

## TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL

### Sumario

- INTRODUCCIÓN
- INICIO DEL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO
- CIFRAS OBJETIVO
- SELECCIÓN DEL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO
- TERAPIA COMBINADA
- CRNOTERAPIA
- HTA EN LA DIABETES
- HTA Y OTRAS SITUACIONES ESPECIALES
- INTERVENCIONES PARA MEJORAR LA ADHERENCIA Y EL CONTROL DE LA PA

### INTRODUCCIÓN

Las enfermedades cardiovasculares son, junto con las neoplasias, las dos primeras causas de mortalidad en la CAPV, tanto en hombres como en mujeres<sup>1</sup>. La hipertensión arterial (HTA) es uno de los principales factores de riesgo cardiovascular (FRCV), con una prevalencia estimada en torno al 20% en la población mayor de 18 años, cifra que puede doblarse en los mayores de 65 años<sup>2</sup>. Por otra parte, la HTA se asocia con frecuencia con otros FRCV y comorbilidad, contribuyendo a aumentar la carga de enfermedad y la polimedicación<sup>3</sup>.

La gran variabilidad de la presión arterial (PA) y el llamado «fenómeno de bata blanca» han extendido la utilización de la automedida domiciliar de la PA (AMPA) y la monitorización ambulatoria de la PA (MAPA) como métodos necesarios tanto para establecer un correcto diagnóstico (y descartar la «HTA de bata blanca» o HTA clínica aislada y la HTA enmascarada) como para evaluar la consecución de las cifras objetivo de PA.

La clasificación de los pacientes como hipertensos tiene importantes repercusiones sobre su vida. Una vez establecido el diagnóstico hay que valorar, en cada paciente, el balance beneficio/riesgo de las intervenciones sobre su estilo de vida (modificación de la dieta y práctica de ejercicio físico, fundamentalmente), así como de la posible prescripción de fármacos antihipertensivos. Este balance es muy favorable a las intervenciones en los pacientes con cifras muy elevadas de PA, alto riesgo cardiovascular (RCV) o enfermedad cardiovascular

establecida, pero es más incierto en las personas con HTA grado 1 (PAS <160 y PAD <100 mmHg) y RCV bajo.

«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».

La toma de estas decisiones requiere, entre otras cosas, disponer de las mejores evidencias sobre la disminución de la morbimortalidad cardiovascular de los antihipertensivos solos o en asociación, sin olvidarse de sus efectos secundarios y de su contribución a la polimedicación. Los médicos, en función del RCV y la presencia de comorbilidad, deben decidir conjuntamente con el paciente las cifras objetivo de PA, la necesidad de terapia farmacológica, así como la selección de los fármacos y su pauta de administración.

La constante publicación de ensayos clínicos y revisiones sistemáticas sobre antihipertensivos hace necesario que los profesionales dispongan de la mejor evidencia de forma actualizada y accesible. En el año 2002, Osakidetza y el Departamento de Sanidad del Gobierno Vasco publicaron la primera Guía de Práctica Clínica (GPC) sobre HTA basada en la evidencia de la CAPV, publicación que se incluyó en el catálogo nacional de Guíasalud. La GPC se actualizó en 2007<sup>(4)</sup> con la colaboración de Osteba y esta actualización fue incluida además en el portal de EEUU sobre Guías de Práctica Clínica National Guideline Clearinghouse (<http://www.guideline.gov/>).

En este INFAC se presentan las principales recomendaciones sobre el tratamiento farmacológico de la HTA, recogidas en la nueva actualización de la GPC de 2014<sup>5</sup>, realizada con la financiación de Guíasalud, Kronikgune y el Departa-

mento de Salud. Esta nueva versión se ha realizado con el estándar internacional GRADE para la elaboración de GPC y estará disponible en formato electrónico en la web de Osakidetza (<http://www.osakidetza.euskadi.eus/r85-phgpc00/es/>).

Una de las principales características de GRADE es la priorización de los resultados verdaderamente importantes para los pacientes. En esta GPC, al valorar la calidad de la evidencia sobre los beneficios del tratamiento farmacológico, se han considerado como **variables críticas** la mortalidad (total y cardiovascular), ictus, infarto agudo de miocardio (IAM), los eventos cardiovasculares mayores y la enfermedad renal terminal (trasplante o diálisis). La insuficiencia cardiaca (IC) y la aparición de nuevos casos de diabetes mellitus (DM) en relación con el tratamiento antihipertensivo se han considerado **variables importantes**, pero no críticas.

Tabla 1. **Preguntas sobre el tratamiento de la HTA (adaptadas de 5)**

¿Cuándo está indicado el tratamiento farmacológico en la HTA? ¿Cuáles son las cifras objetivo de PA en el paciente hipertenso?
¿Cuál o cuáles son los antihipertensivos de elección en la HTA sin comorbilidad?
Terapia combinada en HTA: ¿qué es más eficaz: aumentar la dosis o añadir otros antihipertensivos? ¿Es mejor una asociación que otra?
¿Es eficaz la cronoterapia en el tratamiento de la HTA?
¿Cuáles son las cifras objetivo de PA en el tratamiento del paciente diabético hipertenso con o sin nefropatía? ¿Cuál es el tratamiento antihipertensivo de elección en los pacientes diabéticos con o sin nefropatía?
¿Cuál es el tratamiento de elección en el hipertenso en otras situaciones especiales (nefropatía no diabética, insuficiencia cardiaca con disfunción sistólica del ventrículo izquierdo, cardiopatía isquémica, ACV, asma o EPOC, claudicación intermitente, hipertrofia ventricular izquierda -HVI-)?
¿Qué intervenciones son eficaces para aumentar la adherencia al tratamiento farmacológico en el paciente hipertenso?

