
PROGRAMA PARA LA DETECCIÓN, EVALUACIÓN Y TRATAMIENTO DEL PACIENTE HIPERTENSO DE LA REGIÓN ANDINA

Dr. Jesús Antonio López Rivera

EDITOR

Dr. Rodrigo Botero

Dr. Alfonso Bryce

Dr. Santiago García

Dra. Mónica Sossa

COEDITORES

Esta edición del Programa para la detección, evaluación y tratamiento del paciente hipertenso de la región andina cuenta con el aval de:

UIDE

Universidad Internacional del Ecuador

Universidad Internacional del Ecuador



Sociedad Latinoamericana de Hipertensión

ISBN: 978-980-12-8207-5

Todos los derechos reservados

Impreso en Litografía Proimpre C. A., Tel.: (0276) 341 72 73

San Cristóbal, Estado Táchira, Venezuela

Abril de 2015

Diseño gráfico y textos: Eduardo Collazos M.

Montaje: Educo Publicidad C. A.

Depósito legal: lf07620156102275

DEDICATORIA

A mis padres Antonio López Mendibelso y Olga Rivera de López, ejemplo permanente de amor, dedicación y comprensión, sabios consejeros de mi devenir.

A mis hijos Jesús Manuel y Juan Diego, alegría de mi vida, fuentes de la energía vital que motiva mi existencia y a quienes, a pesar de su corta edad, han entendido y soportado mis ausencias generadas por este arduo trabajo creativo.

*A todos ustedes.
Un libro nunca se termina, siempre está en permanente creación.
Anónimo*

AGRADECIMIENTOS

A Eduardo Collazos M., periodista, por su apoyo en la redacción, corrección de estilo y montaje de esta edición.

A Harold Karam, Arturo Gómez, María Gabriela Sánchez, Pablo Acosta, José Luis Jiménez y Camilo Botero, por su desinteresado apoyo y estímulo permanente.

A los paramédicos, enfermeros, estudiantes de medicina, internos y residentes de posgrado, generalistas y médicos especialistas que motivaron al autor para cristalizar un programa de sencilla y fácil difusión que permita reducir la brecha existente entre la práctica clínica y la evidencia médica.

A los pacientes hipertensos, motivo último del objeto de este programa.

COLABORADORES

Dr. Alfonso Bryce Moncloa

Docente de Posgrado de Medicina y Cardiología
Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Universidad Peruana Cayetano Heredia

Dra. Andrea Tamayo Soto

Universidad Nacional Mayor de San Marcos

Dra. Alejandra Tamayo Soto

Universidad Nacional Mayor de San Marcos

Dr. Santiago García Eguez

Hospital de Clínicas Pichincha, Quito, Ecuador
Coordinador Académico de la Escuela de Medicina
Univ. Internacional del Ecuador

Dr. Fausto Camacho Vargas

Médico Cardiólogo clínico. Especialista en hipertensión arterial

Dr. Francisco Rosales Moscoso

Médico general del Hospital Básico Civil de Borbón, Ecuador

Dra. Mónica Patricia Sossa Briceño

Médica internista. Epidemióloga. MSc en Bioestadística
Profesor asistente Departamento de Medicina Interna, Univ. Nacional de Colombia

Dra. Nancy Yomayusa González

Médica internista. Nefróloga
Jefe Nacional Departamento de Medicina Interna, Clínica Colsánitas, Bogotá

Dr. Rodrigo Botero López

Médico internista UPB, Jefe Departamento Medicina Interna, Clínica Medellín

Dr. Solón Navarrete Hurtado

Médico cardiólogo. Epidemiólogo, Máster en Imagen Cardíaca
Jefe Cardiología Médicos Asociados, Candidato a PhD Ciencias Biomédicas

Dra. Angélica María Pinco Pérez

Médica y Cirujana. Docente de la Universidad Pontificia Bolivariana

Dra. Stella Pereira

Unidad de Hipertensión Arterial, Hospital Universitario

Dr José María Vargas

San Cristóbal, Edo. Táchira, Venezuela.

Dr. Wilmer Zerpa

Unidad de Hipertensión Arterial,
Hospital Universitario

Dr José María Vargas

San Cristóbal, Edo. Táchira, Venezuela

Dr. Rafael Hernández Hernández

Unidad de Hipertensión y Riesgo Cardiovascular
Barquisimeto, Edo. Lara, Venezuela

Dra. María José Armas-Hernández

Unidad de Hipertensión y Riesgo Cardiovascular
Barquisimeto, Edo. Lara, Venezuela

Dra Adayully Andrade

Servicio Emergencias, Hospital IVSS, San Cristóbal, Estado Táchira, Venezuela

ÍNDICE

Prólogo.....	15
Introducción.....	17
CAPÍTULO I.....	19
EPIDEMIOLOGÍA DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL.....	19
Epidemiología.....	19
CAPÍTULO II.....	25
VALORACION CLÍNICA, DIAGNÓSTICO Y ESTRATIFICACIÓN DE RIESGO EN EL PACIENTE CON HIPERTENSIÓN ARTERIAL.....	25
Evaluación de la presión arterial.....	26
Velocidad de inflado y desinflado del manguito.....	29
Indicaciones para la automedida de la presión arterial.....	31
Advertencia para la automedida de la presión arterial.....	31
Ventajas de la automedida de la presión arterial.....	31
Limitaciones de la automedida de la presión arterial.....	32
El monitoreo ambulatorio de la presión arterial.....	32
Criterios de interpretación del MAPA.....	34
Qué debe contener el reporte del MAPA.....	37
Relación diagnóstica de PA tomada en consultorio o por automedición (MAPA).....	38
La historia clínica del paciente con cifras elevadas de presión arterial.....	39
Interrogatorio.....	40
Exploración cardiovascular.....	40
Pulso venoso yugular.....	40
Retracción sistólica paraesternal izquierda.....	40
Latido apexiano.....	40
Ruidos y soplos cardíacos.....	41
Pulso arterial carotídeo.....	41
Auscultación pulmonar.....	41
Pulsos periféricos.....	41
Exploración abdominal.....	41
Exploración neurológica.....	41
Exploración del fondo de ojo.....	42
Exámenes complementarios.....	42
Exámenes de laboratorio.....	42
Significado de la microalbuminuria en el paciente hipertenso.....	44
Ecuaciones para la estimación del filtrado glomerular.....	45
Úrea.....	47
Glucemia.....	47
Perfil de lípidos.....	48

Electrolitos.....	48
Ácido úrico.....	48
Catecolaminas.....	49
Radiografía de tórax.....	49
Exploración electrocardiográfica.....	50
Criterios de electrocardiografía en el paciente hipertenso.....	52
Exploración ecocardiográfica.....	53
Indicaciones de ecocardiografía en los pacientes hipertensos.....	53
Ecografía Doppler renal.....	54
Ecografía de las arterias carótidas.....	55
Análisis de la elasticidad arterial (velocidad de onda de pulso).....	56
Otras exploraciones.....	56
Causas conocidas que producen hipertensión secundaria.....	57
Síntomas, signos o resultados de exploraciones complementarias, que permiten sospechar de una causa secundaria de hipertensión arterial.....	58
Estratificación del riesgo cardiovascular total.....	58
Factores de riesgo asociados a la hipertensión.....	61
Diabetes mellitus.....	61
Daño subclínico a órganos blanco.....	61
Enfermedad cardiovascular sintomática o renal establecida.....	62
Seguimiento del daño a órgano blanco.....	64
CAPÍTULO III.....	71
TRATAMIENTO NO FARMACOLÓGICO DEL PACIENTE HIPERTENSO.....	71
Ejercicio físico y enfermedad cardiovascular.....	73
Fracción atribuible: número de muertes en una población que se hubieran evitado si el factor de riesgo hubiese sido eliminado.....	74
Prescripción del ejercicio.....	75
Riesgos del ejercicio.....	77
Obesidad e hipertensión: ¿causa o consecuencia?.....	78
Restricción de sodio en la dieta.....	79
Rol del consumo de potasio.....	81
Dieta Dash.....	82
Consumo de alcohol.....	82
Conclusiones.....	84
CAPÍTULO IV.....	89
FARMACOTERAPIA EN HIPERTENSIÓN ARTERIAL.....	89
Clasificación de los fármacos antihipertensivos.....	89
Agentes que afectan el volumen plasmático.....	90
Diuréticos.....	90
Farmacocinética de los diuréticos tiazídicos y tiazídico-similares.....	92

Diuréticos para el tratamiento oral de la hipertensión	92
Algunas contraindicaciones y efectos adversos potenciales.....	93
Algunas interacciones con nutrientes y otras drogas	94
Efectos adversos.....	95
Hipokalemia.....	95
Insulinorresistencia y diabetes de Novo.....	95
Antagonistas de la aldosterona	99
Esplerenone.....	100
Betabloqueantes (BB).....	100
Mecanismos propuestos de la acción antihipertensiva de los BB.....	100
Propiedades farmacodinámicas de los BB.....	101
Propiedades cinéticas de los BB.....	101
Betabloqueadores: algunas contraindicaciones y efectos adversos.....	103
Bloqueadores de los canales de calcio, o calcioantagonistas (BCC).....	105
Clasificación de los BCC.....	105
Perfil cardiovascular de los BCC.....	106
Farmacocinética.....	106
Farmacodinamia.....	106
Antagonistas del calcio para el tratamiento oral de la hipertensión.....	107
Bloqueadores alfa adrenérgicos.....	109
Bloqueadores alfa-1 en el tratamiento oral de la Hipertensión Arterial.....	110
Conclusiones.....	111
Vasodilatadores de acción directa sobre el músculo liso vascular	111
Hidralazina	111
Minoxidil.....	111
Sistema Renina - Angiotensina - Aldosterona	111
ECA-2.....	113
Otras vías distintas de las ECA	115
Papel de las aminopeptidasas.....	116
Sistemas renina - angiotensina locales.....	117
Angiotensinas distintas de la Ang II, y sus acciones	117
Angiotensina III y angiotensina IV.....	117
Angiotensina (1-7).....	118
Angiotensina (1-9).....	120
Angiotensina (1-12).....	120
Angiotensina A.....	121
Alamandina	121
Angioprotectina.....	121
Inhibidores de la eca para el tratamiento oral de la hipertensión.....	122
Contraindicaciones y efectos adversos.....	123
Interacciones con nutrientes y con otras drogas.....	123
Antagonistas de los receptores de Angiotensina II.....	125

Propiedades farmacológicas de los Antagonistas de los receptores de Angiotensina II.....	125
Drogas con acción principal en el sistema nervioso central para el tratamiento oral de la hipertensión.....	127
Vasodilatadores directos para el tratamiento oral de la hipertensión.....	129
Tratamiento farmacológico de la hipertensión arterial con otros factores de riesgo cardiovascular, enfermedad cardiovascular u otra patología no cardiovascular asociadas.....	130
Tratamiento oral prolongado de la hipertensión arterial en pacientes pediátricos.....	135
Valores normales de presión arterial en niños.....	136
Abordaje terapéutico del paciente hipertenso.....	139
Niveles de reducción de la presión arterial.....	140
Monoterapia o terapia combinada.....	142
Razones para la terapia combinada.....	144
Requisitos teóricos para la combinación de antihipertensivos.....	144
Perfil de la combinación ideal.....	144
Amlodipina + Enapril en formulación de galénica única.....	146
Amlodipina + Losartán en formulación de galénica única.....	146
Bases para justificar combinación.....	147
Urgencias y emergencias hipertensivas.....	153
Crisis hipertensiva.....	153
Tipos de crisis hipertensivas.....	153
Urgencia hipertensiva.....	153
Emergencia hipertensiva.....	153
Historia clínica y evaluación de la crisis hipertensiva.....	154
Adultos jóvenes.....	154
Adultos con antecedentes.....	154
Adultos sin antecedentes.....	154
Diagnóstico.....	156
Criterios para una correcta elección de la droga en la emergencia hipertensiva.....	155
Nitroprusiato sódico.....	155
Algoritmo propuesto para el tratamiento del paciente diabético hipertenso.....	156
Diabéticos.....	157
Algoritmo para el tratamiento para el Hipertenso diabético 2 y/o con resistencia a la Insulina.....	157
Pacientes con enfermedad cardiovascular previa y con enfermedad cerebrovascular.....	158
Pacientes con enfermedad isquémica coronaria.....	158
Pacientes con deterioro de la función renal.....	158
Otras situaciones especiales.....	160

Obesidad y síndrome metabólico.....	160
Hipertensión resistente o refractaria.....	161
Definición y concepto de HTA refractaria.....	161
Características clínicas de los pacientes con HTA refractaria.....	161
Causas.....	162
Tratamiento de la HTA refractaria.....	163
Hipertrofia ventricular izquierda.....	163
Enfermedad arterial periférica.....	165
CAPÍTULO V.....	179
HIPERTENSIÓN ARTERIAL EN SITUACIONES ESPECIALES.....	179
Hipertensión arterial y anticonceptivos orales.....	179
Fisiopatología.....	180
Factores de riesgo.....	180
Tratamiento.....	181
Recomendaciones generales.....	181
Hipertensión arterial y población afroamericana.....	181
Fisiopatología.....	182
Tratamiento.....	183
Hipertensión arterial en el adulto mayor.....	184
Epidemiología.....	185
Factores de riesgo.....	185
Fisiopatología.....	186
Factores de riesgo.....	186
Mecanismos fisiopatológicos.....	186
Diagnóstico.....	186
Tratamiento.....	186
Recomendaciones generales.....	187
Hipertensión arterial y embarazo.....	188
Factores de riesgo preconcepcional para preeclampsia.....	189
Factores de riesgo concepcional para preeclampsia.....	189
Control prenatal.....	190
Pruebas para la detección temprana de la preeclampsia.....	190
Hipertensión arterial gestacional.....	192
Hipertensión arterial crónica.....	192
Tratamiento.....	192
Mujeres en edad fértil que desean un embarazo.....	193
Primera mitad del embarazo.....	193
Segunda mitad del embarazo.....	194
Tratamiento farmacológico de la hipertensión arterial durante la lactancia.....	194
Recomendaciones.....	195
Prevenición de preeclampsia.....	195
Terapia combinada.....	195

CAPÍTULO VI	199
DESARROLLO E IMPLEMENTACIÓN DE UNA UNIDAD DE HIPERTENSIÓN ARTERIAL	199
Qué debe saber el especialista en hipertensión arterial.....	199
Niveles de atención.....	201
Recursos mínimos se requieren en estos niveles de atención.....	202
Atención primaria.....	202
Ambulatorios rurales I y II; Ambulatorios urbanos I.....	202
Atención secundaria.....	203
Ambulatorios urbanos II y III. Hospital I y II.....	203
Atención terciaria.....	203
Hospitales III y IV.....	203
¿Qué se debe hacer además de medir adecuadamente la presión arterial?.....	203
Atención Clínica.....	203
Cuándo remitir a consulta especializada.....	204
Necesidad de tratamiento urgente.....	204
Posible causa subyacente.....	204
Problemas terapéuticos.....	204
Situaciones especiales.....	204
CAPÍTULO VII	209
ADHERENCIA	209
Test Morisky-Green-Levine.....	214
Factores que disminuyen la adherencia de los pacientes ancianos.....	214
Algunos métodos para la evaluación de la adherencia.....	214
Recomendaciones para mejorar la adherencia al tratamiento de HTA.....	215
Recomendaciones para perfeccionar las estrategias de prevención, control y tratamiento de la hipertensión arterial.....	215
Centros de toma de presión arterial domiciliarios.....	217
Crear asociaciones de sistemas de salud comunitarios.....	217
Atención en farmacias:.....	217
CAPÍTULO VIII	221
CÓMO INTERPRETAR LA EVIDENCIA MÉDICA EN HIPERTENSIÓN ARTERIAL	221
Estudios observacionales.....	222
Prevalencia.....	223
Incidencia.....	224
Estudios experimentales.....	224
Como se construye un metaanálisis.....	225
Establecimiento del problema y la hipótesis que se desea valorar.....	225
Definir los criterios de selección (inclusión y exclusión).....	225
Búsqueda de los estudios.....	226
Selección de estudios.....	226
Evaluación de la calidad de los estudios.....	226

Extracción de la información necesaria de los estudios.....	226
Análisis de información.....	227
Preguntas Guía JAMA.....	227
¿Son válidos los resultados?.....	229
Criterios primarios.....	229
Criterios secundarios.....	230
¿Cuáles han sido los resultados del estudio?.....	231
¿Resultaran útiles los resultados para aplicar a los pacientes?.....	231
¿Cuales son las limitaciones del metaanálisis?.....	233
Análisis crítico de un estudio clínico en hipertensión arterial.....	233

INDICE DE FIGURAS

CAPÍTULO II

Figura 1. Diferencia entre las tomas con campana y con diafragma.....	27
Figura 2. Efectos de la posición del brazo sobre la presión arterial registrada en la arteria humeral.....	28
Figura 3. Diferencias de PA entre la 1a. y 2a. tomas.....	29
Figura 4. Perfiles de la presión arterial por MAPA.....	35
Figura 5. Relación diagnóstica esquemática entre PA en consultorio.....	38
Figura 6. Riesgo de mortalidad por enfermedad inquemica coronaria por década de edad, de acuerdo a PA sistólica y diastólica.....	38
Figura 7. Retinopatía Hipertensiva.....	42
Figura 8. Filtración glomerular e incremento de presión arterial.....	45
Figura 9. Niveles de ácido úrico y presión arterial.....	49
Figura 10. Estratificación del riesgo cardiovascular.....	59
Figura 11. Riesgo cardiovascular absoluto a 10 años.....	60
Figura 12. Estratificación de riesgo cardiovascular en la población de Barquisimeto, Venezuela, según estudio CARMELA.....	64
Figura 13. Estratificación de riesgo cardiovascular en la población de San Cristóbal, Venezuela, según estudio CARMELA.....	64
Figura 14. Seguimiento del daño a órgano blanco.....	65

CAPÍTULO III

Figura 1. El bajo ejercicio cardiovascular es factor de riesgo de muerte prematura.....	74
Figura 2. Disminución de presión arterial sistólica e ingesta de sodio.....	82

CAPÍTULO IV

Figura 1. Cambios en la presión sistólica por MAPA.....	97
Figura 2. Clortalidona reduce eventos CV frente a Hidroclorotiazida.....	97
Figura 3. BB liberadores de Óxido Nítrico, Nebivolol.....	102

Figura 4.	Abordaje terapéutico del paciente hipertenso.....	139
Figura 5.	Reducción de la PA a mediano plazo, evaluada a través de MAPA (Relación valle/pico).....	145
Figura 6.	Reducción de la PA a largo plazo, evaluada a través de MAPA.....	145
Figura 7.	Estudio Embates, MAPA.....	145
Figura 8.	Mecanismo teórico de la reducción del edema secundario	146
Figura 9.	Control de la PA/Grupo etario/diabéticos.....	147
Figura 10.	Eficacia antihipertensiva a mediano plazo, estudio LHOTAR.....	147
Figura 11.	PA en posición sentada.....	148
Figura 12.	Tolerabilidad a largo plazo, estudio LHOTAR.....	148
Figura 13.	Parámetros metabólicos.....	149
Figura 14.	Control de la PA a mediano y largo plazo, Estudio Embates.....	149
Figura 15.	Detención o regresión de daño subclínico a órgano blanco.....	150
Figura 16.	Estudio Embates. Diabetes tipo.....	150
Figura 17.	Curva de sobrevida (Kaplan Mayer).....	151
Figura 18.	Esquema de la titulación obligada en 2 pasos.....	152
Figura 19.	Algoritmo propuesto para el tratamiento del paciente con crisis hipertensiva.....	156
Figura 20.	Diabetes tipo 2, o resistencia a la insulina.....	157
Figura 21.	Microalbuminuria.....	159
Figura 22.	Nefroprotección Aras II: disminución de F. Glomerular.....	160
Figura 23.	Tratamiento en pacientes con Síndrome Metabólico.....	160
Figura 24.	Causas de HTA refractaria.....	162
Figura 25.	Algoritmo para el diagnóstico y tratamiento.....	163
Figura 26.	Mortalidad CV acumulada, de acuerdo con las modificaciones de la geometría del VI	164
Figura 27.	Metaanálisis en la regresión de la HVI.....	165
Figura 28.	Intima- Media medida en equipo automático.....	166
Figura 29.	Grosor íntima - media carotídeo en sujetos sin factores de CV	166

CAPÍTULO VIII

Figura 1.	Características basales publicadas en el estudio LIFE.....	235
Figura 2.	Medicación en el momento del evento	236
Figura 3.	Esquema de titulación de los medicamentos y tiempo de seguimiento.....	237
Figura 4.	Magnitud de la reducción de PA en grupos de estudio.....	238

INDICE DE TABLAS

CAPÍTULO II

Tabla 1.	Tamaño de manguito recomendados por la American Heart Association.....	27
Tabla 2.	Diferencia de PA sistólica auscultatoria vs. oscilométrica.....	30

Tabla 3.	Monitores ambulatorios que han superado los criterios de la BHS o la AAMI.....	37
Tabla 4.	Valores de microalbuminuria y macroalbuminuria de importancia clínica.....	43
Tabla 5.	Ecuaciones de estimación del filtrado glomerular.....	46
Tabla 6.	Estadio de enfermedad renal crónica, clasificado de acuerdo con la tasa de filtración glomerular.....	47
Tabla 7.	Estratificación del Riesgo ESH/ESC- 2013.....	60
Tabla 8.	Métodos usados como marcadores de daño en el paciente hipertenso, valor predictivo, disponibilidad general y costo.....	63
Tabla 9.	Seguimiento del daño de órgano blanco.....	66

CAPÍTULO IV

Tabla 1.	92
Tabla 2.	Algunos diuréticos para el tratamiento oral prolongado de la hipertensión con una toma diaria.....	92
Tabla 3.	Diuréticos: contraindicaciones y efectos adversos potenciales.....	93
Tabla 4.	Diuréticos: interacciones con nutrientes y otras drogas.....	94
Tabla 5.	Conclusiones.....	95
Tabla 6.	Comparaciones indirectas de CTD vs HCTZ.....	96
Tabla 7.	Efectos adversos de la espironolactona.....	99
Tabla 8.	Betabloqueadores para el tratamiento oral de la hipertensión.....	102
Tabla 9.	BB: contraindicaciones y efectos adversos potenciales.....	103
Tabla 10.	BB: interacciones con nutrientes y otras drogas.....	104
Tabla 11.	Conclusiones.....	104
Tabla 12.	Clasificación de los BBC con base a su estructura química.....	105
Tabla 13.	Antagonistas del calcio para el tratamiento oral de la hipertensión.....	107
Tabla 14.	Antagonistas del calcio: Contraindicaciones y efectos adversos.....	107
Tabla 15.	Antagonistas del calcio: Interacciones con nutrientes y con otras drogas.....	108
Tabla 16.	Calcioantagonistas: Conclusiones.....	109
Tabla 17.	Bloqueadores alfa-1 en el tratamiento oral de la Hipertensión Arterial Sustancia y dosis.....	110
Tabla 18.	Bloqueadores alfa-1 en el tratamiento oral de la Hipertensión Arterial Contraindicaciones y efectos adversos.....	110
Tabla 19.	Bloqueadores alfa-1 en el tratamiento oral de la Hipertensión Arterial Interacciones con nutrientes y otras drogas.....	110
Tabla 20.	Resumen esquemático del SRAA.....	122
Tabla 21.	Inhibidores de la ECA para el tratamiento oral de la hipertensión. Sustancia y dosis.....	122
Tabla 22.	Inhibidores de la ECA: Interacciones con nutrientes y otras drogas.....	123
Tabla 23.	Conclusiones.....	124
Tabla 24.	Propiedades farmacológicas de los Antagonistas de los receptores Angiotensina II.....	125
Tabla 25.	ARA II.....	127

Tabla 26. Valores de PA en niños, matrícula escolar básica y diversificada	136
Tabla 27. Valores de PA en niñas, matrícula escolar básica y diversificada	138
Tabla 28. Prevalencia estimada de HTA en estudios de morbilidad y mortalidad.....	142
Tabla 29. Prevalencia estimada de HTA en estudios de morbilidad y mortalidad	161
Tabla 30. Fármacos propuestos.....	167

CAPÍTULO V

Tabla 1. Hemodinámica renal y tasa de filtración glomerular.....	188
---	-----

CAPÍTULO VI

Tabla 1. Decisiones terapéuticas en el manejo de la PA sistémica.....	205
--	-----

CAPÍTULO VIII

Tabla 1. Desenlaces clínicos evaluados en el estudio LIFE.....	239
---	-----

Prólogo

Pudiera parecer redundante, e incluso cansino, afirmar que la hipertensión arterial constituye uno de los grandes retos de la medicina moderna. Aunque siempre se ha dicho que es un proceso que afecta eminentemente a las sociedades desarrolladas, es decir, que es una enfermedad asociada al desarrollo económico y al progreso social, tal paradigma está actualmente sometido a una revisión acelerada. En efecto, en aquellos países en vías de desarrollo que han conseguido reducir significativamente la mortalidad por enfermedades transmisibles, la enfermedad cardiovascular se ha entronizado como la primera causa de mortalidad. Este fenómeno está íntimamente relacionado con la prevalencia de sus factores predisponentes, que se han venido a llamar factores de riesgo cardiovascular, entre los cuales la hipertensión arterial es el más relevante. Así, uno de cada tres o cada cuatro ciudadanos de América Latina presenta cifras elevadas de presión arterial, circunstancia que se hace mucho más patente entre los mayores de 65 años. Este incremento de las cifras de presión arterial determina un aumento del riesgo de padecer complicaciones cardiovasculares, que, además de posicionarse a la cabeza de las causas de mortalidad, suponen una de las más notables razones de incapacidad laboral transitoria y permanente de esta población. Se trata, en suma, de un problema sanitario real que afecta a múltiples estamentos vinculados a la salud de la población.

El beneficio potencial del tratamiento antihipertensivo no reside en el descenso mismo de las cifras de presión arterial sino en la capacidad de reducir la probabilidad de padecer un episodio cerebrovascular, cardiovascular o renal, sea o no mortal, mediante el descenso de las cifras de presión arterial; es decir, su ventaja reside en reducir el riesgo cardiovascular. Para conseguir tal descenso disponemos de medidas de índole no farmacológica (por ejemplo los llamados cambios de estilo de vida) y de diversos grupos de fármacos antihipertensivos. La eficacia de tales fármacos depende no sólo de sus características intrínsecas (composición, mecanismo de acción, farmacocinética...) sino de elementos externos, como el correcto cumplimiento (por muy bueno que sea un medicamento deja de ser eficaz en el momento que no se toma), su correcta indicación, sus interacciones con otros medicamentos o con los cambios de estilo de vida, y, por supuesto, de su accesibilidad para la población. Sabemos que a pesar de todo el magnífico arsenal terapéutico teóricamente disponible, las tasas de control de presión son muy bajas en la gran mayoría de países latinoamericanos, lo que supone un llamado urgente a la busca de una solución global. A esta solución debe contribuir una mayor y mejor educación de la población, un mejor estatus económico y social, una mejor accesibilidad a todos los recursos del sistema sanitario, una mayor atención por los políticos gestores de tales recursos, y una óptima formación de los profesionales de la medicina.

Me siento particularmente honrado por la invitación del doctor Jesús López-Rivera, viejo y querido amigo, para escribir el prólogo de la presente edición de este libro, que no es un texto al uso clásico sino un ambicioso programa de formación para la

“detección, evaluación y tratamiento del paciente hipertenso en la región andina”, que, como su editor afirma en el prefacio de la obra, debe “permitir el consenso entre la evidencia científica y la sabiduría y el arte del ejercicio médico”. Para ello, sus múltiples y prestigiosos autores, que cubren todo el espectro de la región andina, han creado un documento divulgativo al servicio de la comunidad médica, que permite orientar las dudas en la consulta diaria ante el paciente hipertenso mediante algoritmos de diagnóstico, evaluación y tratamiento. No deberíamos olvidar que en la mayoría de casos las decisiones no las toma un especialista reconocido y “experto”, sino el médico de atención primaria, centro neurálgico de la atención a los pacientes con factores de riesgo en prevención primaria de la enfermedad cardiovascular. Por tanto, se hace necesario huir del excesivo academicismo y afrontar el reto de la simplicidad no exenta de rigor científico.

La obra contiene todos los elementos necesarios para un buen conocimiento del proceso hipertensivo y para la correcta toma de decisiones, incluyendo los aspectos epidemiológicos propios de la hipertensión arterial en la región andina: la evaluación clínica, la estratificación del riesgo cardiovascular, el abordaje no farmacológico mediante cambios del estilo de vida, el tratamiento farmacológico general del hipertenso y en situaciones especiales, así como el problema del cumplimiento del tratamiento y el control de presión. Todos los consejos y recomendaciones se han basado en la evidencia científica disponible, aderezada por la experiencia personal y sabiduría de todos sus autores. En suma, la participación de este numeroso equipo multidisciplinario de los diversos países de la región andina ha conseguido con creces su objetivo: el programa es un texto inédito de buena práctica clínica, en forma de herramienta útil, práctica, amena y fácilmente legible, cuya lectura debe permitir resolver de manera rápida y segura las dudas del médico que lo consulta, contribuyendo a tomar la mejor decisión ante un problema clínico concreto.

Todos estos aspectos se exponen con sumo detalle en los diferentes capítulos de esta obra, cuya pretensión es poner al alcance y disposición de los profesionales médicos algunos de los conocimientos que, junto a la lógica clínica, contribuyen a mejorar su formación en la atención al paciente con hipertensión arterial. Estoy convencido de que los autores conseguirán su objetivo final, que no es otro que el beneficio del sujeto al que se dirige nuestra actividad diaria, el paciente hipertenso.

Antonio Coca
Catedrático de Medicina Interna.
Jefe de la Unidad de Hipertensión y Riesgo Vascular.
Hospital Clínic, Universidad de Barcelona, España.
Marzo de 2015

Introducción

La hipertensión arterial es el principal factor de riesgo atribuible de mortalidad en el mundo; su prevalencia oscila entre el 20 y el 40%, según los diversos estudios realizados en los países que integran la región andina, con variación regional debida tanto a la metodología empleada como a la diversidad de las poblaciones estudiadas y las diferencias geográficas existentes.

Sin embargo, la región comparte una carga genética ancestral común, con una explosión económica y social que ha cambiado los hábitos tradicionales y ha generado un impacto epigenético que hace altamente prevalentes factores de riesgo como la hipertensión arterial y la diabetes mellitus tipo 2. El importante daño subclínico y el difícil control de estos factores, aunados al bajo ingreso económico de un gran porcentaje de la población, a barreras importantes (baja cobertura) en los diferentes sistemas de salud y a escaso acceso a los fármacos, agravan aún más el grado de descontrol del paciente hipertenso y, en consecuencia, provocan un deterioro importante de la salud individual y poblacional.

Adicionalmente, se hacen grandes erogaciones económicas en el tratamiento de las consecuencias y el estadio final de la historia natural de la hipertensión arterial, con muy escasa reducción del riesgo cardiovascular individual.

En el área de la hipertensión arterial, es muy laxo el diseño curricular de la educación médica, tanto en pregrado como en posgrado, con muy escasa integración en el delicado proceso de salud y enfermedad, a pesar de la avasallante información que existe en torno al tema, lo cual contribuye en parte a la inercia clínica que hace que el grado de control sea aún más escaso.

Por estas razones, se hace necesario el desarrollo de un programa que permita consensuar la evidencia con la sabiduría y el arte del ejercicio médico, que, de manera sencilla pero no simplista, transmita la información necesaria tanto al médico en formación como al especialista avezado, para conseguir el objetivo común de control de este importante flagelo, la reducción del riesgo cardiovascular global.

El Programa para la detección, evaluación y tratamiento del paciente hipertenso en la región andina no pretende ser un libro de texto corriente; busca, en cambio, poner al servicio de la comunidad médica un documento que, además, oriente las dudas de la consulta diaria con algoritmos de diagnóstico, evaluación y tratamiento del paciente hipertenso.

En el texto se desarrollan temas como la epidemiología de la hipertensión arterial en la región andina, evaluada y escrita, junto con su grupo de colaboradores, por el doctor Alfonso Bryce, cardiólogo prominente y de sólida formación académica del Perú.

La evaluación clínica y la estratificación del riesgo cardiovascular del hipertenso han sido desarrolladas, en contribución conjunta, por los doctores Rafael Hernández Hernández y María José Armas, ambos con una amplia experiencia clínica y académica y con múltiples publicaciones en el campo de la hipertensión arterial.

El abordaje no farmacológico basado en el cambio del estilo de vida es el tema que nos presentan el doctor Santiago García Eguez y su grupo. El doctor García es cardiólogo del Ecuador, profesor universitario de la Universidad Internacional de Ecuador, y tiene amplia experiencia en el área del ejercicio y la actividad física para la reducción de riesgo cardiovascular, con importantes aportes regionales al tema.

Para el artículo sobre evaluación y tratamiento del paciente hipertenso en condiciones especiales se contó con la participación de la doctora Mónica Patricia Sossa y su grupo. La doctora Sossa es médico internista, profesora asociada de medicina interna de la Universidad Nacional de Colombia y tiene amplia experiencia en el tema.

La adherencia es el tema relevante tratado en conjunto por el grupo de trabajo de la Unidad de Hipertensión Arterial del Hospital Universitario Dr. José María Vargas, en Táchira, Venezuela. El artículo arroja luces sobre las estrategias que deben seguirse para alcanzar el control adecuado de la presión arterial.

El tema de la evidencia médica, su evaluación e interpretación es fundamental para entender los algoritmos de decisión diagnóstica y terapéutica en el paciente hipertenso. Este tema es desarrollado magistralmente por el doctor Rodrigo Botero, médico internista, epidemiólogo cardiovascular y coordinador de uno de los centros de investigación clínica de excelencia en Medellín, Colombia.

La participación de este equipo multidisciplinario, cuyas colaboraciones vienen de diversos países de la región andina, hace que éste sea un texto inédito, útil, de buena práctica clínica, que pone a disposición de quien lo consulta una herramienta para resolver sus dudas de manera rápida y segura, y le permite tomar una acertada y pronta decisión en la detección, evaluación y tratamiento del paciente hipertenso.



Dr. Jesús A. López Rivera

EDITOR

CAPÍTULO I

EPIDEMIOLOGÍA DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL

Dr. Alfonso Bryce Moncloa

Docente de Posgrado de Medicina y Cardiología
Universidad Nacional Mayor de San Marcos
Universidad Peruana Cayetano Heredia

Dra. Andrea Tamayo Soto

Universidad Nacional Mayor de San Marcos

Dra. Alejandra Tamayo Soto

Universidad Nacional de San Marcos

Epidemiología

En la actualidad, aproximadamente, un tercio de la población mundial padece de hipertensión arterial, lo cual hace ver constituye la magnitud de la limitación para el logro de un buen estado de salud en todo el mundo. La hipertensión arterial es una condición médica que genera un mayor riesgo de un evento cardiovascular, así como la disminución de la función adecuada de muchos otros órganos; no obstante, a pesar de los tempranos medios diagnósticos y últimos tratamientos, en muchas comunidades menos de la mitad de todos los hipertensos tiene un adecuado control de la presión. Por ello es tan importante tener una mejor educación y, en consecuencia, disponer de un adecuado monitoreo y estabilización de esta condición¹.

Según muchas guías, como la ESH/ESC o la JNC8, la presión arterial normal se considera de 140/90 mmHg; por lo tanto presiones por encima de esos valores son calificadas como de hipertensión arterial. Sin embargo, se ha demostrado en diversos estudios que el riesgo de padecer cualquier evento cardiovascular se disminuye cuando la presión diastólica se encuentra por debajo de 82 mmHg y existe un menor riesgo de mortalidad cuando se encuentra por debajo de 86,5 mmHg. Finalmente, un metaanálisis llevado a cabo sobre 61 estudios concluyó que la presión arterial normal debe ser considerada en 115/75 mmHg².

Las razones por las cuales esta condición ha alarmado a las autoridades de salud pública mundial radican en su gran prevalencia y su aumento progresivo. En el año 2000, la población mundial con hipertensión arterial era de 26,4%, mientras que en 2025 se estima que aumentará a 29,2%². Esta extensión en la prevalencia se debe a dos fenómenos principalmente: por un lado, al incremento de la edad promedio

de la población; y por otro, a la obesidad que se ve hoy en día tanto en países desarrollados como en los que están en vías de desarrollo.

Los gastos globales de su tratamiento sobrepasan los cincuenta mil millones de dólares anuales, de los cuales más del 90% son gastados en los países desarrollados y lo restante representa a los países de medianos y bajos recursos, a pesar de que éstos tienen una carga de más de 5 veces mayor a la de los países con altos ingresos³.

La hipertensión arterial no es exclusiva de ningún género o grupo específico de la población, pero sí se observan ciertas diferencias en cuanto a la prevalencia en diferentes áreas geográficas, razas o estilos de vida.

Por ejemplo, la raza negra tiene mayor prevalencia de hipertensión que la raza blanca. En efecto, los negros tienen 10% más riesgo de tener una enfermedad cardiovascular y un 40% mayor riesgo de tener un accidente cerebrovascular.

Además, hay que anotar cierta diferencia entre los habitantes negros residentes en el África con los de raza negra dispersos por el resto del mundo. Así, entre estos últimos hay un total de 59% de hipertensos, incluyendo a los que habitan en Estados Unidos y el Caribe, mientras que los africanos son apenas el 14%. De esta manera se puede ver cómo ciertos grupos de individuos tienen más probabilidades de tener hipertensión que otros.

Este artículo pretende realizar una aproximación más detallada a los datos de epidemiología y fisiopatología del paciente hipertenso en Latinoamérica, ya que el área geográfica podría determinar una fisiopatología algo diferente a la del resto del mundo.

La hipertensión arterial se considera con mayor prevalencia en los países de bajos y medianos ingresos, con aproximadamente un 80% de la carga mundial, probablemente debido a deficientes estrategias de atención primaria en salud ocasionadas por un nivel socioeconómico más bajo. El 13% de muertes y el 5,1% de años de vida ajustados por discapacidad son atribuidos a la presión alta.

Dentro de países latinoamericanos como Argentina, Brasil, Chile, Colombia, Ecuador, México, Paraguay, Perú, Uruguay y Venezuela, la prevalencia se encuentra entre el 26 y el 42%, pero es 1,5 a 3 veces más prevalente en las poblaciones diabéticas³.

La enfermedad cardiovascular tiene diversos factores de riesgo asociados a la hipertensión. Según el estudio Carmela⁴, realizado en 2011 en 7 ciudades (Barquisimeto, Bogotá, Buenos Aires, Lima, México, Santiago de Chile y Quito) por la Sociedad Latinoamericana de Hipertensión (LASH), entre el 13,4% y el 44,2% de la población latinoamericana presentó hipertensión como factor de riesgo y, dentro de ella, la mayoría mostró otros factores de riesgo asociados, mientras que sólo el 9,19% presentó únicamente hipertensión arterial. Dentro de los factores de riesgo

asociados a la hipertensión arterial se identificaron el sobrepeso, el sedentarismo, el tabaquismo y las dislipidemias.

Fue importante notar en este estudio que se encontraban sin tratamiento adecuado el 88% de los individuos afectados por hipercolesterolemia, el 67% de los que presentaban diabetes y el 53% de los hipertensos. Esto nos muestra una deficiencia en la atención primaria en salud al diagnosticar o tratar a los pacientes y por ello el aumento de la prevalencia en estas ciudades.

Dentro de la población que sí recibía fármacos, sólo el 51% alcanzaba los valores control, y la adherencia a los tratamientos sólo se observó en el 69%. Respecto a este último punto se puede discutir la baja educación en esta región de América, la cual debe mejorar para tener un manejo más consistente e integral de los factores de riesgo que llevan a la incapacidad y a la mortalidad prematura de la población.

Adicionalmente, Latinoamérica está experimentando cambios en el estado nutricional y el estilo de vida de las personas, asociados ambos a un aumento de la incidencia y la prevalencia de las enfermedades cardiovasculares, la diabetes y el tabaquismo. En cuanto al aspecto nutricional, hoy hay una gran tendencia a consumir la llamada 'comida chatarra' y al consumo excesivo de grasa.

El tema nutricional y el estilo de vida de las personas tienen mucho que ver con otro factor de riesgo que hoy en día se mide para evaluar integralmente al paciente. Se trata del espesor íntima-media de la pared distal de la carótida primitiva (CCAíMT), parámetro del que se habla y que se evalúa en el estudio Carmela previamente mencionado. En efecto, la aterosclerosis, enfermedad de la pared arterial, puede ser evaluada mediante un ultrasonido que mide este espesor íntima-media (EIM), el cual ha mostrado asociación con los factores de riesgo cardiovasculares y con la prevalencia de esta enfermedad. Grandes estudios epidemiológicos han establecido el EIM como un marcador válido de progresión y regresión de la enfermedad aterosclerótica.

