y descartar la HTA de bata blanca. Valores  $\geq 135/85$  mmHg en la media diurna de MAPA o en la media de las medidas domiciliarias con AMPA confirman el diagnóstico de HTA.

Es importante descartar la HTA de bata blanca, cuya prevalencia estimada está entre el 9 y el 30%, siendo más común en mujeres, personas mayores, no fumadores, personas con elevaciones ligeras de la PA en consulta, embarazadas y en personas sin lesión en órganos diana. El RCV de las personas con HTA de bata blanca se ha visto que es inferior al de aquellas con HTA y actualmente no hay evidencia que apoye el tratamiento antihipertensivo en estos pacientes (1,10,13).

Se recomienda mantener el umbral de PAS de 140 mmHg y/o PAD 90 mmHg medido en consulta para la sospecha de HTA.

Valores medios de MAPA (diurnos) o de AMPA  $\geq 135/85$  mmHg confirman el diagnóstico de HTA.

## INICIO DE TRATAMIENTO: ¿A PARTIR DE QUÉ CIFRAS Y EN QUÉ PACIENTES?

Ante la sospecha de HTA se debe realizar una evaluación inicial que incluya: valoración de estilos de vida y de uso de medicamentos o sustancias que eleven la PA y otras posibles causas de HTA secundaria, identificación de lesión en órgano diana (LOD), presencia de enfermedad cardiovascular (ECV) o enfermedad renal, y evaluación del RCV utilizando herramientas validadas y teniendo en cuenta otros factores de riesgo cardiovascular (FRCV). También es importante valorar las creencias y expectativas del paciente para una toma de decisiones compartida acerca del tratamiento (17).

Las GPC, incluyendo la de Osakidetza de 2014 (4), realizan sus recomendaciones de inicio de tratamiento farmacológico en función de los niveles basales de PA, y teniendo en cuenta el riesgo cardiovascular o la presencia de ECV establecida, así como de LOD.

En general, todas las guías recomiendan tratamiento farmacológico de inicio, además de consejos sobre medidas de estilo de vida, en:

- pacientes con PA  $\geq 160/100$  mmHg (independientemente de su RCV) y
- pacientes con PA  $\geq 140/90$  mmHg con LOD, ECV establecida, enfermedad renal crónica (ERC), diabetes mellitus (DM), o un RCV alto (según escalas validadas que se definen en cada GPC).

Sin embargo, hay variabilidad en las recomendaciones sobre si usar tratamiento farmacológico de inicio en la población con PA entre 140-159/90-99 mmHg y riesgo cardiovascular considerado como bajo o intermedio. Aunque algunas GPC (11,12) lo recomiendan, otras no lo hacen (10) y otras solo lo recomiendan si tras 3-6 meses de modificaciones de estilo de vida no se consigue bajar la PA (1). La guía NICE (9), debido a criterios de coste-efectividad, no recomienda el tratamiento farmacológico si el RCV es  $<10\%$ , salvo en los menores de 60 años, teniendo en cuenta que en estos pacientes el cálculo del RCV a 10 años puede infraestimar la probabilidad de sufrir un evento a lo largo de la vida.

Por otra parte, hay guías que proponen tratamiento farmacológico de inicio en pacientes de alto riesgo cardiovascular, incluyendo pacientes con ECV establecida, a partir de valores de PA de 130-139/80-89 mmHg (11,12).

Para entender las discrepancias y variabilidad en las recomendaciones es necesario conocer las limitaciones de los ECA y los MA que dificultan interpretar y extrapolar la evidencia a la práctica clínica:

- El beneficio del tratamiento farmacológico de la HTA en la reducción de la morbimortalidad cardiovascular está claramente establecido a través de múltiples ECA frente a placebo, recogidos en distintos metaanálisis (MA) (5), pero los criterios de inclusión y las técnicas de medida de la PA son muy variables entre los estudios, de ahí que en ocasiones haya incertidumbre sobre la decisión de iniciar tratamiento farmacológico en pacientes concretos, particularmente los que no están bien representados en los ECA, como los pacientes de bajo riesgo cardiovascular, menores de 40 años o muy mayores (17). A pesar del volumen importante de población hipertensa que representan, es poco probable que se realicen en un futuro ensayos específicos en estas poblaciones.
- En general, las GPC se han basado en revisiones sistemáticas y MA de ECA que utilizan fármacos antihipertensivos, pero difieren en los seleccionados por cada una, así como en la interpretación de sus resultados y en cómo se traslada la evidencia a recomendaciones concretas en los distintos subgrupos de personas con HTA. A su vez, los distintos MA difieren en sus objetivos, criterios de inclusión de ensayos clínicos y metodología empleada (18-22).
- Por tanto, es difícil interpretar y extrapolar la evidencia, ya que estos MA generalmente proporcionan evidencia indirecta, proveniente de ECA en los que se incluyen distintos tipos de pacientes (con distintos valores de PA basales, presencia o no de enfermedad cardiovascular, diabetes, etc.). Además, la mayoría de los ensayos tenían como objetivo primario evaluar la eficacia de fármacos específicos más que el efecto de los diferentes valores de PA en la reducción de eventos cardiovasculares. Asimismo, los pacientes incluidos en los distintos ECA tienen generalmente tratamiento antihipertensivo de base,