## Inicio del tratamiento farmacológico

El beneficio del tratamiento farmacológico de la HTA en la reducción de la morbimortalidad cardiovascular está claramente establecido a través de múltiples ensayos clínicos aleatorizados (ECA) frente a placebo, recogidos en distintos metaanálisis<sup>4</sup>. No obstante, es preciso valorar de forma individualizada si el plan de tratamiento de un determinado paciente puede producir más beneficios que riesgos (especialmente en los casos de HTA ligera). Al igual que en la edición anterior de la GPC, la estrategia propuesta es seleccionar como candidatos a tratamiento farmacológico a aquellos pacientes de mayor RCV basal, en función de su estadio de HTA, afectación de órganos diana y riesgo coronario.

Las medidas no farmacológicas (modificaciones del estilo de vida, incluyendo dieta y ejercicio) se deben proponer a todos los pacientes hipertensos, independientemente de que se inicie o no tratamiento farmacológico.

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

- Pacientes en estadios 2 y 3
- Ancianos >80 años sin fragilidad (cifras >160/90 mmHg)
- Pacientes en estadio 1:
  - Con riesgo coronario (tablas REGICOR)  $\geq 10\%$
  - Diabéticos
  - Enfermedad cardiovascular
  - Lesión en órganos diana (microalbuminuria, retinopatía grado III/IV, HVI)

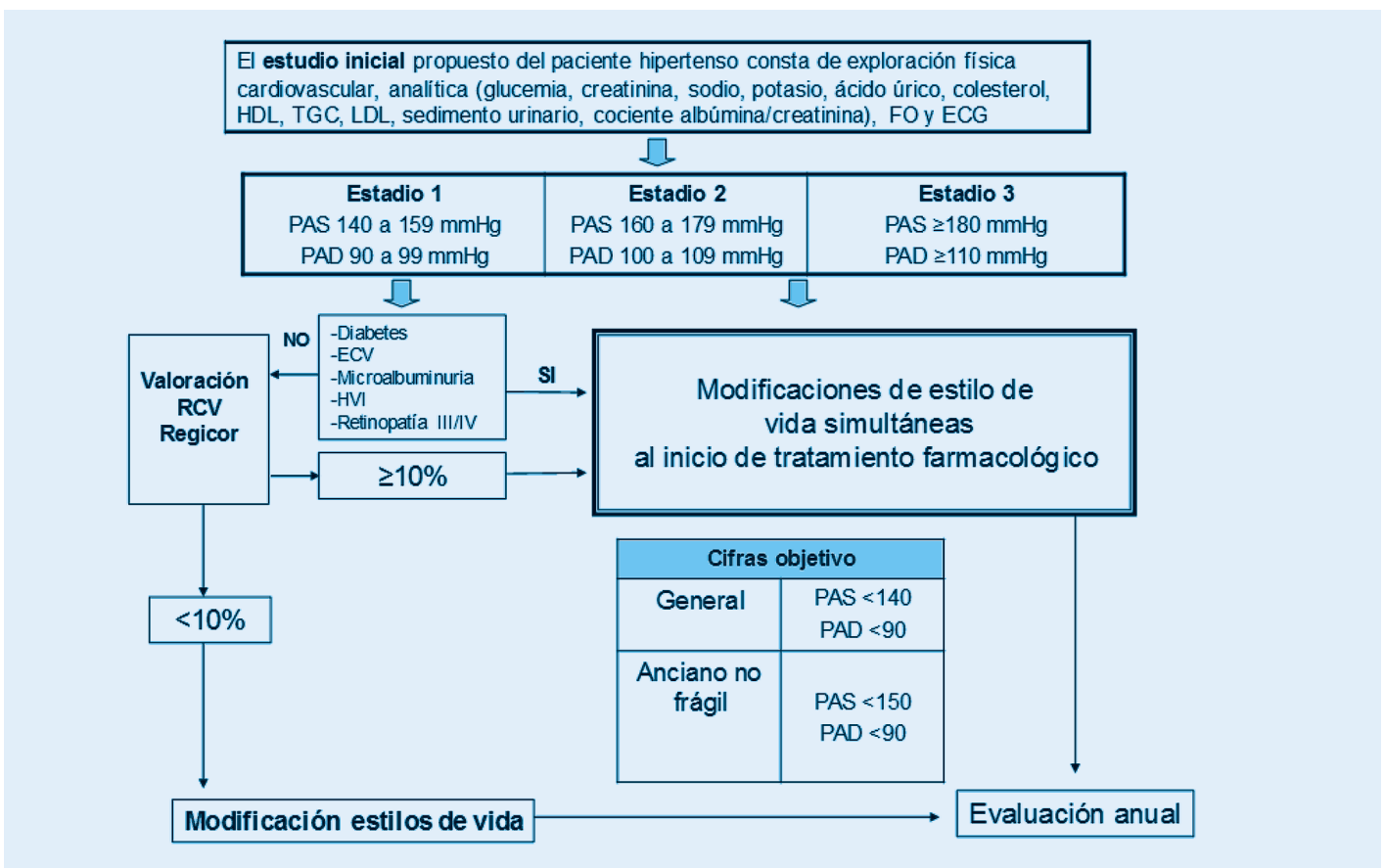
## Cifras objetivo

El tratamiento intensivo con objetivo de control estricto de la PA (PAS  $\leq$ 135; PAD  $\leq$ 85 mmHg), frente a un control convencional (PAS 140-160; PAD 90-100 mmHg), no ha conseguido demostrar beneficios en resultados en salud en el paciente hipertenso sin comorbilidad<sup>6</sup>.