El estudio Carmela confirmó una gran asociación entre el espesor íntima-media y los factores de riesgo presentes, y estableció un fuerte vínculo al incremento de edad. Finalmente la hipertensión arterial mostró una asociación estadísticamente significativa ($p < 0,001$) con el incremento del CCAíMT en todas las ciudades.

Centrándonos más en los pacientes andinos, es importante además hacer la comparación de éstos con los pacientes de diversas regiones del Perú. En nuestro país se pueden observar tres regiones distintas, la costa, la sierra y la selva, y esa distinción va a facilitar el análisis acerca de las prevalencias en cada una de ellas y sus diferencias.

Como se menciona en el artículo "Tendencias de la hipertensión arterial en el Perú según los estudios Tornasol I y II", la prevalencia en el Perú, al igual que en el resto del mundo, ha aumentado significativamente desde 2004 cuando tuvo 23,7% respecto

al período 2010-2011 cuando subió a 27,3%. En cuanto a prevalencia por regiones, en la costa peruana se encuentra mayor número de hipertensos, seguida por la selva. Sin embargo, se confirmó que, en todo el país, la presión diastólica es la prevalente, con predominio en la sierra.

Dentro de la sierra, las ciudades situadas sobre los 3000 metros sobre el nivel del mar muestran una mayor prevalencia que aquellas situadas debajo de esa altitud⁵.

Este último dato sobre la sierra es de gran importancia y debe ser tomado en consideración, ya que es un indicio de que, en la sierra, la fisiopatología podría ser un tanto distinta a la de regiones de altitudes diferentes.

A pesar de los datos anteriores sobre la prevalencia de la hipertensión en ciudades a 3000 metros o más sobre el nivel del mar, se tomó como ejemplo a la ciudad de Arequipa. Se encuentra a 2300 metros sobre el nivel del mar; sin embargo se ha establecido que el 20% de su población tiene alto riesgo de sufrir un evento cardiovascular en los próximos 10 años. Se vio como patrón que este riesgo iba aumentando conforme aumentaba la edad.

Igualmente, en el artículo sobre epidemiología de la hipertensión arterial en el Perú³, se postula que existe una relación entre el hematocrito del paciente y la presión arterial diastólica. Esto se debe a la hipoxia crónica de los habitantes de la altura, en los cuales, como medio compensatorio, se genera una policitemia, que para su organismo se considera normal.

Dicha policitemia sirve para evitar que los órganos reciban menos cantidad de oxígeno. En estos pacientes existe además una vasodilatación generalizada, para que pueda circular más cantidad de sangre y así llevar más oxígeno a todo el organismo.

Por tanto, el aumento de glóbulos rojos compensaría la disminución de la presión diastólica producida por esa vasodilatación, la cual, en situaciones normales causaría la disminución de la presión arterial sistémica. En este caso, al tener esta mayor producción de glóbulos, se genera mayor resistencia vascular y por lo tanto un aumento en la presión diastólica.

El estudio también encontró que el 27% de sujetos de alto riesgo eran menores de 50 años. Por lo tanto, esto nos demuestra que, además de la edad, hay otros factores que influyen en el riesgo cardiovascular. Dentro de ellos se puede considerar a la altura como factor importante que lleva a la hipertensión y por ende a un mayor riesgo de un evento coronario⁶.

La Encuesta Nacional de Salud en Colombia del año 2007 mostró una prevalencia del 22,8% de hipertensión arterial en la población adulta mayor de 18 años, con un grado de control del 40%⁷.

Según la encuesta nacional de salud y nutrición ENSANUT- ECU, 2011 -2013, en Ecuador, la prevalencia de hipertensión arterial medida en la población de 18 a 59 años es de 7,5% en las mujeres y de 11,2% en los hombres, la pre-hipertensión tiene una prevalencia de 27,1% en las mujeres y 48% en los hombres. (8) prevalencia de Hipertensión arterial el grado de control a metas en la población de hipertensos es del 20% promedio en el estudio Carmela, con las variaciones respectivas para cada País.

Referencia Bibliografía

1. Weber MA, Schiffrin EL, White WB, Mann S, Lindholm LH, Kenerson JG, et al. *Clinical Practice Guidelines for the Management of Hypertension in the Community. The Journal of Clinical Hypertension.* 2014;16(1):14-26.
2. Fiedler-Velásquez E, Gourzong-Taylor C. *Epidemiología y patogenia de la hipertensión arterial esencial, rol de angiotensina II, óxido nítrico y endotelina. Acta Médica Costarricense.* 2005;47:109-17.
3. Sánchez RA, Ayala M, Baglivo H, Velásquez C, Burlando G, Kohlmann O, et al. *Guías Latinoamericanas de Hipertensión Arterial. Revista Chilena de Cardiología.* 2010;29:117-44.
4. PRAMPARO P MTSAC, BOISSONNET C MTSAC 2, SCHARGRODSKY H MTSAC 3,4, por los investigadores del estudio Carmela. *Evaluación del riesgo cardiovascular en siete ciudades de Latinoamérica: las principales conclusiones del estudio Carmela y de los subestudios. Red de Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal.* 2011;Vol 79(Nº 4):7.
5. Dr. Luis Segura Vega* DRAC, Dr. José Parodi Ramírez* e investigadores del estudio Tornasol. *Factores de riesgo de las enfermedades cardiovasculares en el Perú. (Estudio Tornasol). Revista Peruana de Cardiología.* 2006;Vol. XXXII (Nº 2):47.
6. Oscar DJMLDJCMDHZDD, Cuba MVJFBSDFCMDC, MuñozAtahualpa****, BDZVADMPMDE, Pacheco DJC. *Estimaciones del riesgo cardiovascular global en la población adulta de Arequipa Metropolitana: Resultados del estudio Prevención. Revista Peruana de Cardiología.* 2006;Vol. XXXII (Nº. 2):16.
7. Rodríguez J, Ruiz F, Peñaloza E, Eslava J, Gómez LC, Sánchez H, Amaya JL, Arenas R, Botiva Y. *Encuesta Nacional de Salud 2007, Editorial JaveGraph, enero 2009.*
8. Freire WB, Ramírez MJ, Belmont P, Mendieta MJ, Silva MK, Romero N, Sáenz K, Piñeiros P, Gómez LF, Monge R. 2013. *Resumen ejecutivo. Tomo 1. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición del Ecuador. ENSANUT-ECU 2011- 2103. Ministerio de Salud Pública e Instituto Nacional de Estadística y Censos. Quito, Ecuador.*

CAPÍTULO II

VALORACION CLÍNICA, DIAGNÓSTICO Y ESTRATIFICACIÓN DE RIESGO EN EL PACIENTE CON HIPERTENSIÓN ARTERIAL

Dr. Rafael Hernández Hernández

Unidad de Hipertensión y Riesgo Cardiovascular
Barquisimeto, Estado Lara, Venezuela

Dra. María José Armas-Hernández

Unidad de Hipertensión y Riesgo Cardiovascular
Barquisimeto, Estado Lara, Venezuela

Dr. Jesús Antonio López Rivera

Unidad de Hipertensión Arterial
San Cristóbal, Estado Táchira, Venezuela

El médico clínico debe evitar a toda costa etiquetar a un paciente como hipertenso sin serlo; de allí que la evaluación de la toma adecuada de la presión arterial sea esencial. En caso de que el paciente presente efectivamente la enfermedad, debe entonces valorarse adecuadamente desde el punto de vista de sus cifras de presión arterial (gradar su severidad) así como sus otros riesgos cardiovasculares presentes; el daño a órganos blanco de la hipertensión; y el riesgo cardiovascular global o total, antes de brindarle una terapia individualizada.

La valoración adecuada del paciente con hipertensión arterial debe ser costo-efectiva, es decir, comenzar con los métodos y procedimientos más sencillos e incrementar su complejidad en función de la historia clínica, los hallazgos del examen clínico y de los métodos complementarios, las complicaciones y la respuesta al tratamiento. Debe evitarse una profusión de exámenes complementarios complejos en la mayoría de los pacientes y reservarlos sólo para aquellos que lo requieran en función de su cuadro clínico, bien por la sospecha de complicaciones propias de la hipertensión esencial, o por la valoración de causas secundarias de hipertensión arterial.

Sin embargo, existe un grupo de exámenes complementarios que son obligatorios en todos los pacientes hipertensos y que deben estar al alcance de cualquier clínico que evalúe y trate este tipo de pacientes. Otros exámenes son materia del especialista en hipertensión arterial o de otras especialidades relacionadas con los daños que frecuentemente causa la hipertensión en los órganos y sistemas.

La hipertensión, por ser una enfermedad crónica, requiere una visión y valoración continuas, a largo plazo, con la repetición periódica de evaluaciones clínicas y complementarias individualizadas.

Evaluación de la presión arterial

El examen clínico fundamental para el diagnóstico de la hipertensión arterial es la medición de la presión arterial, utilizando un esfigmomanómetro; de allí que las cifras de presión arterial constituyen el criterio esencial e implican hacer esta medida en forma correcta.

La presión arterial puede ser medida durante la visita médica, en el hogar (automedición de la presión arterial -AMPA-) o mediante el monitoreo ambulatorio de presión arterial (MAPA). Cada una de estas formas de medición tiene un procedimiento específico y un valor diagnóstico y pronóstico indudable.

La medida indirecta de la presión arterial es la adecuada y asequible en la práctica clínica habitual, y se basa en la metodología descrita en 1905 por Koroktoff¹. La técnica se fundamenta en la interrupción del flujo, mediante presión a un brazalete. Cuando la presión aplicada es superior a la interior de la arteria, esta se colapsa e impide el flujo de sangre, pero al disminuir lentamente la presión aplicada este se reanuda emitiendo los sonidos descritos por Koroktoff. La aparición de un sonido abrupto, alto y progresivamente intenso corresponde a la fase I y a la estimación de la presión arterial sistólica; la fase V corresponde a la desaparición total de los ruidos y en ella se determina la presión arterial diastólica. En niños y jóvenes o en algunas situaciones clínicas, los ruidos no desaparecen completamente, pero existe un cambio de tono (fase IV); en estos casos, se toma como presión arterial diastólica esta fase.

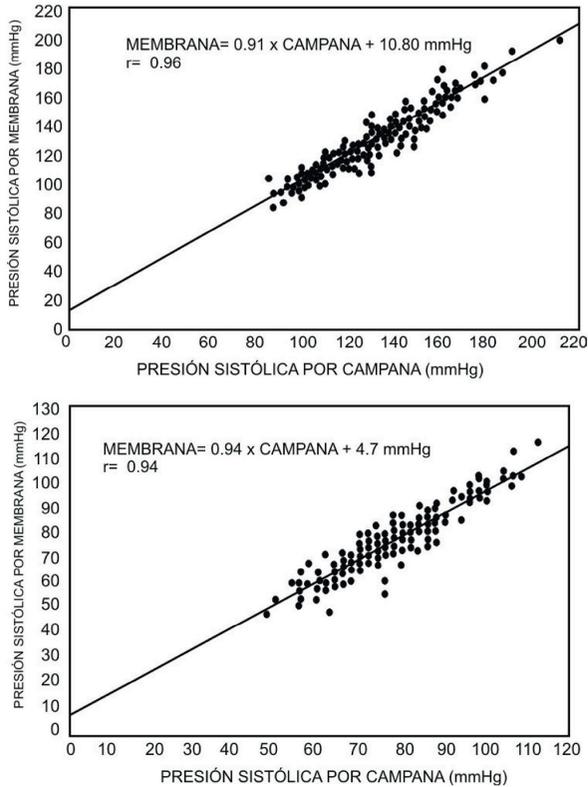
La inmensa mayoría de los datos epidemiológicos, clínicos y pronósticos de que disponemos se originan en la toma de la presión arterial durante la consulta médica^{2,3}, en la mayoría de los casos con los esfigmomanómetros de mercurio (patrón oro), aneroides o, modernamente, con equipos automáticos que detectan los ruidos de Koroktoff o las oscilaciones de las arterias (método oscilométrico).

La presión arterial debe ser tomada utilizando un brazalete de tamaño adecuado para la circunferencia del brazo; el neumático debe abarcar el 80% de la circunferencia del brazo más las dos terceras (2/3) partes del mismo, en el sitio donde se medirá la presión (ver Tabla 1), preferentemente en el brazo no dominante. El estetoscopio debe colocarse sobre la arteria, de preferencia utilizando la campana del mismo. Sin embargo, hay estudios que muestran que no existe diferencia entre la toma con la campana que con el diafragma (Figura 1).

Tabla 1. Tamaño de manguito recomendados por la American Heart Association

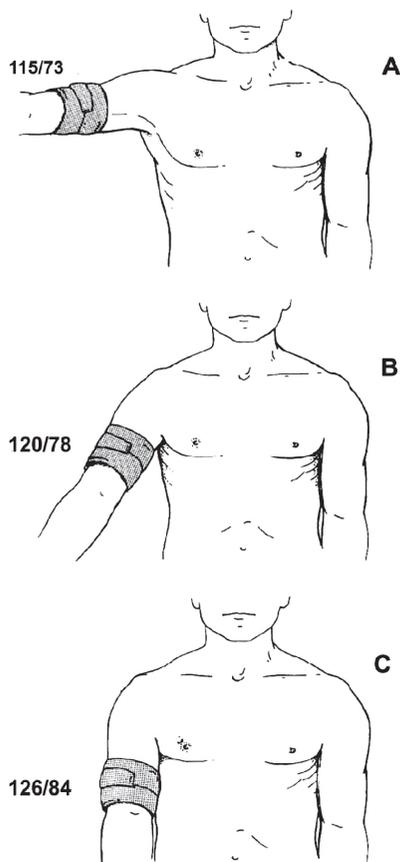
Manguito	Circunferencia del brazo (cm)	Anchura de la cámara de aire (cm)	Longitud de la cámara de aire (cm)
Recién nacido	< 6	3	6
Lactante	6 -15	5	15
Niño	16-21	8	21
Adulto pequeño	22-26	10	24
Adulto	27-34	13	30
Adulto grande	35-44	16	38
Muslo de adulto	45-52	20	42

Clínicas Cardiológicas de Norteamérica. Hipertensión Clínica Vol 2; 2002¹³

Figura 1. Diferencia entre las tomas con campana y con diafragma

El paciente deberá descansar por lo menos 5 minutos antes de proceder a la toma de la presión arterial. Idealmente la presión arterial debe ser tomada en decúbito dorsal o sentado y luego de permanecer de pie durante un minuto. En la evaluación inicial del paciente se requerirá además la toma de presión en ambos lados del cuerpo. En general, durante la etapa de control, es suficiente la toma de la presión arterial con el paciente sentado, con dos o más lecturas separadas unos minutos entre sí y luego de permanecer un minuto de pie. Cuando la presión se tome sentado o de pie, deberá tenerse en cuenta la posición del brazo, como lo muestra la Figura 2.

Figura 2. Efectos de la posición del brazo sobre la presión arterial registrada en la arteria humeral.

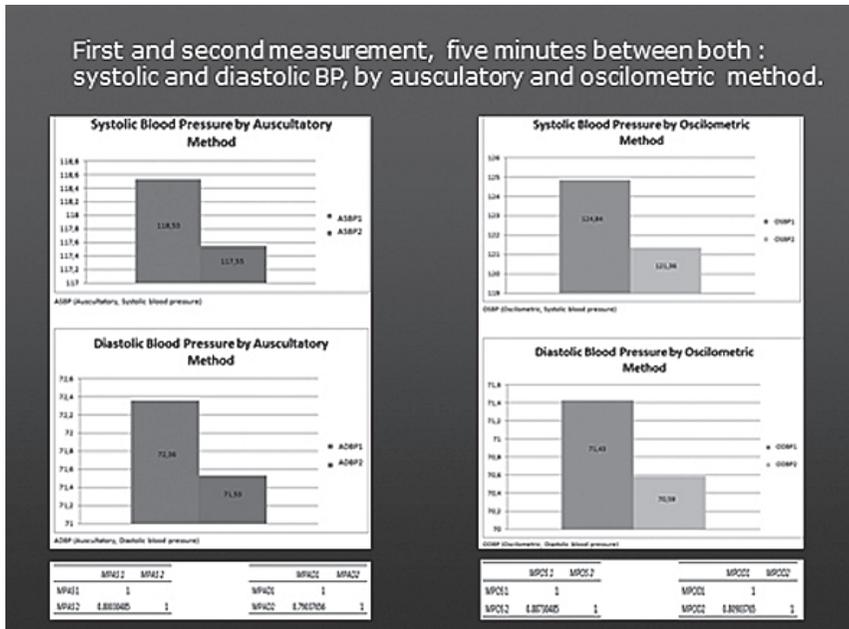


Tomada de Pickering TG. Blood pressure variability and ambulatory monitoring. *Curr Opin Nephrol. Hypertens.*

Incremento progresivo de la presión arterial de alrededor de 5 ó 6 mmHg, cuando el brazo se desplaza hacia abajo, de la horizontal a la vertical.

Además de la determinación de la frecuencia cardiaca en cada una de las tomas, la toma de por lo menos una segunda lectura hace que el efecto de alerta del paciente disminuya tanto cuando se hace con el método auscultatorio como con el oscilométrico tal como se demostró (Figura 3).

Figura 3. Diferencias de PA entre la 1a. y 2a. tomas



Velocidad de inflado y desinflado del manguito

La velocidad de insuflación carece de efecto importante sobre la presión arterial. No obstante, es importante tomar palpatoriamente el colapso de la arteria radial, para insuflar inmediatamente después 10 a 15 mmHg por encima de este valor. En cambio, la velocidad de desinflado sí tiene influencia sobre la medición: a velocidades muy lentas (2 mmHg/seg o menos), disminuirá la intensidad de los sonidos de Korotkoff, con el resultado de presiones diastólicas ligeramente más elevadas. En general, la velocidad de desinflado que se recomienda es de 2 a 3 mmHg/seg hasta alcanzar el silencio auscultatorio (V ruido). Deberá mantenerse la velocidad hasta 10 mmHg por debajo de este silencio.

La velocidad de insuflación y desinflado es de importancia capital en el autocontrol de la presión arterial, porque el ejercicio isométrico de inflar el manguito produce una elevación transitoria de la presión de unos 10 mmHg. Aunque dura sólo unos 20 seg, si el manguito se deshinchaba demasiado pronto, la presión quizá no haya regresado a los niveles iniciales y se registrará una mayor presión sistólica.

Usualmente la presión arterial se determina en los miembros superiores, pero en ocasiones es imposible su evaluación en estos miembros debido a lesiones o alteraciones congénitas; en estos casos la alternativa es establecerla en las extremidades inferiores. La medida de la presión arterial en la región femoral requiere de manguitos anchos y largos (18x36 cm hasta 18x42 cm), que eviten la sobreestimación de la presión arterial. El paciente se coloca en decúbito prono y la auscultación se hace en la fosa poplítea. En general, la presión sistólica es unos 20 mmHg superior a la medida en el brazo, mientras que la diastólica es similar.

La medición automática de consulta (Automated Office Blood Pressure -AOBP-) con equipos oscilométricos validados, como el BpTRU o el Omron Hem 907 XL, han mostrado mayor sensibilidad y correlación con la medición diurna del monitoreo ambulatorio de presión arterial, tal como lo recomienda la Guía canadiense de hipertensión arterial. En la Unidad de Hipertensión Arterial del Hospital Dr. José Ma. Vargas, en San Cristóbal, Venezuela, estos equipos demostraron mayor sensibilidad con el método AOBP en la detección de la presión arterial sistólica y no así en la diastólica. Se observa que la presión sistólica es subestimada por el método auscultatorio (ver Tabla 2).

Tabla 2. Diferencia de PA sistólica auscultatoria vs. oscilométrica

Oscillometric vs auscultatory Techniques			
	<i>PROM</i>	<i>OPAS</i>	<i>PROM</i>
			<i>MPAS</i>
PROM OPAS		1	
PROM MPAS	0.918085639		1
	<i>PROM</i>	<i>MPAD</i>	<i>PROM</i>
			<i>OPAD</i>
PROM MPAD		1	
PROM OPAD	0.929165156		1

La automedición de la presión arterial en el hogar por el paciente es una buena herramienta para determinar la llamada 'hipertensión reactiva' (bata blanca o guardapolvo blanco), es decir, la de aquellos pacientes que sólo muestran cifras de presión elevada durante la visita médica. La automedición es igualmente válida para determinar la llamada 'hipertensión enmascarada', esto es, la de aquellos pacientes que, por el contrario, muestran cifras de presión arterial normales durante la visita médica y elevada durante su actividad diaria. También es relevante la automedición para determinar el buen control de la presión arterial durante el tratamiento antihipertensivo^{4,5}.

El paciente debe medir la presión arterial con equipos automáticos validados (ver www.dableeducational.com), que tengan memoria para registrar los valores de PA y un brazalete adecuado al diámetro del brazo del paciente. Para la toma de la presión, el paciente debe estar cómodamente sentado, relajado, callado, sin sonidos o ambiente perturbador; tiene que esperar 5 minutos para la primera toma y hacer luego tres tomas con un intervalo de pocos minutos, tanto en las primeras horas de la mañana como en las últimas horas de la tarde/noche (antes de cenar), durante una semana, y llevar el registro escrito de las mismas y el equipo para evidenciar el registro, e inclusive descargar los datos a un PC vía Bluetooth. Sin embargo, para aquellos pacientes en tratamiento a largo plazo son suficientes, en general, 3 tomas de automedida, mañana y tarde, una vez a la semana. Debe indicarse que el paciente evite el uso de tabaco o café, por lo menos 30 minutos antes de la toma de la presión arterial.

Indicaciones para la automedida de la presión arterial

1. Hallazgo de presiones arteriales elevadas en el ambiente clínico, en pacientes no conocidos como hipertensos, sin síntomas o evidencia de daño a órganos blanco.
2. Hallazgo de presiones elevadas en el ambiente clínico, y mediciones casuales no clínicas reportadas como normales.
3. Hallazgo de alteraciones o daño a órganos blanco (hipertrofia ventricular izquierda, daño renal, etc.) en personas con presiones normales en el ambiente clínico.
4. Hallazgo de valores muy variables de presión arterial en el ambiente clínico en diversas oportunidades.
5. Control de presión arterial difícil o errático, con tratamiento establecido.

Advertencia para la automedida de la presión arterial

- Con déficits físicos y/o psíquicos que dificulten la práctica de la técnica, salvo que exista un cuidador responsable y fiable.
- Con personalidad obsesivo-compulsiva.
- Sin motivación para su autocontrol.
- Con sospecha de manipulación de las lecturas, con tendencia a la automedicación según los resultados.
- Con arritmias y temblor importante (es recomendable una valoración individual).
- Los afectos de pseudohipertensión con rigidez arterial externa.

Ventajas de la automedida de la presión arterial

- Permite realizar un diagnóstico preciso de la HTA sostenida y de la HTA clínica aislada, por no acompañarse de reacción de alerta (RA).
- Delimita el sesgo del observador.
- Tiene mayor reproducibilidad o precisión que la presión arterial clínica.

- Informa mejor sobre la variabilidad de la presión arterial.
- Permite una mejor selección y seguimiento de los hipertensos que van a participar de ensayos clínicos
- Presenta una buena correlación con la afectación de órganos diana.
- Permite valorar tanto el efecto de los fármacos antihipertensivos sobre la presión arterial, como el estudio de la HTA refractaria.
- Puede mejorar la adherencia al tratamiento.
- Contribuye a la reducción de costos en el seguimiento de la HTA.
- Su costo es menor que el de la MAPA.

Limitaciones de la automedida de la presión arterial

- Se precisan nuevos estudios prospectivos para la confirmación de las cifras diagnósticas de normalidad.
- Son necesarios más estudios para determinar el número mínimo de automedidas necesarias.
- No permite efectuar tomas durante las horas de sueño.
- No todos los pacientes son tributarios de AMPA.
- Utilización de aparatos no validados clínicamente.
- Necesidad de entrenamiento para los pacientes.
- Puede inducir al paciente a tomar decisiones.
- Posibilidad de falsear los resultados.
- Costo de aparatos de AMPA.

Los valores de normalidad de la presión arterial por automedida son menores que los conseguidos en el ambiente clínico. Hay que recordar que se consideran valores normales aquellos menores de 135/85 mmHg, e hipertensión aquellos por encima de estos valores.

Deben evitarse los equipos con mediciones en la muñeca, porque sus valores son erráticos y no confiables.

El monitoreo ambulatorio de la presión arterial

La medición de la presión arterial mediante monitoreo ambulatorio (MAPA) permite determinar el biorritmo circadiano. En efecto, las cifras de presión arterial fluctúan normalmente durante las 24 horas del día, con valores mayores diurnos y menores nocturnos, debido, entre otros factores, a una disminución de la actividad simpática durante el sueño. El descenso nocturno de la presión arterial debe estar entre 10 y 20% debajo de los valores promedio de presión arterial diurnos (vigilia), lo que define el llamado patrón circadiano normal o patrón 'dipper'. Cuando el descenso es menor del 10% se habla del patrón 'non-dipper'; cuando la disminución es mayor del 20% se habla del patrón 'over-dipper'; y cuando ocurre una inversión del ritmo, esto es,

una elevación nocturna de la presión arterial, se habla de “riser”. La ausencia de la caída nocturna de la presión arterial se observa frecuentemente en sujetos con una causa secundaria de hipertensión, tales como enfermedad renal, enfermedad del sistema nervioso central, hiperaldosteronismo, hipertiroidismo, neuropatía diabética o apnea del sueño. Esta evaluación circadiana de la presión arterial se realiza mediante diversos equipos adecuadamente validados. En los últimos 30 años, este método ha pasado de ser un método de investigación farmacológica de drogas antihipertensivas a convertirse en un método invaluable en la práctica clínica diaria, que permite conocer con mayor certeza que la toma aislada de presión arterial en el ambiente clínico, no sólo el perfil de la presión arterial del paciente, sino dilucidar con mayor certidumbre la correlación de morbiletalidad cardiovascular.

La presión arterial varía latido a latido debido a la actividad del sistema nervioso autónomo, sumada a los estímulos externos y a la respuesta a los barorreceptores. Así, la variabilidad refleja la integración del sistema nervioso autónomo las 24 horas del día: el balance entre la actividad simpática y parasimpática lleva a cambios en la presión arterial; durante el día después de despertar existe una predominancia del sistema simpático y las cifras son superiores, mientras que durante el sueño predomina el sistema parasimpático o colinérgico y existe una reducción de la presión y la frecuencia cardíaca. El incremento en la variabilidad se ha asociado a un mayor daño orgánico y a un mayor riesgo cardiovascular^{6,7}.

Las siguientes son las indicaciones clínicas para la realización de un MAPA:

- Sospecha de hipertensión reactiva ('bata blanca', 'guardapolvo blanco', 'mandil blanco').
- Evaluación de hipertensión enmascarada.
- Sospecha de hipertensión nocturna.
- Evaluación del perfil de presión arterial (dipper, non-dipper, riser, overdipper) en pacientes de alto riesgo cardiovascular (ver Figura 4).
- Hipertensión arterial resistente al tratamiento (hipertensión refractaria).
- Hipertensión arterial del anciano.
- Evaluación de períodos de hipotensión.
- Evaluación de la disautonomía.
- Evaluación de la presión arterial en la hipertensión inducida por el embarazo.
- Discrepancia importante entre los valores de presión arterial de consulta y automedicación.
- Investigación acerca de la acción y el efecto de fármacos.
- Diagnóstico de hipertensión arterial. La Guía NICE 2011 en hipertensión arterial propone al MAPA como método para el diagnóstico del paciente hipertenso, cuando su PA está en Estadio I, sin daño de órgano blanco, y es la única que hace un estudio de costo-efectividad, demostrando un balance costo-efectivo de este método para el diagnóstico del hipertenso.

Criterios de interpretación del MAPA

a. Valores de presión arterial promedio durante ciclo circadiano sueño y vigilia

	Ciclo circadiano 24 horas	Vigilia (diurna)	Sueño (nocturna)
PA normal (mmHg)			
(Sistólica/diastólica)	< 130 / 80	< 135 / 85	< 120 / 70
Frecuencia cardíaca (lpm)	60 - 86	60 - 90	50 - 70
Presión de pulso (mmHg)	< 53		

b. Caída nocturna de presión arterial (dipper / non-dipper) (ver Figura 4)

Característica	Definición
Dipper (normal)	Caída del 10 al 20% del valor promedio de presión arterial sistólica y/o diastólica diurna.
Non-dipper (anormal)	Caída < 10% del valor promedio de presión arterial sistólica y/o diastólica diurna.
Dipper-extremo (anormal)	Caída > 20% del valor promedio de presión arterial sistólica diurna.
Riser (anormal)	Elevación nocturna de presión arterial sistólica y/o diastólica en relación con el valor promedio de presión arterial diurna.

* Interrogar al paciente sobre la calidad del sueño durante la colocación del equipo.

c. Variabilidad

Característica	Normal	Anormal
Variabilidad de la presión arterial sistólica diurna (desviación estándar)	< 15 mmHg	15 mmHg
Disminución de la frecuencia cardíaca nocturna	> 10%	< 10%

Hallazgo en el MAPA y correlación

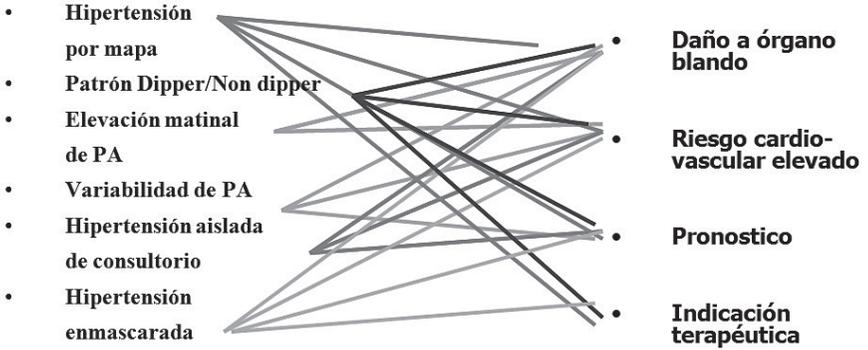
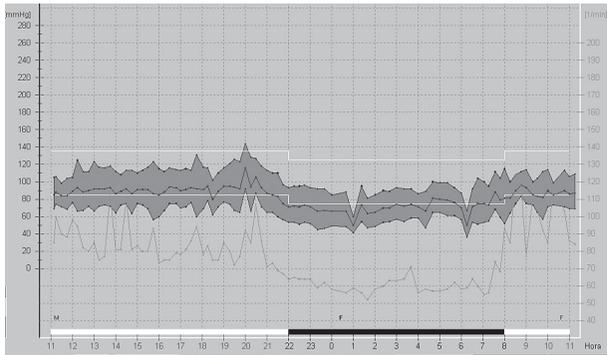
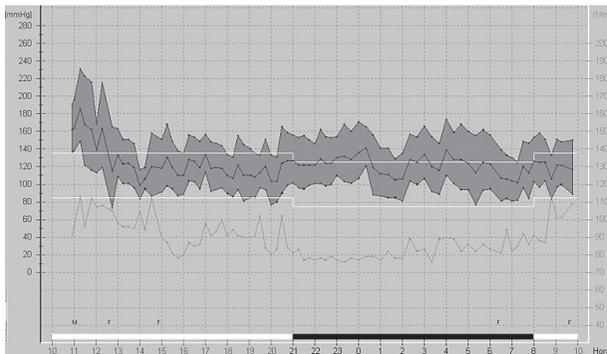


Figura 4. Perfiles de la presión arterial por MAPA

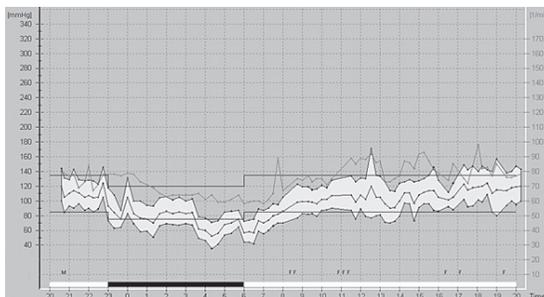
Normotensión, Patrón 'dipper'



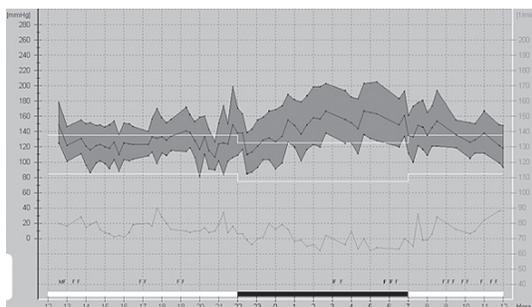
Hipertensión, Patrón 'non-dipper'



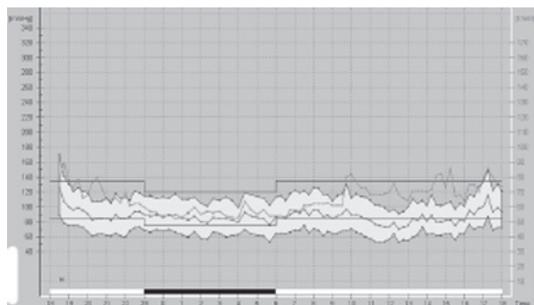
Hipertensión, Patrón 'extreme-dipper' ('overdipper')



Hipertensión, Patrón 'raiser'



Hipertensión aislada de consulta



Por las anteriores razones, el MAPA es un método capaz de identificar al paciente de alto riesgo y debería estar incluido, por sus hallazgos, como un indicador de daño a órgano blanco. Es decir un individuo hipertenso non-dipper, un hipertenso enmascarado, un paciente con PP elevada non-dipper y con variabilidad sistólica diurna elevada serían un equivalente de daño de órgano blanco, por lo que la estrategia terapéutica tendría que ser más agresiva. Para un hipertenso dipper, su riesgo sería el equivalente al inherente a presión y si tiene o no daño de órgano

blanco; asimismo, un individuo con hipertensión de ‘bata blanca’ es de riesgo bajo, pero debe ser observado e intervenido para cambios de estilo de vida, y en condiciones particulares de comorbilidad debería recibir farmacoterapia.

Qué debe contener el reporte del MAPA

- Valores promedio de PA en 24 horas, diurnos y nocturnos.
- Descenso nocturno de PA; patrón dipper, non-dipper, overdipper y riser de PA sistolo/diastólica.
- Variabilidad sistólica diurna.
- Carga de presión arterial diurna/nocturna sistólica y diastólica.
- Presión de pulso: 24 horas, diurna y nocturna.
- Descenso nocturno de frecuencia cardíaca.

Tabla 3. Monitores ambulatorios que han superado los criterios de la BHS o la AAMI.

MONITOR	MODALIDAD	AAMI	BHS
ACCUTRACKER II	Auscultatorio	Cumple	BC(a)
CH-DRUCK	Auscultatorio	Cumple	AA
DAYPRESS 500	Oscilométrico	Cumple	AB
DIASYS INTEGRA	Ausc.-Oscilom.	Cumple	BA BB
ES-H531	Ausc.-Oscilom.	Cumple	AA BB
MEDITECH ABPM-04	Oscilométrico	Cumple	BB
NISSEI DS-240	Oscilométrico	Cumple	BA
PROFIOMAT	Auscultatorio	Cumple	BA
QUIET-TRACK	Auscultatorio	Cumple	AA
SAVE 33	Oscilométrico	Cumple	BB
SPACELABS 90207	Oscilométrico	Cumple	BB
SPACELABS 90207	Oscilométrico	Cumple	AA
TM-2421	Oscilométrico	Cumple	BA
TAKEDA 2430	Oscilométrico	Cumple	AA
MOBILE O GRAPH-NG	Oscilométrico	Cumple	4A*

(a) Puntuación para la presión sistólica y diastólica, las puntuaciones A y B cumplen los criterios.

* Validado en Venezuela en la Unidad de Hipertensión Arterial del Hospital Central de San Cristóbal, Estado Táchira

De acuerdo con las cifras de presión arterial tomadas en la clínica o por automedición (MAPA), los individuos pueden estar ubicados en un damero de normotensión, hipertensión, hipertensión reactiva o hipertensión enmascarada, como puede observarse en la Figura 5.

Relación diagnóstica de PA tomada en consultorio o por automedición (MAPA)

La determinación de la frontera entre normotensión e hipertensión debe ser hecha en función del riesgo al que el individuo se expone a largo plazo con sus valores de presión arterial. La definición de normalidad ha seguido un largo proceso de decantación; sin embargo, hoy sabemos que la presión arterial, medida desde el punto de vista poblacional, es una variable biológica cuantitativa y continua. El riesgo de presentar eventos coronarios, accidentes cerebrovasculares (ictus) o insuficiencia cardíaca sigue una correlación lineal a partir de valores de 115 mmHg para la presión sistólica y 75 mmHg para la presión arterial diastólica, de tal manera que el riesgo de padecer los eventos citados se duplica por cada incremento de 20 mmHg para la presión arterial sistólica y 10 mmHg para la presión diastólica⁸ como puede observarse en la Figura 6.

Figura 5. Relación diagnóstica esquemática entre PA en consultorio

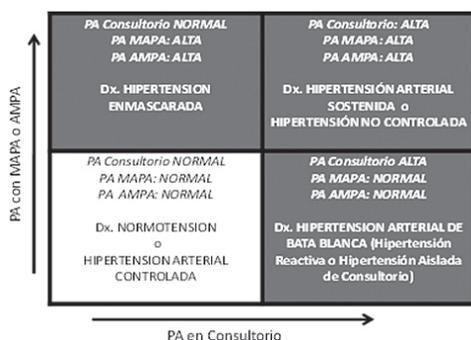
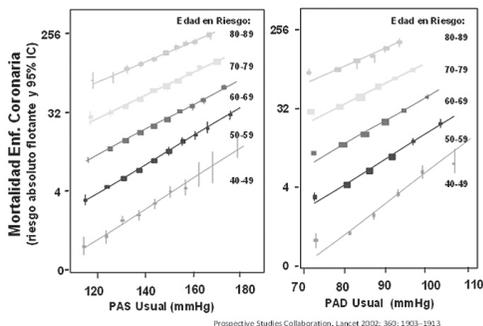


Figura 6. Riesgo de mortalidad por enfermedad inquémica coronaria por década de edad, de acuerdo a PA sistólica y diastólica



La clasificación de la presión arterial actual para individuos mayores de 18 años de edad varía en sus criterios, de acuerdo con las directrices europeas (ESH/ESC)^{9,10,11,12}. Se siguen más frecuentemente las guías europeas por permitir estratificar el riesgo individual en forma más precisa. La diferencia radica en que la guía norteamericana incluye como prehipertensos a aquellos individuos con cifras de 120/80 hasta

139/89 mmHg, mientras que la guía europea considera normales a aquellos individuos con cifras de 120-129/80-84 mmHg y normal-alta aquellos con cifras de 130-139/85-89 mmHg. Por otra parte, la guía norteamericana engloba en un solo nivel de riesgo a aquellos individuos con cifras mayores de 160/100 mmHg e incluye en un mismo grupo a aquellos pacientes con cifras iguales o superiores a 180/110 mmHg, los cuales representan un grupo de mayor riesgo.

La historia clínica del paciente con cifras elevadas de presión arterial

Es esencial determinar el diagnóstico preciso del grado o severidad de la hipertensión arterial, para lo cual se requiere de varias visitas sucesivas a consulta en unos pocos días o semanas, la realización tanto de una buena historia clínica como de exámenes complementarios que permitan conocer el grado de compromiso de órganos y sistemas, así como tener una línea de base para las modificaciones que se producirán a lo largo de la vida del paciente.

La anamnesis de la evaluación inicial del paciente debe cubrir los siguientes aspectos en forma clara y específica:

- Historia de la hipertensión: tiempo desde su calificación como hipertenso, cifras alcanzadas (si son conocidas por el paciente).
- Síntomas actuales de origen: cardiovascular (angor pectoris, edemas, disnea, claudicación etc.); neurológico (cefalea, vértigo, accidentes cerebrovasculares previos); renal (glomerulonefritis, cólicos nefríticos, hematuria, etc.)
- Historia del uso de fármacos antihipertensivos o de aquellos que pudieran elevar las cifras de presión arterial. En la mujer, averiguar el uso de anticonceptivos hormonales o terapia hormonal sustitutiva.
- Historia de consumo de alimentos que pudieran elevar la presión arterial, incluida la ingesta de sal.
- Historia de otros factores de riesgo cardiovascular del paciente (diabetes, dislipidemia, obesidad, etc.)
- Antecedentes familiares de hipertensión, factores de riesgo relacionados (diabetes mellitus, dislipidemia, cardiopatía isquémica, etc.), enfermedad renal poliquística, neurofibromatosis, neoplasias adrenales, causa de muerte de familiares etc.
- Estilo de vida: dieta, ejercicio, uso de tabaco, alcohol (cuantificar) o drogas de abuso.