por lo que sus PA basales no representan las PA que tenían cuando iniciaron realmente el tratamiento antihipertensivo. Es, por ejemplo, el caso de los ECA en cardiopatía isquémica, realizados una gran parte de ellos (HOPE, EUROPA, etc.) para evaluar si añadir un IECA al tratamiento de pacientes de alto riesgo, independientemente de su PA de base, disminuye la morbimortalidad cardiovascular.

Las GPC también han considerado el ensayo HOPE-3 (8), uno de los pocos estudios realizados que no incluye población de alto RCV. Se aleatorizaron 12.705 pacientes sin ECV y de riesgo intermedio (un 38% con HTA previa) a recibir candesartan 16 mg + hidroclorotiazida 12,5 mg vs placebo. La PA media de los participantes al inicio del estudio fue de 138,1/81,9 mmHg. No se obtuvieron diferencias significativas en las variables compuestas primarias ni en ninguno de sus componentes (variable compuesta que incluye muerte por causa cardiovascular, infarto de miocardio no fatal o ictus no fatal -MACE- y variable similar, a la que se añaden los eventos de parada cardíaca resucitada, insuficiencia cardíaca o revascularización). En el subgrupo del tercil superior de PAS (>143,5 mmHg) sí hubo diferencias en los eventos cardiovasculares (MACE) entre la rama activa y la rama placebo, si bien al ser el análisis de un subgrupo, los resultados deben tomarse con precaución y como generadores de hipótesis que deben ser probadas en ECA específicos.

Se puede concluir que, en prevención primaria, no se han demostrado los beneficios del tratamiento antihipertensivo en pacientes con PAS <140 mmHg. En el rango de 140-159 mmHg, los beneficios absolutos son menores que los observados en pacientes con PAS >160 mmHg, por lo que cobra mayor importancia la toma de decisiones compartida con los pacientes. En prevención secundaria, debido al tipo de ECA considerados, en los que una mayoría de pacientes llevaba tratamiento antihipertensivo de base, no se puede concluir que el umbral de PA para el inicio de tratamiento farmacológico deba ser menor, aunque en función de la comorbilidad pueden estar indicados fármacos hipotensores específicos (8,18-22).

## PACIENTES MAYORES

La edad avanzada se asocia a un mayor RCV en general, por lo que incluso con bajadas modestas de la PA a corto plazo se pueden conseguir beneficios absolutos mayores que los observados en pacientes más jóvenes. El beneficio relativo de tratamiento antihipertensivo es igual o mayor para pacientes mayores de 60-65 años, muchos de los cuales tienen hipertensión sistólica aislada (17). De hecho, en el estudio SPRINT, en el subgrupo de los pacientes mayores de 75 años los beneficios absolutos fueron mayores que en la población global del estudio. También la incidencia de efectos adversos graves fué mayor (23).

En cuanto a las recomendaciones de las GPC revisadas, la ACC/AHA (11) recomienda iniciar el tratamiento en los mayores de 65 años si la PAS  $\geq$ 130 mmHg y la GPC europea (1) en el rango de edad de 65-80 años recomienda tratamiento farmacológico si la PAS está en el rango de 140-159 mmHg siempre que el tratamiento sea bien tolerado (en mayores de 80 años mantiene el umbral de PAS  $\geq$ 160 mmHg). La guía NICE (9) en los mayores de 80 años establece un umbral de PA >150/90 mmHg (al no haber evidencias establece el mismo umbral que la cifra objetivo en esta población) y la guía canadiense (10) propone a los mayores de 75 años como candidatos a intensificación del tratamiento antihipertensivo si su PAS es >130 mmHg (medida según condiciones de estudio SPRINT).

En el caso de pacientes mayores de 80 años con tratamiento antihipertensivo instaurado, eficaz y bien tolerado, no hay evidencias para apoyar un cambio de tratamiento (1). Para los pacientes frágiles o con multimorbilidad se aconseja seguir el juicio clínico (1,9).

Se recomienda **iniciar tratamiento farmacológico** en las siguientes situaciones:

- Pacientes con PA  $\geq$ 160/100 mmHg
- Pacientes con PA  $\geq$ 140/90 mmHg con una o más de las siguientes condiciones:
  - Lesión en órganos diana (microalbuminuria, retinopatía grado III/IV, HVI...)
  - Enfermedad cardiovascular establecida
  - Diabetes mellitus
  - Enfermedad renal crónica
  - Riesgo coronario (tablas REGICOR\*)  $\geq$ 10%

En pacientes con PA 140-159/90-99 mmHg y RCV bajo-intermedio el beneficio del tratamiento farmacológico es menor que en pacientes con PA >160/100 mmHg, por lo que parece razonable individualizar la decisión sobre el inicio del tratamiento farmacológico, además de insistir en las intervenciones sobre estilos de vida.