No existe evidencia suficiente para recomendar cifras objetivo concretas en el paciente anciano mayor de 80 años. En el anciano no frágil, se considera razonable alcanzar el objetivo de PAS del ensayo HYVET (<150 mmHg) y, en cuanto a la PAD, a pesar de que el ensayo HYVET estableció un objetivo de PAD <80 mmHg, el equipo redactor de la GPC sugiere el mismo objetivo que en la población general (<90 mmHg), debido a la avanzada edad de esta población y con el fin de no inducir una sobremedicalización de la misma<sup>7</sup>.

En general, las cifras objetivo son **PAS <140 y PAD <90 mmHg**.

En el **paciente anciano (>80 años) no frágil** se sugieren cifras de **PAS <150 y PAD <90 mmHg**.



## Selección del tratamiento farmacológico

### HTA sin comorbilidad

Frente a placebo, es claro el beneficio de los antihipertensivos, incluyendo el de los betabloqueantes (BB), los cuales, aunque no disminuyen la mortalidad total ni el IAM, sí disminuyen la incidencia de ictus y de IC. En cuanto a si hay alguna clase de antihipertensivos superior al resto, en general puede decirse que, si exceptuamos los BB y alfabloqueantes, no hay diferencias relevantes en el balance beneficio/riesgo para la mayoría de las comparaciones<sup>8</sup>.

Los diuréticos tipo tiazida son mejores que los calcioantagonistas (CA) para disminuir la IC y, aunque existe evidencia de que aumentan el riesgo de DM frente a CA, IECA y ARA II, este hecho no se traduce en un aumento del riesgo de futuros eventos cardiovasculares. Los IECA son superiores a los CA para disminuir la IC, pero inferiores para reducir el riesgo de ACV.

En pacientes sin comorbilidad no existen ensayos clínicos de ARA II frente a placebo. La evidencia proviene de comparaciones indirectas y apunta a que son igual de eficaces que el resto de antihipertensivos, pero su coste, en general, es mayor.

Los BB y alfabloqueantes son significativamente inferiores a otros fármacos antihipertensivos en algunas de las variables de resultado relevantes.

Respecto a los inhibidores directos de la renina (aliskireno), no se han encontrado estudios con variables de resultado de morbimortalidad en pacientes hipertensos sin comorbilidad.

### ¿Existen diferencias entre los distintos diuréticos tiazídicos?

En los últimos años ha surgido una controversia en relación a si existen diferencias de eficacia entre los diuréticos tiazídicos (fundamentalmente, la hidroclorotiazida -HCTZ-) y los análogos de las tiazidas (clortalidona, indapamida), debido a su distinta duración de acción, potencia antihipertensiva o, incluso, a las propiedades pleiotrópicas de estos últimos.

No se han encontrado ensayos clínicos, con comparaciones directas entre ambos tipos de diuréticos, con variables clínicas relevantes. En comparaciones indirectas<sup>9</sup>, la clortalidona se muestra superior a la HCTZ en la disminución del riesgo de eventos cardiovasculares totales e IC, sin diferencias en el riesgo de ACV ni en la mortalidad total. En una revisión sistemática reciente<sup>10</sup>, comparados frente a placebo, ambos tipos de diuréticos disminuyen los eventos cardiovasculares, cerebrovasculares e IC, y los análogos de las tiazidas, además, disminuyen los eventos coronarios y la mortalidad total.

En cuanto a las cifras de PA, otra revisión sistemática<sup>11</sup> muestra que la clortalidona y la indapamida reducen la PAS en mayor medida que la HCTZ a las dosis usadas habitualmente. Con respecto a los efectos adversos la evidencia es conflictiva, ya que si bien en los ensayos a corto plazo no se han visto diferencias significativas, algunos estudios observacionales sí muestran una mayor incidencia de efectos adversos metabólicos (hipopotasemia e hiponatremia) con la clortalidona<sup>12,13</sup>.

En cualquier caso, la calidad de la evidencia es baja para la comparación entre diuréticos y, por tanto, las recomendaciones que se puedan derivar de la misma son débiles. La evidencia más sólida frente a placebo u otros antihipertensivos en la reducción de eventos cardiovasculares la tendrían la clortalidona y la indapamida.