El examen físico de un paciente hipertenso comprende una serie de aspectos generales de órganos y sistemas, muchos de ellos relacionados de alguna forma con las causas y consecuencias de la hipertensión arterial, pero otros no necesariamente vinculados con el sistema cardiovascular. El corazón y los vasos sanguíneos son los más comúnmente afectados por la hipertensión arterial, de allí que debemos centrarnos en los siguientes aspectos anatómicos y funcionales durante el examen físico, así como enfatizar algunos aspectos de la anamnesis:

Interrogatorio

Debe incluir los siguientes aspectos:

Capacidad funcional del individuo, presencia de disnea de esfuerzo o de reposo. Disnea de decúbito, disnea paroxística nocturna y episodios de tos y edema pulmonar, como una manera de evaluar la presencia y magnitud del compromiso funcional del corazón, así como la existencia de insuficiencia cardíaca.

Alteraciones en el sueño, ronquidos o pausas respiratorias durante el sueño deben incluirse en este interrogatorio dirigido.

Historia o presencia de síncope, mareos o palpitaciones que podrían orientar sobre la existencia de arritmias, situación frecuente en los pacientes que sufren cardiopatía hipertensiva.

Presencia de síntomas que sugieran isquemia miocárdica -dolor torácico al esfuerzo o en reposo-, ya que la enfermedad coronaria acompaña con mucha frecuencia a la cardiopatía hipertensiva.

De la misma forma, debe interrogarse sobre la presencia de edema en miembros inferiores, hallazgo frecuente en los grados más avanzados de la cardiopatía hipertensiva descompensada.

Exploración cardiovascular

El examen clínico de los pacientes con hipertensión arterial pretende establecer el grado de alteración anatómica o funcional del corazón, y afirmar o descartar la presencia de cardiopatía hipertensiva.

Pulso venoso yugular

Altura del pulso venoso yugular: estima la presión de llenado del ventrículo derecho.
Forma: nos da una idea del ritmo del corazón y de la función de las cavidades derechas; el seno X sugiere ritmo sinusal y su ausencia sugiere que el ritmo no es sinusal y que podría corresponder a una fibrilación auricular, condición muy frecuente en la cardiopatía hipertensiva. La presencia de una onda V sistólica sugiere regurgitación tricuspídea.

Retracción sistólica paraesternal izquierda

Descarta crecimiento ventricular derecho. El latido sistólico de esa localización señala crecimiento del ventrículo derecho.

Latido apexiano

- Aumentado en extensión o amplitud significa crecimiento del ventrículo izquierdo.
- Localizado en el quinto espacio intercostal izquierdo y línea medioclavicular izquierda, significa que no hay dilatación o hipertrofia concéntrica.
- Si el latido apexiano es sostenido, indica hipertrofia concéntrica

- Si está localizado hacia fuera y abajo del quinto espacio intercostal izquierdo, significa dilatación (hipertrofia excéntrica).

Ruidos y soplos cardíacos

- Tercer ruido izquierdo significa disfunción sistólica del VI
- Cuarto ruido izquierdo significa disfunción diastólica del VI.
- Soplo mesosistólico relacionado con aortoesclerosis.
- Soplo sistólico de regurgitación significa incompetencia mitral, relacionada con dilatación del ventrículo izquierdo.
- En individuos jóvenes, la existencia de soplo mesocárdico, irradiado a región interescapular, permite sospechar la presencia de coartación aórtica.
- La presencia de soplos a nivel lumbar o zonas laterales del abdomen sugiere estenosis de las arterias renales.

Pulso arterial carotídeo

- Amplitud y forma normales asociadas a volumen, latido y velocidad de eyección normales.
- Amplitud aumentada puede corresponder a insuficiencia aórtica o a pulso senil.

Auscultación pulmonar

- Estertores crepitantes en bases, como reflejo de congestión pulmonar.

Pulsos periféricos

- La presencia de pulsos femorales, tibiales posteriores y pedios normales de amplitud normal descartan arteriopatía periférica de miembros inferiores y coartación de la aorta.
- La disminución en los pulsos o un retraso en la palpación de los pulsos carotídeos sugiere, en los jóvenes, la posibilidad de coartación de la aorta.

Exploración abdominal

Debe realizarse una exploración mediante palpación y auscultación del abdomen del paciente, así como de los flancos. Puede detectarse la presencia de masa pulsátil abdominal como expresión de un aneurisma aórtico. La presencia de masas palpables puede corresponder a riñones poliquísticos o hidronefrosis, tumor renal o, más raramente, a tumor suprarrenal. La presencia de soplos en flancos puede reflejar la presencia de estenosis de arterias renales.

Exploración neurológica

Debe realizarse un examen neurológico para detectar trastornos motores o sensitivos; alteraciones en reflejos, tipo de marcha, etc., así como detectar trastornos cognitivos tempranos, pues tanto la enfermedad de Alzheimer como la demencia vascular están relacionadas con la hipertensión arterial y el daño vascular cerebral.

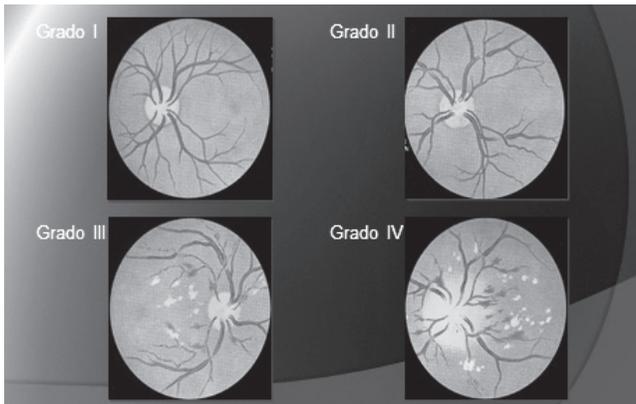
Exploración del fondo de ojo

La exploración del fondo de ojo debería convertirse en rutinaria en el paciente hipertenso, al comienzo de su evaluación y al menos una vez al año durante la valoración de su tratamiento.

Las alteraciones fundoscópicas se gradúan, siguiendo la clasificación de Keith-Wagener (ver Figura 7), de la siguiente manera:

- Grado 0: Normal, sin alteraciones
- Grado I: Alteraciones mínimas en arterias retinianas, disminución del calibre e incremento de luminiscencia.
- Grado II: Arterias con calibres estrechos y escasa luminosidad, que confieren apariencia de hilos de cobre, con cortes en el entrecruzamiento de arterias y venas (signo de Gunn).
- Grado III: Además de lo anterior; hemorragias de cualquier tipo (difusas, radiadas, en llama, etc.); exudados algodonosos o duros (por depósito de lípidos).
- Grado IV: Edema de papila, además de los signos anteriores. El edema de papila sin otros signos de antigüedad (hemorragias o exudados) puede corresponder a hipertensión reciente con incremento de la presión central (tumor o pseudotumor cerebral).

Figura 7. Retinopatía Hipertensiva



Los grados III y IV son los que se toman como daño a órgano blanco y tienen mayor significación clínica para la estratificación del riesgo del paciente.

Exámenes complementarios

Exámenes de laboratorio

La valoración inicial del paciente hipertenso requiere de la realización de los siguientes exámenes, para evaluar el daño a órganos blanco, para determinar otros

factores frecuentes de riesgo asociados, detectar causas probables de hipertensión secundaria (que permitirán orientar los estudios posteriores), para estratificar el riesgo cardiovascular individual y también ayudar en la selección de fármacos antihipertensivos. Estos exámenes son los siguientes:

- Hematología completa.
- Glucosa en sangre (ayunas / pos-carga)
- Perfil de lípidos en sangre (colesterol total, HDL-colesterol, LDL-colesterol, triglicéridos)
- Úrea (BUN)
- Creatinina (filtración glomerular estimada)
- Ácido úrico
- Transaminasas
- Electrolitos séricos (Na⁺ y K⁺)
- Proteína C reactiva de alta sensibilidad (HS)
- Examen de orina
- Determinación de microalbuminuria

El alcance de la evaluación del número de exámenes complementarios es objeto de debate. Mientras algunos autores recomiendan limitar a un mínimo las exploraciones, por su elevado costo y baja presencia de pacientes con hipertensión de origen esencial, otros afirman que ellos son justificados dada la posibilidad de detección precoz de causas secundarias y la posible curación de la enfermedad de origen. Más adelante se presentan las causas secundarias de hipertensión y los exámenes requeridos para cumplir el objetivo de diagnóstico preciso. Es nuestro criterio que el número de exámenes de laboratorio arriba señalados son obligatorios para toda persona a la que se detecte hipertensión y que otros exámenes se realizarán sólo en función de indicaciones clínicas o de laboratorio posteriores a esa primera evaluación.

La evaluación renal del paciente hipertenso es de suma importancia; de ahí que sea vital la determinación de albuminuria es un marcador de enfermedad renal, que requiere su cuantificación desde la presencia de microalbuminuria. Los valores de los diversos grados de la albuminuria se pueden observar en la siguiente:

Tabla 4. Valores de microalbuminuria y macroalbuminuria de importancia clínica

Tipo de determinación	Microalbuminuria	Macroalbuminuria
Relación albúmina creatinina (RACU)	30-300 mg/g creatinina 2.5-25 mg/mmol	>300 mg/gcreatinina > 25 mg/mmol creatinina
Excreción urinaria de albúmina (EUA)	30-300 mg/24 hs 20-200 µg/min	> 300 mg/24 horas > 200 µg/min
Concentración de albúmina en primera orina de la mañana	30-300 mg/litro	> 300 mg/litro

Significado de la microalbuminuria en el paciente hipertenso

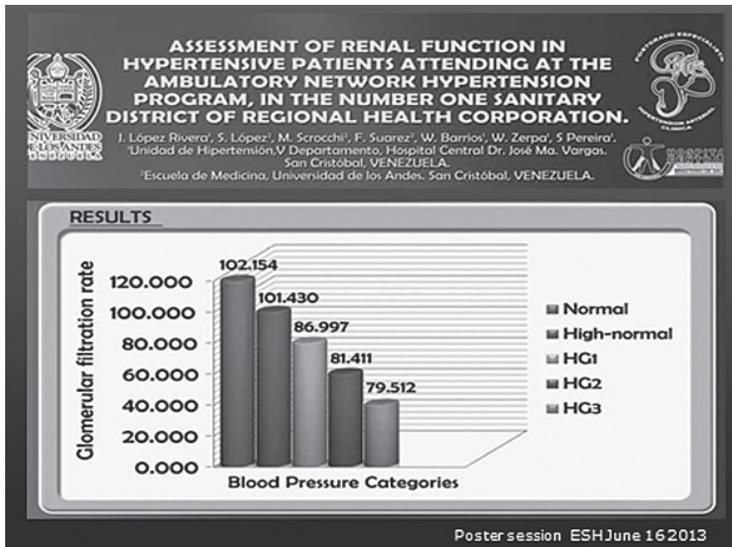
La hipertensión arterial produce lesión multiorgánica, que incluye daño cardiovascular y daño renal; este último puede evolucionar hacia insuficiencia renal crónica. La microalbuminuria es el resultado de lesión endotelial renal y/o de daño funcional y estructural del riñón; constituye un marcador de lesión renal temprana y un factor pronóstico de lesión renal subclínica¹³. La microalbuminuria se encuentra presente en 30-40% de los pacientes hipertensos, pero si además presentan diabetes mellitus, la prevalencia puede llegar al 60% en el tipo II y hasta el 35% en el tipo I¹⁴.

Los pacientes no diabéticos con hipertensión primaria y microalbuminuria tienen un riesgo mayor de desarrollar insuficiencia renal crónica que aquellos sin microalbuminuria. El riesgo es aún mayor si el paciente es además diabético^{15,16}. En pacientes hipertensos recién diagnosticados y no tratados, los niveles de microalbuminuria se relacionan con los niveles de varios marcadores de inflamación, como proteína C reactiva, IL-18 y CD40L soluble, lo que sugiere que tienen activadas diferentes vías de inflamación que participan en la progresión de daño renal y en la aterosclerosis¹⁷; todos estos hallazgos indican que la determinación de microalbuminuria en el paciente con HTA es importante y debe ser incluida dentro de la valoración rutinaria, independientemente de la presencia de sintomatología o de diabetes o de otro factor de riesgo cardiovascular.

La concentración sérica de creatinina es la medida habitualmente utilizada para evaluar la función renal; sin embargo, está afectada por distintas fuentes de variabilidad biológica, múltiples interferencias analíticas e importantes problemas de estandarización.

La concentración sérica de creatinina presenta variaciones importantes en función de la edad, sexo, etnia, masa muscular y tipo de dieta. Además, la relación entre la concentración sérica de creatinina y el filtrado glomerular (FG) no es lineal sino hiperbólica, lo que se traduce en una baja sensibilidad diagnóstica en la detección de enfermedad renal crónica. Se precisan descensos del filtrado glomerular no inferiores al 50% para que la concentración sérica de creatinina se eleve por encima del intervalo de referencia. Este hecho es de especial importancia en dos grupos de población, las mujeres y los ancianos¹⁸. La evidencia científica disponible actualmente coincide en señalar que la evaluación de la función renal no debe basarse únicamente en los resultados de la concentración sérica de creatinina y debe realizarse la estimación del filtrado glomerular, como lo demostró el estudio del Grupo de Hipertensión Arterial del doctor López Rivera, en la Unidad de Hipertensión del Hospital José María Vargas, en Táchira, Venezuela, en el que muestra una correlación clara de reducción de la tasa de filtración glomerular y el incremento de presión arterial (ver Figura 8).

Figura 8. Filtración glomerular e incremento de presión arterial



Ecuaciones para la estimación del filtrado glomerular

Estas ecuaciones tratan de obtener una estimación del filtrado glomerular a partir de la concentración de creatinina sérica y de algunas variables demográficas y antropométricas (edad, sexo, peso, talla y etnia), obviando la necesidad de recoger orina de 24 horas. Las ecuaciones de estimación del filtrado glomerular (FG) son más exactas y precisas que la valoración del mismo a partir únicamente del valor de la creatinina sérica. Entre más de 40 ecuaciones de estimación del FG publicadas hasta la fecha, las más conocidas y validadas en distintos grupos de población son la ecuación de Cockcroft-Gault y la ecuación del estudio MDRD (Modification of Diet in Renal Disease). La ecuación de Cockcroft-Gault fue publicada en 1976 y ha sido habitualmente utilizada, entre otras cosas, para el ajuste de dosis de fármacos¹⁹.

En general, el comportamiento de las ecuaciones es distinto en función del valor del filtrado glomerular (FG):

- Sobreestiman el FG para valores inferiores a 15 mL/min/1,73 m² (especialmente Cockcroft-Gault).
- Presentan mayor exactitud diagnóstica para valores de filtrado glomerular entre 15 y 60 mL/min/1,73 m² correspondientes a estadios de enfermedad renal crónica 3 y 4 (en especial MDRD).
- Para valores de filtrado glomerular entre 60 mL/min/1,73 m² el comportamiento de las ecuaciones es variable en función del tipo de población estudiada y del método de creatinina utilizado.

- En el caso de población sana, con filtrado glomerular igual o superior a 90 mL/min/1,73 m², o en pacientes con nefropatía diabética incipiente que cursan con hiperfiltración, las ecuaciones infraestiman el valor real del filtrado (sobre todo MDRD).
- Para cualquier valor de filtrado glomerular, MDRD es más precisa que Cockcroft-Gault.
- En la actualidad, debido a su facilidad de implementación en los informes de laboratorio y sensibilidad en la detección precoz de la enfermedad renal crónica, MDRD-4 o MDRD-IDMS es la ecuación recomendada por la mayoría de sociedades²⁰.

La Tabla 4 incluye las ecuaciones de estimación del filtrado glomerular más comúnmente utilizadas:

Tabla 5. Ecuaciones de estimación del filtrado glomerular

Sistema Internacional de Unidades

MDR-4

FG estimado = $186 \times (\text{creatinina}/88,4)^{-1,154} \times (\text{edad})^{-0,203} \times (0,742 \text{ si mujer}) \times (1,210 \text{ si raza negra})$

MDRD-4 IDMS

FG estimado = $175 \times (\text{creatinina}/88,4)^{-1,154} \times (\text{edad})^{-0,203} \times (0,742 \text{ si mujer}) \times (1,210 \text{ si raza negra})$

MDRD-6

FG estimado = $170 \times (\text{creatinina}/88,4)^{-0,999} \times (\text{edad})^{-0,176} \times (\text{urea} \times 2,8)^{-0,170} \times (\text{albúmina}/10)^{0,318} \times (0,762 \text{ si mujer}) \times (1,180 \text{ si raza negra})$

Cockcroft-Gault

Aclaramiento de creatinina estimado = $\frac{(140-\text{edad}) \times \text{peso}}{72 \times (\text{creatinina}/88,4)}$ x (0,85 si mujer)

Las ecuaciones **no son adecuadas** en las siguientes circunstancias:

- Peso corporal extremo: índice de masa corporal inferior a 19 kg/m² o superior a 35 kg/m².
- Individuos que siguen dietas especiales (vegetarianos estrictos, uso de suplementos de creatinina o creatina).
- Alteraciones importantes en la masa muscular (amputaciones, pérdida de masa muscular, enfermedades musculares o parálisis).
- Insuficiencia renal aguda.
- Embarazo.
- Hepatopatía grave, edema generalizado o ascitis.
- Estudio de potenciales donantes de riñón.
- Ajuste de dosis de fármacos con elevada toxicidad y de eliminación por vía renal.

En estos casos se recomienda la utilización de otros métodos para estimar el filtrado glomerular, como el aclaramiento o depuración de creatinina convencional (orina de 24 horas).

Es importante clasificar adecuadamente al paciente en cuanto al estadio o grado de enfermedad renal crónica, en función de la filtración glomerular (FG), como se aprecia en la siguiente tabla:

Tabla 6. Estadio de enfermedad renal crónica, clasificado de acuerdo con la tasa filtración glomerular

Estadio	eFG mL/min/1,73 m ²	Descripción
1	≥ 90	Daño renal con FG normal.
2	60-89	Daño renal, ligero descenso del FG.
3	30-59	Descenso moderado del FG.
4	15-29	Descenso grave del FG.
5	< 15 o diálisis	Prediálisis / diálisis.

Úrea

La úrea, que se sintetiza íntegramente en el hígado, supone el 75% del nitrógeno no proteico y se elimina en un 90% por filtración glomerular, aunque de forma pasiva difunde del túbulo al intersticial para volver al plasma en un proceso que depende del flujo urinario. Además de esta dependencia, su concentración en sangre está en relación directa, entre otros factores, con la composición de la dieta y la indemnidad hepática. Por consiguiente sus variaciones plasmáticas o la medida de su depuración son una expresión de la función renal mucho menos específica que la de la creatinina. Se considera que el 60% de los casos de úrea plasmática elevada son de causa extrarrenal. La determinación de úrea, además de su baja especificidad, presenta interferencias analíticas.

Glucemia

Es obligatorio establecer la presencia de diabetes mellitus en el paciente hipertenso, dada la prevalencia de diabetes asociada a la hipertensión y el hecho de que la coexistencia de diabetes en el paciente hipertenso modifica su riesgo, la decisión terapéutica y el grado de control de las cifras de presión arterial.

Los criterios actuales definen a la diabetes por glucemias en ayunas superiores a 126 mg/dl, repetidas en al menos 2 ocasiones. Las glucemias basales entre 100 y 126 mg/dl²¹ se definen como valores anómalos en ayunas, que requieren la realización de una prueba de tolerancia a la glucosa oral (carga de glucosa de 75 g), que puede poner de manifiesto la intolerancia a la glucosa (glucemia poscarga entre 140 mg/dl - 199 mg/dl) o diabetes tipo 2 (glucosa a las 2 horas superior a 200 mg/dl).

En muchos casos se requiere además la determinación de insulina basal y la determinación de HOMA, para determinar resistencia a la insulina. En pacientes de riesgo de DM, obesos, con signos clínicos de insulinoresistencia, y marcados antecedentes familiares de DM tipo II, debe realizarse además la determinación de la Hb A1c.

Perfil de lípidos

La determinación de los valores de colesterol total, LDL-colesterol y HDL-colesterol, así como triglicéridos son obligatorios en todo hipertenso. Existe una alta prevalencia de estas alteraciones en la población general y la hipertensa en particular. La coexistencia de la hipertensión con estas alteraciones incrementa el riesgo cardiovascular y puede influir en la toma de decisiones respecto al tratamiento y pronóstico general del paciente.

Electrolitos

Es esencial la determinación de los niveles séricos de potasio en el paciente hipertenso sin recibir diuréticos. La hipopotasemia en esos pacientes indica sospecha de hiperaldosteronismo primario o secundario a excesiva producción de renina que acompaña a la hipertensión renovascular; ello obligaría a realizar otras pruebas para determinar o descartar la presencia de estas causas de hipertensión secundaria.

Por otra parte, en el paciente hipertenso tratado con diuréticos, es esencial la determinación del potasio sérico, dado que la hipopotasemia explica la mayor incidencia de muerte súbita y arritmias en aquellos pacientes tratados con dosis altas de diuréticos tiazidas, diuréticos de ASA y/o alta ingesta de sal (cloruro de sodio) concomitante.

Finalmente, la presencia de hiperpotasemia se puede observar en aquellos pacientes tratados con altas dosis de diuréticos ahorradores de potasio, o drogas que bloqueen el sistema renina-angiotensina (IECA o ARA II), especialmente en aquellos que reciben combinaciones de estos agentes, o en aquellos con insuficiencia renal crónica.

La determinación del sodio en suero y orina permite evaluar el grado de la ingesta de sal por el paciente.

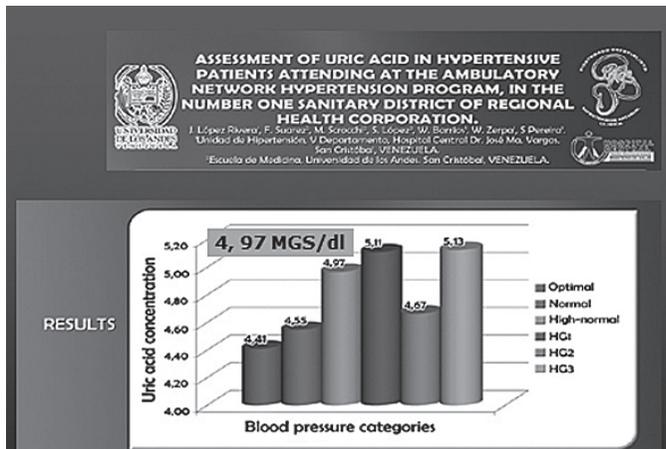
Ácido úrico

La determinación del ácido úrico en el paciente hipertenso debería ser obligatoria. Innumerables estudios muestran la correlación existente entre el incremento del ácido úrico y el riesgo de hipertensión, como riesgo de progresión de la hipertensión y de daño a órgano blanco, en virtud de que el mismo es un indicador del estrés oxidativo, por sobreestimulación de la xantinoxidasa.

Lo que no está claro es cuál es el nivel de riesgo para hipertensión y riesgo cardiovascular, que por supuesto no es el mismo que para desencadenar un ataque

de gota. El grupo del doctor Claudio Borgi, en el estudio Bricigella, muestra un punto de corte en 5 mg/dl; el estudio Pamela muestra un nivel sérico de 5,4 mg/dl para mortalidad cardiovascular y de progresión a hipertensión por 1 mg/dl de aumento. En el estudio Metal se observa en la población andina un riesgo mayor a progresión del grado de hipertensión sobre los 6 mg/dl por cada mg de incremento, y en el grupo del doctor López Rivera, de 4,97 mg/dl (ver figura 9). Igualmente, está claro que el uso de inhibidores de la xantinoxidasa, el allopurinol es capaz de reducir los niveles de ácido úrico y reducen el riesgo CV en el paciente con gota.

Figura 9. Niveles de ácido úrico y presión arterial



Catecolaminas

En los poco frecuentes casos en los que se sospeche la presencia de un feocromocitoma por la anamnesis (crisis paroxísticas de hipertensión, acompañadas de palpitaciones, taquicardia, cefalea, sudoración, palidez, crisis de ansiedad, temblor, disnea, dolor precordial, etc.); por antecedentes familiares de feocromocitoma; por otros exámenes complementarios (masa en suprarrenales, mediante imágenes); o por hipertensión arterial resistente acompañada de algunos de los elementos anteriores, está indicada la determinación de ácido vanilmandélico y catecolaminas (noradrenalina, adrenalina, dopamina).

La determinación de metanefrinas urinarias en orina de 24 horas ante la sospecha de feocromocitoma estaría indicada, puesto que su sensibilidad es mayor, particularmente en el período intercrisis, siendo hoy esta una de las pruebas con mayor sensibilidad, puesto que el ácido vanililmandélico solo se hace positivo durante la crisis.

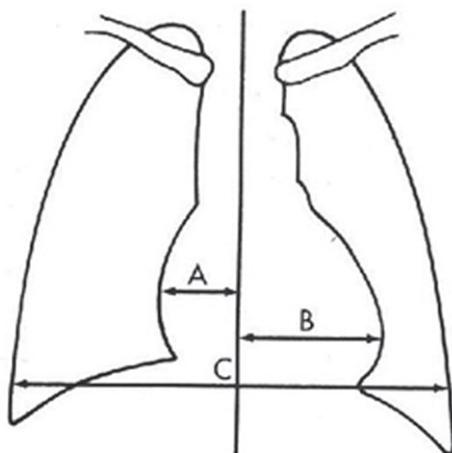
Radiografía de tórax

En pacientes con hipertensión arterial no complicada, generalmente la radiografía de tórax es normal, aunque pueden observarse alteraciones en el contorno cardíaco,

tales como aumento del ventrículo izquierdo, que sugiere hipertrofia o dilatación ventricular izquierda. También puede apreciarse elongación de la aorta o presencia de calcificaciones de la misma; presencia de aneurisma aórtico o muescas costales en caso de coartación aórtica (ver figura abajo).

Por otra parte, puede apreciarse en las bases pulmonares signos de insuficiencia cardíaca.

Esquema de una Rx de tórax postero-anterior. Silueta cardíaca (A + B), diámetro interno torácico (C).



La relación cardiorádica se obtiene realizando la división entre la longitud transversal del corazón y el diámetro interno torácico mayor. Si es mayor de 0,5 se considera que existe cardiomegalia.

Exploración electrocardiográfica

La exploración electrocardiográfica (ECG) de 12 derivaciones es esencial en todo paciente con hipertensión arterial en su exploración inicial, así como durante el seguimiento del paciente a lo largo de su vida.

Hasta hace algunos años, el diagnóstico de la hipertrofia ventricular izquierda se hacía básicamente por electrocardiografía; de hecho, el ECG tiene una alta especificidad pero baja sensibilidad para detectar esta condición. De tal manera, un paciente que sea detectado con hipertrofia ventricular izquierda por este método no requeriría, en general, su comprobación mediante el método ecocardiográfico transtorácico. La prevalencia de HVI observada por ECG en el paciente hipertenso se ha reportado hasta en 9%, y en consultas especializadas entre 15 y 25%²².

Se ha descrito una serie de criterios para diagnosticar la hipertrofia ventricular izquierda mediante el uso del electrocardiograma. En forma resumida se presentan a continuación los más conocidos:

- Sokolow y Lyon: $SV1 + (Rv5 \text{ ó } Rv6) > 3,5 \text{ mVolt}$, 35 mm.
- Sistema de puntuación de Romhit-Estes: Onda R u onda S > de 2,0 mVolt en cualquier derivación (3 puntos), $SV1 \text{ ó } SV2 > 3,0 \text{ mVolt}$ (3 puntos), anomalías del ST-T sin tratamiento digital (1 punto) o con tratamiento digital (3 puntos), componente mayor de P en V1 > de 4 mVolt-ms (3 puntos), desviación del eje a la izquierda y deflexión intrínseca en V5 ó V6 > 50 ms (1 punto). El diagnóstico es probable cuando la sumatoria es de 4 puntos y definitivo cuando es de 5 puntos o más.
- Criterio del voltaje de Cornell: $SV3 + R \text{ AVL} > 2,8 \text{ mVolt}$ (Hombre). $SV3 + R \text{ AVL} > 2,0 \text{ mVolt}$ (Mujer).
- Medición del voltaje duración de Cornell:
 - a) Duración del QRS(mseg) x Voltaje de Cornell(mm) > 2,436
 - b) Duración del QRS x la suma del voltaje en todas las 12 derivaciones del ECG > 17,472.
- $R\text{-AVL} > 11 \text{ mm}$

La especificidad de cualquiera de estos criterios es elevada, superior al 95%, pero su sensibilidad no supera el 50%, lo que significa que el ECG subestima notablemente la prevalencia real de hipertrofia ventricular izquierda; a pesar de ello, la exploración electrocardiográfica debe figurar en la información basal de la historia clínica de todo paciente hipertenso, además debido a su indudable valor en la determinación de la isquemia miocárdica y arritmias. El criterio más frecuentemente utilizado es el de Cornell, el más sencillo de realizar es la medición de la onda R en AVL.

Adicionalmente cabe tener en cuenta, la posible presencia de arritmias y en particular fibrilación auricular (FA), lo cual incrementa el riesgo cardiovascular del paciente y reclama una orientación terapéutica diferenciada para prevenir accidentes cerebro vasculares. Por otra parte, en las personas de más edad, prevalecen las anomalías en el ECG que van en incremento. En este grupo de pacientes, una alteración consistente en hipertrofia ventricular izquierda y cambios en el segmento ST o en la onda T, junto con un bloqueo de la rama izquierda del Haz de His, se considera indicativa de daño orgánico secundario a hipertensión, y tales anomalías están asociadas a una mayor morbilidad cardiovascular^{23,24}.

El ECG permite evaluar el cambio clásico en el paciente con hipertensión arterial, esto es, la dilatación de la aurícula izquierda. Sin embargo, estudios recientes del grupo de la Universidad de Jichi han demostrado que esta observación tiene más correlación con la función diastólica que con la dilatación de la aurícula izquierda²⁵.

Para ello se basan en los siguientes criterios:

- Duración de P \geq 0,12 seg en DI o DII, generalmente de morfología bimodal y altura normal.
- P bifásica en V1 con una porción terminal negativa \geq 0,04 seg.

Estos criterios tienen una especificidad de 90% pero una sensibilidad de alrededor de 50%.

El ECG es el método ideal para la determinación de arritmias en el paciente hipertenso y suministra información valiosa para diagnóstico, pronóstico y tratamiento²².

Las arritmias pueden ser:

- Supraventriculares

La dilatación de la aurícula izquierda favorece la aparición de arritmias supraventriculares incluyendo la fibrilación auricular y arritmia más frecuente en el paciente hipertenso, que condiciona no sólo el pronóstico, sino la selección del tratamiento antihipertensivo, antiarrítmico y anticoagulante²⁶.

- Ventriculares

La hipertrofia ventricular izquierda favorece la aparición de arritmias ventriculares tanto por mecanismos de automatismo disparado como de reentrada.

La determinación de cambios en repolarización, agudos y crónicos, indica un mayor riesgo en el paciente hipertenso; incluso aquellos cambios inespecíficos del segmento ST son valiosos en el momento de cuantificar el riesgo del paciente hipertenso. El no tener cambios de repolarización implica un riesgo de 1,0; mejorar los cambios de repolarización durante el tratamiento antihipertensivo disminuye el riesgo, mientras que si los cambios se acentúan, sin llegar a cambios agudos, el riesgo aumenta al doble tanto en hombres como en mujeres²⁴.

En la siguiente tabla se señalan los criterios esenciales para el uso del ECG en el paciente con hipertensión arterial:

Criterios de electrocardiografía en el paciente hipertenso

1. Valoración Electrocardiográfica	<ul style="list-style-type: none"> • Realizar en todo paciente en valoración inicial • Repetirla al menos una vez al año
2. Criterio de confirmación electrocardiográfica de HVI	<ul style="list-style-type: none"> • Cornell: (SV3 + R AVL) Hombres: \geq 28 mm (\geq2,8 mV) Mujeres: \geq 20 mm (\geq2,0 mV)

3. Criterios de evaluación de crecimiento auricular	<ul style="list-style-type: none"> • Duración de la P $\geq 0,12$ seg medidos en DI o DII. • Onda P bifásica en V1 con una porción terminal negativa $\geq 0,04$ segundos
4. Otros parámetros por evaluar	<ul style="list-style-type: none"> • Presencia de arritmias • Presencia de bloqueos de rama (derecha y/o izquierda) Cambios de repolarización Isquemia aguda y crónica

Exploración ecocardiográfica

La realización de un estudio ecocardiográfico del paciente hipertenso permite una mejor evaluación y estratificación del riesgo cardiovascular; este estudio nos dará detalles que permiten un diagnóstico, pronóstico y selección del tratamiento antihipertensivo con mayor precisión y certeza que la mera evaluación clínica, radiológica o electrocardiográfica. Es un método diagnóstico no invasivo, reproducible y preciso que aporta información sobre la adaptación morfológica del corazón a la hipertensión arterial²⁷.

Cabe señalar aquí las indicaciones de ecocardiografía transtorácica en el estudio del paciente hipertenso, las cuales se presentan a continuación:

Indicaciones de ecocardiografía en los pacientes hipertensos

Indicaciones Mandatorias	Indicaciones Optativas
<ul style="list-style-type: none"> • Presencia de otra cardiopatía concomitante • Hipertensión arterial resistente al tratamiento, sin aparente afectación a otros órganos blanco de la hipertensión • Hipertensión en grado 2 o 3 (basada en medición de consultorio) • Hipertensión enmascarada comprobada mediante MAPA • Presencia de complicaciones cardíacas relacionadas con la hipertrofia ventricular izquierda • Diagnóstico equivoco (no concluyente) de HVI mediante ECG 	<ul style="list-style-type: none"> • Hipertensión grado 1 en ausencia de otros factores de riesgo cardiovascular • Necesidad de individualizar el tratamiento antihipertensivo
<p>Nota: La evaluación ecocardiográfica complementa, en la mayoría de los casos, la evaluación cardíaca del paciente hipertenso, sin embargo la misma no debe realizarse en forma rutinaria en todos los hipertensos, dadas las limitaciones de costo y disponibilidad del método, pero es esencial en aquellas indicaciones precisas.</p>	

En general, el diagnóstico de hipertrofia ventricular izquierda está definido por uno o más de los siguientes criterios:

- Índice de Masa de Ventrículo Izquierdo:
> **115 g/m² en hombres, y > 95 g/m² en mujeres**
51 g/m² en hombres y 47g/m² en mujeres (indexado por estatura)
- Espesor de pared posterior (EPP):
> **1,1 cm en hombres, y > 1,0 cm en mujeres**
- Espesor septal (ES):
> **1,1 cm en hombres y > 1,0 cm en mujeres**
- Diámetro Diastólico Ventricular Izquierdo (DDVI):
> **3.2 cm/m² en hombres y > 3,3 en mujeres**

Además, el cálculo del Grosor Relativo de Pared permite definir, junto con los valores de Índice de Masa de VI, si se trata de hipertrofia ventricular concéntrica o excéntrica o si existe remodelado de cualquiera de estos dos tipos. El punto que establece la guía de la SEH/SEC 2013 es: Grosor relativo de la pared (GRP) > 0,42.

La disfunción diastólica está presente si una de las siguientes mediciones está alterada:

Velocidad septal e' (cm/s) < 8

Velocidad lateral e' (cm/s) < 10

Índice de Volumen de Aurícula Izquierda (ml/m²): > 34

Determinar la geometría de ventrículo izquierdo y la presencia o no de disfunción diastólica son mediciones esenciales en el paciente hipertenso, así como la medición de aurículas y fracción de eyección. Los mismos serán tratados en detalle en el capítulo correspondiente en este Manual.

Ecografía Doppler renal

Es una prueba que utiliza ondas sonoras para estudiar el sistema renal, compuesto por riñones, vejiga y uréteres. En el estudio del riñón, la ecografía es útil para detectar alteraciones de su situación como la ptosis, las ectopias o malrotaciones.

En el riñón normal del adulto encontramos tres partes:

- Corteza: ecogénicamente se presenta como una banda homogénea con un bajo nivel de ecos con una ecogenicidad semejante al hígado.
- Médula: formada por las pirámides, columnas de Bertin.
- Seno renal: contiene el sistema colector, vasos renales, linfáticos, grasa y tejido fibroso.

El tamaño renal descrito en el adulto suele ser de 10 cm de longitud, 5 cm de anchura y 2.5 cm de grosor, aunque estas medidas son muy variables en relación con:

edad, sexo, constitución y estado de hidratación. Cada riñón debe ser estudiado cuidadosamente en cortes sagitales y transversales.

Con la ecografía, los cambios del parénquima son muy poco específicos y no aportan datos sobre la función renal, como sí lo hace la urografía intravenosa, pero contribuyen a orientar el contexto general del paciente; un riñón atrófico unilateral asociado a hipertrofia del contralateral sugiere patología congénita o reflujo vésicoureteral, mientras que si la atrofia es bilateral apunta a una nefropatía evolucionada. Un adelgazamiento focal del parénquima suele corresponder a una cicatriz pielonefrítica, pero si es difuso puede corresponder a una nefropatía vascular. Un parénquima de grosor normal con ecogenicidad cortical aumentada debe hacer sospechar una nefropatía, y si el grosor está aumentado y la ecogenicidad disminuida podría corresponder a una pielonefritis.

La ecografía se ha convertido en una prueba accesible, fácil de realizar y poco agresiva, lo que ha generalizado su uso en la práctica clínica. Sin embargo, se ha demostrado que la misma tiene una baja especificidad para detectar una causa secundaria renal, por lo que no parece ser una prueba muy útil en diferenciar hipertensión secundaria de hipertensión esencial²⁸; sin embargo su uso permite, si se encuentran alteraciones, orientar la realización de otros exámenes más precisos de imágenes complementarias.

La ecografía Doppler renal es útil para mostrar las arterias renales principales y la anatomía renal intravascular; puede valorar la hipertensión arterial de causa vasogénica por estenosis de arteria renal, mediante la evaluación directa de arteria renal en su origen en la aorta, e indirecta a través de la valoración de la morfología de la onda espectral de las arterias intrarrenales e interlobares. Esta ecografía nos permite determinar si hay disfunción de la perfusión renal por estenosis significativa (> 60%) de arteria renal; además, es útil para determinar trombosis de vena renal, fístulas arteriovenosas y oclusión de arterias renales. Esta técnica se ha convertido en herramienta fundamental en el estudio del árbol renovascular. Por lo tanto, hoy se justifica la realización de esta técnica en lugar de la ecografía renal aislada²⁹.

Mayores detalles sobre este método se encuentran en el capítulo sobre imagenología en el paciente hipertenso.

Ecografía de las arterias carótidas

Decenios de alteraciones silentes en la pared arterial preceden a los eventos clínicos vasculares, los cuales, para ese momento, reflejan enfermedad aterosclerótica avanzada. Las anomalías en la pared pueden ser visualizadas ultrasonografía de la pared arterial en modo B, la cual permite la detección temprana de los cambios ateroscleróticos en la pared arterial, demostrados usualmente en las arterias carótidas. De esta manera se puede medir el espesor miointimal carotídeo, así como la presencia de placas.

El espesor miointimal es un patrón de doble línea visualizado en ambas paredes (cercana y lejana) en la carótida en una imagen longitudinal, entre la luz del vaso y la interfase media-adventicia de la pared arterial.

La placa es una estructura focal que sobresale la luz arterial por lo menos 0,5 mm o 50% del espesor miointimal circundante, o un espesor miointimal > 1,5 mm.

La visualización debe ser hecha en ambas carótidas, tanto carótida común como la externa y la interna.

El espesor miointimal carotideo se incrementa con la edad y con la presencia de factores de riesgo conocidos (hipertensión, diabetes, dislipidemias, etc.) y es francamente patológico a cualquier edad cuando es mayor de 0,9 mm. Su medición debe seguir las recomendaciones del Consenso de Mannheim³⁰.

Análisis de la elasticidad arterial (velocidad de onda de pulso)

En el paciente hipertenso, unos de los órganos diana de mayor relevancia son los vasos sanguíneos arteriales. El estrés de pared al cual se ven sometidos estos vasos, por el fenómeno de estimulación pulsátil amplificado en el hipertenso, hace que se produzcan estímulos neurohormonales que se añaden a la estimulación neurohormonal per se, de manera particular del sistema renina-angiotensina-aldosterona³¹, todo lo cual, junto con otros factores mecánicos, lleva a la disminución de la elasticidad arterial de grandes vasos mediante el remodelado arterial³². Las arterias con incremento de su rigidez hacen que la velocidad de la onda del pulso se incremente en forma significativa, con consecuencias en la perfusión de diversos órganos y tejidos, en especial del miocardio, el cerebro y en general de la microcirculación de los tejidos³³.

La *velocidad de onda de pulso carotida-femoral* es el patrón oro para determinar el grado de rigidez, y su valor de corte normal actual es de 10 m/s³⁴.

La rigidez arterial constituye un factor de riesgo independiente para eventos cardiovasculares relacionados con la edad y con los factores que potencia el proceso de envejecimiento arterial. Son aquellos pacientes con riesgo intermedio los más llamados a la determinación de la *velocidad de onda de pulso*, ya que el proceso de remodelado vascular y sus consecuencias pueden ser modificados con ciertos tratamientos antihipertensivos realizados de manera oportuna y temprana.