En pacientes mayores sin fragilidad se podrían considerar los mismos criterios para inicio de tratamiento que en adultos de menor edad, siempre que éste sea bien tolerado.

En personas con fragilidad o multimorbilidad se aconseja seguir el juicio clínico.

\* Para el cálculo del RCV en prevención primaria en Osakidetza se han venido recomendando las tablas de REGICOR (RCV  $\geq$  10%), aunque el sistema SCORE recomendado por la ESC también es frecuentemente utilizado y ambos cálculos están recogidos en el formulario "Riesgo cardiovascular" de Osabide Global)

## CIFRAS OBJETIVO: ¿HA MODIFICADO EL ESTUDIO SPRINT LAS CIFRAS OBJETIVO EN LAS GPC?

Una de las preguntas que se planteaban tras la publicación del ensayo SPRINT (6) era si sus resultados afectarían a las recomendaciones de las GPC en cuanto a las cifras objetivo de PA (ver [INFAC Vol 24 n.º2](#)). A modo de recordatorio, en el SPRINT se demostró por primera vez, en un grupo de pacientes de alto RCV, el beneficio, en términos de morbilidad, de un tratamiento intensivo de la PA (objetivo PAS <120 mmHg; media alcanzada 121,5 mmHg) frente al tratamiento convencional (objetivo PAS <140 mmHg; media alcanzada 134,6 mmHg); Sin embargo, aparte de algunas limitaciones como las propias de su diseño (no ciego) y la interrupción prematura, el ensayo tiene problemas para su aplicabilidad en la práctica clínica habitual, fundamentalmente debido a la forma utilizada para la medición de la PA (medida automática en ausencia de personal sanitario), que da lugar a valores de PA menores (podrían ser de hasta 13 mmHg menos) respecto a la medida que se realiza habitualmente en la consulta médica (7,9). Por este motivo, algunas GPC prefieren no considerar el estudio SPRINT al elaborar sus recomendaciones (9).

Así, la guía NICE no considera el estudio SPRINT y mantiene el objetivo de PA <140/90 mmHg para todos los pacientes incluso si tienen ECV establecida, salvo los mayores de 80 años no frágiles, para los que sugiere cifras de PA <150/90 mmHg. En su reciente actualización, insiste en la importancia de alcanzar y mantener de forma consistente cifras de PA por debajo de 140/90 mmHg en pacientes de hasta 80 años con HTA (9). La guía AHA/ACC (11) es la más agresiva, y recomienda cifras objetivo de PA <130/80 mmHg para todos los pacientes, aunque con menor grado de evidencia en los pacientes de bajo riesgo. La guía de la OMS (12) recomienda cifras objetivo de PA <140/90 mmHg para todos los pacientes con HTA sin comorbilidades y cifras de 130/80 mmHg en los pacientes con ECV o de alto RCV (en estos últimos con menor grado de evidencia). La guía ESC/ESH (1) sigue esta línea y recomienda en principio un objetivo de PA <140/90 mmHg para todos los pacientes y, si es bien tolerado, dirigir el tratamiento a conseguir cifras de PA ≤130/80 mmHg en la mayoría de pacientes. No obstante, para pacientes mayores de 65 años, recomienda objetivos de PAS de 130-139 mmHg (y PAD <80 mmHg). Esta guía desaconseja expresamente reducir las cifras de PAS por debajo de 120 mmHg debido a que aumenta la incidencia de eventos cardiovasculares y muerte.

Exceptuando la guía canadiense, en todas las GPC los objetivos de PA para pacientes con HTA y DM son iguales que para el resto de personas con HTA.

Recientemente se ha actualizado una RS Cochrane (24) que incluye 11 ECA en pacientes con HTA crónica (entre ellos el SPRINT), que no encuentra diferencias significativas entre objetivos inferiores de PA (<135/85 mmHg) frente al objetivo estándar (<140/90 mmHg) en la mortalidad total o efectos adversos graves (incluyendo los eventos cardiovasculares y otros efectos adversos graves). Sí disminuye (con baja calidad de evidencia) el infarto agudo de miocardio (IAM), el ictus y la insuficiencia cardiaca. Concluyen que los beneficios no compensan los riesgos. Otra RS Cochrane (25) que incluye 6 ECA sobre cifras objetivo en pacientes con HTA y enfermedad cardiovascular, con la misma metodología, también concluye que la evidencia es insuficiente para justificar objetivos de PA <135/85 mmHg en esta población.