Hay que tener en cuenta además que los ensayos con las tiazidas clásicas son más antiguos, y no hay ninguno con HCTZ en monoterapia a las dosis que se emplean actualmente (en varios ECA se utiliza la asociación HCTZ+amilorida). La clortalidona presenta el inconveniente de que en nuestro medio no existe la presentación recomendada de 25 mg, lo que obliga a fraccionar la única presentación disponible de 50 mg. Además, la HCTZ es el diurético presente en la mayor parte de asociaciones con IECA y ARA II, ampliamente utilizadas, y también en triples combinaciones con dihidropiridinas. La indapamida ofrece mayor comodidad en monoterapia ya que no hay que fraccionar el comprimido, pero sólo se dispone de una asociación (con perindopril).

- **Como tratamiento de primera línea en HTA sin comorbilidad, se recomienda seleccionar un diurético tipo tiazida a dosis bajas o un calcioantagonista o un IECA; considerando el perfil de efectos adversos, los costes y las preferencias del paciente.**
- Dentro de los diuréticos se sugiere el uso de clortalidona o indapamida (antes que hidroclorotiazida).
- Los ARA II de bajo coste pueden utilizarse como alternativa a los IECA en caso de intolerancia, sobre todo debido a la tos.
- No se recomienda utilizar betabloqueantes ni alfabloqueantes como fármacos de primera línea.
- No se recomienda el uso de inhibidores de la renina (aliskireno), ya que no se dispone de datos sobre morbimortalidad a largo plazo en pacientes hipertensos sin comorbilidad.

### Consideraciones en el anciano

No se han publicado nuevos ensayos importantes en pacientes mayores de 80 años y, por tanto, al no existir evidencia suficiente para determinar que un régimen antihipertensivo es mejor que otro en estos pacientes, las recomendaciones se siguen basando en el ensayo HYVET<sup>7</sup>. Se considera razonable iniciar el tratamiento con indapamida de liberación prolongada, asociando un IECA, si fuera necesario, para controlar la PA.

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.

### Terapia combinada

Se estima que alrededor de la mitad de los pacientes hipertensos requieren dos o más fármacos para controlar adecuadamente su PA. En general, si no se consiguen las cifras objetivo de PA, es preferible la terapia combinada de distintos fárma-

cos antihipertensivos que incrementar la dosis en monoterapia, si bien se desconoce el efecto de tal medida en la reducción de eventos cardiovasculares.

Hay pocos ensayos clínicos que comparen la eficacia de distintas combinaciones de antihipertensivos en la prevención cardiovascular. En pacientes hipertensos de alto RCV la combinación de IECA con calcioantagonista dihidropiridínico (CA-DHP) es superior a la combinación de IECA con HCTZ en algunos resultados (IAM fatal y no fatal, abandono del tratamiento por efectos adversos), pero no en cuanto a disminución de la mortalidad total, ACV y hospitalización por IC (evidencia de calidad moderada)<sup>14</sup>.

La doble inhibición del sistema renina-angiotensina (SRA), frente a monoterapia, presenta más riesgos (hiperpotasemia, hipotensión y fallo renal) que beneficios, pues no reduce la mortalidad total o cardiovascular, por lo que esta asociación no se recomienda<sup>15</sup>.

Las asociaciones a dosis fijas de dos o tres antihipertensivos podrían ser útiles en algunos pacientes para mejorar la adherencia, si bien no está establecido que mejoren el control de la PA. Hay que tener en cuenta que estas asociaciones no están clasificadas, en cuanto a su financiación, como medicamentos de aportación reducida, lo que también podría tener repercusión negativa en la adherencia al tratamiento. Habría que considerar, por tanto, los costes y las preferencias de los pacientes.

- Cuando se requiere una asociación de antihipertensivos, para la mayor parte de los pacientes se recomienda la asociación de IECA (o ARA II) con diurético tipo tiazida o de IECA (o ARA II) con calcioantagonista.
- En pacientes hipertensos de alto RCV, se sugiere utilizar la asociación de IECA y CA dihidropiridínico por delante de la asociación de IECA con diurético tiazídico.
- El uso de alfabloqueantes en asociación debe reservarse para los casos en que han fracasado las demás combinaciones de fármacos.
- Se recomienda no utilizar una terapia combinada de dos fármacos inhibidores del SRA (IECA, ARA II o aliskireno) en el tratamiento de la HTA.
- No se deben asociar los betabloqueantes con verapamilo o diltiazem.

## Cronoterapia

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<sup>16</sup>. Se especula con que la administración vespertina de los fármacos antihipertensivos pueda revertir este fenómeno y disminuir la morbimortalidad cardiovascular.

Una revisión sistemática (RS) Cochrane<sup>17</sup> compara la administración de un único antihipertensivo por la mañana frente a su administración por la noche. La administración nocturna consigue una disminución modesta en la PAS de 24 h de 1,71 mmHg y de 1,38 mmHg en la PAD, pero existe heterogeneidad en los resultados, justificada por el grupo farmacológico. En el análisis por subgrupos, sólo los diuréticos y alfabloqueantes presentan diferencias favorables a la administración nocturna. Los ECA incluidos son, en general, de calidad baja.

En cuanto a la terapia combinada sólo se ha localizado un ECA<sup>18</sup> que presenta resultados de morbimortalidad:

- Los pacientes con HTA resistente fueron aleatorizados a sustituir uno de los fármacos de su tratamiento por otro de los fármacos previstos en el estudio (todos en toma matutina) o bien a cambiar a la toma nocturna alguno de los fármacos de su tratamiento.
- En los pacientes sin tratamiento se inició monoterapia, aleatorizando a toma matutina o nocturna, y estratificando por grupo de antihipertensivo.