Otras exploraciones

Deben explorarse las diversas causas secundarias de hipertensión arterial, ya que con la llegada de pruebas diagnósticas específicas se ha podido determinar que la frecuencia de hipertensión secundaria es entre 5 y 10% mayor que la inicialmente

estimada; sin embargo, ello no significa que cada paciente hipertenso deba ser sometido a toda una serie de procedimientos diagnósticos. Muchos de esas causas pueden ser sospechadas mediante una buena historia clínica y un examen físico cuidadosamente realizado y/o las pruebas esenciales antes señaladas. A continuación se presenta una tabla, en la que se muestran las causas conocidas que producen hipertensión arterial secundaria; y otra tabla, en la que se plantean los signos y síntomas que permiten sospechar de esas causas.

Causas conocidas que producen hipertensión secundaria

<p><i>Enfermedades Renales</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Parenquimatosas <ul style="list-style-type: none"> • Glomerulonefritis, nefropatía crónica por reflujo, nefritis por radiación, nefropatías tubulointersticiales. • Hidronefrosis • Tumores secretores de renina • Traumatismo renal • Renovascular <ul style="list-style-type: none"> • Aneurisma y estenosis aterogénica • Aneurismas congénitos • Displasia fibromuscular • Vasculitis renal y/o aortica. • Coartación de aorta en área renal 	<p><i>Diversas causas endocrinas</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Hipotiroidismo • Hipertiroidismo • Hiperparatiroidismo • Estados hipercalcémicos • Acromegalia <p><i>Causas Neurogénicas</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Aumento de presión intracraneal • Porfiria • Disautonomía familiar
<p><i>Feocromocitoma o gangliomas simpáticos</i></p>	<p><i>Toxemias del embarazo</i></p>
<p><i>Trastornos de la corteza suprarrenal</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Hiperaldosteronismo primario • Hiperaldosteronismo sensible a corticoides (deficiencia de 11β-hidroxideshidrogenasa; 11β-hidroxilasa o 17β-hidroxilasa) • Síndrome de Cushing 	<p><i>Uso de fármacos o toxicomanías</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Contraconceptivos orales • Terapia hormonal femenina (sustitutiva) • Uso de simpaticomiméticos (descongestionantes nasales, pseudo efedrina, fenilefrina, etc.) • Inhibidores de la MAO con alimentos contentivos de tiramina (ej. vinos). • Abuso de drogas (cocaína, anfetaminas) o alcohol • Antidepresivos tricíclicos

Síntomas, signos o resultados de exploraciones complementarias, que permiten sospechar de una causa secundaria de hipertensión arterial

Hallazgos en interrogatorio, examen o exploración complementaria inicial	Sospechar como causa
<ul style="list-style-type: none"> • Crisis paroxística de hipertensión, unida a palpitaciones, taquicardia, sudoración, temblor etc. 	<ul style="list-style-type: none"> • Feocromocitoma
<ul style="list-style-type: none"> • Historia de afecciones renales, infecciones urinarias, glomerulonefritis, hematuria, litiasis renal 	<ul style="list-style-type: none"> • Hipertensión de origen renal
<ul style="list-style-type: none"> • Traumatismo renal, hipertensión del anciano (aparición tardía) 	<ul style="list-style-type: none"> • Hipertensión renovascula
<ul style="list-style-type: none"> • Hipertensión en jóvenes 	<ul style="list-style-type: none"> • Hipertensión renovascula
<ul style="list-style-type: none"> • Masas renales 	<ul style="list-style-type: none"> • Riñones poliquísticos/tumorales
<ul style="list-style-type: none"> • Neurofibromas, manchas en piel 	<ul style="list-style-type: none"> • Neurofibromatosis
<ul style="list-style-type: none"> • Obesidad troncular, facies de luna llena, estrías 	<ul style="list-style-type: none"> • Síndrome de Cushing
<ul style="list-style-type: none"> • Soplo interescapular, muescas en bordes costales inferiores, disminución en pulsos femorales 	<ul style="list-style-type: none"> • Coartación de aorta
<ul style="list-style-type: none"> • Soplo lumbar 	<ul style="list-style-type: none"> • Hipertensión renovascular
<ul style="list-style-type: none"> • Antecedentes de uso de fármacos de abuso o sociales (alcohol), o fármacos de uso lícito (antidepresivos, descongestionantes etc.). 	<ul style="list-style-type: none"> • Hipertensión inducida por el agente respectivo
<ul style="list-style-type: none"> • Hipopotasemia 	<ul style="list-style-type: none"> • Hiperaldosteronismo/ hipertensión renovascular
<ul style="list-style-type: none"> • Elevación de creatinina 	<ul style="list-style-type: none"> • Hipertensión de origen renal
<ul style="list-style-type: none"> • Alteraciones en TSH, T3, T4 	<ul style="list-style-type: none"> • Hipertensión de origen tiroideo
<ul style="list-style-type: none"> • Elevación de calcio sérico 	<ul style="list-style-type: none"> • Hiperparatiroidismo
<ul style="list-style-type: none"> • Proteinuria, hematuria 	<ul style="list-style-type: none"> • Hipertensión de origen renal

Estratificación del riesgo cardiovascular total

En el proceso de la enfermedad cardiovascular desempeñan un papel fundamental las cifras de presión arterial, tanto en la etapa de normotensión como en la de franca hipertensión arterial, pero ese no es el único factor que contribuye al *continuum* cardiovascular. A esas cifras se agregan los diversos factores de riesgo conocidos, como dislipidemia, obesidad, sedentarismo, diabetes mellitus etc., y sólo por excepción un paciente presentará únicamente la presión arterial elevada³⁵. Además, el riesgo provocado por la asociación de eventos cardiovasculares es mayor que el de la suma de los mismos; por otra parte, cada paciente tendrá diverso grado de afectación

o daño en órganos blanco de la hipertensión, bien sea enfermedad cardíaca, vascular o renal ya establecida. Todo ello pronostica la aparición de futuros eventos cardiovasculares. En consecuencia, en la estratificación del riesgo cardiovascular total se deben valorar las cifras de presión arterial, la presencia de otros factores de riesgo conocidos o detectables por historia clínica o exploraciones paraclínicas, la presencia o ausencia de lesiones subclínicas, y la presencia de complicaciones cardiovasculares y renales ya establecidas.

Las estrategias de tratamiento y el objetivo final están en relación no solamente con la reducción de la presión arterial sino, además, con la disminución, de la mejor manera posible, del riesgo total o global; así se minimizará el daño y se reducirá el número y la severidad de eventos cardíacos, vasculares y renales.

La tabla 6 muestra la estratificación del riesgo total propuesta por la Sociedad Europea de Hipertensión⁹. Esta tabla tiene la ventaja de su simplicidad y permite una aproximación terapéutica acertada tras valorar el riesgo total del paciente.

Las *Guías latinoamericanas* (Figura 10) de hipertensión han mantenido un esquema similar¹², pero agregaron la condición social de riesgo, esto es, la falta de educación, vivienda y trabajo; condicionan además una situación especial de alimentación, de conocimientos para entender el proceso de la enfermedad, y de dinero para adquirir los medicamentos. Estas condiciones no se dan en muchos países latinoamericanos, donde la asistencia pública no cubre en muchos casos los medicamentos, lo cual hace más difícil el cumplimiento de la terapia. Por tales motivos y porque la reciente tabla de la SEH tiene referenciado el riesgo cardiovascular al score europeo, recomendamos el uso de la tabla latinoamericana, en la que el riesgo cardiovascular va referido al score europeo, como se muestra en la Figura 11.

Figura 10. Estratificación del riesgo cardiovascular

Otros Factores de Riesgo o Enfermedad	Normotensión			Hipertensión		
	Óptima <120/80 mmHg	Normal 120-129/80 - 84 mmHg	Normal Alta 130-139/85 - 89 mmHg	Grado 1 140-159/90 - 99 mmHg	Grado 2 160-179/100-109 mmHg	Grado 3 >180/110 mmHg
Sin otro FR	Riesgo Promedio	Riesgo Promedio	Riesgo Promedio	Bajo Riesgo Agregado	Moderado Riesgo Agregado	Alto Riesgo Agregado
1 ó 2 FR o condición social de riesgo (CS)	Bajo Riesgo Agregado	Bajo Riesgo Agregado	Bajo Riesgo Agregado	Moderado Riesgo Agregado	Moderado Riesgo Agregado	Muy Alto Riesgo Agregado
≥3 FR, daño a órganos blancos, DM o SM o CS	Moderado Riesgo Agregado	Moderado Riesgo Agregado	Alto Riesgo Agregado	Alto Riesgo Agregado	Alto Riesgo Agregado	Muy Alto Riesgo Agregado
Enfermedades Clínicas Asociadas	Alto Riesgo Agregado	Alto Riesgo Agregado	Muy Alto Riesgo Agregado	Muy Alto Riesgo Agregado	Muy Alto Riesgo Agregado	Muy Alto Riesgo Agregado

Figura 11. Riesgo cardiovascular absoluto a 10 años

	Framingham (Enf. CV)	SCORE (Enf. CV fatal)
Riesgo agregado bajo	< 15	< 4
Riesgo agregado moderado	15 – 20	4 - 5
Riesgo agregado alto	20 -30	5 - 8
Riesgo agregado muy alto	> 30	> 8

Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. Journal of Hypertension 2007;25:1105-1187

A continuación se presenta la reciente tabla de estratificación de la Sociedad Europea de Hipertensión 2013.

Tabla 7. Estratificación del Riesgo ESH/ESC- 2013

Otros FR, daño a Órganos Blanco (OB) asintomáticos o Enfermedad	Presión Arterial (mmHg)			
	Normal Alta PAS: 130-139 ó PAD: 85-89	Hipertensión Grado 1 PAS:140 – 159 ó PAD:90 - 99	Hipertensión Grado 2 PAS: 160 -179 ó PAD: 100-109	Hipertensión Grado 3 PAS: ≥ 180 ó PAD: ≥ 110
No Otro Factor de Riesgo		Bajo Riesgo	Moderado Riesgo	Alto Riesgo
1 – 2 FR	Bajo Riesgo	Moderado Riesgo	Moderado a Alto Riesgo	Alto Riesgo
≥ 3 FR	Bajo a Moderado Riesgo	Moderado a Alto Riesgo	Alto Riesgo	Alto Riesgo
OB, ERC estadio 3 o DM	Moderado a Alto Riesgo	Alto Riesgo	Alto Riesgo	Alto a Muy Alto Riesgo
ECV sintomática, ERC estadio ≥ 4 o DM con OB/FR	Muy Alto Riesgo	Muy Alto Riesgo	Muy Alto Riesgo	Muy Alto Riesgo

Por otra parte, se clasifican como hipertensión sistólica aislada los niveles que se encuentran con una presión sistólica ≥ 140 mmHg y diastólica < 90 mmHg, los cuales representan un riesgo alto o muy alto especialmente en el anciano.

Factores de riesgo asociados a la hipertensión

Niveles de presión arterial

Edad: Hombre > 55 años / Mujeres > 65 años

Niveles de presión de pulso en ancianos ≥ 60 mmHg

Uso de tabaco

Dislipidemia

Hipercolesterolemia: Colesterol > 190 mg/dl (> 5,0 mmol/l)

LDL-Colesterol > 115 mg/dl (> 3,0 mmol/l)

HDL-Colesterol < 40 mg/dl [< 1 mmol/l] (Hombres); < 46 mg/dl [$< 1,2$ mmol/l] (Mujeres)

Hipertrigliceridemia > 150 mg/dl (> 1,7 mmol/l)

Glucosa en ayunas: 100 – 125 mg/dl (5,4 – 6,9 mmol/l)

glucosa poscarga anormal

Ácido úrico > 5,5 mg/dl

Obesidad abdominal para la región andina, CA hombres > de 90 cm y CA > 85 cm para las mujeres

Historia familiar de muerte por enfermedad cardiovascular a la edad de 55 años para hombres y de 65 años para las mujeres

Diabetes mellitus

Glucosa en ayunas (> 3 oportunidades) ? 126 mg/dl (>7,0 mmol/l)

Curva de tolerancia: 198 mg/dl (> 11,0mmol/l), 2 horas poscarga de glucosa.

HbA1c > 6,5%

Daño subclínico a órganos blanco

Hipertrofia ventricular izquierda

Electrocardiograma: Sokolow-Lyon > 38 mm; Cornell > 2440*ms

Ecocardiografía: Índice de masa de VI: ≥ 115 g/m² (hombres) o 51g/m (estatura); 110g/m² (mujeres) o 47g/m (estatura).

Espesor miointimal carotídeo ($\geq 0,9$ mm) o placa

Velocidad de onda de pulso > 12 m/s

Daño renal:

Microalbuminuria: 30 - 300 mg/24h o Relación albúmina-creatinina ≥ 22 mg/g (hombres) o ≥ 31 mg/g (mujeres)

Ligero incremento de niveles séricos de creatinina:

Hombres: 1,3 - 1,5 mg/dl (115 - 133 μ mol/l)

Mujeres: 1,2 - 1,4 mg/dl (107 - 124 μ mol/l)

Depuración de creatinina > 60ml/min y < 90 ml/min, estimado ml/min/1,73m²

Enfermedad cardiovascular sintomática o renal establecida

Enfermedad cerebrovascular: Accidente cerebrovascular isquémico, hemorrágico o transitorio.

Enfermedad cardíaca: Infarto de miocardio, revascularización coronaria, o Insuficiencia cardíaca.

Enfermedad renal: Elevación de creatinina sérica o filtración glomerular estimada > 60 mL/min o proteinuria (\geq estadio 3)

Enfermedad vascular periférica

Retinopatía: hemorragia o exudados, papiledema.

Además debemos considerar la duración de la hipertensión como factor adicional de riesgo, así como la severidad de los factores de riesgo asociados y del grado de afectación de los órganos blanco o de la enfermedad cardiovascular o renal. De este modo se definen con riesgo cardiovascular agregado alto o muy alto aquellos individuos que presentan las siguientes características (una o más de ellas):

- PAS \geq 180 mmHg y/o PAD \geq 110 mmHg
- PAS > 160 con PAD < 70 mmHg (presión de pulso \geq 90 mmHg)
- Diabetes Mellitus
- 3 factores de riesgo cardiovascular
- Una o más de las siguientes lesiones subclínicas (sintomáticas o no):
 - a. Hipertrofia ventricular izquierda
 - b. Evidencia de aumento del grosor miointimal carotídeo o presencia de placa en ecografía carotídea.
 - c. Aumento de rigidez arterial (velocidad de onda del pulso 10 m/s)
 - d. Aumento discreto de creatinina sérica
 - e. Reducción de la filtración glomerular estimada o depuración o aclaramiento de creatinina en 24 horas.
 - f. Microalbuminuria o proteinuria
- Enfermedad cardíaca, vascular o renal establecida

El paciente con hipertensión arterial deberá ser investigado y evaluado en los diversos aspectos del riesgo cardiovascular, con el fin de determinar el riesgo total, conscientes de que la hipertensión es el factor de riesgo fundamental, mas no el único, y de que el control de los diversos factores que acompañan a la hipertensión es la meta del manejo integral del paciente. Se utilizan diversos métodos como marcadores de daño a órganos blanco y enfermedad cardíaca, vascular o renal; estos métodos se presentan en la tabla siguiente⁹.

Tabla 8. Métodos usados como marcadores de daño en el paciente hipertenso, valor predictivo, disponibilidad general y costo

Método de Detección	Valor Predictivo	Disponibilidad	Costo/ Efectividad
Electrocardiografía *	++	++++	++++
Ecocardiografía	++++	+++	+++
Filtración Glomerular E. *	+++	++++	++++
Microalbuminuria *	+++	++++	++++
Ecografía carotídea	+++	+++	+++
Rigidez Arterial (Velocidad de onda de pulso)	+++	++	+++
Índice Tobillo/Brazo	+++	+++	+++
Fondo de Ojo	+++	++++	+++
Contenido de Calcio Coronario	++	+	+
Disfunción Endotelial	++	+	+
Infartos lacunares/lesión sustancia blanca (Resonancia Magnética o TAC cerebral)	++	+	+

Los métodos marcados con asterisco (*) deben estar disponibles en cualquier centro de atención primaria del paciente hipertenso, mientras que los otros (los no marcados) estarían disponibles en otros niveles de atención de acuerdo con la complejidad de la condición del paciente.

La evaluación del riesgo total del paciente permite la estratificación de su riesgo individual, y es especialmente importante en aquellos pacientes con riesgo intermedio o alto, en los que se debe tratar de limitar el daño lo antes posible mediante el manejo terapéutico adecuado.

El riesgo de la población latinoamericana está clasificado dentro del rango 'moderado riesgo' hasta 'alto riesgo agregado', como mostró el estudio CARMELA (Figura 12) en la población de hipertensos. Igualmente se evidencia que el riesgo cardiovascular es 'agregado moderado' y 'alto' en más del 65% de los pacientes (Figura 13).

Figura 12. Estratificación de riesgo cardiovascular en la población de Barquisimeto, Venezuela, según estudio CARMELA

Stratification of CV risk in CARMELA study in Barquisimeto VENEZUELA (n = 1848 subjects)						
Other risk factors, DD or disease	Normal	High Normal	Hypertension			Total*
	(120-129 or 80-84)	(130-139 or 85-89)	Grade 1 (140-159 or 90-99)	Grade 2 (160-179 or 100-109)	Grade 3 (≥180 or ≥110)	
	18.04%	8.76%	9.38%	2.51%	0.87%	39.56%
No other risk factors	Average risk 2.11 %	Average risk 0.74 %	Low added risk 0.51 %	Moderate added risk 0.07 %	High added risk 0.04 %	10.67%
1-2 risk factors	Low added risk 11.46 %	Low added risk 2.87 %	Moderate added risk 2.16 %	Moderate added risk 0.32 %	Very high added risk 0.27 %	49.18%
3 or more risk factors, MS, DD or diabetes	Moderate added risk 4.01 %	High added risk 5.13 %	High added risk 6.45 %	High added risk 1.99 %	Very high added risk 0.56 %	36.68%
Established CV or renal disease	Very high added risk 0.46 %	Very high added risk 0.02 %	Very high added risk 0.25 %	Very high added risk 0.13 %	Very high added risk 0.00 %	3.47%

* Treated: 12.19% ; Optimal BP: 48.26% Hernández-Hernández R, et al, In Press

Figura 13. Estratificación de riesgo cardiovascular en la población de San Cristóbal, Venezuela, según estudio CARMELA

CARDIOVASCULAR RISK STRATIFICATION ACCORDING ESH/ESC CHART IN PATIENTS ATTENDING HYPERTENSION UNIT IN SAN CRISTOBAL, VENEZUELA

J. Lopez Rivera*, M. Sereochin*, S. Lopez*, F. Suarez*, W. Barrios*, W. Zepa*, S. Pereira*
 *Unidad de Hipertensión, Departamento Hospital Central Dr. José Ma. Vargas, San Cristóbal, VENEZUELA.
 *Escuela de Medicina, Universidad de los Andes, San Cristóbal, VENEZUELA.

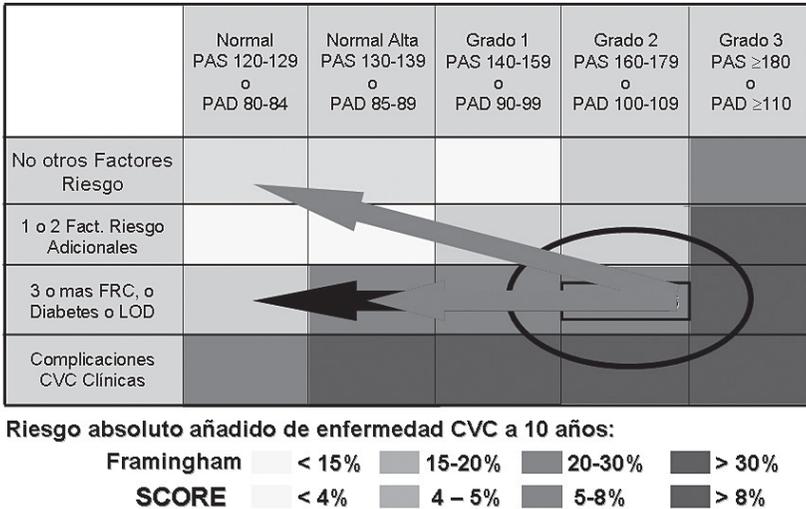
	HYPERTENSION					Total	%
	Normal	High-Normal	HG1	HG2	HG3		
No risk factor	Average risk 3.87% 41	Average risk 2.74% 29	Low added risk 7.17% 76	Moderate added risk 3.49% 37	High added risk 1.60% 17	200	18,87
12 risk factor	Low added risk 2.36% 25	Low added risk 2.45% 26	Moderate added risk 6.90% 70	Moderate added risk 3.02% 32	Very high added risk 2.83% 30	183	17,26
3 or more risk factor	Moderate added risk 6.87% 94	High added risk 4.15% 44	High added risk 21.60% 229	High added risk 10.85% 115	Very high added risk 6.32% 67	549	51,79
CV or renal disease	Very high added risk 1.32% 14	Very high added risk 1.23% 13	Very high added risk 5.88% 60	Very high added risk 2.74% 28	Very high added risk 1.13% 12	128	12,08
Total	174	112	435	213	126	1060	
%	76,42	70,57	41,04	20,09	11,89		100,00

Poster session ESH June 16 2013

Seguimiento del daño a órgano blanco

Debe seguirse la evaluación del tratamiento del paciente hipertenso no únicamente a través de los niveles de presión arterial sino de la existencia de daño a órgano blanco o condición subclínica asociada al inicio del tratamiento, con el objeto de evaluar la existencia de la regresión del mismo. El no haber logrado detener o regresar el daño subclínico hará que el clínico deba reevaluar la terapéutica empleada, con la finalidad de buscar mejores estrategias que logren este objetivo (ver Figura 14).

Figura 14. Seguimiento del daño a órgano blanco



La guía de la SEH/SEC 2013 recomienda la necesidad de este seguimiento.

Varios estudios han mostrado que la regresión del daño orgánico asintomático durante el tratamiento refleja la reducción inducida por tratamiento de complicaciones CV morbimortales, de modo que ofrece una información muy valiosa sobre el grado de protección del paciente mediante la estrategia terapéutica adoptada. Lo anterior se ha observado en la regresión inducida por tratamiento de la HVI electrocardiográfica (criterios de voltaje o *strain*), la HVI de la ecocardiografía y las medidas derivadas de la electrocardiografía de la MVI y el tamaño de la AI.

Se ha asociado menor incidencia de complicaciones CV y una progresión más lenta de la enfermedad renal con la reducción inducida por tratamiento de la excreción urinaria de proteínas, tanto en pacientes diabéticos como en no diabéticos; no obstante, particularmente para la microalbuminuria, se han publicado resultados discordantes.

En términos generales, parece razonable investigar la presencia de daño orgánico, no solo para la estratificación inicial del riesgo CV, sino también durante el seguimiento. Hasta la fecha no se ha realizado ningún análisis de costo-eficacia sobre cuáles serían los signos de daño a órgano blanco que guíe la terapéutica.

La determinación de la excreción urinaria de proteínas puede realizarse de manera fiable en una muestra matinal de orina, prueba de bajo costo, amplia disponibilidad y capacidad para mostrar los efectos del tratamiento en unos meses.

El bajo costo y la amplia disponibilidad del ECG indican que se puede repetir con regularidad, aunque es menos sensible para la detección de cambios en la HVI. Los cambios inducidos por tratamiento también son lentos para las mediciones ecocardiográficas de la MVI; además esta técnica tiene la desventaja de su menor disponibilidad, costos más altos, tiempo extra y requiere experiencia para realizar una valoración adecuada.

Adicionalmente, las mediciones de seguimiento deben incluir el perfil lipídico, glucosa en sangre, creatinina y potasio séricos, e, independientemente de su mayor o menor capacidad para detectar rápidamente y con precisión la regresión inducida por tratamiento, todas las mediciones de daño orgánico deben proporcionar información útil sobre la progresión de alteraciones dependientes de la HTA, así como sobre la aparición de entidades que requieren intervenciones terapéuticas adicionales, como arritmias, isquemia miocárdica, placas estenóticas e IMT.

La Guía de Hipertensión Arterial de la SEH/SEC 2013 propone el seguimiento del daño de órgano blanco. Se muestra la Tabla 8, en la que se correlaciona daño, regresión y evidencia de estos cambios.

Tabla 9. Seguimiento del daño de órgano blanco

Marcador de DOB	Sensibilidad	Período para cambio	Valor pronóstico
HVI/electrocardiografía	Baja	Moderado > 6 meses	Sí
HVI/ecocardiografía	Alta	Moderado > 6 meses	Sí
HVI/resonancia magnética	Moderada	Moderado > 6 meses	Sin datos
TDG	Moderada	Muy lento: años	Sin datos
Excreción urinaria de proteína	Alta	Rápido: semanas meses	Moderados, Moderados,
Grosor miointimal o placa	Muy baja	Lento > 12 meses	No
Velocidad de la onda de pulso	Alta	Rápido: semanas, meses	Datos limitados prometedores
Evaluación de la función endotelial	Baja	No hay datos	No

Los estudios en regresión de HVI, como el Life, el Vipe y el Metal36, sustentan este planteamiento. En el primero, a igual nivel de PA se observó reducción significativa en la regresión de la HVI de una clase BRA (Losartan) frente a BB (Atenolol). En los dos estudios siguientes, el VIPE con Candesartan, y el Metal con la combinación a dosis fija de Losartan / Amlodipina, se observó reducción de la HVI en 6 meses.

Los estudios Renaal e IDNT muestran reducción del deterioro de tasa de filtración glomerular a largo plazo a iguales niveles de PA.

Estudios como el Benedict y el Roadmap muestran resultados contradictorios. En el primero la no progresión a microalbuminuria redujo la mortalidad; en el segundo, a pesar de haber reducido la progresión de normo a microalbuminuria, los pacientes tuvieron mayores desenlaces fatales.

La normalización de la velocidad de onda de pulso, índice de aumento, y presión arterial sistólica central ocurre más precozmente que la regresión de daño de órgano blanco tales como HVI y tasa de filtración glomerular, como se observó en los trabajos del grupo del doctor López Rivera. Después de un año, el único parámetro que regresó con potencia estadística al control de presión arterial a metas fue el de homodinamia central.

Por esta serie de evidencias se recomienda el control del paciente hipertenso, no únicamente mediante la observación aislada de la presión arterial. El grupo andino recomienda la realización de un electrocardiograma (de no existir otra indicación) cada 6 meses; un segundo ecocardiograma (de existir HVI en el basal), 6 a 12 meses una vez alcanzada la meta de control de PA; función renal y microalbuminuria cada 6 meses; IMT y control del tamaño y volumen de placa cada año; y parámetros de elasticidad arterial cada 6 meses.

Referencia Bibliografía

1. Korotkoff NS. *On methods of studying blood pressure. Bull Imperial Mil Med Acad St. Petersburg, 1905.*
2. *Hypertension detection and follow-up Cooperative Group. Variability of blood pressure and the result of screening in the hypertension Detection and Follow-up Program. J Chron Dis. 1978;31:661-667.*
3. Kirkendall WM, Feinbeib M, Freis ED et al. *Recommendation for human blood pressure determination by sphyngomanometers. Subcommittee of the American Heart Association (Postgraduate Education Committee). Circulation. 1980;62:1145A-1155A)*
4. Bailey RH, Knaus VL, Bauer JH. *Aneroid sphygmomanometers. An assessment of accuracy at a University Hospital and Clinics. Arch Internal Med. 1991;151:1409-1412.*
5. Coca A, Bertumeu V, Dalfó A, et al. *Automedida de la presión arterial. Documento de consenso español 2007. Hipertensión. 2007;24:70-83*
6. Mancia G, Omboni S, Parati G. *The importance of blood pressure variability in hypertension. Blood Pressure Monit. 2000; suppl 1: S9-S15.*
7. O'Brien E, Parati G, Stergion G, et al. *European Society of Hypertension position paper on ABPM, J Hypertens 2013;31:1731-1768.*

8. Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002; 360: 1903-1913

9. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, et al. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for management of arterial hypertension of European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2007, 25:1105-1187. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. G Mancia, R Fagard, K Narkiewicz, J Redon et al. *J Hypertens* 2012; 31:1291-1357.

10. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. National Heart, Lung, and Blood Institute; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension* 2003; 42:1206-1252. 2014.

11. Evidence-based guidelines for the management of high blood pressure in adults (report from the Panel Members appointed to the Eighth Joint National Committee, JNC-8. PA James, S Oparil, L Barry et al. *JAMA*, 2014;311:507-520

12. Sanchez RA, Ayala M, Baglivo H, et al. Latin American guidelines on hypertension. Latin American Expert Group. *J Hypertens*. 2009;27(5):905-22

13. Jensen JS, Feldt-Rasmussen B, Strandgaard S, et al. Arterial hypertension, microalbuminuria, and risk of ischemic heart disease. *Hypertension* 2000; 35: 898-903.

14. Tabbe Ua, Bramlage P, Thoenes M, et al. Prevalence of microalbuminuria and its associated cardiovascular risk: German and Swiss results of the recent global i-SEARCH survey. *Swiss Med Wkly* 2009; 139:473-480.

15. Mogensen CE. Microalbuminuria and hypertension with focus on type 1 and type 2 diabetes. *J Int Med*. 2003;254:45-66.

16. Viazzi F, Leoncini G, Conto N, et al. Microalbuminuria is a predictor of chronic renal disease insufficiency in patients without diabetes and with hypertension: the MAGIC study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5:1099-1106.

17. Tsioufis C, Dimitriadis K, Taxiarchou E, et al. Diverse Associations of Microalbuminuria With C-Reactive Protein, Interleukin-18 and Soluble CD 40 Ligand in Male Essential Hypertensive Subjects. *Am J Hypertens*. 2006;19462-6.

18. Steinberg EP, Eknoyan G, Levin NW, et al. Methods used to evaluate the quality of evidence underlying the National Kidney Foundation Dialysis Outcomes Quality Initiative Clinical Practice Guidelines. *Am J Kidney Dis* 2000; 36:1-11.

19. Uhlig K, Balk EM, Lau J, et al. *Clinical Practice Guidelines in nephrology -for worse or the better-. Nephrol Dial. Transplant* 2006;21:1145-1153.
20. Lozano JV, Redón J, Cea-Calvo L, et al. *Hipertrofia ventricular izquierda en la población hipertensa española. Estudio ERIC-HTA. Rev Esp Cardiol.* 2006; 59(2):136-42.
21. *ADA guidelines 2013 Diabetes Care*, 2013;36 suppl 1
22. Marques J, Mendoza I, Moleiro F, Mendoza-Bruto I. *El electrocardiograma en el paciente hipertenso. En: Hipertensión arterial para el clínico. Editores: Hernández-Hernández R, Velasco M, Armas-Padilla MJ, ISBN 978-980-12-3425-8, 2008: 165-172*
23. Ghali JK, Kadakia S, Cooper RS, y Liao YL. *Impact of left ventricular hypertrophy on ventricular arrhythmias in the absence of coronary artery disease. J Am Coll Cardiol* 1991 17: 1277-1282.
24. Levy D, Salomon M, D'Agostino RB, Belanger AJ, Kannel WB. *Prognostic implications of baseline electrocardiographic features and their serial changes in subjects with left ventricular hypertrophy. Circulation.* 1994;90(4):1786-1793.
25. Tomoyuki K, Satoshi H, Kazuo E, Kazuomi K, Jichi Medical Univ Sch of Med, Shimotsuke, Tochigi, Japan. *AHA Chicago nov 2014*
26. ACC/AHA/ESC Fuster V, Ryden LE, Asinger RW, et al. *Guía de práctica clínica 2006 para el manejo de pacientes con fibrilación auricular. Rev Esp Cardiol.* 2006;59(12):1329.e1- e64).
27. Devereux RB, Bella JN, Palmieri V, et al. *Left ventricular systolic dysfunction in a biracial sample of hypertension adults. The Hypertension Genetic Epidemiology Network (HyperGEN) Study, Hypertension* 2001; 38: 417-423.
28. Albágar P, Vicente P, Santos J, et al. *Uso de la ecografía renal en el estudio de la hipertensión arterial. Electron J Biomed* 2004;3:22
29. Shimizu Y, Itoh T, Hougaku H et al. *Clinical usefulness of duplex ultrasonography for the assessment of renal arteriosclerosis in essential hypertensive patients. Hypertens Res* 2001; 24: 13 -17
30. Touboul PJ, Hennerici MG, Meairs S et al. *Mannheim Carotid Intima-Media Thickness Consensus (2004-206). Cerebrovasc Dis.* 2007; 23:75-80. Y version 2012: *Cerebrovasc Dis*, 2012;34:290-296
31. *Endothelial nitric oxide synthase in the vascular wall: Mechanisms regulating its expression and enzymatic function . M Demosthenous, C Antoniades, D Tousoulis et al. Artery Research* 2011;2:37-49)

32. Regulation of arterial stiffness: Cellular, molecular and neurogenic mechanisms. A Avolio, M Butlin, Y Liu, et al. *Artery Research* 2011; 5:122-127
33. Safar ME, Levy BI, Struijker-Boudier H Current perspectives on arterial stiffness and pulse pressure in hypertension and cardiovascular diseases. *Circulation* 2003; 107:2864-2869
34. Van Bortel LM, Laurent S, Boutouyrie P, Chowienczyk P, Cruickshank. et al. Expert consensus document on the measurement of aortic stiffness in daily practice using carotid-femoral pulse wave velocity. *J Hypertens* 2012; 30:445-448
35. Hernández-Hernández R, Silva H, et al. Hypertension in seven Latin American cities: the cardiovascular risk factor multiple evaluation in Latin America (CARMELA) study. *J Hypertens* 2010;28:24-34
36. Echocardiographic changes and treatment goal rates after a 6-month combined treatment with amlodipine and losartan: a validation study in Andean countries (METAL study). Pérez Carreño JG, Romero JD, Villar Centeno JC; METAL Study Investigators. *Ther Adv Cardiovasc Dis.* 2013 Oct;7(5):237-45.

CAPÍTULO III

TRATAMIENTO NO FARMACOLÓGICO DEL PACIENTE HIPERTENSO

Dr. Santiago García Egeuz

Cardiólogo Clínico e Intervencionista,
Hospital de Clínicas Pichincha, Quito, Ecuador.
Docente Titular Auxiliar Escuela de Medicina,
Universidad Internacional del Ecuador.
Coordinador Académico Escuela de Medicina,
Universidad Internacional del Ecuador.

Dr. Fausto Camacho Vargas

Médico Cardiólogo Clínico,
especialista en Hipertensión Arterial

Dr. Francisco Rosales Moscoso

Médico General del Hospital Básico Civil,
de Borbón, Ecuador.

Es indudable que las consecuencias resultantes de los estilos de vida que nos impone la sociedad "moderna" independientemente de ciertos aspectos beneficiosos, derivan en entornos sumamente perjudiciales para el bienestar de la población en general y afectan severamente nuestra salud emocional y física.

En efecto, la prevalencia de la enfermedad cardiovascular, la hipertensión arterial (HTA), la diabetes, la obesidad o los trastornos de la salud mental, entre otras dolencias, se incrementa paulatinamente y aparece a edades cada vez más tempranas. De ahí que sea imperioso manejar adecuada y persistentemente conceptos básicos como 'estilos de vida' y 'calidad de vida' para poder hacer una transición adecuada de la enfermedad a la buena salud.

Esta transición nos enfrenta, sin embargo, a retos de diferente naturaleza, sobre todo con aquellos pacientes de edad madura, que llegan a las consultas precedidos y

“acostumbrados” por muchos años a una rutina diaria inadecuada, y que difícilmente adoptarán cambios que favorezcan su estilo de vida y mejoren la calidad de ella.

Por supuesto, la HTA forma parte de este paradigma. Su alta prevalencia, que produce cifras de morbimortalidad alarmantes, hace que sus complicaciones causen 9,4 millones de muertes al año y la convierte en responsable del 45% de las muertes por cardiopatía y del 51% de las muertes por accidente cerebrovascular^{1,2}.

Estas son las razones para tomar las medidas preventivas adecuadas y, de ser necesario, las medidas de intervención eficaces, que se volverán las estrategias indispensables para luchar contra este importante factor de riesgo cardiovascular.

Estas medidas preventivas, por ser multifactoriales y por estar dirigidas a toda la población, deben tener como pilar fundamental el tratamiento no farmacológico, concepto que se relaciona directamente con la adopción de cambios en el estilo de vida, que, como se mencionó anteriormente, probablemente sean difíciles de lograr, por lo que será responsabilidad del profesional de la salud tomar medidas conductuales pertinentes para una estrecha colaboración con el paciente, haciendo hincapié en que con medidas simples y saludables se podrá, en muchos casos, prevenir esta enfermedad.

Tomando en cuenta el concepto de que también en el ámbito de la HTA la terapia farmacológica es coadyuvante y no sustitutiva del cambio de estilo de vida, esta última estrategia se transforma en el eje de las medidas preventivas y de intervención³ (independientemente del nivel de riesgo); así, consejos tan simples como retirar el salero de la mesa, evitar la ingesta de embutidos, llevar una dieta adecuada, e incorporar una rutina diaria de ejercicio físico pueden conseguir reducciones de niveles de la presión arterial similares a las conseguidas con un fármaco⁴. No obstante, jamás hay que posponer el tratamiento farmacológico adicional en todos los pacientes que así lo requieran.

Se recomienda entonces instaurar las siguientes medidas, que han demostrado no sólo su eficacia en el control de la HTA sino también en el espectro de la enfermedad cardiovascular^{1,3,5}:

1. Disminución de la ingesta de sal a menos de 5-6 g/día
2. Consumo diario de frutas, verduras, vegetales y productos bajos en grasa
3. Abandono de la ingesta excesiva de alcohol
4. Práctica regular de ejercicio físico
5. Abandono del hábito de fumar
6. Combate a la obesidad y el sobrepeso
7. Manejo apropiado de las situaciones que producen estrés

Ejercicio físico y enfermedad cardiovascular

Al inicio de este capítulo decíamos que las consecuencias derivadas de la revolución industrial, sumadas a aquellas derivadas de la actual revolución tecnológica, han conducido a niveles severos de inactividad física, transformando el sedentarismo en un significativo problema de salud pública mundial y convirtiéndose en el cuarto factor de riesgo de mortalidad global (OMS), lo que representa un alto costo humano en términos de salud, reflejado en un incremento importante de la mortalidad global, enfermedad cardiovascular, HTA, obesidad, diabetes, síndrome metabólico, entre otros.

Este estilo de vida sedentario participa con el 9% de mortalidad prematura (5 millones de muertes) de aquellas 57 millones sucedidas en 2008. Con el descenso del sedentarismo en niveles del 10% o del 25%, se podrían evitar 553.000 y 1.300.000 muertes respectivamente⁶.

El concepto de la 'ecuación calórica', representada en el numerador por la ingesta de calorías y en el denominador por el gasto de calorías es fundamental para combatir estas enfermedades. La alimentación sana y la práctica habitual de ejercicio físico (frecuencia, duración e intensidad) se encargarán de mantener este equilibrio. Esta práctica habitual deberá ser estructurada y planificada con el objetivo de conseguir una buena condición o aptitud física que son conceptos sinónimos de un buen *fitness* cardiorrespiratorio (FCR). Este último está definido como los niveles más altos de equivalentes metabólicos (MET) (consumo máximo de oxígeno) alcanzados durante una prueba de rutina de esfuerzo máximo⁷.

El incremento de 1 MET en el FCR está asociado al 13% de reducción de todas las causas de mortalidad y al 15% de mortalidad por enfermedad cardiovascular y enfermedad coronaria. Se observa que los niveles mínimos de FCR relacionados con índices bajos de eventos según la edad son:

- **40 años:** 9 MET en hombres y 7 MET en mujeres
- **50 años:** 8 MET en hombres y 6 MET en mujeres
- **60 años:** 7 MET en hombres y 5 MET en mujeres⁸

Las estrategias correctas de prevención e intervención en el área de la actividad física conducen a niveles sustancialmente favorables en la calidad de vida del ser humano reduciendo la incidencia/prevalencia de las patologías mencionadas como también los índices de stroke, depresión.

De manera general, preocupa mucho el concepto de sedentarismo y esta preocupación es transmitida a los pacientes, pero curiosamente los significativos beneficios del ejercicio físico son subestimados en la práctica clínica; por ejemplo,

los niveles bajos de FCR deberían ser considerados como un factor de riesgo similar a los ya conocidos y como el predictor más importante de muerte⁹.