En todos los pacientes con HTA y de hasta 80 años de edad se deben alcanzar cifras objetivo de PAS <140 y PAD <90 mmHg.

La evidencia acerca de los beneficios de alcanzar cifras de PA más bajas (<130/80 mmHg) en los pacientes de alto RCV o ECV establecida es de menor calidad; no obstante, podría ser razonable intentar alcanzar estas cifras siempre que el tratamiento sea bien tolerado y no suponga una carga excesiva de medicación.

En el paciente mayor de 80 años no frágil son razonables cifras objetivo de PAS <150 y PAD <90 mmHg.

## SELECCIÓN DEL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

En los últimos años no se han publicado nuevos ensayos comparativos entre las distintas clases de fármacos antihipertensivos, por lo que en general, como tratamiento de primera línea en HTA sin comorbilidad, se mantiene la recomendación de seleccionar un diurético tipo tiazida a dosis bajas (preferentemente clortalidona o indapamida) o un calcioantagonista (dihidropiridina) o un IECA o ARAII (especialmente si el IECA no se tolera), considerando el perfil de efectos adversos, los costes y las preferencias del paciente. En pacientes con comorbilidades puede ser necesario considerar agentes específicos (por ejemplo, IECA y betabloqueantes en insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida, IECA o ARA II en nefropatía diabética, betabloqueantes tras un IAM, etc.) (4,5).

Sobre la selección de los diuréticos, las guías canadiense (10) y AHA/ACC (11) prefieren los análogos tiazídicos (clortalidona o indapamida) debido a su mayor duración de acción y mejores evidencias de beneficio de



tratamiento. La guía ESC/ESH (1), ante la ausencia de comparaciones directas entre los distintos diuréticos y por cuestiones pragmáticas de disponibilidad de hidroclorotiazida en asociaciones a dosis fijas, no establece dicha preferencia y considera que tanto tiazidas como clortalidona e indapamida son antihipertensivos adecuados. La OMS (12) tampoco establece preferencias, y, por último, la guía NICE (9) da preferencia a los análogos tiazídicos frente a las tiazidas convencionales en los inicios o cambios de tratamiento, mientras que en pacientes estables con HTA controlada recomiendan continuar con su tratamiento.

Como tratamiento de primera línea en HTA sin comorbilidad, se recomienda seleccionar un diurético tipo tiazida a dosis bajas (preferentemente clortalidona o indapamida) o un calcioantagonista (dihidropiridina) o un IECA (o ARA II) considerando el perfil de efectos adversos, los costes y las preferencias del paciente.

## ¿INICIAR CON TRATAMIENTO COMBINADO?

Se estima que alrededor de la mitad de los pacientes hipertensos requieren dos o más fármacos para controlar adecuadamente su PA y ya en las GPC anteriores de Osakidetza se recomendaba que, si no se consiguen las cifras objetivo de PA tras el inicio de un fármaco en monoterapia es preferible la terapia combinada de distintos fármacos antihipertensivos que incrementar la dosis del primer fármaco, aunque se desconozca el efecto de tal medida en la reducción de eventos cardiovasculares (4,5).

Una de las recomendaciones en las que se hace mucho énfasis en la guía ESC/ESH (1) es la de iniciar el tratamiento en la mayoría de los pacientes con terapia doble, mediante asociaciones de fármacos de distinta clase farmacológica a dosis fija, las llamadas SPC (single pill combination), y sólo usar la monoterapia como tratamiento inicial en determinados casos, como los pacientes de bajo riesgo con HTA leve, los mayores de 80 años o pacientes frágiles. Las razones esgrimidas son que la mayoría de pacientes va a requerir terapia combinada si se quieren alcanzar las cifras de 130/80 mmHg recomendadas, que la combinación de medicamentos con distinto mecanismo de acción es más efectiva que la monoterapia en dosis máxima y se disminuye la heterogeneidad en la respuesta inicial al tratamiento. Apoyarían esta recomendación estudios observacionales en los que se ve que el tratamiento inicial con la combinación se asocia con menores interrupciones del tratamiento y un riesgo más bajo de eventos cardiovasculares (10). Sin embargo, no hay ningún ECA que haya comparado las dos estrategias en resultados de eventos cardiovasculares, por lo que se trata, principalmente, de recomendaciones de expertos. Una RS Cochrane recientemente actualizada concluye que no hay evidencia suficiente para contestar a esta cuestión (26).

También la OMS recomienda iniciar el tratamiento con terapia combinada, especialmente si la PA basal está >20/10 mmHg por encima de las cifras objetivo y da preferencia a las SPC porque mejoran la adherencia y persistencia al tratamiento antihipertensivo y el control de la PA. De hecho, recientemente, han añadido varias combinaciones a dosis fijas de antihipertensivos en su lista de medicamentos esenciales (12).