Al final del estudio los pacientes aleatorizados a la toma nocturna presentaron con menor frecuencia patrón «non-dipper» (34,4% frente al 62%) y un mayor descenso de la PA nocturna. Asimismo, se observó una reducción del 60% en la morbimortalidad cardiovascular. Este efecto es de gran magnitud, pero proviene de un único ECA de calidad baja, lo que obliga a que las recomendaciones acerca de las indicaciones de la cronoterapia no puedan ser firmes hasta que estos hallazgos se confirmen en estudios de calidad.

- El tratamiento en monoterapia puede realizarse tanto en toma diurna como nocturna, de acuerdo con las preferencias del paciente.
- En los pacientes en tratamiento con más de un antihipertensivo puede considerarse la administración de uno o más de ellos en toma nocturna.

## HTA en la diabetes<sup>19</sup>

### Cifras objetivo de PA

Con respecto a la edición anterior de la Guía, se proponen unas **cifras objetivo <140/90 mmHg** en lugar de 140/80 mmHg. Una RS Cochrane ha evaluado los efectos en morbilidad de la reducción de la PA por debajo de 130/85 mmHg frente al objetivo de 140-160/90-100 mmHg. Concluye que los beneficios del descenso de la PA (posible disminución de ACV, sin modificarse la mortalidad cardiovascular ni la general) no compensan los riesgos (aumento de efectos secundarios) e inconvenientes (aumento del número de fármacos).

El control más intensivo de la PAS, por debajo de 135 mmHg en lugar de 140 mmHg, consigue un beneficio adicional en la disminución de ictus, sin beneficio en otros eventos cardiovasculares, a costa de un aumento importante de efectos adversos, algunos de ellos graves. La calidad de la evidencia es baja-moderada.

No existen estudios especialmente diseñados para comparar el control intensivo de PA versus el control estándar en población hipertensa con nefropatía diabética; los datos son indirectos, con resultados heterogéneos y no concluyentes para recomendar un control intensivo de PA que, además, produce un aumento significativo de efectos adversos.

Como recomendación general, los pacientes con HTA y DM, con o sin nefropatía, deberían recibir tratamiento antihipertensivo para disminuir su PA hasta conseguir cifras inferiores a 140/90 mmHg, al igual que en la población general.

### Selección del tratamiento farmacológico

Una RS Cochrane<sup>20</sup> ha evaluado los fármacos antihipertensivos para prevenir la enfermedad renal en pacientes con diabetes (tipo 1 y tipo 2) sin nefropatía. La evidencia más sólida favorece a los IECA, ya que han demostrado disminuir la mortalidad y la nefropatía diabética frente a placebo y frente a los CA. Los ARA II no han demostrado reducir la mortalidad ni el desarrollo de micro o macroalbuminuria frente a placebo; el análisis de subgrupos sugiere un probable beneficio en la prevención de la enfermedad renal en la DM tipo 2 y en pacientes de alto riesgo cardiovascular, incluidos hipertensos.

En pacientes con nefropatía, tanto los IECA como los ARA II han mostrado reducir el riesgo de enfermedad renal terminal frente a placebo.

En cuanto a las combinaciones de fármacos, el subanálisis del estudio ACCOMPLISH realizado en diabéticos, muestra que la combinación de IECA con CA (amlodipino) es preferible a la combinación de IECA más diurético (hidroclorotiazida) en la variable combinada de morbilidad cardiovascular. Asimismo, cabe destacar la recomendación de no utilizar la combinación de IECA+ARA II o aliskireno+IECA o ARA II, ya que no reduce los eventos renales ni cardiovasculares y, además, aumenta los efectos adversos renales graves, incluido el fallo renal.

#### Elección del tratamiento farmacológico en la **diabetes sin nefropatía**

- Los IECA y los diuréticos tipo tiazida a dosis bajas son el tratamiento antihipertensivo de elección en pacientes diabéticos.
- Los ARA II son el tratamiento alternativo en caso de intolerancia a los IECA, sobre todo debido a la tos.
- Los calcioantagonistas son el tratamiento alternativo en monoterapia.
- No se recomienda el uso de betabloqueantes, salvo que exista otra indicación firme para su uso (cardiopatía isquémica o insuficiencia cardíaca).
- Cuando se requiera asociar dos fármacos se sugiere la asociación de IECA con calcioantagonista, por delante de la asociación de IECA con diurético tipo tiazida. Se recomienda no utilizar la asociación de IECA con ARA II. Se recomienda no añadir aliskireno a un IECA o ARA II.

#### Elección del tratamiento farmacológico en la **diabetes con nefropatía**

- Los IECA son el tratamiento de elección en pacientes con nefropatía diabética. Los ARA II son el tratamiento alternativo en caso de intolerancia, sobre todo debido a la tos.
- Se recomienda no utilizar la asociación de IECA con ARA II. Está contraindicado añadir aliskireno a un IECA o ARA II.