Figura 1. El bajo ejercicio cardiovascular es factor de riesgo de muerte prematura

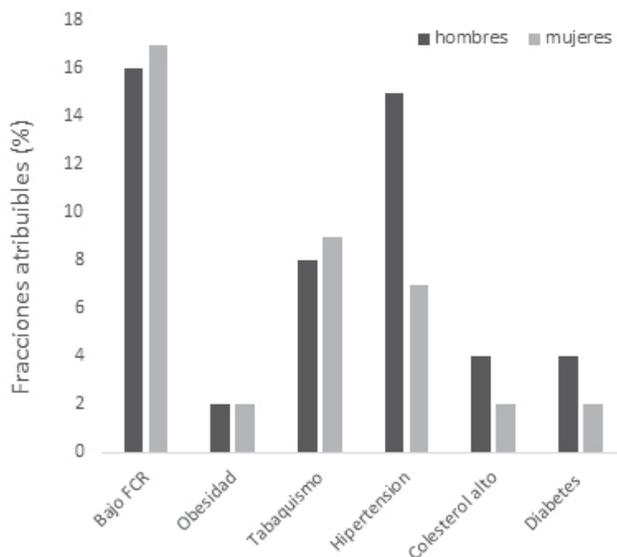


Figura 1. Fracciones atribuibles (en %) para todas las causas de muerte en 40.842 hombres (3.333 muertes) y 12.943 mujeres (491 muertes) en el ACLS (Aerobics Center Longitudinal Study). Las fracciones atribuibles están ajustadas por edad en cada uno de los ítems de la figura. El fitness cardiorespiratorio (FCR) es determinado por un test de ejercicio máximo en banda caminadora. Blair S. Physical inactivity: the biggest public health problem of the 21st century. Br J Sports Med. 2009 January; 43(1)¹²

Fracción atribuible: número de muertes en una población que se hubieran evitado si el factor de riesgo hubiese sido eliminado

De la misma manera se obtienen resultados similares en pacientes diabéticos, en los cuales se observa una relación inversa para muerte por enfermedad cardiovascular, si se compara la aptitud del *fitness* con el IMC¹⁰. Es fundamental entonces señalar el concepto de que una aptitud cardiorespiratoria adecuada proveniente de un estilo de vida no sedentario tiene un impacto transcendental en la disminución del riesgo de muerte por enfermedad cardiovascular, destacando que los individuos con sobrepeso pero con moderada o buena capacidad cardiorespiratoria tienen menos probabilidad de muerte por esta causa, que aquellos con peso normal y baja capacidad cardiorespiratoria¹¹.

De estas evidencias se desprende la imperiosa necesidad de evaluar la capacidad cardiorespiratoria (FCR) en la persona hipertensa o con ECV. Si bien es cierto que no se podrán realizar pruebas de esfuerzo en todos los pacientes, el médico debe tomar en cuenta en la historia clínica la calidad de la aptitud física de los mismos, ya sea

con cuestionarios o entrevistas, y programarlos para hacerles las recomendaciones pertinentes. Debe prescribir el ejercicio físico tal como lo hiciera con las medidas farmacológicas, fortaleciendo así el mensaje de que el ejercicio físico es bueno para la salud, independientemente de que se pierda o no peso. Esta prescripción debe ir escrita, adaptada a las preferencias del paciente; para las personas sedentarias hay que recomendar un programa progresivo de acuerdo con su aptitud física.

El simple hecho de caminar por lo menos 20 minutos diarios disminuye las probabilidades de presentar HTA. Así lo demostró el Osaka Health Survey, que estudió la asociación entre ejercicio físico (duración del tiempo de caminata hacia el trabajo y en el tiempo libre) con el riesgo de hipertensión, en 6.017 individuos, con un seguimiento durante 16 años. Aquellos que caminaron 20 minutos o más redujeron su riesgo de presentar HTA en 29%, en comparación con aquellos que caminaron menos de 10 minutos. El incrementar 10 minutos de caminata a la rutina diaria de ejercicio redujo el riesgo de presentar HTA en 12%. Igualmente se calculó que por cada 26 individuos que caminan 20 minutos o más, se puede prevenir 1 caso de HTA, y para aquellos que caminaron entre 11 y 20 minutos, el número necesario subió a 111, todo esto comparado con aquellos que caminaron menos de 10 minutos².

Los mecanismos por los cuales una buena capacidad aeróbica mejora los niveles de presión arterial se relacionan directamente con la producción de óxido nítrico, debida probablemente al aumento de la velocidad del flujo sanguíneo inducida por el ejercicio, como también a un descenso de los niveles de endotelina 1 y a la disminución de las resistencias periféricas. Esta mejoría que se observa al realizar ejercicio aeróbico, de resistencia o la combinación de ambos parece estar relacionada con la duración de la actividad. Se estima que 30 minutos de actividad, mínimo 5 días a la semana, son suficientes para mejorar los niveles de presión arterial¹³.

Existe entonces evidencia suficiente acerca de los favorables efectos del ejercicio sobre la presión arterial, sobrepeso, obesidad, función endotelial, depresión, homeóstasis de la glucosa, cáncer de seno; igualmente sobre el músculo esquelético, la ventilación pulmonar, como también resultados favorables neurohormonales y autonómicos (disminución del tono simpático, incremento del tono parasimpático). Adicionalmente a los efectos beneficiosos en diferentes partes del sistema cardiovascular, se destacan aquellos que vinculan tanto al corazón como a los vasos sanguíneos (mejora de la función ventricular izquierda con prevención de disfunción tanto sistólica como diastólica, mejora de la rigidez aórtica y de la función endotelial pulmonar)¹⁴.

Prescripción del ejercicio

El día tiene 1440 minutos. Programe 30 de ellos para realizar ejercicio físico.

Variadas son las recomendaciones que existen y dan las pautas para la realización de rutinas de ejercicio físico. Lo importante sin embargo es involucrar a todos los

grupos etarios a partir de los 5 años de edad y motivarlos a estas prácticas, de ser posible en compañía de amigos o familiares. El personal que participa en la asistencia sanitaria y atención médica es el eje de la promoción de estas actividades, que deben ser guiadas adecuadamente muchas veces y necesitarán la colaboración de médicos deportólogos o rehabilitadores físicos. De ahí que, como se comentó anteriormente, la prescripción del ejercicio debe hacerse con la misma precisión y rigurosidad que la farmacológica; ella tendrá como objetivo sacar el máximo provecho de todos sus beneficios y estará adaptada a las características de cada paciente. Por lo tanto se deben tomar en cuenta estrategias muy simples que faciliten la adherencia del paciente, tales como indicar aquellas actividades con las que el paciente se identifique mejor, estableciendo objetivos realistas y progresivos, y, con frecuencia, una duración y una intensidad adecuadas. En los pacientes portadores de enfermedad cardiovascular o de alto riesgo, el trabajo conjunto entre el cardiólogo y el deportólogo puede resultar más eficaz.

La Federación Mundial del Corazón (WHF) sugiere el siguiente esquema relacionado con la cantidad de ejercicio que las personas, de acuerdo con su edad, deberían realizar secuencialmente:

- Niños entre 5 y 17 años: 60 minutos de actividad física cada día
- Adultos entre 18 y 64 años: 150 minutos de ejercicio físico de intensidad moderada o 75 minutos de actividad vigorosa a la semana. Esta estrategia reduce el riesgo de enfermedad cardíaca en 30% y el riesgo de diabetes en 27%.
- Adultos mayores de 65 años: 150 minutos de ejercicio físico de intensidad moderada (caminar, jardinería, bailar) o 75 minutos de actividad vigorosa (nadar, trotar)¹⁵.

Para beneficios adicionales, se podría subir a 300 minutos de actividad moderada o a 150 minutos de actividad vigorosa con dos sesiones semanales de fortalecimiento muscular y flexibilidad.

No hay evidencia concreta de que intensidades más altas de ejercicio aporten beneficios mayores y, en cambio, podrían afectar importantemente la adherencia del paciente.

Un metaanálisis de 54 estudios randomizados que la adopción de estilos de vida saludables que incluyan ejercicio físico adecuado y un plan nutricional correcto producen, en pacientes en estadíos prehipertensivos, reducciones promedio de 4 mmHg en la presión arterial sistólica y de 3 mmHg en la presión arterial diastólica, mientras que en aquellos que ya tienen hipertensión, los promedios alcanzados fueron de 7,8 mmHg para la presión arterial sistólica y de 5,8 mmHg para la presión arterial diastólica¹⁶.

No se debe subestimar el impacto clínico que tienen las reducciones modestas sobre las cifras de presión arterial. Otro metanálisis de 61 estudios prospectivos de

observación demostró que una reducción de 10 mmHg en la presión arterial sistólica estaría asociada, a largo plazo, con un riesgo 40% menor de muerte por accidente cerebrovascular y con un riesgo 30% menor de muerte por enfermedad cardíaca isquémica u otras causas vasculares. Incluso una pequeña caída de 2 mmHg en la presión arterial sistólica promedio estaría asociada con reducciones grandes en la mortalidad por accidente cerebrovascular (10%) y muerte por enfermedad cardíaca isquémica y otras causas vasculares (7%)¹⁷.

Datos de un estudio muy reciente reportan que tener un estado físico adecuado está asociado a una muy baja probabilidad de prevalencia e incidencia de la HTA, independientemente de edad, sexo, raza, obesidad, diabetes o cifras de presión arterial en reposo. Se examinó en 57.284 pacientes la incidencia y prevalencia de la HTA entre los años 1991 a 2009, incluyendo 29% de población de raza negra y } 49% de pacientes de sexo femenino. Las características del estado físico estuvieron inversamente relacionadas con la prevalencia de la hipertensión arterial (> 12 MET vs. < 6 METs). Aquellos con una capacidad física adecuada, mayor de 12 MET, tuvieron un 20% menos de riesgo en la incidencia de HTA comparados con aquellos que tenían menos de 6 MET¹⁸.

En razón de todas estas evidencias y teniendo como objetivo el combate al sedentarismo, el Colegio Estadounidense de Medicina Deportiva (ACSM) mantiene en varios países del mundo y en la mayoría de los países latinoamericanos un programa-taller denominado 'Ejercicio es medicina' (EIM), que, bajo el lema "Tu fórmula para la salud", entrena a médicos de todas las especialidades para promover una mayor atención al ejercicio y a la actividad física en las instituciones de salud tanto públicas como privadas, enseñándolos a prescribir ejercicio y de esta manera trasladar esta experiencia a sus pacientes¹⁹.

Riesgos del ejercicio

El doctor William C. Roberts, editor en jefe del American Journal of Cardiology, publicó un editorial en relación con el ejercicio, titulado "Un agente hipolipemiante, antihipertensivo, inotrópico positivo, cronotrópico negativo, vasodilatador, diurético, anorexígeno, reductor de peso, catártico, hipoglucemiante, ansiolítico, hipnótico y con cualidades antidepresivas"²⁰, lo que resume certeramente el efecto beneficioso que el ejercicio físico habitual brinda a las personas que lo practican. Aunque el riesgo de complicaciones mayores es mínimo, sin embargo siempre es importante hacer una evaluación del paciente mediante una historia clínica adecuada, con el objetivo de identificar a aquellas personas con contraindicaciones médicas o condiciones especiales que necesitan una valoración más especializada. Igualmente se puede hacer esta valoración a través de cuestionarios clínicos elaborados para el efecto (Physical Activity Readiness Questionnaire, PAR-Q), los cuales, en caso de ser positivos, implican la interconsulta al médico especialista en deporte. La clasificación adecuada del riesgo cardiovascular es muy importante, ya que de esta se desprenderán las

recomendaciones más seguras para iniciar un programa de ejercicio, aunque ningún nivel de riesgo debería ser una barrera para los programas. Los profesionales de la salud deben tomar en cuenta las siguientes recomendaciones, muy simples pero efectivas, para minimizar los riesgos del ejercicio físico:

- Planteamiento de objetivos SMART (eS específicos, Medibles, Alcanzables, Realistas, Tiempos claros)
- Conocer los componentes básicos de la actividad física o componentes FITT (Frecuencia, Intensidad, Tiempo, Tipo de ejercicio)
- Tamizaje y estratificación de riesgo adecuados
- Paciente sano sin riesgo
- Paciente con 1 o más factores de riesgo
- Paciente con enfermedad cardiovascular o equivalente establecidas
- Prescripción individualizada del ejercicio físico
- Precaución con los ejercicios de alta intensidad o duración prolongada
- Progresión del ejercicio según la respuesta al mismo
- Nutrición e hidratación adecuadas
- Descanso y recuperación

Obesidad e hipertensión: ¿causa o consecuencia?²¹

Puesto que el sedentarismo es un problema mundial de salud pública y tomado en cuenta que la obesidad es su principal consecuencia, el conocimiento adecuado de la fisiopatología de esta relación sombriamente nos puede ayudar a entender más claramente su participación en la enfermedad hipertensiva primaria, y originar así una intervención que llevará a aliviar la carga patológica de la HTA y, en algunos casos, curarla²².

La obesidad relacionada con la hipertensión arterial tiene un fenotipo complejo, con características de enfermedad poligénica y multifactorial²³, con intervención importante del sistema nervioso simpático, cuya activación crónica disminuye la termogénesis y la tasa metabólica basal y favorece el apareamiento de la primera.

El patrón hereditario desempeña un rol importante en esta relación. En efecto, diferentes estudios han demostrado que los individuos cuyos padres son portadores de HTA incrementan más su peso corporal y la grasa perivisceral que aquellos individuos sin estos antecedentes. De la misma manera, cuando se comparan personas con similar ganancia de peso en un período determinado, aquellas que tienen el antecedente familiar aumentan sus cifras de presión arterial y de activación del sistema nervioso simpático asociado a la presencia de hiperinsulinemia^{21,23,24}. Así, la hiperleptinemia observada en obesos podría considerarse un factor de riesgo independiente para HTA y enfermedad cardiovascular^{25,26}.

En las personas genéticamente predispuestas a la obesidad, la adecuada nutrición materna durante el embarazo, la modificación del estilo de vida, la realización de

actividad física regular con el consecuente mantenimiento de un IMC adecuado, la implementación de una dieta rica en potasio, vegetales, frutas, carne de pescado y pollo y baja en calorías, grasas y carnes rojas tipo DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension) o “mediterránea”, pueden fomentar con antelación cambios bioquímicos en la función de los genes (mecanismos epigenéticos) y así evitar la aparición del fenotipo relacionado con el genotipo, con la posibilidad adicional de que los cambios sean estables y por lo tanto probablemente sean transmitidos por herencia a la descendencia de estas personas^{23,24}.

Restricción de sodio en la dieta

Hace varios miles de años los seres humanos consumían una dieta baja en sal y que estaba contenida en los alimentos de manera natural, es decir < 0,5 g de sal (0,2 g de sodio) por día²⁷.

Durante el siglo pasado, la sal ha sido objeto de intensas investigaciones científicas relacionadas con la elevación de la presión arterial y la mortalidad cardiovascular. Más de una cuarta parte de la población humana sufre ahora de hipertensión arterial (HTA) debido al marcado aumento en la ingesta de sal en la alimentación durante los últimos decenios. A pesar de la evidencia experimental y epidemiológica abrumadora, aún se debate la relación perjudicial entre la sal y la HTA²⁸.

Se estima que en todo el mundo, el 62% de los casos de enfermedad cerebrovascular y el 49% de los de enfermedades isquémicas del corazón son atribuibles a la presión arterial elevada^{29,30}. La Organización Mundial de la Salud (OMS) recomienda reducir la ingesta de sal en la alimentación como una de las acciones prioritarias para enfrentar la crisis mundial de enfermedades no transmisibles, y ha instado a los países miembros a tomar medidas para reducir la ingesta de sal en la dieta y así disminuir las muertes causadas por hipertensión arterial³¹; en efecto, un informe técnico elaborado por la OMS recomienda el consumo de menos de 5 gramos de sal por día.

El sodio está involucrado en todos los procesos fisiopatológicos de la HTA, ya sea de forma directa o indirecta y su restricción es una medida fundamental para un mejor control de la presión arterial (PA), pero su respuesta depende de cada individuo.

En la práctica médica, la reducción del consumo de sal ha sido por mucho tiempo la indicación más frecuente dada por los médicos; por lo tanto se le puede considerar como la piedra angular del tratamiento no farmacológico de la HTA, pero existe una gran confusión sobre los rangos de sal que se deben recomendar en la dieta.

Para que una dieta baja en sal produzca daño en la salud, El párrafo 2 se modificaría como sigue: la ingesta normal o fisiológica es de 2.5 g de sal/ día (1.000 mg de cloruro sodio); a 3 g de sal / día, se recomienda una ingesta diaria menor a 5,0 g de sal/ día (2,000 mg de cloruro de sodio), la ingesta es alta cuando es > 5.0 g de sal / día (2,000

mg de cloruro de sodio), y muy alta entre 10 a 15 g sal / día (4000-6000 mg de cloruro de sodio) y la extremadamente alta >15 g de sal / día (6,000 mg de cloruro de sodio)³².

El estudio multicéntrico sobre la sal y la PA (Intersalt)³³ estudió la relación entre la excreción urinaria de sodio en 24 horas y la presión arterial en 10.079 hombres y mujeres, comprendidos entre los 20 a 59 años de edad, en una muestra de 52 centros de todo el mundo. Se evaluó la relación entre la excreción urinaria de sodio y la PA, como también se analizó la relación entre los valores promedio de sodio de la población. La excreción de sodio varió entre 0,2 mmol/24 h (indios yanomami, Brasil) a 242 mmol/24 h (norte de China). Cuatro centros encontraron excreción muy baja en sodio, baja presión arterial, y poca o ninguna pendiente ascendente de la presión arterial con la edad. Por el contrario, los 48 centros con alto consumo de sodio se relacionaron significativamente con aumento de la presión arterial con la edad, pero no con la presión arterial media o con prevalencia de la hipertensión arterial.

Los estudios TOHP 1 (744 pac.) y TOHP 2 (2382 pac.) se llevaron a cabo para examinar los efectos de la reducción en la ingesta de sodio en los eventos cardiovasculares, con un seguimiento a 10-15 años, entre 1987-1995. Se incluyeron adultos entre 30 y 54 años con prehipertensión. Los puntos evaluados fueron enfermedad cardiovascular, IAM, derrame cerebral, revascularización coronaria o muerte cardiovascular.

TOHP 1 examinó la posible viabilidad y eficacia de siete intervenciones no farmacológicas en la reducción de la presión arterial en personas con prehipertensión (pérdida de peso, reducción de sodio, manejo del estrés, y suplementos nutricionales calcio, magnesio, potasio y aceite de pescado). 744 participantes entre 35 y 50 años fueron randomizados a la ingesta de bajas dosis de sodio (327) y a un cuidado normal (grupo control 417).

En TOHP II se probaron los efectos de la pérdida de peso y la reducción de sodio en 2.382 individuos. Se analizaron grupos de solo pérdida de peso, grupos de solo ingesta baja de sodio, grupos con ambas variables y grupos con el tratamiento usual. En ambos estudios, la tasa de enfermedad cardiovascular ajustada fue 25% menor que en el grupo de intervención activo.

En cuanto a la tasa de mortalidad acumulada, la reducción estimada en el riesgo relativo de enfermedad cardiovascular de los grupos que tuvieron reducción de sodio en comparación con las intervenciones de control fue del 20%³⁴.

En el estudio Premier se demostró que la restricción de sal (< 6 g/día), la moderación de alcohol (< 2U/día en los hombres y < 1U/día en las mujeres), la pérdida de peso (si el IMC > 25), el ejercicio y una dieta saludable con un suministro de 20 a 30 mmol/día de potasio pueden lograr reducciones de la presión arterial sistólica de aproximadamente 10 a 15 mmHg cuando se aplican juntos³⁵.

Con respecto a la salud pública, un contenido más bajo de sal en alimentos procesados sería una intervención eficaz y altamente eficiente para la reducción de la mortalidad cardiovascular. La disminución de la ingesta de sal por debajo de 100 mmol/día (6g de NaCl) desciende la presión arterial y fortalece el potencial de casi toda la medicación antihipertensiva. Para lograr este objetivo hay que evitar la adición de sal a la comida todos los días y en otros casos emplear un asesoramiento especializado de la dieta.

La evidencia demuestra que la ingesta elevada de sal no sólo aumenta la presión arterial sino que desempeña un papel importante en la disfunción endotelial, la estructura y la función cardiovascular, la albuminuria y la progresión de la enfermedad renal, la morbilidad cardiovascular y la mortalidad en la población general³⁶. Es conocido que la ingesta alta de sal se asocia con enfermedades no cardiovasculares, como la obesidad, el cáncer de estómago y la excreción urinaria de calcio, que pueden conducir a la osteoporosis y a la formación de cálculos renales, y a un aumento de la severidad de los síntomas del asma^{34,37}.

Rol del consumo de potasio

Existe abundante evidencia de que una reducción de sodio en la dieta junto con un incremento de ingesta de potasio disminuye la PA, la incidencia de la hipertensión y la morbimortalidad por ECV.

La ingesta de potasio en la dieta atenúa los efectos producidos por la ingesta de sodio (disfunción endotelial, albuminuria, progresión de la enfermedad renal, etc.), y muestra una reducción en las tasas de ictus y de riesgo de enfermedad cardiovascular³⁸.

El incremento de la ingesta de potasio en la dieta produce una disminución de la PA en los pacientes con HTA. El aporte diario de potasio en la dieta es de 4 a 5 g/día³⁹ excepto en pacientes con insuficiencia renal (filtrado glomerular < 60 ml/min/1,73m²), diabetes, insuficiencia cardíaca, insuficiencia suprarrenal, que usen drogas antihipertensivas como inhibidores de la enzima de conversión (IECAS), antagonistas de los receptores de angiotensina (ARA II), antiinflamatorios no esteroideos (AINES) y diuréticos ahorradores de potasio^{40,41}, en los cuales previamente se debe hacer un control más riguroso de electrolitos en sangre.

Por lo tanto, mantener los niveles adecuados de potasio sérico es el objetivo en los pacientes con HTA, y para conseguirlo se debe recomendar dieta rica en frutas, cereales y verduras; es decir, estaría cubierta al consumir una dieta saludable y no se recomienda usar como suplemento para el tratamiento antihipertensivo.

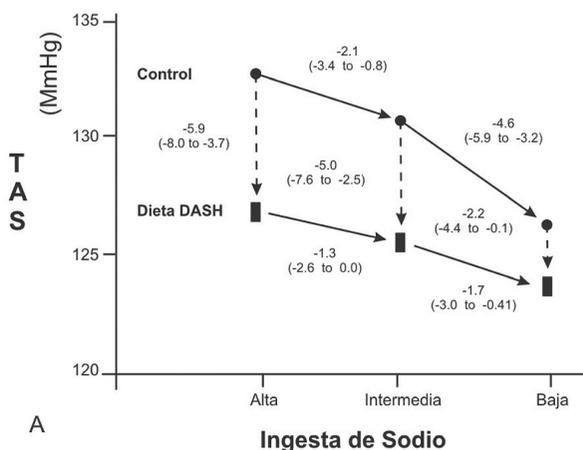
En resumen, una dieta que incluya la restricción moderada de sal con aumento de la ingesta de potasio sirve como estrategia para prevenir o controlar la hipertensión

arterial y disminuir la morbilidad y mortalidad cardiovascular. Por lo tanto, la evidencia apoya la reducción de la ingesta de sodio en toda la población y el aumento en la ingesta de potasio en la dieta, como se indica en las directrices actuales, como un esfuerzo esencial de salud pública para prevenir la enfermedad renal, el accidente cerebrovascular y la enfermedad cardiovascular.

Dieta Dash

La dieta DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension) ha demostrado en grandes ensayos clínicos que reduce significativamente la presión arterial; además ha confirmado reducir los niveles de colesterol, de homocisteína y mejorar los beneficios de los fármacos antihipertensivos. Por lo tanto, se le debe promover junto con el mantenimiento de un peso saludable, la reducción de la ingesta de sodio, el incremento de la actividad física regular, la abstención de fumar y la limitación del consumo de alcohol, para contribuir al descenso de la presión arterial y a la reducción del riesgo de enfermedades cardiovasculares^{42,43}.

Figura 2. Disminución de presión arterial sistólica e ingesta de sodio



La dieta DASH también puede reducir el riesgo de algunos tipos de cáncer y la ingesta de productos lácteos bajos en grasa aumentaría los niveles de calcio y ayudaría a disminuir el riesgo de osteoporosis⁴⁴.

Consumo de alcohol

La relación entre el consumo de alcohol y la prevalencia de HTA es un hecho evidente en la mayoría de los estudios epidemiológicos, tanto transversales como

prospectivos, que encontraron que su consumo excesivo es uno de los principales factores de riesgo de hipertensión.

Por otro lado, existe evidencia que demuestra que el riesgo cardiovascular es menor en las personas que beben cantidades moderadas de alcohol que en las personas que no beben; es decir, esta relación sigue siendo controvertida y aún no clara. En efecto, algunos estudios indican que hay una relación lineal entre PA e ingesta de alcohol⁴⁵ mientras otros han encontrado una relación en J o U, especialmente en mujeres, aunque estos resultados no son todavía concluyentes⁴⁶.

Varios son los mecanismos sugeridos para explicar los efectos del alcohol sobre la elevación de la PA: desbalance del sistema nervioso central, respuesta inadecuada de los barorreceptores, incremento de la actividad simpática, incremento de la reactividad vascular debido al incremento de niveles celulares de calcio, elevación de los niveles de cortisol, liberación por el endotelio de sustancias vasoconstrictoras. La inflamación y el daño oxidativo del endotelio por la angiotensina II, que lleva a la inhibición de la producción de óxido nítrico endotelio-dependiente, es la principal causa de la HTA inducida por el alcohol⁴⁷.

Se define como moderado consumo de alcohol la ingestión de una o dos bebidas por día para los hombres, y de una bebida por día para las mujeres⁴⁸.

Una bebida se define como:

- 1,5 onzas líquidas (44 ml) de bebidas de 40 grados de graduación alcohólica (tales como whisky estadounidense o escocés, vodka, ginebra, etc.).
- 1 onza líquida (30 ml) de bebidas de 50 grados de graduación alcohólica.
- 4 onzas líquidas (118 ml) de vino.
- 12 onzas líquidas (355 ml) de cerveza. La OMS recomienda puntos de corte internacionales para el consumo de alto riesgo de más de 60g de etanol diarios para los hombres y 40 g de etanol en las mujeres⁴⁹.

Además, el alcohol suministra alrededor de 7 kcal/g (unas 100 kcal) por bebida alcohólica estándar. Las calorías del alcohol a menudo aumentan la grasa corporal, lo cual puede a su vez aumentar el riesgo cardiovascular. Por lo tanto, no se recomienda que las personas que no beben comiencen a hacerlo ni que los que ya beben aumenten su consumo de alcohol.

Es evidente que una ingesta superior a unos 80 g diarios (probablemente menor en las mujeres) debe ser fuertemente desaconsejada, dada su capacidad de elevar las cifras de PA e incluso provocar la HTA. Por el contrario, en aquellos pacientes con HTA cuyo consumo se sitúa por debajo de dicha cifra, no existe evidencia alguna como para aconsejar el cese absoluto de dicha ingesta, al menos en términos de prevención cardiovascular. No obstante, incluso en dichos individuos deberían tenerse en

cuenta otras circunstancias, relacionadas o no con la enfermedad cardiovascular, que pudieran influir sobre la decisión final de suspender la ingesta.

Las estrategias de prevención y el tratamiento más efectivo para la HTA inducida por el alcohol son el ejercicio físico y el uso de IECA o ARA II⁴⁷.

Conclusiones

Ante todo lo expuesto, el profesional de la salud debe considerar priorizar en la consulta médica la evaluación estricta del estilo y calidad de vida de sus pacientes y acompañar, a la prescripción farmacológica, las recomendaciones necesarias e interconsultas procedentes que tengan como objetivo minimizar los daños que podrán ocasionar la presencia de factores de riesgo y/o enfermedades concomitantes ya existentes en el momento de la consulta. Igualmente se debe estimular y felicitar a aquellos pacientes que espontáneamente aceptan y se adhieren a estos cambios, y recomendarles transmitir estos beneficios a familiares y amigos. Se debe considerar que intervenciones simples y no costosas como las señaladas en este capítulo son los cimientos sobre los cuales se construye el bienestar físico y mental de una sociedad entregada a la tecnología, al sedentarismo y al acceso fácil a la "alimentación", que son los entornos ideales para la incidencia y prevalencia de enfermedades crónicas no transmisibles con altísima carga de morbi-mortalidad.

El aprendizaje de la prescripción de estas intervenciones debe comenzar desde los primeros años de las etapas de pregrado en las facultades de ciencias de la salud, para que de esta manera el futuro profesional inicialmente las practique, las aprecie en sí mismo y posteriormente realice el contacto con el paciente con la estrategia adecuada en el momento preciso⁵⁰.

Referencia Bibliografía

1. OMS. www.who.int/healthinfo/.
2. Limm S, Vos T, Flaxman A, Danaei G, et al. A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study. *Lancet*. 2012; 380(9859): 2224-60.
3. 2013 ESH/ASC Guidelines. *J Hypertension*. 2013; 31: 1281-1357.
4. Elmer P, Obarzanek E, Vollmer W, et al. Effects of comprehensive lifestyle modification on diet, weight, physical fitness and blood pressure control: 18-month results of a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2006; 144: 485-495.

5. 2013 AHA/ACC Guideline on Lifestyle Management to Reduce Cardiovascular Risk. *JACC*. 2014 July; 13(25): 2960-84.
6. Lee I, Shiroma E, Lobel F, Puska P, Blair S. Effect of physical inactivity on major non-communicable diseases worldwide: an analysis of burden of disease and life expectancy. *Lancet*. 2012 Jul; 21(380(9838)): 219-29.
7. Swift D, Lavie C, Johannsen N, Arena R, Earnest C, O'Keefe J, et al. Physical activity, cardiorespiratory fitness, and exercise training in primary and secondary coronary prevention. *Circ J*. 2013 Jan; 77(2): 281-92.
8. Kodama S, Saito K, Tanaka S, Maki M, Yachi Y, Asumi M, et al. Cardiorespiratory fitness as a quantitative predictor of all-cause mortality and cardiovascular events in healthy men and women. *JAMA*. 2009; 301: 2024-2035.
9. Blair S. Physical inactivity: the biggest public health problem of the 21st century. *Br J Sports Med*. 2009 January; 43(1): 1-2.
10. Church T, LaMonte M, Barlow C, et al. Cardiorespiratory fitness and body mass index as predictors of cardiovascular disease mortality among men with diabetes. *Arch Intern Med*. 2005; 165: 2114-20.
11. Sui X, LaMonte M, Laditka J, Hardin J, Chase N, Hooker S, et al. Cardiorespiratory fitness and adiposity as mortality predictors in older adults. *JAMA*. 2007 Dec 5; 298(21): 2507-16.
12. Hayashi T, Tsumura K, Suematsu C, Okada K, Fujii, Endo G. Walking to work and the risk for hypertension in men: the Osaka Health Survey. *Ann Intern Med*. 1999 Jul 6; 131(1): 21-6.
13. Pal S, Radavelli-Bagatini S, Ho S. Potential benefits of exercise on blood pressure and vascular function. *J Am Soc Hypertens*. 2013 Nov-Dec; 7(6): 494-506.
14. Gielen S, Schuler G, Adams V. Cardiovascular effects of exercise training: molecular mechanisms. *Circulation*. 2010 Sep 21; 122(12): 1221-38.
15. www.worldheartfederation.org.
16. Whelton S, Chin A, Xin X, He J. Effect of aerobic exercise on blood pressure: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med*. 2002 Apr 2; 136(7): 493-503.
17. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R, Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet*. 2002 Dec 14; 360(9349): 1903-13.

18. Juraschek S, Blaha M, Whelton S, Blumenthal R, Jones S, Keteyian S, et al. Physical Fitness and Hypertension in a Population at Risk for Cardiovascular Disease: The Henry Ford Exercise Testing (FIT) Project. *J Am Heart Assoc.* 2014 Dec; 3(6): pii: e001268.
19. www.exerciseismedicine.org.
20. Roberts W. An agent with lipid-lowering, antihypertensive, positive inotropic, negative chronotropic, vasodilating, diuretic, anorexigenic, weight-reducing, cathartic, hypoglycemic, tranquilizing, hypnotic and antidepressive qualities. *Am J Cardiol.* 1984 Jan 1; 53(1): 261-2.
21. Sharma A, Grassi G. Obesity and hypertension: cause or consequence? *J Hypertens.* 2001 Dec; 19(12): 2125-6.
22. Vaněčková I, Maletínská L, Behuliak M, Nagelová V, Zicha J, Kuneš J. Obesity-related hypertension: possible pathophysiological mechanisms. *J Endocrinol.* 2014 Dec; 223(3): R63-78.
23. Russo P, Lauria F, Siani A. Heritability of body weight: moving beyond genetics. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2010 Dec; 20(10): 691-7.
24. Allemann Y, Hutter D, Aeschbacher B, Fuhrer J, Delacrétaz E, Weidmann P. Increased central body fat deposition precedes a significant rise in resting blood pressure in male offspring of essential hypertensive parents: a 5 year follow-up study. *J Hypertens.* 2001 Dec; 19(12): 2143-8.
25. Landsberg L, Aronne L, Beilin L, Burke V, Igel L, Lloyd-Jones D, et al. Obesity-related hypertension: pathogenesis, cardiovascular risk, and treatment: a position paper of The Obesity Society and the American Society of Hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2013 Jan; 15(1): 14-33.
26. Paul M, Poyan Mehr A, Kreutz R. Physiology of local renin-angiotensin systems. *Physiol Rev.* 2006 Jul; 86(3): 747-803.
27. MacGregor G, De Wardener H. *La sal, dieta y salud.* Cambridge University Press. 1998.
28. Batuman V. Salt and hypertension: why is there still a debate? *Kidney Int Suppl.* 2013 Dec; 3(4): 316-320.
29. Sung Kyu Ha. Dietary Salt Intake and Hypertension. *Electrolyte Blood Press.* 2014; 12: 7-18.
30. He F, MacGregor G. Reducing population salt intake worldwide: from evidence to implementation. *Prog Cardiovasc Dis.* 2010 Mar-Apr; 52(5): 363-382.

31. Organización Mundial de la Salud. *La reducción de la ingesta de sal en la población. Informe del Foro de la OMS y la Reunión Técnica.* 2006.
32. Campbell N, Correa-Rotter R, Cappuccio F, Webster J, Lackland D, Neal B, et al. *Proposed Nomenclature for Salt Intake and for Reductions in Dietary Salt.* *J Clin Hypertens.* 2014 Nov; 21(doi: 10.1111/jch.12442).
33. *Intersalt: an international study of electrolyte excretion and blood pressure. Results from 24-hour urinary sodium and potassium excretion.* Intersalt Cooperative Research Group. *BMJ.* 1988 Julio 30; 297(6644): 319-328.
34. *Long-term effects of dietary sodium reduction on cardiovascular disease outcomes: observational follow-up of the trials of hypertension prevention (TOHP).* Nancy R Cook, associate professor, Jeffrey A Cutler, former senior scientific adviser, Eva Obarzanek, research nutritionist, Julie E Buring, professor, Kathryn M Rexrode, assistant professor of medicine, Shiriki K Kumanyika, professor of epidemiology, Lawrence J Appel, professor of medicine, and Paul K Whelton, president and chief executive officer *BMJ.* Apr 28, 2007; 334(7599): 885.
35. Lin P, Appel L, Funk K, Craddick S, Chen C, Elmer P, et al. *The Premier intervention helps participants follow the Dietary Approaches to Stop Hypertension dietary pattern and the current Dietary Reference Intakes recommendations.* *J Am Diet Assoc.* 2007 Sep; 107(9): 1541-51.
36. Aaron K, Sanders P. *Role of dietary salt and potassium intake in cardiovascular health and disease: a review of the evidence.* *Mayo Clin Proc.* 2013 Sep; 88(9): 987-995.
37. De Wardener H, MacGregor G. *Harmful effects of dietary salt in addition to hypertension.* *J. Hum. Hypertens.* 2002; 16: 213-223.
38. Rodrigues S, Baldo M, Machado R, Forechi L, Molina MC, Molina Model C3 Mill JG2, et al. *High potassium intake blunts the effect of elevated sodium intake on blood pressure levels.* *J Am Soc Hypertens.* 2014 Apr; 8(4): 232-238.
39. Bazzano L, Green T, Harrison T, Reynolds K. *Dietary approaches to prevent hypertension.* *Curr Hypertens Rep.* 2013 Dec; 15(6): 694-702.
40. Appel L, Brands M, Daniels S, Karanja N, Elmer P, Sacks F. *Dietary approaches to prevent and treat hypertension: a scientific statement from the American Heart Association.* *Hypertension.* 2006 Feb; 47(2): 296-308.
41. (K/DOQI). *KDOQI. K/DOQI clinical practice guidelines on hypertension and antihypertensive agents in chronic kidney disease.* *Am J Kidney Dis.* 2004 May; 43(5 Suppl 1): S1-290.

42. Craddick S, Elmer P, Obarzanek E, Vollmer W, Svetkey L, Swain M. The DASH diet and blood pressure. *Curr Atheroscler Rep*. 2003 Nov; 5(6): 484-491.
43. Sacks F, Appel L, Moore T, Obarzanek E, Vollme W, Svetkey L, et al. A dietary approach to prevent hypertension: a review of the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) Study. *Clin Cardiol*. 1999 Jul; 22(7 Suppl): III6-10.
44. Champagne C. Dietary interventions on blood pressure: the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) trials. *Nutr Rev*. 2006 Feb; 64(2 Pt 2): S53-6.
45. Appel L, Giles T, Black H, Izzo JJ, Materson B, Oparil S, et al. ASH position paper: dietary approaches to lower blood pressure. *J Am Soc Hypertens*. 2010 Mar-Apr; 4(2): 79-89.
46. Briasoulis A, Agarwal V. Alcohol Consumption and the Risk of Hypertension in Men and Women: A Systematic Review and Meta-Analysis. *The Journal of Clinical Hypertension*. 2012 Nov; 14(11): 792-798.
47. Husain K, Ansari RA, Ferder L. Alcohol-induced Hypertension: mechanism and prevention. *Word J Cardiol* 2014 May 26;6(5):245-252
48. Djousséa L, Mukamalb K. Alcohol Consumption and Risk of Hypertension: Does the Type of Beverage or Drinking Pattern Matter? *Rev Esp Cardiol*. 2009; 62(06): 603-5.
49. Department of Mental Health and Substance Dependence. Noncommunicable diseases and mental health cluster. En: World Health Organization. *International guide for monitoring alcohol consumption and related harm*. Geneva WHO; 2000.
50. Duperly J, Lobelo F, Segura C, Sarmiento F, Herrera D, Sarmiento OL, Frank E. The association between Colombian medical students' healthy personal habits and a positive attitude toward preventive counseling: cross-sectional analyses; *BMC Public Health* 2009, 9:218 doi:10.1186/1471-2458-9-218.

CAPÍTULO IV

FARMACOTERAPIA EN HIPERTENSIÓN ARTERIAL

Dr. Jesús Antonio López Rivera

Unidad de Hipertensión Arterial
San Cristóbal, Estado Táchira, Venezuela

Dra. Adayully Andrade

Servicio Emergencias
Hospital IVSS, San Cristóbal, Estado Táchira, Venezuela

Algunas investigaciones básicas extensivas en fisiología y farmacología en la primera mitad del siglo XX identificaron al sistema nervioso simpático como un factor para mantener la presión arterial (PA), por lo menos a corto plazo. Posteriormente se identificó la relación entre el sodio y la PA, con la determinación del papel clave que desempeña el sistema renina -angiotensina- aldosterona (SRAA). Estos descubrimientos mostraron los mecanismos para la génesis de la hipertensión arterial (HTA) y permitieron el desarrollo de blancos terapéuticos para la reducción de la PA¹.

Clasificación de los fármacos antihipertensivos²

Agentes de acción central

Metildopa, reserpina, agentes alfa₂ agonistas como la clonidina y la guanfacina.
Bloqueadores imidazolínicos: rilmenidina y moxonodina

Agentes que alteran el gasto cardiaco

Beta bloqueadores (BB)

Agentes con efecto en resistencia vascular periférica

De acción directa

Hidralazina (efecto vasodilatador arteriolar)

Nitroprusiato de sodio (efecto vasodilatador venoso-arterial)

Diazóxido vasodilatador arterial

Agentes bloqueantes alfa₁ periféricos

Prazosin, Terazosin, Doxazosin

Calcio antagonista

Agentes de acción predominante sobre el SRAA

Inhibidores de enzima convertidora de angiotensina (IECA)

Bloqueadores de los receptores de angiotensina (BRA)

Inhibidores directos de renina.

A pesar de la existencia de estas clases de fármacos para el control de la HTA, persiste la falla del control del paciente hipertenso; no existe todavía una comprensión total de los mecanismos fisiopatológicos de la HTA que ligue la enfermedad vascular con las interacciones precisas de cada clase de fármacos. Sin embargo, la teoría del mosaico de las alteraciones fisiopatológicas del paciente hipertenso dice que las alteraciones de los sistemas que regulan la resistencia periférica, gasto cardíaco y volumen están entrelazadas, lo que obliga al uso de al menos 2 tipos de clases terapéuticas.