La guía canadiense ofrece la SPC como una opción más dentro de la selección de fármacos para el inicio del tratamiento farmacológico (10) y la guía NICE sigue proponiendo un tratamiento escalonado, ante la falta de evidencias con resultados de morbilidad que apoyen el tratamiento combinado de inicio (9).

El cambio de agente antihipertensivo sería otra estrategia recomendada por algunos autores en caso de pacientes con HTA leve que no responden al tratamiento inicial o tengan efectos adversos. Cualquier agente antihipertensivo es aproximadamente igual de efectivo en disminuir la PA, obteniendo una buena respuesta en un 30-50% de los pacientes con HTA leve. Existen algunas diferencias predecibles, como la mejor respuesta de pacientes mayores o de raza negra a la monoterapia con diuréticos tiazídicos o calcioantagonistas y peor respuesta a los IECA o betabloqueantes, pero, en general, hay una gran variabilidad interindividual y un paciente con HTA leve que no responde a un primer fármaco tiene aproximadamente un 30-50% de probabilidades de alcanzar la normotensión cambiando a un segundo fármaco, disminuyendo el riesgo de efectos adversos e interacciones (10,27,28).

Por otra parte, se considera buena práctica utilizar las asociaciones a dosis fijas, una vez se han comprobado la efectividad y tolerancia a los principios activos por separado. También hay que tener en cuenta que estas asociaciones, en cuanto a su financiación, no están clasificadas como medicamentos de aportación reducida, lo que podría tener repercusión negativa en la adherencia al tratamiento. Habría que considerar, por tanto, los costes y las preferencias de los pacientes (5).

En ausencia de ensayos comparativos, sigue estando recomendada la estrategia de tratamiento escalonado, reservando la terapia combinada de inicio, preferiblemente con SPC, para pacientes cuya PA basal esté alejada de las cifras objetivo, así como cuando se requiera debido a comorbilidad, teniendo en cuenta los costes y las preferencias del paciente.

## CRNOTERAPIA: ¿MEJORA LOS RESULTADOS DE MORBIMORTALIDAD?

La cronoterapia se define como “la administración de la medicación en ciertas horas del día que se consideran las más adecuadas para optimizar la actividad o minimizar la toxicidad”. La ausencia de descenso de la PA nocturna (patrón “*non-dipper*”) se asocia con un aumento del RCV y de la morbilidad cardiovascular (5) y en la GPC de Osakidetza (4) se revisaban las evidencias sobre los beneficios de la toma nocturna de los antihipertensivos. Con evidencia de calidad baja se indicaba que el tratamiento en monoterapia podía realizarse tanto en toma diurna como nocturna, de acuerdo con las preferencias del paciente y que en los pacientes en tratamiento con más de un antihipertensivo se podía considerar la administración de uno o más de ellos en toma nocturna.

Ninguna de las GPC consideradas en esta revisión hace recomendaciones sobre la toma diurna o nocturna de los antihipertensivos.

En 2020 se publicó el ECA HYGIA, realizado en centros de AP de España, que ha tenido mucha repercusión en nuestro medio por la gran magnitud de los resultados obtenidos y haberse publicado en una revista con alto factor de impacto (29). En este estudio, cambiar la toma de uno o más de los fármacos antihipertensivos de la toma matutina a la toma nocturna se asoció a grandes beneficios en la reducción de eventos cardiovasculares. Sorprende que efectos de esta magnitud no se hayan observado previamente en ECA cardiovasculares rigurosos y además, no es probable que la modesta reducción de la PA nocturna observada se pueda asociar con reducciones tan grandes en los eventos (27). Otros autores han llamado la atención sobre el hecho de que una disminución excesiva de la PA durante la noche puede ser peligrosa, debido que se ha asociado a un aumento del riesgo de isquemia en pacientes con enfermedad coronaria y de sufrir eventos cerebrales silentes (30) y han puesto de manifiesto las deficiencias metodológicas del HYGIA. Actualmente el ensayo se encuentra en un nuevo proceso de revisión editorial por parte de la revista donde se publicó, por lo que sus conclusiones deben ser interpretadas con precaución (31). Hay varios ECA en marcha que quizá puedan clarificar esta cuestión.

## DEPRESCRIPCIÓN: ¿ES POSIBLE Y APORTA BENEFICIOS?

Solo la GPC de la ESC/ESH hace referencia a la deprescripción (reducción del número de fármacos o de la dosis) de los antihipertensivos en algunos pacientes, cuando el tratamiento se acompaña de un control efectivo de la PA durante un tiempo largo. Podría ser el caso cuando el control de la PA va acompañado de cambios saludables en el estilo de vida. La reducción de la medicación debe ser gradual y se debe monitorizar al paciente con frecuencia porque la reaparición de la HTA puede ocurrir rápidamente (en unas semanas) o meses más tarde. No se debe retirar el tratamiento a los pacientes que ya han tenido daño orgánico o HTA acelerada. En cuanto a los pacientes mayores, la ESC/ESH no recomienda retirar el tratamiento debido solo a razones de edad (1).