## HTA y otras situaciones especiales

La comorbilidad determina la elección de los fármacos iniciales. Respecto a las recomendaciones de la versión previa de la GPC no hay cambios relevantes, y quizá se podrían destacar las siguientes cuestiones:

### BB en cardiopatía isquémica estable

En las ediciones anteriores de la Guía se recomendaba el uso de los BB en pacientes que han sufrido un IAM, con o sin disfunción sistólica, en base a los estudios que demuestran disminución de morbimortalidad. Sin embargo, en pacientes que no han tenido IAM previo o que no presentan angina, los BB no han sido ensayados frente a placebo en grandes estudios con resultados de eventos cardiovasculares, por lo que queda la duda de si se pueden extrapolar los resultados favorables en IAM a la globalidad de la entidad «cardiopatía isquémica».

En un estudio observacional<sup>21</sup> que incluye pacientes con cardiopatía isquémica los BB no se asociaron a una disminución de la morbimortalidad cardiovascular e, incluso en los pacientes sin IAM previo, la variable combinada de eventos cardiovasculares empeoró. No obstante, la evidencia que procede de este estudio es de calidad muy baja.

### IECA en arteriopatía periférica

En la arteriopatía periférica, los objetivos del tratamiento antihipertensivo son dobles: por un lado, reducir el riesgo de eventos cardiovasculares (más elevado que en HTA sin comorbilidad; de hecho, se consideran pacientes en prevención secundaria) y por otro, mejorar la claudicación del paciente (es decir, aumentar la distancia caminada). Para valorar la disminución de eventos cardiovasculares sólo está disponible el subestudio del ensayo HOPE, realizado con ramipril, en el que este fármaco se mostró eficaz. Sin embargo, se plantea la duda de si el beneficio se debe a la mera disminución de la PA, por lo que otros antihipertensivos podrían tener la misma eficacia. **Por otra parte, existe evidencia de calidad moderada proveniente de un solo ECA<sup>22</sup> de que ramipril 10 mg aumenta el tiempo máximo caminado en la cinta rodante (un aumento medio de 255 segundos), por lo que a sus beneficios en disminución de eventos cardiovasculares se añadirían beneficios específicos en claudicación intermitente. (Ver nota de corrección).**

### BB en EPOC

No cambian las recomendaciones respecto a la edición anterior de la GPC. Estudios observacionales<sup>23</sup> (calidad de evidencia muy baja) apuntan a un efecto beneficioso de los BB con respecto a la mortalidad por cualquier causa en los pacientes con EPOC.

En la siguiente tabla se resumen las recomendaciones de uso de fármacos antihipertensivos en las patologías más prevalentes.

Tabla 2. Elección de fármacos según presencia de comorbilidad

Situaciones clínicas	Tratamiento de elección	Tratamiento alternativo	Observaciones
Nefropatía diabética y no diabética	IECA	ARA II	IECA+ARA II: asociación no recomendada.
Insuficiencia cardíaca	IECA Betabloqueante (bisoprolol, carvedilol, metoprolol retard, nebivolol en pacientes ancianos)	ARA II si intolerancia a IECA	ARA II: evidencias para candesartán, losartán, valsartán. Con frecuencia es necesario añadir diuréticos (para el control de síntomas). Según la clase funcional, añadir antialdosterónicos.
Post IAM	Betabloqueante IECA	ARA II si intolerancia a IECA	Asociación IECA+ARA II no recomendada.
Cardiopatía isquémica estable	IECA Betabloqueante (si angina)	Verapamilo, otros calcioantagonistas, ARA II	Mejores evidencias para IECA: ramipril 10 mg; perindopril 8 mg ARA II: telmisartán. En pacientes con cardiopatía isquémica y función sistólica conservada que no han sufrido un IAM reciente y sin angina, la evidencia sobre el uso de betabloqueantes no es concluyente.

.../...

.../...

Situaciones clínicas	Tratamiento de elección	Tratamiento alternativo	Observaciones
ACV	Tiazida Tiazida+IECA	ARA II	Mejores evidencias para indapamida y perindopril.
Arteriopatía periférica	IECA		Ramipril podría mejorar la distancia de claudicación. Se pueden usar betabloqueantes si existe indicación firme de uso*.
Asma, EPOC, HVI	Como en la población general		Betabloqueantes cardioselectivos: utilizar en EPOC cuando exista indicación firme de uso*; en asma leve o moderado pueden utilizarse con precaución, siempre que exista indicación firme de uso*.

\* Cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca.

## Intervenciones para mejorar la adherencia y el control de la PA

La falta de adherencia al tratamiento farmacológico o incumplimiento terapéutico es un problema prevalente y relevante en la práctica clínica, especialmente en el tratamiento de enfermedades crónicas. Se estima que, en general, un 20-50% de los pacientes no toma su medicación como está prescrita<sup>24</sup>. En España, la prevalencia del incumplimiento terapéutico en hipertensión leve-moderada varía entre los diferentes estudios, con una media del 32,5%<sup>25</sup>.

Debe explorarse la adherencia de forma sistemática en las revisiones periódicas de control, tanto médicas como de enfermería. Ante la persistencia de cifras elevadas de PA por encima del objetivo de control, con un tratamiento correcto, debe sospecharse una baja adherencia.

Se ha evaluado la evidencia sobre intervenciones para la mejora de la adherencia o el control de la PA en estudios realizados tanto en población hipertensa como en enfermedades crónicas, entre las que se incluye la propia HTA (evidencia indirecta). Existe gran heterogeneidad, tanto en las intervenciones estudiadas como en los sistemas de medición de la adherencia, y la calidad de la evidencia es, considerada globalmente, baja o muy baja. Asimismo, el aumento de la adherencia no siempre guarda relación directa con el beneficio en resultados de cifras de PA.