Las propiedades farmacocinéticas de una sustancia están relacionadas con la absorción, la distribución, la unión a proteínas y la eliminación. A su vez, farmacodinamia describe el efecto biológico del mismo³.

Los fármacos muestran una respuesta terapéutica tipo dosis/ respuesta que exhibe una curva logarítmica, lo que significa que el incremento del doble de la dosis del fármaco no producirá un efecto que duplique su acción antihipertensiva, por ejemplo, si 10 mg de enalapril producen una reducción de 10 mmHg, 20 mg de enalapril no reducirán 20 mmHg la presión arterial. Todo fármaco tiene un efecto máximo hasta alcanzar una curva plana, es decir, por más que se aumenten las dosis no se producirá un mayor efecto terapéutico; se produce un efecto meseta en el que se incrementan los efectos tóxicos del mismo⁴.

Existen elementos que pueden afectar la cinética de un fármaco, como la absorción disminuida con las comidas, por ejemplo la alteración en los sistemas de eliminación; ejm interacción con el sistema de citocromo P450, el aclaramiento renal y hepático, el tránsito gastrointestinal, y el sistema de liberación del fármaco^{5,6,7}.

Agentes que afectan el volumen plasmático

Diuréticos

Los diuréticos han sido usados para tratar la hipertensión arterial por más de 35 años y es la clase de agentes antihipertensivos más prescrita⁸.

Los diuréticos se clasifican de acuerdo con su sitio de acción dentro del túbulo renal desde la porción proximal al túbulo colector: los inhibidores de anhidrasa carbónica

en el túbulo contorneado proximal (TCP); los diuréticos de ASA actúan en la porción gruesa del asa ascendente de Henle; los diuréticos tiazídicos y tiazídico-similares actúan en el túbulo contorneado distal (TCD), y los agentes ahorradores de potasio lo hacen en el túbulo colector⁹.

Los diuréticos tiazídicos y los tiazídico - similares son los tipos de diuréticos más empleados en el tratamiento de la hipertensión arterial y son recomendados como fármacos de primera línea o como compuestos fijos de las combinaciones en la mayoría de los pacientes¹⁰. Los diuréticos de ASA tienen un efecto potente natriurético y diurético pero son de limitado uso en el paciente hipertenso; ellos están reservados para el paciente con insuficiencia renal crónica o falla cardíaca, sobre el cual los diuréticos tiazídicos tienen poco efecto¹¹.

Los diuréticos tiazídicos y tiazídico - similares son absorbidos del tracto gastrointestinal. Una vez absorbidos se unen a proteínas plasmáticas pero su unión varía entre ellos. Son secretados en el TCP a través de la excreción de ácidos orgánicos. Puesto que estos compuestos sulfonamídicos son ácidos orgánicos, la clorotiazida y la hidroclorotiazida son secretados intactos y totalmente, mientras que solo el 65% de la clortalidona y 80% de la metolazona son secretados intactos, la indapamida es metabolizada totalmente antes de ser secretada a la nefrona. Los tiazídicos y tiazídico - similares actúan a nivel del TCD bloqueando el cotransportador Na^+Cl^- , incrementando la excreción de Na^+Cl^- , la sodio/potasio ATPasa de la membrana basolateral de las células tubulares proveen un gradiente electroquímico que permite que el Na sea transportado del lumen al espacio intersticial¹². La energía libre de este gradiente es aprovechada por el TCD en la membrana apical para mover el Cl^- .

Los tiazídicos actúan incrementando la reabsorción de calcio (Ca). El mecanismo preciso no está claro, pero se postula que los tiazídicos reducen la entrada de NaCl en la membrana apical, reduciendo la concentración intracelular de Na; como consecuencia, las células del TCD se hiperpolarizan incrementando las fuerzas electromecánicas que fuerzan la entrada de Ca a la membrana apical a través de los canales de Ca. Este efecto de incrementar la reabsorción de $\text{Ca}^{13,14}$ ha hecho que se use para prevenir y disminuir la formación de litiasis renal, así como para proteger contra la osteoporosis^{15,16}.

La reducción de la presión arterial viene dada por tres fases separadas; una aguda, en la cual el efecto presor está relacionado con el efecto volumen/diuresis y que ocurre en las primeras dos semanas de tratamiento; una fase subaguda de aproximadamente 6 a 8 semanas, durante la cual el volumen retorna ligeramente al nivel basal y aparecen los factores de resistencia, y una fase crónica de 12 semanas a 6 meses en la que el efecto es de carácter vascular, con una reducción de la resistencia vascular periférica y vasodilatación arteriolar¹⁷.

Farmacocinética de los diuréticos tiazídicos y tiazídicos-similares

Tabla 1.

Características	Clorotiazida	Clortalidona	Hidroclorotiazida	Metazolona	Indapamida
Biodisponibilidad	10-20%	65%	60-80%	65%	95%
T 1/2	1,5 h	40-50 h	5-13 h	14 h	14-18 h
Vía de administración	Oral	Oral	Oral	Oral	Oral
Duración de la acción	6-12 h	24-72 h	6-12 h	12-24 h	36 h
Excreción	Renal	Renal	Renal	Renal	Renal
Potencia diurética	0,1	1	1	10	20

La clortalidona difiere de los tiazídicos en su vida media larga de 24 a 72 horas con una dosis media terapéutica entre 12,5 - 25 mg/día. La reducción de presión arterial ha estado asociada con una reducción persistente del gasto cardíaco y del volumen sistólico, no con cambios en la frecuencia cardíaca, y mínimos en la resistencia vascular periférica.

Diuréticos para el tratamiento oral de la hipertensión

Sustancia y dosis

Tabla 2. Algunos diuréticos para el tratamiento oral prolongado de la hipertensión con una toma diaria

Tipo de diurético	Sustancia	Dosis antihipertensiva diaria
Diuréticos de tubo contorneado distal (tiazidas y sustancias similares)	Bendrofluacida (bendroflumetiácida)	1,25-2,5 mg
	Ciclopentiácida	0,125-1,25 mg
	Clortalidona	12,5-25 mg
	Hidroclorotiácida*	12,5-25 mg
	Indapamida	1,25-2,5 mg
	Xipamida	5-10 mg
Diuréticos de asa	Torasemida	2,5-5 mg

* También conocida como dihidroclorotiácida.

Diuréticos de ASA para:

- Tratamiento oral al término de incrementos transitorios de la presión arterial debidos a exceso de sal.
- Tratamiento oral de ciertas crisis hipertensivas.
- Tratamiento oral prolongado en pacientes que presentan hipertensión acompañada de insuficiencia cardíaca congestiva y/o de insuficiencia renal no en diálisis.

SUSTANCIA	DOSIS ORAL DIARIA
Bumetanida	1-4 mg
Furosemida	40-240 mg
Piretanida	6-24 mg
Torasemida	10-80 mg

Diuréticos retenedores de potasio e hidrógeno para uso en combinación con dosis elevadas de diuréticos de tubo distal (tiacidas y similares) o con diuréticos de asa en pacientes que presentan hipertensión e insuficiencia cardíaca congestiva.

TIPO DE DIURÉTICO	SUSTANCIA	DOSIS ORAL DIARIA
Bloqueador de los canales de sodio	Amilorida	2,5-10 mg
	Triamtereno	25-100 mg
Antagonista de la aldosterona	Espironolactona	12.5-100 mg

Algunas contraindicaciones y efectos adversos potenciales

Tabla 3. Diuréticos: contraindicaciones y efectos adversos potenciales

Tipo de diurético	Sustancia	Contraindicaciones	Posibles efectos adversos	Comentarios
Todas las sustancias de todas las clases enumeradas en la Tabla 17		<ul style="list-style-type: none"> • Gota • Hiperuricemia severa (la hiperuricemia leve debe ser motivo de precaución) 	<ul style="list-style-type: none"> • Hiperuricemia 	<ul style="list-style-type: none"> • Los diuréticos elevan la concentración sérica de ácido úrico aun en las dosis enumeradas en la Tabla 1.1
Diuréticos de tipo tiacídico y diuréticos de asa		<ul style="list-style-type: none"> • Hipopotasemia • Hipomagnesemia 	<ul style="list-style-type: none"> • Hipopotasemia • Déficit de magnesio • Hipercolesterolemia • Hipertrigliceridemia • Hiperglucemia • Disminución de la tolerancia a la glucosa 	<ul style="list-style-type: none"> • La intensidad y la frecuencia de los efectos adversos son funciones crecientes de la dosis • En ausencia de otros factores concurrentes, los efectos adversos no ocurren o son poco intensos en las dosis sugeridas en la Tabla 17
Diuréticos de tipo sulfonamídico (todos los de tubo distal y de asa enumerados en la Tabla 17)	<ul style="list-style-type: none"> • Hipersensibilidad a las sustancias de tipo sulfonamídico. 			

Continúa en la siguiente página ►

Tipo de diurético	Sustancia	Contraindicaciones	Posibles efectos adversos	Comentarios
Diurético de tipo tiazídico		<ul style="list-style-type: none"> • Hiponatremia • Hipercalcemia 	<ul style="list-style-type: none"> • Hiponatremia 	
Diuréticos de asa		<ul style="list-style-type: none"> • Hipocalcemia 	<ul style="list-style-type: none"> • Hipocalcemia • Ototoxicidad 	
Diuréticos retenedores de potasio e hidrógeno		<ul style="list-style-type: none"> • Hiponatremia • Insuficiencia renal avanzada • Hiperpotasemia • Hiper magnesemia • Acidosis 	<ul style="list-style-type: none"> • Hiponatremia • Insuficiencia renal avanzada • Hiperpotasemia • Hiper magnesemia • Acidosis 	
	Espirono lactona		<ul style="list-style-type: none"> • Ginecomastia • Impotencia • Irregularidades menstruales 	

Algunas interacciones con nutrientes y otras drogas

Tabla 4. Diuréticos: interacciones con nutrientes y otras drogas

Tipo de diurético	Sustancia	Incrementan la eficacia antihipertensiva	Reducen el efecto antihipertensivo	Nutrientes y otras sustancias antihipertensivas que reducen los efectos indeseables	Nutrientes y otras sustancias antihipertensivas que incrementan los efectos indeseables o que los producen	Efecto de la clase, subclase o sustancia antihipertensiva sobre otras drogas y sobre sus efectos.
Todos		*Ingestión óptima de sodio.	- Ingestión elevada de sodio. - Antiinflamatorios de esteroides. - Esteroides - Resinas de intercambio catiónico			*Incremento de la concentración sérica de litio
Diuréticos de tipo tiazídico y de asa				- Ingestión óptima de sodio (reduce la hiperkaliuresis). - Diuréticos retenedores de potasio e hidrógeno (previenen o atenúan la hipopotasemia y la hipomagnesemia).	*Diuréticos retenedores de potasio e hidrógeno (incrementan el riesgo de hiponatremia)	
Diuréticos de tipo tiazídico		Diuréticos retenedores de potasio e hidrógeno. Todas las sustancias anti-hipertensivas		- Diuréticos de asa (previenen o atenúan la hipercalcemia)		*Reducción del efecto de los hipolucemiantes orales
Diuréticos retenedores de potasio e hidrógeno		Diuréticos de tipo tiazídico		Diuréticos de tipo tiazídico y de asa (reducen la hiperpotasemia y la acidosis)	- Suplementos de la sal de mesa (hiperpotasemia) - Diuréticos de tipo tiazídico y de asa (incrementan el riesgo de hiponatremia)	- Incremento de la hiponatremia provocada por los diuréticos tiazídicos - Incremento de la hiperpotasemia provocada por los inhibidores de la ECA - Incremento de la hiperpotasemia provocada por los receptores de la angiotensina II - Potenciación del efecto reductor de la tasa de filtración glomerular de los inhibidores de la ECA
Espironolactona						- Incremento de la acción de la digoxina

Tabla 5. Conclusiones

DIURETICOS	
<p>Ventajas Especiales (Dosis mínimas o bajas)</p> <ul style="list-style-type: none"> ◆ Efectivos en Ancianos y Negros ◆ Útiles en Insuficiencia Cardíaca ◆ Incrementan la efectividad de otros agentes ◆ Bajo Costo 	<p>Inconvenientes</p> <ul style="list-style-type: none"> ◆ Intolerancia a la glucosa ◆ Incremento de nuevos casos de diabetes a largo plazo ◆ Hipercolesterolemia ◆ Trastornos electrolíticos ◆ Hiperuricemia ◆ Disfunción sexual (1 – 5%)
<p>Precauciones y Contraindicaciones</p> <p>Diabetes Mellitus Gota Toxicidad Digitalica Arritmias</p>	

Efectos adversos

Hipokalemia

El K es secretado en la orina en el TCD y Colector, y como el Na es reabsorbido del lumen contragradiente, se favorece la excreción de K. Los diuréticos tiazídicos y tiazídico similares tienen un efecto kaliurético, y producen hipokalemia y reducción del volumen, ésta es más común con ellos que con los diuréticos de ASA. La hipokalemia inducida por este tipo de fármacos ha estado asociada a efectos adversos metabólicos, como el incremento de insulino resistencia y nueva aparición de diabetes¹⁸⁻¹⁹⁻²⁰, así como el incremento de eventos coronarios, como muerte súbita^{21,22}.

La hipokalemia y su riesgo están relacionadas con la dosis es decir este se incrementa en la medida en que la dosis o el tiempo de exposición es mayor, como lo demostraron el estudio MRFIT y otros en los que la dosis segura de clortalidona e hidroclorotiazida no es superior a 25 mg OD. En el estudio SHEP²³ se demostró una curva dosis - respuesta, con respecto a la hipokalemia, con un punto de corte mínimo de dosis 6,25 mg hasta llegar a los 25 mg, y riesgo del incremento de eventos vasculares en pacientes con enfermedad isquémica coronaria²⁴⁻²⁵⁻²⁶.

Insulinorresistencia y diabetes de Novo

Los tiazídicos y los tiazídico-similares han mostrado un incremento pequeño en los niveles de glucosa sérica, tolerancia glucosada anormal y diabetes de Novo, que pudieran ser atribuibles a la hipokalemia inducida. Algunos estudios pequeños han mostrado reversibilidad del estado disglucémico cuando el paciente toma

suplemento de K, hace actividad física y controla su peso. Estudios poblacionales, como el ARIC, mostraron que el estado disglucémico correspondía al uso de BB y no de diuréticos. En otros estudios, como el CAPPP²⁷, hubo un incremento de 6,9% con diuréticos y BB respecto al que con Captopril; el ALLHAT mostró un incremento de diabetes en 11,6% para clortalidona, 9,8% en el grupo amlodipina y de 8,1% en el grupo lisinopril²⁸. Sin embargo, esto no produjo un incremento de eventos cardiovasculares. El estudio SHEP continuado a largo plazo mostró que a 14,3 años, hubo también un incremento de los casos con disglucemia, pero hubo una reducción de 19% de eventos cardiovasculares, frente al placebo, que fue del 22%.²⁹

Producen Dislipidemia a corto plazo, estos efectos son atenuados con la administración crónica de los mismos y son dosis dependientes y parecieran no tener significancia clínica relevante³⁰⁻³¹.

Existen diferencias entre los diuréticos tiazídicos y los tiazídicos similares, es decir hay superioridad entre clortalidona e hidroclorotiazida.

Se muestra a continuación una serie de estudios sobre los dos fármacos y aunque no fueron diseñados para mostrar sus diferencias, cuando se contrastan los resultados existen rasgos que permiten al menos concluir que la clortalidona tiene un impacto superior a la hidroclorotiazida en la reducción de eventos cardiovasculares.

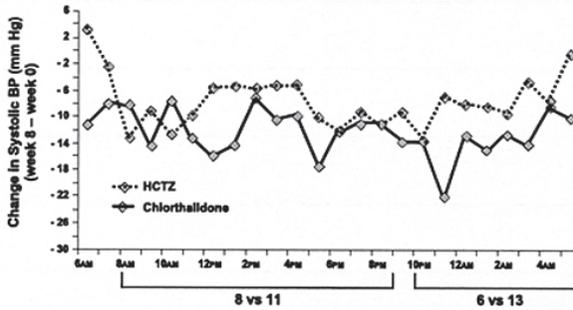
En concordancia con este punto, el grupo de excelencia clínica inglés NICE en su última *Guía sobre hipertensión arterial*, dice que los diuréticos de elección deberían ser la clortalidona, o indapamida, y no la hidroclorotiazida u otro tiazídicos³².

Tabla 6. Comparaciones indirectas de CTD vs HCTZ

HCTZ	Clortalidona
ACCOMPLISH	ALLHAT
<ul style="list-style-type: none"> ▪ HCTZ aumentó riesgo CV de muerte, IM y ACV vs amlodipina (p=0.002) ▪ Aumentó el N° de pacientes en diálisis vs amlodipina 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ CTD superior a amlodipina en puntos finales secundarios y no inferior en puntos primarios ▪ CTD superior a amlodipina en prevención de diálisis en diabéticos ▪ CTD no inferior a IECA y superior en muchos puntos secundarios como reducción de EAC, eventos CV, IC, hospitalizaciones por angina, y ACV
ANBP	
<ul style="list-style-type: none"> ▪ HCTZ inferior a IECA en reducción de puntos primarios en hombres 	
OSLO Mild Hypertension Trial	
<ul style="list-style-type: none"> ▪ HCTZ aumentó mortalidad CV 5 veces vs placebo 	
	Australian Mild Hypertension Trial
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ CTD significativamente redujo mortalidad comparada con placebo

Figura 1. Cambios en la presión sistólica por MAPA

Ambulatory BP Change With HCTZ 50 mg or Chlorthalidone 25 mg



Ernst ME et al. *Hypertension*. 2006;47:352-358.

Cambios observados en la presión arterial sistólica entre la semana 0 y la semana 8, por MAPA. Se evidencia una adecuada reducción de los valores sistólicos al final de las 24 horas, con un menor ascenso matinal sistólico entre clortalidona e hidroclorotiazida.

Figura 2. Clortalidona reduce eventos CV frente a Hidroclorotiazida

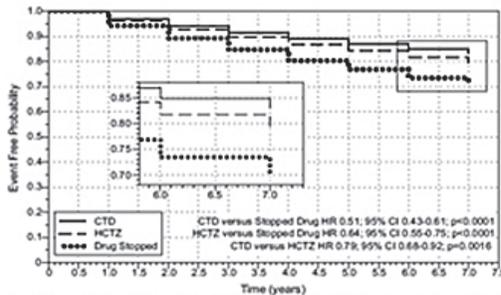


Figure 2. Adjusted event-free probability of CVEs. The hazard ratio was estimated using the Cox model. Adjusted estimates were controlled for by age, race, smoking status, MRFIT randomized group, diuretic dose, SBP, LDL, HDL, and baseline hypertension treatment.

Hypertension 2011. 57:689-694

En el estudio MRFIT, en un análisis retrospectivo sobre clortalidona e hidroclorotiazida, se evidenció que el grupo que recibió clortalidona estuvo libre, en 21 %, de eventos a 7 años, con una significancia estadística frente a hidroclorotiazida (HR: 0,79, IC: 0,68 - 0,90; P = 0,0016).

A pesar de la evidencia acerca de las ventajas de la clortalidona, la *Guía Europea de Hipertensión* de 2013³³ señala que como no existe diferencia sustancial entre clortalidona e hidroclorotiazida, es lo mismo formular una u otra; sin embargo la *Guía NICE*³² en *Hipertensión 2011* recomienda el inicio de la terapia, cuando se requieran diuréticos, con clortalidona o en su defecto indapamida, puesto que con las dosis de

hidroclorotiazida que tienen efecto antihipertensivo, empeora el perfil metabólico, la insulinorresistencia, la tolerancia glucosada anormal y los casos de diabetes 2 de Novo. La hidroclorotiazida no ha mostrado significancia en los desenlaces duros a las dosis de 6,25 a 25 mg.

No existe un ensayo clínico que compare los efectos cabeza a cabeza de hidroclorotiazida y clortalidona; sin embargo en la revisión de la literatura, se identificaron dos tipos de metaanálisis, uno ajustado por fármaco y otro ajustado por presión arterial sistólica.

En el análisis ajustado por fármaco ($n = 50.946$), el porcentaje de reducción de insuficiencia cardíaca por CTDN en comparación con HCTZ fue del 23% (IC 95%, 2-39; $p = 0,032$) y en todos los ECV del 21% (IC 95%, 12-28; $p < 0,0001$).

En el análisis ajustado por presión arterial sistólica clínica ($n = 78.350$), la reducción del riesgo de ECV para la CTDN vs HCTZ fue del 18% (IC 95%, 3-30; $p = 0,024$)³⁴.

En comparación con HCTZ, el número necesario por tratar (NNT) con CTDN para prevenir 1 evento CV en 5 años es de 27.

A su vez, el estudio SHEP extendido mostró que por cada mes de tratamiento con clortalidona, se gana 1 día libre de evento cardiovascular.

En un reciente metaanálisis del grupo del profesor Zanchetti en el que se revisaron 55 estudios seleccionados al azar con una población de 195.267 pacientes hipertensos evaluados, se sustrajeron 48.898 que fueron asignados a diurético vs placebo; se evidenció reducción del riesgo CV y enfermedad coronaria a bajas dosis del mismo. Sólo a altas dosis la reducción fue estadísticamente significativa en ACV, y no en los otros eventos. Cuando se compara el tipo de diurético empleado (hidroclorotiazida, clortalidona e indapamida) y la mortalidad cardiovascular y la mortalidad por todas las causas, no mostró significancia estadística; sin embargo hubo significancia superior para clortalidona frente a hidroclorotiazida en la reducción de evento isquémico cerebral e insuficiencia cardíaca³⁵.

	Hidroclorotiazida	Clortalidona
Eventos	RR	RR
ACV	0,59 (0,41 - 0,85)	0,63 (0,50 - 0,80)
Enfermedad coronaria (EC)	0,80 (0,56 - 1,15)	0,69 (0,49 - 0,97)
Falla cardíaca (IC)	0,81 (0,45 - 1,46)	0,48 (0,35 - 0,67)
ACV + EC	0,67 (0,56 - 0,80)	0,65 (0,54 - 0,79)
ACV + EC + IC	0,74 (0,62 - 0,87)	0,60 (0,51 - 0,71)
Muerte cardiovascular	0,79 (0,65 - 0,95)	0,80 (0,61 - 1,04)
Muerte por todas las causas	0,92 (0,81 - 1,05)	0,89 (0,75 - 1,06)

La indapamida es un diurético tiazídico - similar, que difiere químicamente, puesto que no posee anillo tiazídico y contiene únicamente el anillo sulfonamida, tiene 93% de biodisponibilidad oral, el 70 al 80% se une a proteínas, se metaboliza ampliamente, pues sólo el 5 al 7% es recuperado en la orina sin modificaciones³⁶. Varios estudios han mostrado casos de hiponatremia e hipokalemia severa; la hiponatremia es dosis - dependiente y aproximadamente el 85% de los casos se relacionó con la dosis de 2,5 mg^{37,38}.

Antagonistas de la aldosterona

La aldosterona es una hormona esteroidea producida en la corteza suprarrenal; sin embargo, hay síntesis local, como función paracrina, en el corazón, vasos sanguíneos y cerebro. Los sitios de acción renal son los túbulos colectores corticales y medulares externos^{39,40}; su función principal en el túbulo colector cortical como mineralocorticoide es incrementar la reabsorción de Na y secretar K, mientras en los túbulos colectores medulares externos se incrementa la secreción de H⁺. Demás la aldosterona tiene otros efectos que incluyen la inducción de procesos inflamatorios, formación de colágeno, como la síntesis de pro colágeno tipo III, fibrosis y necrosis.

Existen tres antagonistas de la aldosterona para uso en la práctica clínica: la espironolactona, el canrenoato de potasio y la esplerenone^{41,42}.

La espironolactona es un antagonista no específico del receptor del mineralocorticoide, actúa competitivamente frente a la aldosterona y su acción es inhibir la secreción K e H⁺ en el lumen tubular. Su absorción oral es buena, con una biodisponibilidad del 90%, y se incrementa con las comidas⁴³. Su metabolismo es hepático, dos metabolitos derivados, el 25 - 30% se transforma en canrenone, metabolito este que se le ha removido su puente de sulfuro, este metabolito ha sido considerado como el de mayor actividad. La espironolactona tiene una actividad plasmática con una vida media de solo 10 minutos, pero la de canrenone es de 16 horas. Este metabolito es excretado primariamente por la orina y de manera secundaria por la bilis. La espironolactona no debe ser formulada en pacientes con daño renal estadios IV y V^{44,45}.

Tabla 7. Efectos adversos de la espironolactona

Sistema	Efectos adversos
Digestivo	Gastritis, úlcera gástrica, diarrea, dolor abdominal, náuseas y vómito
Endocrino	Hiperkalemia, hiponatremia, ginecomastia, disfunción eréctil, dismenorrea, disminución de la libido, hirsutismo.
Hematológico	Agranulocitosis
Hipersensibilidad	Fiebre, urticaria, rash, anafilaxia, vasculitis
Nervioso	Confusión mental, modorra, cefalea, ataxia
Hígado y vías biliares	Hepatotoxicidad, Colestasis mixta
Renal	Falla renal

Esplerenone

Es un antagonista selectivo del receptor de la aldosterona; sin embargo su selectividad es dosis - dependiente, su afinidad es 15 a 20 veces mayor que la de la aldosterona y la afinidad para los receptores de andrógenos, progesterona y glucocorticoides es de 10 a 500 veces menor⁴⁶.

El pico plasmático lo alcanza a las 2 horas, con una vida media de 5 a 6 horas, su metabolismo es hepático y el 66% es eliminado por la orina y el 32% por las heces⁴⁷.

Está contraindicado en pacientes hombres con creatinina superior a 2 mg/dl, y en mujeres con creatinina mayor de 1,8 mg/dl, o con una tasa de filtración glomerular menor de 50 ml/minuto, y uso concomitante de ahorradores de K.

Betabloqueantes (BB)

Creados originalmente por Sir James Black en 1962 para contrarrestar la estimulación simpática de la angina de esfuerzo y por los cuales recibió el premio Nobel en 1964, Brian Prichard descubrió las propiedades antihipertensivas de esta clase. En 1981 el grupo de estudio noruego reportó un beneficio mayor de los BB en los pacientes postinfartados, y el grupo de Oxford, encabezado por Peter Sleight, demostró su beneficio en la reducción aguda de la mortalidad postinfarto al utilizarlo precozmente; después se ha mostrado su beneficio al usarlo en casos de insuficiencia cardíaca⁴⁸.

Hoy está muy en duda, por lo menos como terapia de primera línea el uso de los BB en el paciente hipertenso, y particularmente en el paciente hipertenso no complicado, o con síndrome metabólico.

Mecanismos propuestos de la acción antihipertensiva de los BB

No existe un consenso claro sobre el mecanismo de acción de los BB que explique su efecto antihipertensivo; sin embargo se han propuesto varias posibles acciones que se enumeran a continuación⁴⁹.

1. Reducción del gasto cardíaco.
2. Efecto sobre el sistema nervioso central.
3. Inhibición de la secreción de renina.
4. Reducción del volumen plasmático.
5. Reducción del tono vasomotor.
6. Reducción de la resistencia vascular periférica.
7. Mejoría de la complianza vascular.
8. Modulación de los barorreceptores simpáticos.
9. Efectos sobre los receptores presinápticos, al disminuir la liberación de noradrenalina.
10. Atenuación de la respuesta presora durante el ejercicio y estrés a las catecolaminas.

Propiedades farmacodinámicas de los BB

- Actividad estabilizadora de membrana.
- A concentraciones muy por encima de los niveles terapéuticos, ciertos BB tienen un efecto parecido a la quinidina, con efecto estabilizante de membrana sobre el potencial de acción cardíaco.
- B1 selectividad.
- En dosis terapéuticas, algunos BB tendrán una afinidad mayor por el receptor B1 con menor efecto sobre la musculatura bronquial.
- Actividad simpática mimética intrínseca o agonismo parcial.
- Esta propiedad remeda el efecto agonista adrenérgico, produciendo la activación del receptor.
- Algunos BB, como el Carvedilol y el Labetalol, tienen propiedades con bloqueos alfa adrenérgico y actividad vasodilatadora directa.
- Otros BB como el Nebivolol producen efecto sobre la liberación del óxido nítrico.
- El bloqueo B causa un efecto cronotrópico, dromotrópico, batmotrópico e inotrópico negativo. Estas propiedades son muy importantes en el tratamiento de la angina de pecho, infarto al miocardio y la insuficiencia cardíaca.

Propiedades cinéticas de los BB

Las propiedades cinéticas de los BB dependen fundamentalmente de su liposolubilidad. Los altamente liposolubles, como el propranolol o el oxprenolol, exhiben un primer paso hepático y se absorben en más del 90% en el yeyuno, con un pico plasmático a la 2ª hora, mientras tanto el atenolol es hidrosoluble, tiene una absorción menor, del 50%, con pico plasmático a la dosis oral en la 6ª hora; los alimentos disminuyen su absorción, mientras la mejoran al propranolol y metoprolol. Los lipofílicos se distribuyen en toda la economía, atraviesa la barrera hematoencefálica con acción en el sistema nervioso central, actuando de manera particular sobre los receptores B1 y B2 de la formación reticular ascendente y el hipotálamo, produciendo cambios al electroencefalograma, sueños vívidos, insomnio; el bloque B2 central reduce el temblor⁵⁰⁻⁵¹⁻⁵².

La vía de eliminación de los betabloqueadores es hepática, fundamentalmente para propranolol, carvedilol, metoprolol, labetalol, renal atenolol, nadolol, dual bisoprolol y nebolol⁴⁸.

A nivel renal el bloque B1 disminuye la liberación de renina⁵³.

A nivel metabólico se ha observado incremento de la diabetes de Novo, insulinoresistencia y tolerancia glucosada anormal, por su efecto los lechos vasculares musculares, pancreáticos; por el efecto crono e inotrópico negativo producen intolerancia al ejercicio, aumentando el riesgo de obesidad, todos estos factores contribuyen a empeorar el estado de insulinoresistencia. Efectos mediados por bloqueo B1.

Estas acciones son compensadas y aun superadas por los BB con efecto vasodilatador, aquellos con acción alfabloqueante, como el Carvedilol y los liberadores de óxido nítrico a través del bloque B3, como el Nebivolol. Ver Figura 3.

Figura 3. BB liberadores de Óxido Nítrico, Nebivolol

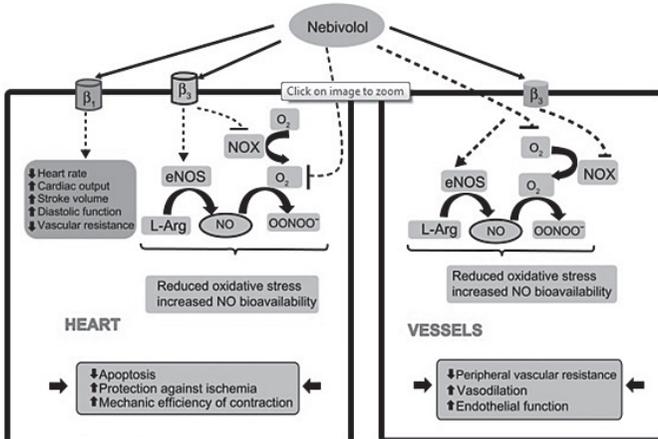


Tabla 8. Betabloqueadores para el tratamiento oral de la hipertensión

Sustancia	Actividad simpaticomimética intrínseca	Selectividad por los receptores adrenérgicos beta -1 (cardioselectividad)	Dosis diaria total	Número de tomas por día
Acebutolol*	Sí	Sí	200-600 mg	1
Atenolol	No	Sí	25-200 mg	1
Betaxolol	No	Sí	5-20 mg	1
Bisoprolol	No	Sí	2,5-10 mg	1
Carteolol	Sí	No	2,5-10 mg	1
Metoprolol	No	Sí	50-200 mg	2
Nadolol	No	No	40-280 mg	1
Nebivolol	No	Sí	5-10 mg	1
Oxprenolol	Sí	No	80-320 mg	2
Oxprenolol-formulación de acción prolongada	Sí	No	80-160 mg	1
Penbutolol	Sí	No	10-20 mg	1

Continúa en la siguiente página ►

Sustancia	Actividad simpaticomimética intrínseca	Selectividad por los receptores adrenérgicos beta -1 (cardioselectividad)	Dosis diaria total	Número de tomas por día
Pindolol	Sí	No	10-40 mg	2
Propranolol	No	No	40-160 mg	2
Propranolol - formulación acción prolongada	No	No	60-120 mg	1
Sotalol	No	No	160-480 mg	1-2
Tertatolol	No	No	5-10 mg	1
Timolol	No	No	20-40 mg	2

* 25-150 mg en la hipertensión específica del embarazo

Betabloqueadores: algunas contraindicaciones y efectos adversos

Tabla 9. BB: contraindicaciones y efectos adversos potenciales

Contraindicaciones	Posibles efectos adversos	Comentario
<ul style="list-style-type: none"> Bloqueo aurículo-ventricular de segundo o tercer grado. 	<ul style="list-style-type: none"> Bradicardia. Retardo o bloqueo de la conducción intracardiaca. 	La suspensión del tratamiento debe hacerse reduciendo gradualmente la dosis.
<ul style="list-style-type: none"> Enfermedades del nódulo sinusal. 	<ul style="list-style-type: none"> Insuficiencia cardíaca*. Reducción del flujo sanguíneo periférico. 	
<ul style="list-style-type: none"> Síndrome del seno carotídeo y síndrome de hipersensibilidad del seno carotídeo. 	<ul style="list-style-type: none"> Broncoespasmo. Enmascaramiento de la hipoglucemia inducida por la insulina. *Incremento de los triglicéridos séricos. 	
<ul style="list-style-type: none"> Frecuencia cardíaca de reposo en posición sentada menor de 50 ciclos por minuto. 	<ul style="list-style-type: none"> Incremento del colesterol sérico. Insomnio. Sueños vívidos. 	
<ul style="list-style-type: none"> Enfermedad broncoespástica. 	<ul style="list-style-type: none"> Pesadilla. Depresión. Fatiga. 	
<ul style="list-style-type: none"> Enfermedad pulmonar obstructiva crónica. 	<ul style="list-style-type: none"> Reducción de la tolerancia al esfuerzo físico. 	
<ul style="list-style-type: none"> Adicción a la cocaína. 	<ul style="list-style-type: none"> Impotencia. Hiperuricemia. Disfunción gastrointestinal. 	

* Los betabloqueadores usados como terapéutica antihipertensiva, conforme a las sugerencias contenidas en este manual, pueden provocar insuficiencia cardíaca o agravar una insuficiencia cardíaca preexistente. Algunos betabloqueadores están indicados en muchos pacientes hipertensos que presentan insuficiencia cardíaca, por razón de este síndrome. Sin embargo, las condiciones para el uso de, betabloqueadores y las dosificaciones establecidas en este manual se refieren al uso de estas sustancias como antihipertensivos.

Tabla 10. BB: interacciones con nutrientes y otras drogas

Subclase farmacológica	Incrementan la eficacia antihipertensiva	Reducen el efecto antihipertensivo	Nutrientes y otras sustancias antihipertensivas que incrementan los efectos indeseables o que los producen	Efectos de la clase, subclase o sustancia antihipertensiva sobre otras drogas y sobre sus efectos
Todos los bloqueadores		<ul style="list-style-type: none"> • Ingestión elevada de sodio. • Antiinflamatorios no esteroides. • Retirada de la clonidina. 	<ul style="list-style-type: none"> • Antagonistas del calcio no dihidropiridínicos (facilitan la bradicardia y el bloqueo aurículo-ventricular). • Agonistas adrenérgicos alfa - 2 de tipo clonidina (facilitan la bradicardia). • Reserpina (facilita la bradicardia y el síncope) 	<ul style="list-style-type: none"> • Facilitación del efecto hipertensor de los vasoconstrictores nasales (efedrina, fenilpropanolamina, pseudoefedrina). • Bloqueadores alfa - 1 (previenen o atenúan el incremento de la frecuencia cardíaca). • Vasodilatadores directos (previenen o atenúan el incremento de la frecuencia cardíaca). • Enmascaramiento de la hipoglucemia. • Efecto anginoso de la cocaína.
Betabloqueadores metalizados en el hígado (todos excepto atenolol y nadolol.	<ul style="list-style-type: none"> • Cimetidina • Quinidina 	<ul style="list-style-type: none"> • Rifampicina • Fenobarbital • Fumar cigarrillos 		

Tabla 11. Conclusiones

BETABLOQUEADORES	
Ventajas Especiales: <ul style="list-style-type: none"> ♦ Reducción recurrencia de enfermedad coronaria. ♦ Incremento de sobrevida en Insuficiencia Cardíaca. ♦ Indicado en Enf. coronaria, migraña o glaucoma. ♦ Reducción manifestaciones de Ansiedad. 	Inconvenientes: <ul style="list-style-type: none"> ♦ Broncoespasmo ♦ Prolongación hipoglicemia ♦ Hipertrigliceridemia ♦ Reducción de hdl-c ♦ Bloqueo a-v ♦ Disfunción sexual (1 - 4%) ♦ Fatiga ♦ Pesadillas
Precauciones y Contraindicaciones Asma Bloqueo A-V (2 – 3 grados) Insuficiencia Vascul ar Periférica Diabetes Insulino-Dependiente Alergias Vasoespasmo Coronario en Omisión Brusca	

Bloqueadores de los canales de calcio, o calcioantagonistas (BCC)

Desde los estudios pioneros de Fleckenstein hace más de 30 años, los BCC han sido agentes usados de manera importante en hipertensión arterial y otras condiciones cardiovasculares, con una evidencia sólida y abundante en la reducción de eventos cardiovasculares⁵⁴.

El calcio es un mensajero intracelular acoplado a un estímulo de membrana que produce una respuesta celular, en el sistema cardiovascular, acoplamiento del complejo actina-miosina, con la subsecuente contracción del miocito y del músculo liso vascular.

La hipertensión arterial está caracterizada por un tono vasoconstrictor incrementado en el que está aumentado el intercambio transmembrana de calcio⁵⁵.

Los canales de calcio son receptores voltaje dependientes. Son 5 los principales receptores: T, L, N, p/Q y R; únicamente los receptores T y L están en el sistema cardiovascular, los canales T se activan e inactivan a bajos potenciales, mientras los canales L se activan a potenciales de membrana más elevados y es cuando predominantemente actúan los BCC^{56,57}.

Los BCC son agentes farmacológicos que bloquean el flujo transmembrana de calcio a través de los canales de calcio; ellos actúan fundamentalmente bloqueando los canales L, específicamente la subunidad α_1 , pero algunos bloquean además los canales T, como el mibefradil, la manidipina, la benidipina y la efornidipina; o el canal N como la clindipina.

La clasificación más simple de los BCC está hecha sobre la base de su estructura química; 1,4 dihidropiridinas, fenilalkylaminas y las benzothiazepinas⁵⁸.

Clasificación de los BCC

Tabla 12. Clasificación de los BCC con base a su estructura química

Dihidropiridinas	Fenilalkilaminas	Benzothiazepinas
Nifedipina	Verapamil	Dilatazem
Nicardipina	Gallopamil	
Felodipina	Tiapamil	
Nitrendipina	Mibefradil	
Nimodipina		
Nisoldipina		
Amlodipina		
Isradipina		
Lacidipina		

Continúa en la siguiente página ►

Dihydropiridinas	Fenilalkylaminas	Benzothiazepinas
Lercanidipina		
Manidipina		
Banidipina		
Clinidipina		
Benidipina		

Perfil cardiovascular de los BCC

	Nifedipina	Dilatazem	Verapamil
Vasodilatación periférica	++++	++	++
Frecuencia cardíaca	+ / 0*	- -	- -
Conducción AV	- / 0*	- -	- -
Contractilidad	- / 0*	- -	- -

*Nifedipina OROS (GITS)

Farmacocinética

	Nifedipina	Verapamil	Diltiazem
Biodisponibilidad (%)	30 - 60	10 - 30	30 - 60
Vida media (horas)	3 - 6	3 - 7	3 - 6
Esquema dosis	TID	BID / TID	BID / TID
Modificación de galénica	Nifedipina GITS	Verapamil COER	Diltiazem CD
Esquema de dosis	OD	OD	OD

Farmacodinamia

- El efecto antihipertensivo es consecuencia directa del bloqueo de los canales L de calcio, lo que produce vasodilatación arterial.
 - Efectos no hemodinámicos:
 - Antiaterosclerótico.
 - Preserva y mejora la función endotelial.
 - Antioxidante.
 - Anti agregante plaquetario.
 - Disminuye la apoptosis.
- Efectos adversos
- Edema periférico, es el más común y ocurre en aproximadamente 23 a 25% de los pacientes tratados con dihydropiridinas, 15% Diltiazem, y Verapamil. Rubicundez, cefalea, tos en menos del 5%, mareo, fatiga, dolor torácico, vértigo.

Verapamil y Diltiazem: bradicardia, alteraciones de la conducción AV, alteraciones de la contractilidad cardíaca en pacientes con ICC, constipación⁵⁹.