Dos RS recientes (32,33) sobre deprescripción de antihipertensivos no consiguen extraer conclusiones firmes sobre los efectos de discontinuar el tratamiento antihipertensivo frente a continuarlo en diversas variables, incluidos los eventos cardiovasculares, debido a la baja calidad de los ensayos.

En cuanto a la deprescripción en pacientes mayores, en 2020 se publicó el estudio OPTIMISE (34), un ECA abierto, realizado en 569 pacientes mayores de 80 años con PAS <150 mmHg, que habían recibido dos o más antihipertensivos durante al menos un año, y que fueron aleatorizados al grupo intervención (retirada de uno de los fármacos antihipertensivos) o al grupo control (práctica habitual). La variable principal de eficacia, el mantenimiento de la PAS por debajo de 150 mmHg a las 12 semanas, fue alcanzado por el 86,4% en el grupo intervención y el 87,7% en el grupo control, lo que cumplió el criterio de no inferioridad preespecificado. La PAS media fue de 133,7 mmHg en el grupo intervención y 130,8 mmHg en el grupo control. La reducción de la medicación se mantuvo en el 66,3% de los pacientes en la rama de la deprescripción. No hubo diferencias significativas entre los grupos en términos de fragilidad, calidad de vida y efectos adversos. No obstante, el estudio, aparte de su diseño abierto, tiene numerosas limitaciones como el periodo de seguimiento demasiado corto para evaluar los efectos de la deprescripción a largo plazo o la alta selección de los pacientes, ya que además de excluir a aquellos con diagnóstico de IC, ictus o IAM, solo 1 de cada 10 pacientes preseleccionados fue incluido (35), lo que compromete la validez externa de sus resultados.

Por tanto, no se pueden extraer recomendaciones concretas sobre la deprescripción en pacientes mayores y lo más recomendable es individualizar y valorar de forma periódica la situación del paciente y el balance beneficio-riesgo de cada agente antihipertensivo. Así, algunos antihipertensivos pueden aportar beneficios en otras comorbilidades que podrían empeorar con su deprescripción, mientras que otros pueden haber sido prescritos como resultado de cascadas terapéuticas y, por tanto, ser candidatos a la retirada (p. ej. diu-

réticos prescritos ante edemas causados por dihidropiridinas). Por otro lado, existen determinadas situaciones del paciente que invitarían a considerar la deprescripción (36):

- RCV más bajo (por ausencia de otros FRCV)
- expectativa de vida limitada (disminuirían los beneficios potenciales de los antihipertensivos)
- fragilidad
- presencia de hipotensión postural
- riesgo alto de caídas
- existencia de contraindicaciones
- PAS <130 mmHg /PAD <60-70 mmHg\*\*

\*\* En pacientes mayores no se deberían perseguir objetivos de PAS <130 mmHg ni permitir que la PAD baje por debajo de 60-70 mmHg aunque ello signifique no reducir la PAS a la cifra objetivo debido a que aumenta el riesgo cardiovascular y la mortalidad (1,37).

A la hora de deprescribir, dependiendo del antihipertensivo se pueden dar efectos de discontinuación, que pueden incluir edema periférico, taquicardia, hipertensión de rebote o empeoramientos de la insuficiencia cardiaca o cardiopatía isquémica. Se recomienda que la mayoría de antihipertensivos se reduzcan de manera gradual y monitorizar de manera más estrecha la PA por si hubiera que reinstaurar el tratamiento anterior. No hay pautas uniformes sobre cómo realizar la deprescripción, algunos autores proponen la reducción de alrededor de un 25% de la dosis cada mes, durante 3-4 meses (36). Otros autores proponen reducir la dosis del antihipertensivo a la mitad o administrar en días alternos (para los de vida media larga y si no afecta al cumplimiento) e interrumpirlo si tras 1-3 meses hay buen control de la PA (38).

