

Cronoterapéutica en hipertensión

¿Dosis nocturna de antihipertensivos para todos?

Dra. Paula Cuffaro

Jefa de la Sección Hipertensión Arterial, Servicio de Clínica médica del Hospital Italiano de Bs.As.
Especialista en Clínica médica, especializada en hipertensión arterial.
Coordinadora del Grupo de Trabajo de Mediciones Ambulatorias (2015-2016)
Presidenta Comité Científico Congreso Nacional de Hipertensión Arterial 2018. CABA
Secretaria académica Curso Nacional Hipertensión Arterial SAHA – Sede CABA (2010-2020)



“En la mitología griega Chronos es el dios remoto e incorpóreo del tiempo que rodeaba el universo, conduciendo la rotación de los cielos y el eterno paso del tiempo...”

La cronoterapéutica es la sincronización del tratamiento con los ritmos biológicos para optimizar los beneficios y minimizar o evitar sus efectos adversos.

Los ritmos circadianos (RC) son ritmos biológicos con un período de ≈ 24 h que permiten a los organismos adaptarse a las fluctuaciones diarias provocadas por los ciclos día-noche, alineando las funciones biológicas internas con los cambios ambientales. Los RC están controlados por el “sistema del reloj” constituido por el “reloj central”, que reside en el núcleo supraquiasmático del hipotálamo, los “relojes periféricos” en diferentes órganos y a nivel celular regulados por los “genes del reloj”.

La presión arterial (PA) presenta un RC caracterizado por un aumento matutino al despertar, un *plateau* durante el día y una disminución nocturna del 10% al 20% del valor promedio diurno. El monitoreo ambulatorio de la PA (MAPA) es útil para evaluar el RC aunque su reproducibilidad es moderada a baja.

Existen diversos mecanismos fisiopatológicos por los cuales el RC puede verse alterado: a) alteraciones del sueño: por patologías (SAHOS, ACV) o por cronodisrupción (contaminación lumínica por una excesiva exposición a pantallas LED, celulares o luz artificial, el confinamiento en la pandemia por COVID 19). También, por turnos de trabajos rotativos o viajes transmeridiano de >4 h de duración; b) alteraciones hormonales (feocromocitoma, síndrome de Cushing); c) hipertensión sal-sensible: (insuficiencia renal crónica, hiperaldosteronismo primario, diabetes y síndrome metabólico); d) tratamiento antihipertensivo insuficiente con posología matutina de fármacos de corta acción.

Si bien las alteraciones del RC se asocian a daño de órgano blanco y ECV, no existe evidencia del beneficio de su normalización y la hipertensión nocturna brinda mejor pronóstico que el RC.

En este contexto, ¿es mejor administrar los antihipertensivos por la noche? Un meta-análisis publicado por la base de datos Cochrane (2011), incluyó 21 ensayos clínicos aleatorizados ($n=1993$) que utilizaron IECA, calcioantagonistas, ARA, diuréticos, alfa y betabloqueantes. Evaluó los efectos de la dosis nocturna vs la administración matutina sobre el control de la PA, la morbilidad cardiovascular y mortalidad total. La administración antes de acostarse mejoró el control de 24 horas de la PA y no aumentó los efectos adversos ni la suspensión de fármacos Ninguno de los estudios informó los outcomes propuestos.

Recientemente, el estudio HYGIA planteó un gran debate en la comunidad científica y gran difusión por los medios de comunicación promoviendo la administración generalizada de dosis nocturna de antihipertensivos. Se trata de un ensayo abierto, multicéntrico, prospectivo que incluyó ≈ 19.000 pacientes en un ámbito de atención primaria en España y un seguimiento de 6,3 años. Utilizando una aproximación cronoterapéutica (MAPA de 48 horas anual) mostró una reducción significativa del 45% en los ECV con la ingestión de ≥ 1 antihipertensivo a la hora de acostarse en comparación con la ingesta matutina.

Este estudio generó numerosas cartas al editor que motivó una revisión por el Comité de Ética para evaluar la validez de los datos y sus resultados. Las principales críticas son sobre su validez interna: diferencias en las características basales y de seguimiento que infieren pérdida de la aleatorización, no se finalizó precozmente el estudio pese a los grandes beneficios, baja plausibilidad de los resultados y seguridad de los datos.



Entonces, ¿podemos administrar dosis nocturna de antihipertensivos a todos los hipertensos? ¿Qué ocurre con los pacientes que presentan un patrón *hiperdipper*? ¿Podemos ocasionar hipotensión nocturna? ¿Cuáles son sus riesgos?