Antagonistas del calcio para el tratamiento oral de la hipertensión

Tabla 13. Antagonistas del calcio para el tratamiento oral de la hipertensión
Sustancias, cursos temporales del efecto hipotensor y dosis

Subclase farmacológica	Sustancia	Formulación	Efecto postingestión hipotensor		Dosis diaria total	Nº de tomas por día
			Comienzo*	Duración**		
Fenilalquilaminas	Verapamil	Clásica	Rápido	Corta	80-320 mg	2-3
		LP ^t	Intermedio	Intermedia	120-240 mg	1-2
		LR ^{tt}	Lento	Larga	120-240 mg	1
Benzotiazepinas	Diltiacem	Clásica	Rápido	Corta	120-360 mg	2-3
		LP ^t	Lento	Larga	120-240 mg	1
Dihidropiridinas	Amlodipina	Clásica	Lento	Larga	2,5-10 mg	1
		LP ^t	Intermedio	Intermedia	2,5-10 mg ^{ttt}	1
	Felodipina	Clásica	Rápido	Larga	2,5-10 mg	2
		LP ^t	Intermedio	Larga	5-10 mg	1
	Isradipina	Clásica	Rápido	Larga	10-20 mg	1
	Lacidipina	Clásica	Rápido	Larga	2-8 mg	1
	Lercanidipina	Clásica	Rápido	Larga	10-20 mg	1
	Manidipina	Clásica	Rápido	Larga	10-20 mg	1
		LP ^t	Intermedio	Intermedia	30-40 mg	3
Nifedipina	Clásica	Rápido	Corta	10-40 mg	2	
	LP ^t	Intermedio	Intermedia	10-40 mg	2	
	GITS ^{ttt}	Lento	Larga	20-60 mg	1	
Nisoldipina nitrendipina	LP ^t	Intermedio	Larga	10-40 mg	1	
	Clásica	Intermedio	Intermedio	20-40 mg	2	

* Comienzo: rápido ≤ 1.5h intermedio: 1.5-5 h, lento > 5 h

** Duración: corta ≤ 8h; intermedia (i): 8h < i < 24h; larga: ≥ 24 h

t Liberación prolongada

tt Liberación retardada

ttt GITS (Sistema terapéutico gastrointestinal) o liberación osmótica.

tttt 5-20 mg en la hipertensión específica del embarazo.

Tabla 14. Antagonistas del calcio: Contraindicaciones y efectos adversos

Subclase farmacológica	Sustancias	Contraindicaciones	Posibles efectos adversos
	Verapamil	<ul style="list-style-type: none"> • Bloqueo aurículo - ventricular • Enfermedad del seno carotídeo y síndrome de hipersensibilidad del seno carotídeo • Frecuencia cardíaca en posición sentada menor de 50 ciclos por minuto • Insuficiencia cardíaca 	<ul style="list-style-type: none"> • *Bradicardia • *Retardo o bloqueo de la conducción intracardiaca • *Cefalea • *Enrojecimiento facial • *Constipación • *Retención urinaria

Continúa en la siguiente página ►

Subclase farmacológica	Sustancias	Contraindicaciones	Posibles efectos adversos
	Diltiacem	<ul style="list-style-type: none"> • Bloqueo aurículo - ventricular • Enfermedad del nódulo sinusal • Síndrome del seno carotídeo • Síndrome de hipersensibilidad del seno carotídeo • Frecuencia cardíaca en posición sentada menor de 50 ciclos por minutos • Insuficiencia cardíaca. 	<ul style="list-style-type: none"> • *Bradicardia • *Náuseas • *Cefalea • *Retención urinaria
Dihidropiridinas		<ul style="list-style-type: none"> • Arritmias supraventriculares recurrentes sintomáticas o fisiopatológicamente significativas • Síndromes coronarios agudos (especialmente agentes de comienzo de acción rápida) • Insuficiencia cardíaca 	<ul style="list-style-type: none"> • *Taquicardia • *Edema periférico • *Cefalea • *Enrojecimiento facial • *Hipertrofia gingival

* Precaución

Tabla 15. Antagonistas del calcio: Interacciones con nutrientes y con otras drogas.

Subclase farmacológica	Sustancia	Incrementan la eficacia anti-hipertensiva	Reducen el efecto antihipertensivo	Nutrientes y otras sustancias antihipertensivas que incrementan los efectos indeseables o que los producen	Efecto de la clase, subclase o sustancia antihipertensiva sobre otras drogas y sobre sus efectos
Todos los antagonistas del calcio		<ul style="list-style-type: none"> - Jugo de pomelo/ toronja. - Eritromicina. - Vigilar posible interacción con otros inhibidores de las enzimas del citocromo P450, incluyendo amiodarona, ciprofloxacina, claritromicina, cloranfenicol, eritromicina, isoniaciada, itraconazol, ketoconazol, metronidazol, indinavir, ritonavir y saquinavir. 	<ul style="list-style-type: none"> - Rifampicina. - Fenobarbital. - Vigilar posible interacción con otros inductores de las enzimas del citocromo P450, incluyendo carbamacepina, fenitoína y ritonavir. 		-Incremento del nivel sérico de: ciclosporina, digoxina y quinidina.
No dihidropiridínicos		<ul style="list-style-type: none"> - Cimetidina - Ranitidina 		- Betabloqueadores (facilitan o incrementan la depresión automatismo, de la conducción y de la contractilidad cardíacos)	-Incremento de nivel sérico de: carbamazapina, sulfonil úreas, teofilina.
	Verapamil	- Prazosin			- Reducción del nivel sérico de litio - Incremento de nivel sérico de prazosin
Dihidropiridinas	Nicardipina Nifedipina	<ul style="list-style-type: none"> - Cimetidina - Ranitidina - Cimetidina - Ranitidina 			

Tabla 16. Calcioantagonistas: Conclusiones

CALCIOANTAGONISTAS	
Ventajas Especiales: <ul style="list-style-type: none"> ◆ Efectivo en ancianos, diabéticos, negros y latinos ◆ Útiles en Enfermedades Coronaria, Cerebro-vascular y Periférica. ◆ Regresión de Hipertrofia Ventricular Izquierda ◆ Normalización Hiperfunción Plaquetaria ◆ Efecto anti-aterosclerótico 	Inconvenientes: <ul style="list-style-type: none"> ◆ Taquicardia (nifedipina, nisoldipina) ◆ Bradicardia (verapamil, diltiazem) ◆ Bloqueo A-V (verapamil / diltiazem) ◆ Disminución Contractilidad (verapamil / Diltiazem)
Precauciones y Contraindicaciones Insuficiencia Cardiaca (No DHP) Bloqueo AV (No DHP) Uso de agentes de acción corta Combinación con Beta bloqueadores (No DHP)	

Bloqueadores alfa adrenérgicos

No hay dudas de que los receptores alfa adrenérgicos desempeñan un papel no únicamente en la regulación de la resistencia vascular total, sino también en el génesis de la hipertensión.

Aunque no son fármacos de primera línea, pudieran formularse en asociación con BB bloqueadores y diuréticos, como fármacos de cuarta y quinta línea. Actúan sobre el bloqueador alfa 1, a nivel vascular y prostático, los principales exponentes son el Doxazosin, Prazosin y el Terazosin⁶⁰.

El Prazosin es un fármaco de vida media corta; por ello requiere múltiples dosis diarias; tiene un efecto de primera pasada hepática, es excretado por el hígado. El Terazosin es de vida media más larga.

El Doxazosin es un derivado quinidazolinico; su absorción oral es consistente, con un pico plasmático que alcanza entre 3 a 4 horas. La dosis va de 1 a 16 mg, con una vida media de 10 a 14 horas⁶⁰.

Efectos cardiovasculares adversos

Algunos pacientes presentan efecto de la primera dosis con hipotensión ortostática, acompañada de taquicardia y palpitaciones. Este efecto puede ser minimizado indicándolo en la noche y usando dosis iniciales muy bajas.

Los antagonistas de los receptores alfa1 adrenérgicos, y tienen un efecto positivo terapéutico pues mejoran los síntomas urinarios obstructivos en el hombre; sin embargo pueden llevar a incontinencia a las mujeres⁶².

Estos antagonistas tienen un efecto modesto sobre el metabolismo glucídico y lipídico, y son la única clase que ha mostrado efectos benéficos en la reducción del LDL colesterol; incrementan el HDL colesterol, mejoran la respuesta a la insulina por un incremento de la recaptación periférica de glucosa, incrementan el activador del plasminógeno tisular y tienen un efecto antiagregante plaquetario⁶³.

Bloqueadores alfa-1 en el tratamiento oral de la Hipertensión Arterial

Tabla 17. Bloqueadores Alfa-1 en el tratamiento oral de la Hipertensión Arterial
Sustancia y dosis

Sustancia	Dosis diaria total	Número de tomas por día
Doxazosin	1-8 mg	1
Prazosin	1-10 mg	2-3
Terazosin	1-5 mg	1

Tabla 18. Bloqueadores Alfa-1 en el tratamiento oral de la Hipertensión Arterial
Contraindicaciones y efectos adversos

Contraindicaciones	Posibles efectos adversos	Comentarios
*Embarazo (primeras 20 semanas)	*Efecto de primera toma (descenso exagerado de la presión arterial)	*Conviene que la primera toma sea ingerida en posición de decúbito y que se mida la presión arterial cada 30 min durante las primeras 4 h después de su administración (posibilidad de hipotensión postural marcada)
*Lactancia	*Hipotensión postural *Síncope *Taquicardia *Cefalea *Retención hidrosalina *Priapismo *Empeoramiento fisiopatológico y sintomático de la insuficiencia cardíaca coexistente	

Tabla 19. Bloqueadores Alfa-1 en el tratamiento oral de la Hipertensión Arterial
Interacciones con nutrientes y otras drogas

Sustancia	Incrementan la eficacia antihipertensiva	Reducen el efecto antihipertensivo	Nutrientes y otras sustancias antihipertensivas que incrementan los efectos indeseables o que los producen	Efectos de la clase, subclase o sustancia antihipertensiva sobre otras drogas y sobre sus efectos
Todos los bloqueadores alfa-1	- Ingesta con bajo contenido de sodio. - Diuréticos en dosis diuréticas	- Ingestión elevada de sodio - Antiinflamatorios no esteroides - Corticoides	- Diltiacem, verapamil, agonistas alfa-2 (facilitan o incrementan la hipotensión)	
Prazosin				- Reducción de la depuración de verapamil

Conclusiones

ALFABLOQUEADORES

Ventajas Especiales:

- ◆ Mejoría de Perfil Lipídico
- ◆ Mejoría de Síntomas de Hiperplasia Prostática
- ◆ No Reducción del Gasto Cardíaco
- ◆ Normalización de Función Plaquetaria

Inconvenientes:

- ◆ Sind. de la primera dosis
- ◆ Taquicardia
- ◆ Palpitaciones
- ◆ Mareos posturales
- ◆ Obstrucción nasal

Precauciones y Contraindicaciones

Hipotensión ortostática
Incremento de posibilidad de IC en comparación a Diuréticos (ALLHAT)

Vasodilatadores de acción directa sobre el músculo liso vascular

Actúan disminuyendo la resistencia arteriolar.

Hidralazina

Es un dilatador directo arteriolar con una muy pequeña acción sobre el lecho venoso. Luego de la administración endovenosa, tiene una acción lenta, a los 20 a 30 minutos, que causa activación simpática mediada por los barorreceptores. Después de la administración oral, su comienzo de acción es gradual y su duración de acción prolongada. Absorbida en un 100% por el tracto gastrointestinal, su pico sérico es a las 2 a 3 horas. Su biotransformación empieza en la pared del tubo intestinal y tiene un primer paso hepático con un metabolismo que alcanza entre el 65 y el 90%. Transformado en metabolitos vía N acetilación e hidroxilación el 80% es excretado por la orina como metabolitos⁶⁴.

Minoxidil

Es un vasodilatador arteriolar directo, con mínima acción sobre el lecho venoso. Su absorción oral es del 100%. Metabolizado extensamente en el hígado, el 67% es glocorinado y el 23% hidroxilado; el metabolito sulfatado es activo farmacológicamente^{65,66,67}.

Sistema Renina - Angiotensina - Aldosterona

El sistema renina - angiotensina - aldosterona (SRAA) tiene como principales acciones regular la presión arterial, el tono vascular, la volemia, facilitar la transmisión simpática y participar activamente en el remodelado vascular.

La comprensión del SRAA ha permitido uno de los mayores avances en la esfera cardiovascular, con reducción significativa de la morbimortalidad cardiovascular. Las evidencias han mostrado que esta clase de fármacos tienen una indicación tipo I clase A en pacientes hipertensos, pacientes con enfermedad aterosclerótica coronaria crónica, pacientes posinfartado, paciente, con insuficiencia cardiaca. En otras palabras su uso es de indicación obligada en todo el continuo cardiovascular, a menos que exista una contraindicación formal.

En el paciente hipertenso ha mostrado en la mayoría de estudios frente a otras clases terapéuticas, de manera particular en HVI, albuminuria, deterioro de la función renal, ACV, aterosclerosis que a iguales niveles de presión arterial tienen mejores desenlaces.

Aunado a esto los bloqueadores de los receptores de angiotensina II (BRA o ARA II) han mostrado que sus efectos colaterales son igual es a placebo, característica esta que permite a este grupo la mayor adherencia por el paciente hipertenso⁶⁸.

A continuación se hace una descripción del SRAA, en la que se demuestra que él mismo representa una acción dual, con dimorfismo genético y expresión de un sistema protector vascular que despierta ante el estímulo patológico de la sobreexpresión del sistema tisular.

La renina es una proteasa aspártica sintetizada como un zimógeno inactivo, producida en las células yuxtaglomerular es renal es a partir de un precursor, la prorenina. Actúa sobre el angiotensinógeno, una glicoproteína de 452 aminoácidos sintetizada en el hígado y la transforma en un decapeptido, la angiotensina I (AngI).

Los estímulos principales para la secreción de renina son:

- Disminución del flujo a la arteria renal aferente del glomérulo.
- Disminución del Na plasmático, sentido por la mácula densa.
- Estímulos simpáticos (estimulación B1 de las células yuxtaglomerulares)
- Factores locales: prostaglandinas, dopamina, adenosina y óxido nítrico.

La prorenina tiene una baja actividad intrínseca, de menos del 3% de la actividad de la renina activada. El único sitio de producción de renina son las células yuxtaglomerulares renales. La prorenina, además de producida en el riñón, también se elabora en las suprarrenales, ovarios, testículos, placenta y retina⁶⁹.

La Ang1 es transformada en angiotensina II (Ang II), octapéptido por medio de una enzima dipeptidil-carboxipeptidasa (ECA), en la membrana de las células endoteliales, pulmonares (vía endocrina), y en las células endoteliales vasculares, cardíacas, neuronales (sistema paracrino)⁷⁰.

La ECA está ubicada en la membrana de las células endoteliales (CE) parenquimatosas y también en las inflamatorias, y presenta 3 isoformas^{71,72}: 1) ECA somática, ubicada especialmente en el endotelio de arterias pulmonares, pero también en otros tipos de CE, algunas células musculares lisas vasculares (CMLV), linfocitos T y adipocitos; 2) ECA plasmática o soluble; 3) ECA germinal o testicular. La primera de esas isoformas es la productora principal de Ang II y está presente en las válvulas cardíacas, arterias coronarias, aorta, endotelio pulmonar, endocardio y epicardio⁴ -en especial-, pero también en el cerebro, corteza suprarrenal, intestino y fibroblastos^{73,74}. La expresión de ECA predomina en CE y fibroblastos. Es muy importante señalar que la activación de la ECA y, por ende, la producción de Ang II, tiene fuerte dependencia de la función endotelial, cuyas acciones principales se vinculan con la regulación de la vasomoción, con efectos antiinflamatorios, antitrombóticos, y antiproliferativos, etc., contribuyendo grandemente al mantenimiento de la homeostasis circulatoria. Así mismo menos del 10% de la ECA existente circula en el plasma, o sea que su acción es fundamentalmente tisular⁷⁴.

La Ang II y la ECA desempeñan un importante papel - usando la vía receptor AT1/MCP-1 (Monocyte Chemoattractant Protein-1)/NADPH (Nicotinamida Adenina Dinucleótido) oxidasa^{77,78} en el remodelamiento vascular luego del daño, en la reestenosis, en la hipertensión arterial (HTA), en la insuficiencia cardíaca (IC), en la aterosclerosis y en la formación de aneurisma. Se ha comprobado que los niveles de ECA son mayores en los homocigotas para el alelo I e intermedios en los con I/Des, aunque es importante la relación del genotipo ECA DD, con el desarrollo de hipertrofia ventricular izquierda (HVI), en especial cuando existen sobrecargas⁷⁷. Hay importantes niveles de ECA en el lecho capilar de los pulmones, y bajos en los miocitos, que aumentan en caso de hipertrofia cardíaca (HC), y es probable que el estrés los aumente. Según Dzau⁷⁶, los miocitos activados por el estiramiento pueden producir ECA: la enzima así formada es transportada a los macrófagos, que la trasladan al intersticio. El 80% de la Ang I local se forma a través de la acción de la renina (Ren) sobre el angiotensinógeno tisular: los mismos fibroblastos producen Ang II y generan fibrosis miocárdica. Aparentemente, es necesario un SRA local para la proliferación de fibroblastos y desarrollo de fibrosis.

ECA-2

Tipnis y col⁷⁸. y Donoghue y col⁷⁹. han identificado a la ECA-2, que convierte a la Ang I en Ang-(1-9) (nonapéptido), que no tiene acciones vasculares, aunque puede ser convertida por la ECA en Ang-(1-7), que es vasodilatadora⁸⁰. El sustrato preferido de la ECA-2 es la Ang II, sobre la cual ejerce su actividad catalítica, que es 400 veces mayor que la que realiza sobre la Ang I, dando lugar a la formación de Ang-(1-7) en la mayoría de los tejidos. Además, la ECA-2 convierte a la Ang I en Ang-(1-9).

La ECA-2 es una carboxipeptidasa ligada a la membrana, que se expresa en las CE de toda la vasculatura. En un principio se creyó que se encontraba exclusivamente

en el endotelio del corazón y en las células epiteliales tubulares del riñón, pero después se constató que está presente en el corazón, riñón, pulmón, intestino delgado y testículos. Tiene muy baja actividad enzimática por la presencia de un inhibidor endógeno. La ECA-2 forma Ang-(1-7) por hidrólisis de Ang II y Ang-(1-9) por hidrólisis de Ang I (esta última acción es varios cientos de veces más lenta que la hidrólisis de la Ang II).

La ECA puede convertir a la Ang-(1-9) en Ang-(1-7). En el corazón humano, los principales productos de la degradación de la Ang I son la Ang II y la Ang-(1-7).

La ECA-2 no tiene efecto quinasa y los inhibidores de la ECA (IECA) no la afectan. Se supone que la ECA-2 contraarresta los efectos de la ECA al prevenir la acumulación de Ang II en tejidos donde las enzimas son expresadas.

La Ang-(1-7) protege al miocardio de las consecuencias de la isquemia, al disminuir los efectos dañinos de la Ang II^{82,84}. La expresión en exceso de la ECA-2 se asocia con la presencia de componentes antihipertensivos tales como la Ang-(1-7) y su receptor Mas y el receptor AT₂⁸², que llevan a la disminución de la PA y a una menor respuesta ante la infusión de Ang II. Es probable que el efecto hipotensor se deba más a la disminución de la Ang II que a una mayor producción de Ang-(1-7)¹⁷. La ECA-2 se localiza en las CE y CMLV de vasos intramiocárdicos⁸⁰.

Crackower y col⁸⁶. han demostrado que la ECA-2 tiene efectos directos sobre la función cardíaca: encontraron que la ablación del gen de ECA-2 en el ratón produce adelgazamiento de la pared miocárdica y marcada reducción de la contractilidad, similar a la observable en el atontamiento cardíaco. Se ha planteado la hipótesis de que la falta de ECA-2 facilitaría los procesos inflamatorios y el estrés oxidativo (EOx), mediados por la Ang II, NADPH, anión superóxido y peroxinitrito. En aortas de ratas carentes de ECA-2, se ha observado aumento de las citoquinas proinflamatorias MCP-1, IL-1beta, IL-6, pero no de TNF-alfa. La Ang II estimula a la proteína ligada a la actina llamada profilina-1, que actúa directamente en las vías de señalamiento Akt/ERK, que son importantes generadoras del desacoplamiento de la sintasa del óxido nítrico (que promueve aporte de electrones al O₂, llevándolo a anión superóxido). El déficit de ECA-2 provoca aumento de profilina-1, aumento de la NADPH y producción de anión superóxido, en el cuadro de EOx, todo ello vinculado con aumento de la fosforilación de Akt, sintasa endotelial de óxido nítrico (eNOS) y ERK. En pacientes hipertensos hay un desequilibrio entre las enzimas ECA y ECA-2, reguladas por la Ang II. La Ang II regula hacia arriba a la ECA y hacia abajo a la ECA-2, en especial en presencia de nefropatía. Cuando se inhibe a la ECA-2, se produce una regulación hacia arriba de la ECA y la activación de ERK1/2 y p38MAPK. La relación ECA/ECA-2 estaría alterada en la HTA: si aumenta, indica que hay mayor producción de Ang II⁸⁸.

Ha desarrollado interés la interacción de la ECA-2 con la apelina, proteína endógena cuyos efectos biológicos incluyen vasodilatación y aumento del

inotropismo cardíaco⁸⁹. La apelina es un ligando endógeno para el receptor tipo angiotensina y muestra efectos beneficiosos en caso de reperfusión/injuria. En caso de trasplante de células de médula ósea (TCMO) en pacientes con IC, se observa aumento significativo del nivel de apelina y mejoramiento de la función cardíaca, acompañados de aumento de la expresión de VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) y mejoramiento de la angiogénesis; probablemente la sobreexpresión de apelina en caso de TCMO aumenta la reparación cardíaca y la recuperación funcional por un mecanismo que comprende regulación hacia arriba de Sirt y de angiogénesis. Sirt 3 pertenece a una familia de desacetilasas proteicas (histonas) y su actividad está fuertemente asociada con la mayor longevidad humana. Sirt-3 protegería a los miocitos cardíacos del EOx⁸⁹.

Otras vías distintas de las ECA

Es importante conocer que hay caminos alternativos de transformación de la Ang I en Ang II, que no requieren la presencia de la ECA, y utilizan otras enzimas, tales como la quimasa, la catepsina G, la CAGE (Chymostatinsensitive Ang II Generating Enzyme) y el t-PA (Tissular Plasminogen Activator)⁹⁰.

La distinta distribución celular y regional-en el corazón y en los vasos - de estas enzimas, que promueven la Ang II, indican distintos papeles fisiopatológicos; por ejemplo, se supone que hay formación de Ang II independiente de ECA en corazones isquémicos o hipóxicos. La quimasa es una serinaproteinasa presente en los gránulos secretores de las células cebadas (CCeb), que para formar Ang II escinde el aminoácido (aa) fenilalanina de la Ang I, y que no es inactivada por los inhibidores de la ECA (IECA), por lo cual sería la responsable de la producción de Ang II en los tratados con esas drogas. Detectada en el ventrículo izquierdo⁹¹, Chen y Col⁹², han demostrado que existe una expresión selectiva del gen de la quimasa humana en el corazón de ratones transgénicos, abonando la hipótesis de una doble vía de formación de la Ang II (a través de ECA y de quimasa) en el tejido cardíaco. La quimasa desempeñaría un papel en la remodelación cardíaca al aumentar la formación de Ang II, activar a la MMP-9, y regular la expresión del gen del colágeno I.

Según Katugampola y Davenport⁹³, la quimasa es la enzima predominante entre las consideradas como alternativas de la ECA, que intervienen en la conversión de Ang I a Ang II en el corazón humano. La quimasa adquiere la capacidad de actuar enzimáticamente al transformar a la Ang I en II, luego de que las CCeb son activadas por un fuerte estímulo, como puede ser daño vascular producida por catéter^{94,96}. Se ha comprobado la acción enzimática de la quimasa sobre la Ang I en las venas dorsales de la mano⁹³. La quimasa se alberga en los gránulos secretorios de las CCeb y cuando es expulsada por exocitosis se inactiva rápidamente, hecho que ha creado dudas sobre si su participación en la formación de la Ang II es importante en circunstancias normales aunque pueda serlo en casos de disfunción vasomotora, proliferación vascular, remodelamiento miocárdico, formación de aneurisma

abdominal y regulación de la PA^{95,96}. Igualmente Ahmad y col⁹⁵. han demostrado que la quimasa provoca la transformación de la Ang-(1-12) en Ang II.

La identificación de diferentes enzimas posibles formadoras de Ang II, originadas en otros tipos celulares, tal como la catepsina G de los neutrófilos, genera interrogantes sobre la importancia de la formación de Ang II por las CCEb. Según Wei y col⁹⁷. cuando se inhibe la ECA hay una disminución marcada de los niveles plasmáticos de Ang II - aunque luego vuelven a casi a la normalidad pese a mantenerse la inhibición - y hay además un importante aumento de BQ, que activa la liberación de quimasas por las CCEb, con lo cual se mantienen los niveles de Ang II en los líquidos intersticiales. Las vías alternativas de formación de Ang II cobran importancia en procesos tales como la HC y la IC⁹⁶.

Papel de las aminopeptidasas

Si bien se ha establecido que la Ang II es el principal efector final del SRA, se han descubierto otras angiotensinas, formadas por cadenas más cortas de aa, que ejercen importantes funciones biológicas. En su generación intervienen aminopeptidasas, que actúan como enzimas convertidoras de distintas angiotensinas: la glutamilaminopeptidasa A (APA:EC3.4.11.7) transforma al octapéptido Ang II (Asp-Arg-Val-Tir-Ile-His-Pro-Fen) en Ang III al escindir el residuo de ácido aspártico de la terminal amino; la alanilaminopeptidasa N (APN:EC: 3.4.11.2) escinde a la arginina de la terminal amino de la Ang III para formar Ang-(3-8) (en adelante Ang IV)³⁰. La Ang IV puede ser convertida en Ang-(3-7) por acción de la carboxipeptidasa P (Carb-P) y la prolil-oligopeptidasa (PO) por escisión de la ligadura prolina-fenilalanina.

Por otra parte, la Ang I puede ser transformada en el heptapéptido Ang-(1-7), constituido por los aa Asp-Arg-Val-Tir-Ile-His-Pro, por medio de endopeptidasas tisulares. El dodecapéptido Ang-(1-12) se transforma en Ang II por acción de la quimasa (ver más atrás) y del nonapéptido Ang-(1-9).

La quimiotripsina es una endopeptidasa que, juntamente con la dipéptidil-carboxipeptidasa, escinde la ligadura histidina-prolina, transformando a las Ang II y IV en fragmentos enzimáticamente inactivos. La Ang II puede ser convertida en Ang-(1-7) por la Carb-P, por la ECA-2 o por la escisión por la ECA del dipéptido His-Fen de la Ang-(1-9). Posteriormente, la Ang-(1-7) se convierte en Ang-(2-7) por acción de la APA. Estas aminopeptidasas, que participan en el metabolismo de las angiotensinas, han sido denominadas angiotensinasas.

La APA y la APN desempeñan un papel relevante en el control de la PA, cerebral. La Ang A es un octapéptido (Ala-Arg-Val-Tir-Ile-His-Pro-Fen) descubierto por Jankowski y col.⁹⁹, que se deriva de la Ang II, probablemente por acción enzimática de una aspartasa carboxilasa derivada de los monocitos.

La hidrólisis catalítica de la Ang A por la ECA-2 produce un heptapéptido denominado alamandina³², que difiere de la Ang-(1-7) por la presencia de alanina en el terminal amino.

Sistemas renina - angiotensina locales

Se reconoce actualmente que el SRA es un sistema vasoactivo dual, de acciones endocrinas, paracrinas y autocrinas. Se le encuentra en el corazón, vasos sanguíneos, cerebro, hígado, páncreas, ovario, útero, retina ocular, tejido adiposo, sistemas reproductivo y digestivo y, por supuesto, donde fue primitivamente encontrado, el riñón.

Estas localizaciones se acompañaron de descubrimiento de receptores y vías de señalización. Así también, se han encontrado nuevos tipos de angiotensinas, como se verá más adelante. La tesis actual es que esos subsistemas locales son autóctonos y casi completamente autónomos y participan en acciones hemodinámicas y en funciones como recimiento, proliferación, diferenciación y apoptosis celular y en las muy complejas del endotelio, aparte de intervenir en fenómenos inflamatorios y secreciones hormonales.

Angiotensinas distintas de la Ang II, y sus acciones

Angiotensina III y angiotensina IV

Dado que la administración de las Ang II y Ang III en los ventrículos cerebrales provoca respuestas presoras y dipsogénicas³³, se infiere que en el cerebro la Ang II se transforma en Ang III. El SRA cerebral dispone de los componentes necesarios para producir Ang II, Ang III, Ang IV, Ang-(1-7) y Ang-(3-7), que actúan por medio de los receptores AT1, AT2, AT4 y Mas. Se ha dicho anteriormente que la APA convierte a la Ang II en Ang III, y que la APN transforma a la Ang III en Ang IV, la que posiblemente se transforma en Ang-(3-7) por acción de la Carb P y de la PO. La quimiotripsina puede escindir a la Ang IV y a la Ang-(3-7), convirtiéndolas en péptidos inactivos.

Los efectos de la Ang III son similares a los de la Ang II aunque menos potentes. Ella usa como ligando al receptor AT1, aumenta la PA en voluntarios sanos y en hipertensos, estimula la liberación de arginina vasopresina (aVP), y aumenta la sensación de sed, cuando se la inyecta en vasos cerebrales; igualmente, reduce la natriuresis y estimula la expresión de factores de crecimiento y de mediadores proinflamatorios.

Se ha logrado disminuir la PA en SHR (Spontaneously Hypertensive Rats) con la aplicación intracerebral de un inhibidor de la APA³³⁻³⁵, respuesta que indica que el aumento tensional depende de la conversión de Ang II en Ang III. La APN transforma a la Ang III en Ang IV, mientras que su inhibición provoca acumulación de Ang III y aumento de la PA, y, a la inversa, su administración la disminuye. La inhibición de APA lleva la PA a niveles normales en modelos experimentales de ratas hipertensas¹⁰¹.

Por las razones expuestas, tanto la Ang III como las APA y APN son probables futuros blancos terapéuticos en la HTA.

La Ang IV, también llamada Ang-(3-8), es otro fragmento de la Ang II, formado por la acción somática de la APA y la APN, enzimas que también pueden transformar a la Ang I en Ang IV, antes de la conversión a Ang II. La Ang IV posee un receptor, el AT₄, que se expresa fundamentalmente en el riñón, porque allí las mencionadas aminopeptidasas son particularmente abundantes, en especial en las membranas del nefrón proximal, lugar de preferencia para la transformación de la Ang II en Ang IV (también puede hacerse en el glomérulo). Harding y col¹⁰³. descubrieron al AT₄ en el año 1992: se le encuentra en cerebro, riñón, corazón, pulmón y suprarrenales. El receptor actúa como intermediario de una serie de acciones de la Ang IV, que incluyen mejoramiento de la memoria y de la capacidad de aprendizaje, efectos sobre el flujo sanguíneo, aumento de la reabsorción tubular de Na⁺ y natriuresis, expresión de PAI-1, y proliferación celular. Cuando el endotelio está intacto, la Ang IV induce vasodilatación; en las CE pulmonares incrementa la actividad de la eNOS y del GMPC, mientras que en el corazón acelera la relajación ventricular; además participa en la regulación del flujo cerebral¹⁰².

Angiotensina (1-7)^{104,117}

La Ang II es hidrolizada por la ECA-2 y se convierte en Ang-(1-7). También, puede formarse Ang-(1-7) por la acción de la ECA sobre la Ang-(1-9), o por un mecanismo enzimático independiente de la ECA-2, constituido por aminopeptidasas tisulares específicas que escinden a la Ang I, como la neprilisina (NEP), la prolilendopeptidasa (PEP); la thimetoligopeptidasa (TOP) y la prolilcar-boxipeptidasa (PCP). La NEP (EC 3.4.24.11), también llamada endopeptidasa neutra o neprilisina, hidroliza a la Ang I en la circulación y la transforma en Ang-(1-7). La TOP (EC 3.4.24.15) lleva a la Ang I a Ang-(1-7) en las CMLV. La PCP (EC 3.4.24.26) se encuentra en el cerebro canino, en células vasculares aórticas y en venas umbilicales. La NEP está ligada a la membrana y, por su condición de endoluminal, se convierte en la principal productora enzimática de Ang-(1-7) de la circulación (particularmente abundante en el riñón). La NEP también posee capacidad de degradar al PNA, así como a la misma Ang-(1-7), transformándola en Ang-(1-4)¹¹⁰. La Ang-(1-7) es hidrolizada y transformada en el producto inactivo Ang-(1-5) por la ECA. La Ang-(1-7) y su receptor Mas –perteneciente a la familia de los GPCR– han quedado establecidos como muy importantes componentes biológicamente activos en SRA.

Hay una alta preferencia de la ECA-2 por la Ang II, por lo cual se explica la mayor importancia de la enzima en la regulación del balance entre Ang II y Ang-(1-7). En un principio se pensó que la inactivación de los genes que codifican a la NEP y a la ECA-2 podría provocar ascenso de la PA, pero se comprobó –por el contrario– que causa caída de la PA. Ni la inactivación de Mas o de la ECA-2 produce efectos sobre la PA sistólica (la ECA-2 provoca descenso de la PA en ratones

mayores de tres meses de edad que al mismo tiempo presentan disminución de la contractilidad cardíaca). Es probable que la ECA-2 actúe depurando Ang II. La afinidad de la Ang II para sus receptores es cerca de mil veces mayor que la que tiene para la proteasa que la convierte en Ang-(1-7), y explica por qué mucho tiempo antes de que se haya alcanzado la cantidad suficiente de Ang II –como para alimentar la generación de vasodilatación vía Ang II/ECA-2/Ang-(1-7)– el receptor vasoconstrictor estará saturado. Sin embargo, si se bloquea el AT1, la Ang II se acumulará y se convertirá en Ang-(1-7). Los niveles de Ang-(1-7) aumentan casi 25 veces después de la inhibición de Ang II con IECA o con bloqueadores del receptor de angiotensina (BRA - ARA II).

La ECA-2 es particularmente abundante en la circulación coronaria, donde desempeña un importante papel como productora de Ang-(1-7)¹¹⁷. Se ha demostrado la expresión de ECA-2 y de NEP en los miocitos cardíacos¹¹⁸, haciendo suponer que estas enzimas y ciertos integrantes del SRA se sintetizan localmente. La Ang II regula hacia abajo a la ECA-2, interfiriendo en algo su transformación en Ang-(1-7), por lo cual los procesos que favorezcan la producción de Ang II causarían mayor daño en el corazón¹¹⁹.

La aldosterona (ALDO) modula los niveles del ARNm de la ECA-252. La ET-1 también reduce significativamente el ARNm de la ECA-2 vía MAPKK1 (Mitogen Activated Protein Kinase Kinase 1). La Ang-(1-7), por medio de su receptor Mas, bloquea la regulación hacia abajo de la expresión de ECA-2 producida por la Ang II y la ET-149.

La Ang-(1-7) potencia la acción vasodilatadora de la BQ por medio de la liberación de prostaglandinas, NO y EDHF (Endothelial Derived Hyperpolarizing Factor) e inhibe el crecimiento de CMLV. Es vasodilatadora en muchos lechos vasculares, incluyendo el coronario (perros y cerdos), el de la aorta en la rata y de las arterias mesentéricas en los felinos. Ella bloquea la vasoconstricción inducida por Ang II en arterias humanas y contrarresta los efectos profibróticos en el corazón y vasos sanguíneos de la Ang II, así como los arritmogénicos. Además, produce efectos aterogénicos y antitrombóticos; inhibe el EOX y la producción de ROS, y modula la función hematopoyética. En estas acciones debe destacarse su capacidad antioxidativa y antiinflamatoria¹¹⁹.

La Ang-(1-7) activa la PI3-K (Phosphatidylinositol 3-kinase), que sigue la vía Akt (Protein Kinase B), que por medio de la sintasa 3 del NO activa a este mismo¹²¹. Los efectos antihipertrofia de la Ang-(1-7) son mediados por el receptor Mas¹¹⁹. Estas investigaciones abonan las evidencias de que la vía NO/GMPc es fundamental en la cascada Ang II/ECA-2/Ang-(1-7)/NO/GMPc. De esta forma, se estima que el NO es el mediador de los efectos beneficiosos de la Ang-(1-7), y se señala la importancia del GMPc. Las ratas transgénicas con altos niveles plasmáticos de Ang-(1-7) tienen a su vez más altos niveles de la sintasa neuronal de NO en los miocitos ventriculares¹¹⁹.

Según Bosnyak y col.¹²², la Ang-(1-7) ejerce una acción vasodilatadora por medio de Mas y el receptor AT₂, efecto particularmente observable en la rata añosa.

La Ang-(1-7) modula la actividad del NFAT (Nuclear Factor of Activated T -Cells), regulador de genes prohipertrofia.

Asimismo se ha detectado capacidad antiinflamatoria de la Ang-(1-7). Se estudian actualmente los efectos de la Ang-(1-7) sobre el "transient" de Ca²⁺, es decir, su influencia sobre la contractilidad cardíaca.

La Ang-(1-7) está presente en el tejido cerebral, participando en la regulación de la PA. En el núcleo del tracto solitario provoca bradicardia y respuesta vasodepresora, aumento del control barorreflejo de la frecuencia cardíaca, efectos que se ven aumentados en animales hipertensos.

En la zona ventral lateral del bulbo raquídeo, la Ang-(1-7) produce respuestas presoras, mientras que en la zona caudal ventrolateral bulbar provoca descenso de la PA, al inhibir el efecto presor de la zona rostral. El grupo de investigadores dirigido por Ferrario¹⁰⁴ ha sido de los primeros en estudiar las acciones de la Ang-(1-7) y han establecido que representa un factor contrarregulador intrínseco de los efectos presores y tróficos de la Ang II; ellos han demostrado que los efectos hipotensores de los IECA se asocian con niveles urinarios y plasmáticos elevados de Ang-(1-7)¹¹⁰.

Este grupo ha observado, además, que el antagonismo AT₁ atenúa el remodelamiento y la disfunción cardíaca, interviniendo en ello incrementos de la expresión de ECA-2, y que ejerce de esa forma efectos protectores contra la injuria-reperusión y las arritmias.

Angiotensina (1-9)

La ECA-2 escinde la terminal carboxilo de los aa de la Ang I, y se transforma en Ang-(1-9). La Ang-(1-9) potencia la vasoconstricción inducida por Ang II en ratas. En el ser humano los niveles plasmáticos de Ang-(1-9) representan el doble de los de Ang II³. La Ang-(1-9) incrementa los efectos de la BQ sobre sus receptores B₂ interactuando con la ECA; estimula al ANP (Atrial Natriuretic Peptide) con la mediación del receptor AT₂ siguiendo la vía AT₂/PI3K/Akt/NO/GMPc55. Sería una vía similar la que sigue para concretar un efecto de reducción de fibrosis y contrarrestar la alteración de la contracción aórtica¹²⁴ y tiene efectos protrombóticos por provocar disminución de la concentración plasmática de tPA (Tissue Plasminogen Activator)¹²⁵

Angiotensina (1-12)

Es un propéptido proveniente del clivaje del angiotensinógeno, que se supone actúa como precursor de la formación local de Ang I en caso de ausencia de Ren circulante. La quimasa, actuando sobre la Ang-(1-12), la transforma en Ang II; es decir, se forma

una vía donde está excluida la Ren. Se ha encontrado Ang-(1-12) en el tejido renal y cardíaco de ratas normotensas e hipertensas, principalmente localizada en miocitos y, en menor cantidad, en el endotelio de las arterias coronarias.

La inyección intracerebral de Ang-(1-12) en el núcleo arqueado de hipotálamo provoca aumento de la PA media y taquicardia, y mayor actividad de los nervios espláncnicos (la taquicardia es atenuada por medio de vagotomía bilateral)⁵⁸. Las reacciones a la Ang-(1-12) se atenúan con antagonistas del receptor AT1, y se suprimen si se inhiben ECA y quimasa.

Angiotensina A

Como se dijo anteriormente, Jankowski y col.⁹⁹ han comunicado haber descubierto una nueva angiotensina, que denominaron A. La Ang A es un octapéptido constituido por los aa Ala-Arg-Val-Tir-Ile-His-Pro-Fen. Se produce por descarboxilación del aa Asp de la Ang II en presencia de leucocitos mononucleares y es un agonista parcial que tiene igual afinidad que la Ang II por el receptor AT1, pero mayor afinidad que aquella por el receptor AT2.

Las respuestas a la Ang A son similares a las de la Ang II, aunque en apariencia no intervendría mayormente en la regulación de la PA y de la hemodinámica renal.