## AGRADECIMIENTOS

Agradecemos a Rafael Rotaeché, Ana Gorroño Goitia y Eulali Mariñelarena, miembros del Grupo Elaborador de la Guía de Práctica Clínica sobre Hipertensión Arterial de Osakidetza de 2014, por la revisión de este boletín y sus acertados comentarios y sugerencias.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M et al. [2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension](#). European Heart Journal. 2018; 39:3021–3104.
2. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). [Worldwide trends in hypertension prevalence and progress in treatment and control from 1990 to 2019: a pooled analysis of 1201 population-representative studies with 104 million participants](#). Lancet. 2021;398:957-980.
3. Menéndez E, Delgado E, Fernández-Vega F, Prieto MA, Bordiú E, Calle A et al. [Prevalencia, diagnóstico, tratamiento y control de la hipertensión arterial en España. Resultados del estudio Di@bet.es](#). Rev Esp Cardiol. 2016;69(6):572-8.
4. [Guía de práctica clínica sobre hipertensión arterial](#). Osakidetza. 2013/2014.
5. [Tratamiento farmacológico de la hipertensión arterial](#). INFAC. 2015; 23(5): 33-41.
6. Wright JT, Williamson JD, Whelton PK, Snyder JK, Sink KM, Rocco MV et al. [A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control](#). N Engl J Med. 2015;373:2103-16.
7. [Novedades en hipertensión arterial](#). INFAC. 2016; 24(2): 11-16.
8. Lonn EM, Bosch J, López-Jaramillo P, Zhu J, Liu L, Pais P et al. [Blood-Pressure Lowering in Intermediate-Risk Persons without Cardiovascular Disease](#). N Engl J Med. 2016;374:2009-20.
9. [Hypertension in adults: diagnosis and management](#). NICE guideline [NG 136]. Published: 28 August 2019. Last Update 18 march 2022.
10. Rabi DM, McBrien KA, Sapir-Pichhadze R, Nakhla M, Ahmed SB, Dumanski SM et al. [Hypertension Canada's 2020 Comprehensive Guidelines for the Prevention, Diagnosis, Risk Assessment, and Treatment of Hypertension in Adults and Children](#). Can J Cardiol. 2020; 36(5):596-624.
11. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE, Collins KJ, Himmelfarb CD et al. [2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults](#). A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. Hypertension. 2018;71:e13-e115.
12. [Guideline for the pharmacological treatment of hypertension in adults](#). Geneva: World Health Organization; 2021. Licence CCBY-NC-SA 3.0 IGO.
13. Unger T, Borghi C, Charchar F, Khan NA, Poulter NR, Prabhakaran D, et al. [2020 International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines](#). Hypertension. 2020;75:1334-1357.
14. Bogaerts JMK, Von Ballmoos LM, Achterberg WP, Gussekloo J, Streit S, Van der Ploeg MA et al. [Do we AGREE on the targets of antihypertensive drug treatment in older adults: a systematic review of guidelines on primary prevention of cardiovascular diseases](#). Age and Ageing. 2022; 51:1-14.
15. LeFevre M. [ACC/AHA Hypertension Guideline: What Is New? What Do We Do?](#) AFP. 2018;97(6):372-373.