Un estudio reciente analizó el valor pronóstico de ECV del RC *hiperdipper* y su variación en función de la edad. Se incluyeron 10.868 participantes de 53 ± 15 años inscriptos en 8 estudios prospectivos durante una mediana de seguimiento de 5,7 años (829 eventos totales y 168 mortales). Mostró que el patrón *hiperdipper* en sujetos <70 años no se asocia con un peor pronóstico, en cambio en > 70 años existe una relación en forma de U entre la caída nocturna de la PA y el resultado adverso. En los *hiperdipper* octogenarios, el riesgo de ECV fue 4 veces mayor que en los *dippers* y similar a los que presentaban ritmo circadiano invertido. Esto podría explicarse porque en jóvenes el patrón *hiperdipper* generalmente se debe a un aumento de la actividad diurna. En cambio, en ancianos la mayor rigidez arterial y las alteraciones de la regulación de la PA genera mayor riesgo de hipoxemia nocturna, hipoperfusión coronaria, activación simpática matutina y por lo tanto mayor riesgo de ECV.

Cabe aclarar que cuando hablamos de patrón *hiperdipper* incluye un amplio rango de valores de PA (normotensión, hipertensión e hipotensión) dependiendo de la actividad diurna. El hallazgo de hipotensión nocturna debe llevar a una revisión y ajustes del tratamiento. En los pacientes con patrón *hiperdipper* asociado a incremento matutino de la PA los antihipertensivos de acción prolongada y en administración nocturna, pueden mejorar la reducción de la PA durante la noche. El uso de fármacos de acción corta o intermedia debe reservarse para pacientes patrón *hiperdipper* sin incremento matutino de la PA.

Existen dos patologías oftalmológicas que debemos considerar cuando se plantea la administración nocturna de fármacos: el glaucoma normotensivo y la neuropatía óptica isquémica anterior. Estas entidades son las principales causas de discapacidad visual y ceguera, ambas relacionadas con hipotensión nocturna. En el glaucoma normotensivo el principal mecanismo fisiopatológico es la hipoperfusión del nervio óptico, resultante de la alteración de la autorregulación por anomalías en la

hemodinamia sistémica. Su progresión se relaciona con hipotensión nocturna, especialmente en pacientes en tratamiento antihipertensivo combinado con colirios con betabloqueante. En estos pacientes caídas nocturnas > 20% de la PA conllevan a un alto riesgo de deterioro del campo visual. La neuropatía óptica isquémica anterior se caracteriza por una pérdida visual unilateral aguda y aunque se desconoce la patogenia exacta, la hipotensión nocturna es uno de los principales factores de riesgo.

Finalmente, la evidencia es consistente con respecto al aumento del riesgo de las alteraciones del RC pero insuficiente sobre el beneficio de su normalización. La administración nocturna de fármacos de acción prolongada mejora el control de la hipertensión nocturna y matutina. Sin embargo, la posología nocturna no debe aplicarse de manera sistemática. Debemos tener especial cuidado en no ocasionar episodios de hipotensión e hipoperfusión en ancianos, pacientes frágiles, glaucoma, enfermedad coronaria o ACV.

Los resultados de ensayos a gran escala actualmente en curso, como el estudio TIME y BedMed podrían proporcionar más información sobre el papel de la cronoterapéutica en hipertensión arterial. Los esperamos ansiosamente.

Lecturas recomendadas:

Costello HM, Gumz ML. Circadian Rhythm, Clock Genes, and Hypertension: Recent Advances in Hypertension. *Hypertension*. 2021 Nov;78(5):1185-1196.

Ruan W, Yuan X, Eltzschig HK. Circadian rhythm as a therapeutic target. *Nat Rev Drug Discov*. 2021;20(4):287-307.

Zhao P, Xu P, Wan C, Wang Z. Evening versus morning dosing regimen drug therapy for hypertension. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011 Oct 5;(10):CD004184.

Hermida RC, Crespo JJ, Domínguez-Sardiña M, et al. Hygia Project Investigators. Bedtime hypertension treatment improves cardiovascular risk reduction: the Hygia Chronotherapy Trial. *Eur Heart J*. 2020;41(48):4565-4576.

Palatini P, Verdecchia P, Beilin LJ, Eguchi K, et. Al. Association of Extreme Nocturnal Dipping With Cardiovascular Events Strongly Depends on Age. *Hypertension*. 2020;75(2):324-330.