Varias revisiones sistemáticas evalúan diferentes intervenciones, incluyendo la educación al paciente o al profesional sanitario, la simplificación de la terapia (disminuyendo el número de tomas al día o utilizando asociaciones a dosis fijas), la AMPA, los recordatorios de citas, u otras intervenciones más complejas, difícilmente aplicables en nuestro medio. En una RS Cochrane, la AMPA y los sistemas de recordatorio de citas (por correo electrónico o llamadas telefónicas) consiguen mejoras en el control de la PA<sup>26</sup>.

Las asociaciones a dosis fijas de antihipertensivos consiguen mejorías modestas de la adherencia, sin mejoras estadísticamente significativas en las cifras de PA<sup>27</sup>. En pacientes con enfermedades crónicas, disminuir el número de tomas mejora la adherencia, sin que existan datos que confirmen que se mejora el control de parámetros clínicos<sup>28</sup>.

Se sugiere recomendar a los pacientes la automonitorización de la PA (AMPA), a ser posible dentro de un programa con intervención de otros profesionales de la salud.

Se sugiere considerar un sistema de recordatorio de citas.

Se sugiere intentar simplificar la pauta terapéutica disminuyendo el número de tomas/día.

Las asociaciones a dosis fijas de dos o tres antihipertensivos podrían ser útiles en algunos pacientes para mejorar la adherencia, si bien no está establecido que mejoren el control de la PA. Considerar los costes y las preferencias de los pacientes.

## AGRADECIMIENTOS

Agradecemos a los miembros del Grupo Elaborador de la Guía de Práctica Clínica sobre Hipertensión Arterial por proporcionarnos todo el contenido de la guía antes de su publicación y colaborar en la redacción de este boletín: Rafael Rotaache, Uxune Apalategui, Ana Gorroñogoitia, Eulali Mariñelarena y Elena Ruiz de Velasco. A Rafael Rotaache, por la coordinación del proyecto de actualización de guías del área cardiovascular.