16. [Tratamiento de la hipertensión arterial: nuevas guías](#). Bol Ter Andal. 2020; 35(4):39-49.
17. Basile J, Bloch MJ. [Overview of hypertension in adults](#). En: UpToDate, Post TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA. [consultado 14/3/2022].
18. Sundström J, Arima H, Jackson R, Turnbull F, Rahimi K, Chalmers J et al. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. [Effects of blood pressure reduction in mild hypertension: a systematic review and meta-analysis](#). Ann Intern Med. 2015;162:184-91.
19. Brunström M, Carlberg B. [Association of Blood Pressure Lowering With Mortality and Cardiovascular Disease Across Blood Pressure Levels. A Systematic Review and Meta-analysis](#). JAMA Intern Med. 2018;178:28-36.
20. Brunström M, Carlberg B. [Benefits and harms of lower blood pressure treatment targets: systematic review and meta-analysis of randomised placebo-controlled trials](#). BMJ Open.2019; 9:e026686.
21. Hong Z, Wu T, Zhou S, Huang B, Wang J, Jin D et al. Effects of anti-hypertensive treatment on major cardiovascular events in populations within prehypertensive levels: a systematic review and meta-analysis. J Hum Hypertens. 2018; 32:94–104.
22. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. [Effects of blood-pressure-lowering treatment on outcome incidence. 12. Effects in individuals with high-normal and normal blood pressure: overview and meta-analyses of randomized trials](#). J Hypertens.2017;35(11):2150-2160.
23. Williamson JD, Supiano MA, Applegate WB, Berlowitz DR, Campbell RC, Chertow GM et al. SPRINT Research Group. [Intensive vs Standard Blood Pressure Control and Cardiovascular Disease Outcomes in Adults Aged ≥75 Years. A Randomized Clinical Trial](#). JAMA.2016;315(24):2673-82.
24. Arguedas JA, Leiva V, Wright JM. [Blood pressure targets in adults with hypertension](#). Cochrane Database of Systematic Reviews.2020, Issue 12. Art. No.:CD004349.
25. Saiz LC, Gorricho J, Garjón J, Celaya MC, Erviti J, Leache L. [Blood pressure targets for the treatment of people with hypertension and cardiovascular disease](#). Cochrane Database of Systematic Reviews.2020, Issue 9.Art.No.:CD010315.
26. Garjón J, Saiz LC, Azparren A, Gaminde I, Ariz MJ, Erviti J. [First-line combination therapy versus first-line monotherapy for primary hypertension](#). Cochrane Database of Systematic Reviews. 2020, Issue 2. Art. No.: CD010316.
27. [Johannes FE, Mann MD. Choice of drug therapy in primary \(essential\) hypertension](#).En: UpToDate, Post TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA. [consultado 14/3/2022].
28. Prescrire Rédaction. Quand la pression artérielle reste élevée malgré un premier hypotenseur. Changer de médicament ou ajouter un deuxième hypotenseur. Rev Prescrire. 2022; 42(461):198-203.
29. Hermida RC, Crespo JJ, Domínguez-Sardiña M, Otero A, Moyá A, Ríos MT et al. [Bedtime hypertension treatment improves cardiovascular risk reduction: the Hygia Chronotherapy Trial](#). Eur Heart J. 2020;41:4565-76.
30. Lüscher TF. [The Hygia trial: Discussions about surprising results](#). Eur Heart J. 2020;41:1600.
31. [Expression of concern in Relates to: 'Bedtime Hypertension Treatment Improves Cardiovascular Risk Reduction: Hygia Chronotherapy Trial'](#). Eur Heart J. 2020;41:4565-76.
32. Reeve E, Jordan V, Thompson W, Sawan M, Todd A, Gammie TM et al. [Withdrawal of antihypertensive drugs in older people](#). Cochrane Database of Systematic Reviews. 2020, Issue 6. Art. No.: CD012572.
33. Crisafulli S, Luxi N, Coppini R, Capuano A, Scavone C, Zinzi A et al. [Anti-hypertensive drugs deprescribing: an updated systematic review of clinical trials](#). BMC Fam Pract.2021;22:208.
34. Sheppard JP, Burt J, Lown M, Temple E, Lowe R, Fraser R et al. [Effect of Antihypertensive Medication Reduction vs Usual Care on Short-term Blood Pressure Control in Patients with Hypertension Aged 80 Years and Older. The OPTIMISE Randomized Clinical Trial](#). JAMA. 2020; 323(20):2039-2051.
35. Peterson ED, Rich MW. [Deprescribing Antihypertensive Medications for Patients Aged 80 Years or Older: Is Doing Less Doing No Harm?](#). JAMA.2020;323(20):2024-2026.
36. Tenni P, Dunbabin D and Deprescribing Reference Group. [A guide to deprescribing antihypertensive agents](#). Primary Health Tasmania. 2019.
37. Scott IA, Hilmer S., Le Couteur DG. Going Beyond the Guidelines in Individualising the Use of Antihypertensive Drugs in Older Patients. Drugs Aging. 2019;36(8):675-685.
38. Elliot WJ. [Can drug therapy be discontinued in well-controlled hypertension?](#) UpToDate, Post TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA. [consultado 14/3/2022].

Fecha revisión Bibliográfica: marzo 2022

«El boletín INFAC es una publicación electrónica que se distribuye gratuitamente a las y los profesionales sanitarios de la CAPV. El objetivo de este boletín es la promoción del uso racional del medicamento para obtener un mejor estado de salud de la población».

Este boletín debe citarse: Actualización en el tratamiento farmacológico de la hipertensión arterial. INFAC. 2022;30(5):42-51.


Es de gran importancia que se notifiquen a la Unidad de Farmacovigilancia del País Vasco las sospechas de reacción adversa a los nuevos medicamentos. La notificación se puede realizar a través de OSABIDE, del formulario de notificación on line de la intranet de Osakidetza, rellenando la tarjeta amarilla o a través de la nueva web de la AEMPS: <https://www.notificaRAM.es>

Para consultas, sugerencias y aportaciones dirigirse: al farmacéutico de atención primaria de su OSI o a CEVIME o al e-mail: [infac@osakidetza.eus](mailto:infac@osakidetza.eus)

Consejo de Redacción: Iñigo Aizpurua, Miren Albizuri, Iciar Alfonso, María Armendáriz, Sergio Barrondo, Saioa Domingo, Maitane Elola, Arritxu Etxeberria, Julia Fernández, Isabel Fontán, Leire Gil, Ana Isabel Giménez, Naroa Gómez, Juan José Iglesias, Josune Iribar, Nekane Jaio, Itxasne Lekue, M<sup>a</sup> José López, Javier Martínez, Lorena Martínez, Mónica Martínez, Carmela Mozo, Elena Olloquiegi, Elena Ruiz de Velasco, Rita Sainz de Rozas, Inés San José, Elena Valverde, Miren Zubillaga.



<http://www.euskadi.eus/informacion/boletin-infac/web01-a2cevime/es/>

 Queda totalmente prohibido el uso de este documento con fines promocionales

Eusko Jaurlaritzaren Argitalpen Zerbitzu Nagusia  
Servicio Central de Publicaciones del Gobierno Vasco