## BIBLIOGRAFÍA

- Departamento de salud. Plan de salud de Euskadi. 2013-2020 .Servicio central de publicaciones del Gobierno Vasco-Vitoria-Gasteiz. 2014 Disponible en [http://www.osakidetza.euskadi.eus/contenidos/informacion/publicaciones\\_informes\\_estudio/es\\_pub/adjuntos/plan\\_salud\\_2013\\_2020.pdf](http://www.osakidetza.euskadi.eus/contenidos/informacion/publicaciones_informes_estudio/es_pub/adjuntos/plan_salud_2013_2020.pdf) Acceso [Mayo 2015].
- Garin N, Olaya B, Perales J, *et al.* Multimorbidity patterns in a national representative sample of the Spanish adult population. *PLoS One* 2014;9(1):e84794.
- Alonso-Moran E, Orueta JF, Esteban JI, *et al.* Multimorbidity in people with type 2 diabetes in the Basque Country (Spain): Prevalence, comorbidity clusters and comparison with other chronic patients. *Eur J Intern Med* 2015;26(3):197-202.
- Rotaeche del Campo R, Aguirrezabala Jaca J, Balagué Gea L, Gorroñoitia Iturbe A, Idarreta Mendiola I, Mariñelarena Mañeru E, Mozo Avellaned C, Ruiz de Velasco Artaza E, Torcal Laguna J. Guía de Práctica Clínica sobre Hipertensión Arterial (actualización 2007). Osakidetza. GPC. Vitoria-Gasteiz. 2008.
- Grupo de Trabajo para la elaboración de la Guía de Práctica Clínica sobre Hipertensión arterial. Guía de Práctica Clínica sobre Hipertensión arterial. [Internet] Osakidetza, editor. Vitoria-Gasteiz, 2014. Disponible en <http://www.osakidetza.euskadi.eus/r85-phgpc00/es>
- Arguedas JA, Perez MI, Wright JM. Treatment blood pressure targets for hypertension. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009 (3):Cd004349. PubMed PMID: 19588353. Epub 2009/07/10. eng.
- Beckett N, Peters R, Tuomilehto J, *et al.* Immediate and late benefits of treating very elderly people with hypertension: results from active treatment extension to Hypertension in the Very Elderly randomised controlled trial. *BMJ.* 2012;344:d7541.
- Fretheim A, Odgaard-Jensen J, Brørs O, Madsen S, Njølstad I, Norheim OF, Svilaas A, Kristiansen IS, Thürmer H, Flottorp S. Comparative effectiveness of antihypertensive medication for primary prevention of cardiovascular disease: systematic review and multiple treatments meta-analysis. *BMC Medicine* 2012, 10:33.
- Roush GC, Holford TR, Guddati AK. Chlorthalidone compared with hydrochlorothiazide in reducing cardiovascular events: systematic review and network meta-analyses. *Hypertension* 2012; 59(6): 1110-1117.
- Olde Engberink RH, Frenkel WJ, van den Bogaard B, Brewster LM, Vogt L, van den Born BJ. Effects of thiazide-type and thiazide-like diuretics on cardiovascular events and mortality: systematic review and meta-analysis. *Hypertension.* 2015;65(5):1033-1040.
- Roush GC, Ernst ME, Kostis JB, Tandon S, Sica DA. Head-to-Head Comparisons of Hydrochlorothiazide With Indapamide and Chlorthalidone: antihypertensive and metabolic effects. *Hypertension.* 2015;65(5):1041-6.
- Dhalla IA, Gomes T, Yao Z, *et al.* Chlorthalidone versus hydrochlorothiazide for the treatment of hypertension in older adults: a population-based cohort study. *Ann Intern Med.* 2013;158(6):447-455.
- van Blijderveen JC, Straus SM, Rodenburg EM, *et al.* Risk of hyponatremia with diuretics: chlorthalidone versus hydrochlorothiazide. *Am J Med.* 2014;127(8):763-771.
- Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, *et al.* Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N Engl J Med.* Dec 4 2008;359(23):2417-2428.
- Makani H, Bangalore S, Desouza KA, Shah A, Messerli FH. Efficacy and safety of dual blockade of the renin-angiotensin system: meta-analysis of randomised trials. *BMJ.* 2013;346:f360.
- Fagard RH, Thijs L, Staessen JA, Clement DL, De Buyzere ML, De Bacquer DA. Night-day blood pressure ratio and dipping pattern as predictors of death and cardiovascular events in hypertension. *J Hum Hypertens.* Oct 2009;23(10):645-653.
- Zhao P, Xu P, Wan C, Wang Z. Evening versus morning dosing regimen drug therapy for hypertension. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011(10):CD004184.
- Hermida RC, Ayala DE, Mojón A, Fernández JR. Influence of circadian time of hypertension treatment on cardiovascular risk: results of the MAPEC study. *Chronobiol Int.* Sep 2010;27(8):1629-1651.
- Ezkurra Loiola P, Etxeberria Agirre A, Idarreta Mendiola I, Balagué Gea L, Moreno Baquedano M, Daza Asumendi P, Villa Canibe I, Etxeandia Ikobaltzeta I. Protocolo sobre manejo de la diabetes mellitus tipo 2 FMC. 2015;22(Supl.2):9-40.
- Lv J, Perkovic V, Foote CV, Craig ME, Craig JC, Strippoli GFM. Anti-hypertensive agents for preventing diabetic kidney disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012, Issue 12. Art. No.: CD004136. DOI: 10.1002/14651858.CD004136.pub3.
- Bangalore S, Steg G, Deedwania P, Crowley K, Eagle KA, Goto S, *et al.* Beta-Blocker use and clinical outcomes in stable outpatients with and without coronary artery disease. *JAMA.* 2012 Oct;308(13):1340-9. PubMed PMID: 23032550. eng.
- Ahimastos AA, Walker PJ, Askew C, *et al.* Effect of ramipril on walking times and quality of life among patients with peripheral artery disease and intermittent claudication: a randomized controlled trial. *JAMA.* Feb 2013;309(5):453-460.
- Etminan M, Jafari S, Carleton B, FitzGerald JM. Beta-blocker use and COPD mortality: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pulm Med.* 2012;12:48. PubMed PMID: 22947076. Pubmed Central PMCID: Pmc3499441. Epub 2012/09/06. eng.
- Adherencia al tratamiento en enfermedades crónicas. *INFAC.* 2011; 9 (1):1-6.
- Marquez-Contreras E, de la Figuera-Von Wichmann M, Franch-Nadal J, Llisterri-Caro JL, Gil-Guillen V, Martin-de Pablos JL, *et al.* Do Patients With High Vascular Risk Take Antihypertensive Medication Correctly? Cumple-MEMS Study. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed).* 2012;65(6):544-50.
- Glynn L, Murphy A, Smith S, Schoroeder K, Fahey T. Interventions used to improve control of blood pressure in patients with hypertension. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 3, 2010.
- Gupta AK, Arshad S, Poulter NR. Compliance, safety, and effectiveness of fixed-dose combinations of antihypertensive agents: a meta-analysis. *Hypertension.* 55. United States 2010. p. 399-407.
- Coleman CI, Limone B, Sobieraj DM, Lee S, Roberts MS, Kaur R, *et al.* Dosing frequency and medication adherence in chronic disease. *J Manag Care Pharm.* 18. United States: Academy of Managed Care Pharmacy; 2012. p. 527-39.

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 a: el farmacéutico de su organización sanitaria o CEVIME - tel. 945 01 92 66 - e-mail: [cevime-san@euskadi.eus](mailto:cevime-san@euskadi.eus)

**Consejo de Redacción:** José Ramón Agirrezabala, Iñigo Aizpurua, Miren Albizuri, Iciar Alfonso, María Armendáriz, Sergio Barrondo, Julia Barroso, Arrate Bengoa, Saioa Domingo, Arritxu Etxeberria, Julia Fernández, Ana Isabel Giménez, Naroa Gómez, Eguzkiñe Ibarra, Juan José Iglesias, Josune Iribar, Nekane Jaijo, Itxasne Lekue, M<sup>o</sup> José López, Javier Martínez, Amaia Mendizabal, Carmela Mozo, Elena Olloquiegi, Elena Ruiz de Velasco, Rita Sainz de Rozas, Elena Valverde.



OSASUN SAILA  
DEPARTAMENTO DE SALUD

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

ISSN: 1575054-X