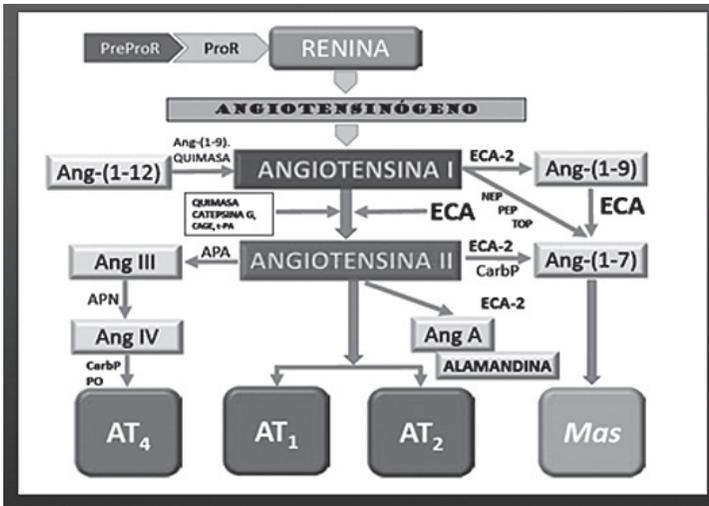
Se la encuentra en pequeñas cantidades en el plasma de individuos normales, pero en elevadas cantidades en los casos terminales de insuficiencia renal.

Alamandina

En la discusión sobre aminopeptidasas, se ha mencionado al nuevo miembro del SRA, la alamandina¹⁰⁰, que es un heptapéptido que se forma luego de la hidrólisis catalítica de la Ang A por la ECA-2, y que difiere de la Ang-(1-7) por la presencia de alanina en la terminal amino. Tiene similares acciones protectoras que la Ang-(1-7) y actúa por medio de un subtipo del Mas (MrgD=Masrelated Gcoupled receptor D)¹²⁷.

Angioprotectina

En el año 2011, Jankowski y col.¹²⁷ comunicaron haber encontrado un nuevo octapéptido (Pro-Glu-Val-Tir-Ile-His-Pro-Fen), en su molécula que difiere de la Ang II por la presencia de los aa prolina y ácido glutámico en vez de ácido aspártico y arginina es probable que sea el resultado de una transformación enzimática de la Ang II; contrarresta los efectos vasoconstrictores de la Ang II y usa el Mas como receptor, teniendo más afinidad por este receptor que la Ang-(1-7). Los niveles de angioprotectina se encuentran elevados en casos de insuficiencia renal crónica severa.

Tabla 20. Resumen esquemático del SRAA.

Inhibidores de la ECA para el tratamiento oral de la hipertensión

Tabla 21. Inhibidores de la ECA para el tratamiento oral de la hipertensión. Sustancia y dosis

Sustancia	Dosis diaria total	Número de tomas por día
Benacepril	5-30 mg	1
Captopril	12,5-100 mg	2-3
Cilazapril	1-5 mg	1
Delapril	30-90 mg	2
Enalapril	5-40 mg	1-2
Fosinopril	10-40 mg	1
Imidapril	5-15 mg	1
Lisinopril	5-30 mg	1
Moexipril	5-20 mg	1-2
Perindopril	4-18 mg	1
Quinapril	5-40 mg	1-2
Ramipril	2,5-10 mg	1
Trandolapril	1-4 mg	1
Zofenopril	20-40 mg	1

Contraindicaciones y efectos adversos

Inhibidores de la ECA para el tratamiento oral de la hipertensión.
Algunas contraindicaciones y efectos adversos

Contraindicaciones	Posibles efectos adversos
• Embarazo, particularmente durante el segundo y el tercer trimestres.	• Hipotensión relevante.
• Antecedentes de angioedema.	• Reducción de la tasa de filtración glomerular.
• Hiperpotasemia	• Hiperpotasemia.
• Estenosis bilateral de las arterias renales.	• Insuficiencia renal aguda.
• Estenosis de la arteria renal del único riñón en funcionamiento.	• Tos.
• Disminución del volumen sanguíneo intravascular.	• Angioedema.
• Insuficiencia renal muy avanzada en etapa de prediálisis (creatinina sérica > 0,3 mmol/L)	

Interacciones con nutrientes y con otras drogas

Tabla 22. Inhibidores de la ECA: Interacciones con nutrientes y otras drogas

Sustancia	Incrementan la eficacia antihipertensiva	Reducen el efecto antihipertensivo	Nutrientes y otras sustancias antihipertensivas que incrementan los efectos indeseables o que los producen	Efectos de la clase, subclase o sustancia antihipertensiva sobre otras drogas y sobre sus efectos
Todos los inhibidores de la ECA	<ul style="list-style-type: none"> • Ingestión óptima de sodio • Diurético de tipo tiazídico y de asa • Clorpromacina • Clozapina 	<ul style="list-style-type: none"> • Ingestión elevada de sodio • Antiinflamatorios no esteroides 	<ul style="list-style-type: none"> • Suplementos de la sal de mesa (hiperpotasemia) • Suplementos de potasio (facilitan la hiperpotasemia). • Diuréticos retenedores de potasio e hidrógeno (facilitan la hiperpotasemia). • Inhibidores de la angiotensina II (facilitan la hiperpotasemia) 	<ul style="list-style-type: none"> • Facilitación o elevación de la concentración sérica de litio. • Incremento de la hiperpotasemia debida a ingestión de suplementos de potasio o suplementos de la sal de mesa, o a la coadministración de diuréticos retenedores de potasio e hidrógeno o de inhibidores de los receptores de la angiotensina II • Disminución de la tasa de filtración glomerular cuando existe descenso del volumen sanguíneo intravascular causado por diuréticos

Continúa en la siguiente página ►

Sustancia	Incrementan la eficacia antihipertensiva	Reducen el efecto antihipertensivo	Nutrientes y otras sustancias antihipertensivas que incrementan los efectos indeseables o que los producen	Efectos de la clase, subclase o sustancia antihipertensiva sobre otras drogas y sobre sus efectos
Captopril		<ul style="list-style-type: none"> Absorción reducida por la comida 		<ul style="list-style-type: none"> Incremento de la hipersensibilidad (síndrome de Stevens-Johnson) cuando se combina con alopurinol. Atenuación del incremento de la concentración sérica de ácido úrico provocada por diuréticos.
Enalapril				<ul style="list-style-type: none"> Atenuación del incremento de la concentración sérica de ácido úrico provocada por diuréticos
Imidapril		<ul style="list-style-type: none"> Absorción reducida por la ingestión de grasa 		
Lisinopril	<ul style="list-style-type: none"> Concentración sanguínea elevada por la digoxina 			
Moexipril		<ul style="list-style-type: none"> Absorción reducida por la comida 		
Quinapril		<ul style="list-style-type: none"> Absorción reducida por la comida 		<ul style="list-style-type: none"> Reducción de la absorción de la tetraciclina
Ramipril		<ul style="list-style-type: none"> Absorción reducida por la comida 		

Tabla 23. Conclusiones

INHIBIDORES DE LA ECA	
<p>Ventajas Especiales:</p> <ul style="list-style-type: none"> ◆ Efectivos en Blancos ◆ Protección Renal ◆ Reducción de Hipertrofia Ventricular Izquierda ◆ Reduce recurrencia de Enfermedad coronaria y desarrollo de insuficiencia Cardíaca ◆ Útil en el tratamiento de Insuficiencia cardíaca ◆ Previene recurrencia de ACV (+Diuréticos) 	<p>Inconvenientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> ◆ Tos (6 - 20%) ◆ Poca Respuesta en Negros y Latinos (requiere dosis) ◆ Rash ◆ Proteinuria ◆ Trastornos del gusto ◆ Leucopenia
<p>Precauciones y Contraindicaciones Embarazo Insuficiencia Renal Enfermedad Renovascular Iniciar con dosis baja en pacientes depletados de sodio</p>	

Antagonistas de los receptores de Angiotensina II

Antagonistas de los receptores de Angiotensina II para el tratamiento oral de la hipertensión:
Sustancias y dosis

Sustancia	Dosis diaria total	Nº de tomas por día
Candesartan	8-32 mg	1
Eprosartan	200-400 mg	1
Irbesartan	75-300 mg	1
Losartan	50-200 mg	2
Telmisartan	40-120 mg	1
Valsartan	80-320 mg	2
Olmesartan	20-40 mg	1

Propiedades farmacológicas de los Antagonistas de los receptores de Angiotensina II

Tabla 24. Propiedades farmacológicas de los Antagonistas de los receptores de Angiotensina II

	Olmesartan medosomil (olmesartan)	Losartan (EXP-3174)	Candesartan cilexetil (candesartan)	Irbesartan	Telmisartan	Eprosartan	Valsartan
Vida media t $\frac{1}{2}$ hora	[10-15]	[6-9]	[9]	11-15	> 20	5-9	9
Afinidad de la fijación At1 (IC50) nmol-1	[8,0 ± 0,8]	[8,0 ± 0,8]	[12 ± 1]	1,3	3,7	1,4-3,9	2,7
Unión a la proteína (%)	[99,7]	[> 99]	[> 99]	Aprox. 96	> 99,5	Aprox. 98	94-97
Concentración plasmática pico (máx)	[2 horas]	[3-4 horas]	[3-4 horas]	1,5-2 horas	0,5 hr	1-2 horas	2-4 horas
Excreción (%) renal / hepatobiliar	[40/60]	40/60	36/64	20/80	< 2 / > 98	10/90	15/85
Biodisponibilidad (%)	[25,6]	[aprox. 33]	[14]	60/80	50	13	23

Continúa en la siguiente página ►

	Olmesartan medosomil (olmesartan)	Losartan (EXP-3174)	Candesartan cilexetil (candesartan)	Irbesartan	Telmisartan	Eprosartan	Valsartan
Volumen de distribución	16-29 L	34 L	0,1 L/kg	53-93 L	500 L	Aprox. 13 L	Aprox. 17 L
Inhibición del receptor	Insuperable bloqueo, antagonismo no competitivo	Losartan es un antagonista competitivo [Exp 3174 -] metabolito activo) señala insuperable bloqueo, antagonismo no competitivo]	Insuperable bloqueo, antagonismo no competitivo	Insuperable bloqueo, antagonismo no competitivo	Insuperable bloqueo, antagonismo no competitivo	Superable bloqueo, antagonismo competitivo	Insuperable bloqueo, antagonismo no competitivo
Efecto de la comida	NO	NO	NO	NO	NO	Eprosartan debe ser tomado con la comida	NO
Interacción hepática P450	NO	Cerca del 14% del losartan oral es convertido en el hígado CYP2C9 y a un menor CYP3A4 a su metabolito activo EXP 3174	Eliminado a un grado menor por CYP2C9. Estudios de interacción no señalan efecto sobre CP2C9 o CYP3A4. El efecto sobre otras insoenzimas CYP450 es desconocido	Principalmente metabolizado por CYP2C9, CYP3A4 tiene insignificante efecto. Ninguna interacción se espera que ocurra con drogas que son metabolizadas por CYP450 distintas a CYP2C9	NO	NO	NO

Antagonistas de los receptores de Angiotensina II para el tratamiento oral de la hipertensión.
Algunas contraindicaciones y efectos adversos potenciales

Contraindicaciones	Posibles efectos adversos
<ul style="list-style-type: none"> Embarazo, particularmente durante el segundo y el tercer trimestres. 	<ul style="list-style-type: none"> Hipotensión relevante
<ul style="list-style-type: none"> Antecedentes de angioedema. 	<ul style="list-style-type: none"> Reducción de la tasa de filtración glomerular

Continúa en la siguiente página ►

Contraindicaciones	Posibles efectos adversos
• Hiperpotasemia.	• Hiperpotasemia
• Estenosis bilateral de las artes renales.	• Insuficiencia renal aguda.
• Estenosis de la arteria renal del único riñón en funcionamiento	• Tos
• Disminución del volumen sanguíneo intravascular	• Angioedema
• Insuficiencia renal muy avanzada en etapa de prediálisis (creatinina sérica > 6 mg/L)	

Tabla 25. ARA II

ARA II	
Ventajas Especiales: <ul style="list-style-type: none"> ◆ Protección renal ◆ Reducción en nuevos casos de diabetes ◆ Reducción de hipertrofia ventricular izquierda ◆ Útiles en Insuficiencia Cardíaca ◆ No afectan metabolismo lipídico ◆ Excelente tolerabilidad = Placebo ◆ Persistencia en adherencia 	Inconvenientes: <ul style="list-style-type: none"> ◆ Algunos agentes con sales de potasio ◆ Baja efectividad antihipertensiva para algunos agentes ◆ Costo
Precauciones y Contraindicaciones Embarazo Insuficiencia Renal Enfermedad Renovascular Iniciar con dosis baja en pacientes depletados de sodio	

Drogas con acción principal en el sistema nervioso central para el tratamiento oral de la hipertensión

Sustancias y dosis

Sustancia	Dosis diaria total	Nº de tomas por día
Clonidina	0,1-0,6 mg	2
Guanabenz	4-12 mg	2
Guanfacina	0,5-2 mg	1
Moxonidina	0,2-0,4 mg	1
Rilmenidina	1-2 mg	1
Metildopa*	250-2000* mg	2

* hasta 3000 mg/día en la hipertensión del embarazo.

Drogas con acción principal en el sistema nervioso central para el tratamiento oral de la hipertensión: Algunas contraindicaciones y efectos adversos potenciales

Sustancia	Contraindicaciones	Posibles efectos adversos	Comentarios
Todas las sustancias	*Frecuencia cardíaca en posición sentada menor de 50 ciclos por minuto *Enfermedad del nódulo sinusal *Depresión *Lactancia	*Bradicardia *Hipotensión ortostática *Hipertensión postretirada *Sedación *Somnolencia *Depresión *Sequedad de boca	
Clonidina	*Embarazo (uso oral)		La suspensión del tratamiento debe hacerse reduciendo gradualmente la dosis
Guanabenz	*Embarazo		La suspensión del tratamiento debe hacerse reduciendo gradualmente la dosis
Metildopa	*Enfermedad hepática *Feocromocitoma	*Síndrome febril de retirada *Alteraciones hepáticas *Prueba de Coombs positiva *Anemia hemolítica *Síndrome lupoide	

Drogas con acción principal en el sistema nervioso central para el tratamiento oral de la hipertensión: Algunas interacciones otras drogas y con nutrientes

Sustancia	Incrementan la eficacia antihipertensiva	Reducen el efecto antihipertensivo	Nutrientes y otras sustancias antihipertensivas que incrementan los efectos indeseables o que los producen	Efecto de la clase, subclase o sustancia antihipertensiva sobre otras drogas y sobre sus efectos
Todos los agonistas alfa-2	<ul style="list-style-type: none"> • Ingestión óptima de sodio 	<ul style="list-style-type: none"> • Ingestión elevada de sodio • Antidepresivos tricíclicos • Inhibidores de la monoaminoxidasa 	<ul style="list-style-type: none"> • Alcohol (facilita la sedación y la depresión). • Depresores del sistema nervioso central (facilitan la sedación y la depresión) 	
Metildopa		<ul style="list-style-type: none"> • Sales de hierro (reducen la absorción) • Haloperidol 		<ul style="list-style-type: none"> • Incremento del nivel sérico de litio
Clonidina		<ul style="list-style-type: none"> • Antidepresivos tricíclicos • Inhibidores de la monoaminoxidasa 	<ul style="list-style-type: none"> • Betabloqueadores (incrementan la magnitud del síndrome de retirada) 	Potenciación de varios anestésicos

Reserpina para el tratamiento oral de la HTA dosis, contraindicaciones, efectos adversos potenciales e interacciones con otras drogas.

Dosis diaria total	Número de tomas por día	Contraindicaciones	Posibles efectos adversos	Interacciones medicamentosas
0,05-0,25 mg	1	<ul style="list-style-type: none"> • Depresión • Apnea del sueño • Úlcera péptica • Pacientes con hernia hiatal 	<ul style="list-style-type: none"> • Depresión • Sedación • Obstrucción nasal • Activación de gastritis • Empeoramiento de la esofagitis péptica en pacientes con hernia hiatal 	<ul style="list-style-type: none"> • Betabloqueadores (facilitan la bradicardia y el síncope) • Depresores del sistema nervioso central facilitan la sedación y la depresión)

Vasodilatadores directos para el tratamiento oral de la hipertensión

Sustancias y dosis

Sustancia	Dosis diaria total	Nº de tomas por día
Hidralacina	50-200 mg	2
Minoxidil	2,5-50 mg	2-3

Vasodilatadores directos para el tratamiento oral de la hipertensión: Algunas contraindicaciones y algunos efectos adversos potenciales

Sustancia	Contraindicaciones	Posibles efectos adversos
Todos los vasodilatadores directos	<ul style="list-style-type: none"> • Enfermedad coronaria • Infarto de miocardio • Disección aórtica 	<ul style="list-style-type: none"> • Taquicardia • Cefalea • Retención hidrosalina
Hidralacina	<ul style="list-style-type: none"> • Lupus eritematoso sistémico 	<ul style="list-style-type: none"> • Síndrome lupoide • Trombocitopenia fetal
Minoxidil	<ul style="list-style-type: none"> • Feocromocitoma 	<ul style="list-style-type: none"> • Hirsutismo • Obstrucción nasal

Tratamiento farmacológico de la hipertensión arterial con otros factores de riesgo cardiovascular, enfermedad cardiovascular u otra patología no cardiovascular asociadas.

Con factores de riesgo cardiovasculares establecidos, o condiciones desfavorables para el pronóstico cardiovascular o renal

Factores de riesgo o condición desfavorable	Clase(s) de droga(s) recomendada(s) para el tratamiento inicial a menos que exista contraindicación	Droga(s) contraindicada(s) expresamente o cuyo uso se desaconseja
Diabetes tipo 2, tolerancia a la glucosa disminuida o resistencia a la insulina	<ul style="list-style-type: none"> Inhibidor de la ECA 	
Relación colesterol total/HDL > 5 o relación colesterol LDL/HDL > 3	<ul style="list-style-type: none"> Inhibidor de la ECA Bloqueador alfa-1 	Precaución: <ul style="list-style-type: none"> Diuréticos
Hipertrigliceridemia	Inhibidor de la ECA	Precaución: <ul style="list-style-type: none"> Diuréticos Betabloqueadores
Hiperuricemia	<ul style="list-style-type: none"> Inhibidor de la ECA Antagonistas de la angiotensina II con acción hipouricemiante: losartan o irbesartan 	Contraindicado/precaución (dependiendo de la uricemia): <ul style="list-style-type: none"> Diuréticos Precaución: <ul style="list-style-type: none"> Betabloqueadores
Microalbuminuria	<ul style="list-style-type: none"> Inhibidor de la ECA 	
Frecuencia cardíaca de reposo en posición sentada mayor de 85 por minuto	<ul style="list-style-type: none"> Betabloqueador Antagonista del calcio de tipo fenilalquilamínico (Verapamil) 	Precaución: <ul style="list-style-type: none"> Bloqueadores alfa-1 Antagonistas del calcio con acción predominantemente vascular (p. ej. nifedipina) Vasodilatadores con acción directa sobre los vasos de resistencia (p. ej. Hidralacina)
Apnea del sueño		Contraindicados: <ul style="list-style-type: none"> Reserpina Drogas con acción en el sistema nervioso central

Con otras enfermedades o condiciones cardiovasculares relevantes para la terapéutica antihipertensiva.

Enfermedad cardiovascular concomitante	Clase(s) de droga(s) antihipertensiva(s) recomendada(s) para el tratamiento inicial a menos que exista contraindicación	Droga(s) contraindicada(s) expresamente o cuyo uso se desaconseja
Insuficiencia cerebrovascular	<ul style="list-style-type: none"> Diuréticos 	

Continúa en la siguiente página ►

Enfermedad cardiovascular concomitante	Clase(s) de droga(s) antihipertensiva(s) recomendada(s) para el tratamiento inicial a menos que exista contraindicación	Droga(s) contraindicada(s) expresamente o cuyo uso se desaconseja
Enfermedad arterial obstructiva de miembros inferiores y/o pelvis	<ul style="list-style-type: none"> • Inhibidores de la ECA • Diuréticos 	Contraindicado: <ul style="list-style-type: none"> • Betabloqueadores (disminución de flujo sanguíneo por los lechos arteriales afectados)
Estenosis bilateral de las arterias renales o estenosis de la arteria renal del único riñón en funcionamiento	<ul style="list-style-type: none"> • Betabloqueadores • Diuréticos 	Contraindicado: <ul style="list-style-type: none"> • Inhibidores de la ECA (riesgo de disminución marcada de la tasa de filtración glomerular) • Antagonistas de la angiotensina II (riesgo de disminución marcada de la tasa de filtración glomerular)
Enfermedad coronaria asintomática	<ul style="list-style-type: none"> • Betabloqueadores • Antagonistas del calcio de comienzo de acción lento en pacientes en quienes están contraindicados los betabloqueadores 	Precaución: <ul style="list-style-type: none"> • Algunos dilatadores de los vasos de resistencia por acción sobre su pared, p. ej. Los bloqueadores alfa-1, los antagonistas del calcio dihidropiridínicos de comienzo de acción rápido y la hidralacina (activación simpática marcada; riesgo de mayor hipoperfusión coronaria)
Enfermedad coronaria con síntomas habituales	<ul style="list-style-type: none"> • Betabloqueadores • Antagonistas del calcio de comienzo de acción lento en pacientes en quienes están contraindicados los betabloqueadores 	Precaución: <ul style="list-style-type: none"> • Algunos dilatadores de los vasos de resistencia por acción sobre su pared, p. ej. Los bloqueadores alfa-1, los antagonistas del calcio dihidropiridínicos de comienzo de acción rápido y la hidralacina (activación simpática marcada; riesgo de hipoperfusión coronaria)
Hipertrofia ventricular izquierda	<ul style="list-style-type: none"> • Inhibidores de los ECA • Diuréticos 	Contraindicado: <ul style="list-style-type: none"> • Vasodilatadores directos, hidralacina y minoxidil (activación simpática muy marcada). • Betabloqueadores con actividad simpaticomimética intrínseca (activación simpática)
Posinfarto de miocardio	<ul style="list-style-type: none"> • Betabloqueadores sin actividad simpaticomimética intrínseca • Inhibidores de la ECA 	Precaución: <ul style="list-style-type: none"> • Algunos dilatadores de los vasos de resistencia por acción sobre su pared, p.ej los bloqueadores alfa-1, y los antagonistas del calcio de comienzo de acción rápido (activación simpática marcada; riesgo de hipoperfusión coronaria)
Insuficiencia cardíaca en etapa precongestiva, con disfunción sistólica	<ul style="list-style-type: none"> • Inhibidores de la ECA 	Precaución: <p>Antagonistas del calcio (efecto inotrópico negativo en caso de los no dihidropiridínicos de comienzo de acción rápido)</p> <p>Betabloqueadores en dosis elevadas (efecto inotrópico negativo)</p>

Continúa en la siguiente página ►

Enfermedad cardiovascular concomitante	Clase(s) de droga(s) antihipertensiva(s) recomendada(s) para el tratamiento inicial a menos que exista contraindicación	Droga(s) contraindicada(s) expresamente o cuyo uso se desaconseja
Insuficiencia cardíaca en etapa congestiva	<ul style="list-style-type: none"> • Diuréticos en dosis diuréticas 	<p>Precaución:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Antagonistas del calcio (efecto inotrópico negativo en caso de los no dihidropiridínicos; activación simpática marcada en el caso de los dihidropiridínicos de comienzo de acción rápido) • Betabloqueadores en dosis elevadas (efecto inotrópico negativo)
Frecuencia cardíaca de reposo en posición sentada menor de 50 por minuto	<ul style="list-style-type: none"> • Diuréticos 	<p>Contraindicado:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Betabloqueadores (efecto bradicardizante) • Alfa-betabloqueadores (efecto bradicardizante) • Antagonistas del calcio no dihidropiridínicos (efecto bradicardizante) • Drogas con acción en el sistema nervioso central (efecto bradicardizante)
Arritmia cardíaca no bradicárdica crónica	<ul style="list-style-type: none"> • Betabloqueadores, cuando están indicados por su efecto antiarrítmico • Antagonistas del calcio con acción predominantemente cardíaca (p.ej. Verapamil) cuando están indicados por su efecto antiarrítmico 	<p>Contraindicado:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Antagonistas del calcio no dihidropiridínicos en pacientes con fibrilación o aleteo auricular y síndrome de preexcitación ventricular <p>Precaución:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Diuréticos de tipo tiazídico o de asa en dosis elevada (riesgo de hipopotasemia y de déficit de magnesio) • Algunos dilatadores de los vasos de resistencia por acción sobre su pared, p. ej. los bloqueadores alfa-1, los antagonistas del calcio de tipo dihidropiridínico (nifedipina, etc) y la hidralacina (riesgo de activación simpática marcada)
Ciertas arritmias cardíacas no crónicas y no bradicárdicas, sintomáticas o fisiopatológicamente relevantes	<ul style="list-style-type: none"> • Betabloqueadores cuando están indicados por su efecto antiarrítmico. • Antagonistas del calcio con acción predominantemente cardíaca (p.ej. Verapamil) cuando están indicados por su efecto antiarrítmico 	<p>Contraindicado:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Antagonistas del calcio no dihidropiridínicos en pacientes con fibrilación o aleteo auricular y síndrome de preexcitación ventricular <p>Precaución:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Diurético de tipo tiazídico o de asa en dosis elevadas (riesgo de hipopotasemia y de déficit de magnesio). • Algunos dilatadores de los vasos de resistencia por acción sobre su pared, p. ej. los bloqueadores alfa-1, los antagonistas del calcio de tipo dihidropiridínico (nifedipina, etc) y la hidralacina (riesgo de activación simpática marcada)

Continúa en la siguiente página ►

Enfermedad cardiovascular concomitante	Clase(s) de droga(s) antihipertensiva(s) recomendada(s) para el tratamiento inicial a menos que exista contraindicación	Droga(s) contraindicada(s) expresamente o cuyo uso se desaconseja
Bloqueo aurículoventricular de segundo o tercer grado sin marcapaso cardíaco artificial	<ul style="list-style-type: none"> • Inhibidores de la ECA • Diuréticos 	<p>Contraindicado:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Betabloqueadores • Alfa-betabloqueadores • Antagonistas del calcio no dihidropiridínicos (p.ej. diltiacem, verapamil)
Enfermedad del nódulo sinusal		<p>Contraindicado:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Betabloqueadores (efecto bradicardizante) • Alfa-betabloqueadores (efecto bradicardizante) • Antagonistas del calcio no dihidropiridínicos (efecto bradicardizante)
Síndrome del seno carotídeo y síndrome de hipersensibilidad del seno carotídeo		<p>Contraindicado:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Betabloqueadores (efecto bradicardizante) • Alfa-betabloqueadores (efecto bradicardizante) • Antagonistas del calcio no dihidropiridínicos (efecto bradicardizante)
Estenosis aórtica	<ul style="list-style-type: none"> • Diuréticos 	<p>Precaución:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Inhibidores de la ECA (riesgo de hipotensión sintomática o fisiopatológicamente significativa)

Con síndromes o enfermedades no cardiovasculares ni renales concomitantes

Enfermedad no cardiovascular concomitante	Clase(s) de droga(s) antihipertensiva recomendada(s) para el tratamiento inicial a menos que exista contraindicación	Droga(s) contraindicada(s) o con cuyo uso debe tenerse precaución
Diabetes tipo 1 (insulino dependiente) sin o con proteinuria	<ul style="list-style-type: none"> • Inhibidores de la ECA 	<p>Contraindicado:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Diuréticos retenedores de potasio e hidrógeno, p. Ej. La amilorida, el triamtereno, y la espirolactona (riesgo de acidosis). <p>Precaución:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Diuréticos de tipo tiacídico o de asa en dosis elevadas (dificultan el control de la glucemia) • Betabloqueadores (enmascaran la hipoglucemia)
Acidosis	<ul style="list-style-type: none"> • Diuréticos de tipo tiacídico o de asa 	<p>Contraindicado:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Diuréticos retenedores de potasio e hidrógeno (causan retención renal de hidrógeno)

Continúa en la siguiente página ►

Enfermedad no cardiovascular concomitante	Clase(s) de droga(s) antihipertensiva recomendada(s) para el tratamiento inicial a menos que exista contraindicación	Droga(s) contraindicada(s) o con cuyo uso debe tenerse precaución
Gota		Contraindicado: <ul style="list-style-type: none"> • Diurético (todos los diuréticos enumerados en la Tabla 1.1.1 elevan la uricemia aún en dosis muy bajas) Precaución: <ul style="list-style-type: none"> • Betabloqueadores (pueden elevar la uricemia)
Hiperuricemia		Precaución: <ul style="list-style-type: none"> • Diuréticos (todos los diuréticos enumerados en la Tabla 1.1.1 elevan la uricemia aun en dosis muy bajas). • Betabloqueadores (pueden elevar la uricemia)
Enfermedad reumática de tipo crónico degenerativo	<ul style="list-style-type: none"> • Betabloqueadores • Antagonistas del calcio de comienzo de acción lento en pacientes en quienes están contraindicados los betabloqueadores 	Precaución: <ul style="list-style-type: none"> • Diuréticos (su eficacia antihipertensiva es reducida por los corticoides y por las drogas antiinflamatorias no esteróideas) • Inhibidores de la ECA (su eficacia antihipertensiva es reducida por los corticoides por las drogas antiinflamatorias no esteróideas). • Antagonistas de la angiotensina II (su eficacia antihipertensiva es reducida por los corticoides y por las drogas antiinflamatorias no esteróideas)
Enfermedad broncoespástica o enfermedad pulmonar obstructiva crónica	<ul style="list-style-type: none"> • Diuréticos 	Contraindicado: <ul style="list-style-type: none"> • Betabloqueadores (causan broncoconstricción en forma dosis dependientes). • Alfa-betabloqueadores (pueden causar broncoconstricción). Precaución: <ul style="list-style-type: none"> • Inhibidores de la ECA (pueden causar tos)
Síndrome prostático	<ul style="list-style-type: none"> • Bloqueadores alfa - 1 	Precaución: <ul style="list-style-type: none"> • Antagonistas del calcio no dihidropiridínicos, p.ej. el verapamil y el diltiacem (pueden causar retención urinaria)
Migraña	<ul style="list-style-type: none"> • Betabloqueadores no cardioselectivos y sin actividad simpaticomimética intrínseca. • Clonidina 	Precaución: <ul style="list-style-type: none"> • Hidralacina
Temblor esencial	<ul style="list-style-type: none"> • Betabloqueadores no cardioselectivos y sin actividad simpaticomimética intrínseca. 	
Depresión	<ul style="list-style-type: none"> • Diuréticos • Inhibidores de la ECA • Antagonistas del calcio 	Contraindicado: <ul style="list-style-type: none"> • Reserpina (puede incrementar la depresión) Precaución: <ul style="list-style-type: none"> • Betabloqueadores (pueden incrementar la depresión) • Drogas con acción en el sistema nervioso central (pueden incrementar la depresión)
Edema hepático	<ul style="list-style-type: none"> • Espironolactona 	Contraindicado: <ul style="list-style-type: none"> • Metildopa. Precaución: <ul style="list-style-type: none"> • Labetalol, metoprolol, propranolol

Enfermedad no cardiovascular concomitante	Clase(s) de droga(s) antihipertensiva recomendada(s) para el tratamiento inicial a menos que exista contraindicación	Droga(s) contraindicada(s) o con cuyo uso debe tenerse precaución
Hipertiroidismo	<ul style="list-style-type: none"> Betabloqueadores sin actividad simpaticomimética intrínseca 	
Hiponatremia	<ul style="list-style-type: none"> Inhibidores de la ECA 	Contraindicado: <ul style="list-style-type: none"> Diuréticos de tubo contorneado distal (de tipo tiacídico) y retenedores de potasio e hidrógeno
Hiperpotasemia	<ul style="list-style-type: none"> *Diuréticos de tipo tiacídico en dosis elevadas 	Contraindicado: <ul style="list-style-type: none"> Diuréticos retenedores de potasio e hidrógeno Inhibidores de la ECA Antagonistas de la angiotensina II
Volumen intravascular disminuido	<ul style="list-style-type: none"> *Betabloqueadores 	Contraindicado: <ul style="list-style-type: none"> Inhibidores de la ECA (posible hipotensión de la tasa de filtración glomerular). Antagonistas de la angiotensina II (posible hipotensión relevante y/o reducción de la tasa de filtración glomerular)
Constipación crónica		Contraindicado: <ul style="list-style-type: none"> Antagonistas del calcio no dihidropiridínicos, p.ej. verapamil (relajan el músculo liso intestinal) Diuréticos (disminuyen el contenido acuoso del colon)
Diarrea crónica		Contraindicado: <ul style="list-style-type: none"> *Diuréticos (riesgo de disminución marcada del volumen intravascular)
Problemas cognitivos		Contraindicado: <ul style="list-style-type: none"> Betabloqueadores (pueden empeorar el déficit cognitivo) Agonistas alfa 2 (pueden empeorar el déficit cognitivo) Reserpina (puede empeorar el déficit cognitivo)

Tratamiento oral prolongado de la hipertensión arterial en pacientes pediátricos

Sustancias y dosis

Clase farmacológica	Sustancia(s)	Dosis diaria habitual	Dosis diaria máxima	Número de tomas por día
Diuréticos	Espironolactona	0t,15 mg/kg	3 mg/kg	1
Betabloqueadores	Hidroclorotiacida	1-2 mg/kg	3mg/kg	1
	Atenolol	1 mg/kg	50mg/kg	1
	Propanolol	1 mg/kg	8mg/kg	2-3
Inhibidor de la ECA*	Enalapril	0.15 mg/kg	20 mg	1-2
Antagonista del calcio	Amlodipina	0.1 mg/kg	20 mg	1-2
Bloqueador alfa-1	Prazosin	0.25 mg/kg	2 mg/kg	2-3

* Pacientes menores de 1 año: captopril 0,01-0,1 mg/kg

Valores normales de presión arterial en niños

Se realizó un estudio observacional en el municipio de San Cristóbal para los niños, niñas y adolescentes de educación básica y diversificada de la cohorte 2006-2007 equivalencia a un universo de 225.228. Se tomó una muestra que tuviese la característica de significancia para un intervalo del 95% de confianza y un error estándar del 3%, es decir 3300 en 3 instituciones de carácter público, mixto y privado.

Se tomaron las medidas antropométricas de peso, talla, circunferencia abdominal e índice de masa corporal, así como la toma de presión arterial de acuerdo con las normas del *IV reporte para el diagnóstico, evaluación y tratamiento de la presión arterial en niños y adolescentes*⁹¹ previo consentimiento de sus padres y/o representantes como de los directores de los liceos.

Se procedió a la construcción de la tabla que correlaciona los percentiles de talla y presión por género y edad.

Tabla 26. Valores de PA en niños, matrícula escolar básica y diversificada

NIVELES PARA NIÑOS POR EDAD Y PERCENTILES DE TALLA															
EDAD	P.A	SISTOLICA PERCENTILES TALLA							DIASTOLICA PERCENTILES TALLA						
		P5	P10	P25	P50	P75	P90	P95	P5	P10	P25	P50	P75	P90	P95
6 AÑOS	P.A	P5	P10	P25	P50	P75	P90	P95	P5	P10	P25	P50	P75	P90	P95
	P50	66	66	77	49	101	91	94	40	40	45	35	60	60	58
	P90	110	110	110	113	120	104	107	60	60	62	70	75	65	68
	P95	110	110	110	120	120	106	108	60	60	66	72	80	67	69
	P99	110	110	110	120	120	108	110	60	60	69	78	80	68	70
7 AÑOS	P.A	P5	P10	P25	P50	P75	P90	P95	P5	P10	P25	P50	P75	P90	P95
	P50	105	90	90	90	94	104	100	56	60	50	60	60	60	76
	P90	110	98	102	105	114	110	102	60	60	62	70	74	70	79
	P95	110	99	106	110	124	110	102	60	60	65	72	82	70	80
	P99	110	100	109	110	137	110	102	60	60	67	78	88	70	80
8 AÑOS	P.A	P5	P10	P25	P50	P75	P90	P95	P5	P10	P25	P50	P75	P90	P95
	P50	95	95	95	90	90	100	102	55	60	51	56	58	60	60
	P90	100	107	100	104	102	107	105	60	67	60	64	68	75	68
	P95	100	109	100	112	110	109	106	60	69	60	70	70	82	70
	P99	100	110	100	118	110	110	106	60	70	60	70	70	87	72
9 AÑOS	P.A	P5	P10	P25	P50	P75	P90	P95	P5	P10	P25	P50	P75	P90	P95
	P50	89	100	100	100	100	100	100	61	60	50	60	65	60	60
	P90	104	100	100	110	111	110	100	69	68	60	72	70	63	60
	P95	107	100	100	110	116	110	100	69	69	60	80	70	67	60
	P99	109	100	100	110	119	110	100	70	70	60	82	70	69	60

Continúa en la siguiente página ►

Tabla 26. Valores de PA en niños, matrícula escolar básica y diversificada

NIVELES PARA NIÑOS POR EDAD Y PERCENTILES DE TALLA															
EDAD	P.A	SISTOLICA PERCENTILES TALLA							DIASTOLICA PERCENTILES TALLA						
		P5	P10	P25	P50	P75	P90	P95	P5	P10	P25	P50	P75	P90	P95
10 AÑOS	P.A	P5	P10	P25	P50	P75	P90	P95	P5	P10	P25	P50	P75	P90	P95
	P50	97	105	100	100	100	100	101	55	60	60	60	60	60	60
	P90	105	110	110	116	114	112	110	70	68	70	70	64	68	70
	P95	108	112	110	120	114	116	110	70	69	74	70	70	69	70
	P99	110	114	110	120	119	119	110	70	70	77	78	70	70	70
11 AÑOS	P.A	P5	P10	P25	P50	P75	P90	P95	P5	P10	P25	P50	P75	P90	P95
	P50	90	90	102	107	104	110	108	57	57	60	62	60	60	78
	P90	96	90	110	120	120	122	108	60	60	66	71	72	70	78
	P95	103	90	113	121	120	125	108	60	60	68	75	78	74	78
	P99	109	90	115	127	120	129	108	60	60	70	77	78	79	78
12 AÑOS	P.A	P5	P10	P25	P50	P75	P90	P95	P5	P10	P25	P50	P75	P90	P95
	P50	100	92	100	98	110	110	105	60	64	60	60	60	70	60
	P90	100	110	120	111	120	117	120	62	71	70	73	75	70	74
	P95	100	110	120	115	120	120	122	63	71	70	78	79	79	77
	P99	100	110	120	119	125	120	124	64	72	70	79	80	79	79
13 AÑOS	P.A	P5	P10	P25	P50	P75	P90	P95	P5	P10	P25	P50	P75	P90	P95
	P50	110	90	110	103	108	105	110	70	60	60	60	66	68	69
	P90	118	118	110	120	119	130	116	84	72	70	78	70	70	70
	P95	124	124	112	120	133	130	117	87	76	70	84	80	72	70
	P99	129	129	114	127	147	130	118	89	79	70	89	82	74	70
14 AÑOS	P.A	P5	P10	P25	P50	P75	P90	P95	P5	P10	P25	P50	P75	P90	P95
	P50	105	98	105	109	108	110	111	65	72	60	66	70	70	74
	P90	110	98	113	112	121	116	126	70	72	73	70	81	77	79
	P95	110	98	117	118	122	117	128	70	72	77	70	83	80	79
	P99	110	98	119	128	122	118	130	70	72	79	70	84	82	80
15 AÑOS	P.A	P5	P10	P25	P50	P75	P90	P95	P5	P10	P25	P50	P75	P90	P95
	P50	110	105	110	114	110	110	116	60	60	70	70	66	70	70
	P90	110	117	121	134	130	130	129	66	77	86	90	82	82	72
	P95	110	119	128	134	132	131	130	68	79	88	96	89	85	72
	P99	110	120	138	153	137	132	132	70	80	88	99	90	87	72
16 AÑOS	P.A	P5	P10	P25	P50	P75	P90	P95	P5	P10	P25	P50	P75	P90	P95
	P50	120	114	110	110	100	114	114	76	65	60	76	70	74	79
	P90	124	120	120	128	118	126	119	80	69	75	91	80	81	88
	P95	125	120	120	139	119	130	120	80	70	88	91	80	86	88
	P99	126	120	120	148	120	133	120	80	70	92	93	84	88	88
17 AÑOS	P.A	P5	P10	P25	P50	P75	P90	P95	P5	P10	P25	P50	P75	P90	P95
	P50	110	114	105	112	120	112	112	70	76	65	60	70	70	70
	P90	110	117	109	120	120	117	117	70	79	69	70	78	78	78
	P95	110	118	110	120	120	117	117	70	80	70	72	79	79	79
	P99	110	118	110	120	120	118	118	70	80	70	74	80	80	80

Tabla 27. Valores de PA en niñas, matrícula escolar básica y diversificada

NIVELES PARA NIÑAS POR EDAD Y PERCENTILES DE TALLA															
EDAD	P.A	SISTOLICA PERCENTILES TALLA							DIASTOLICA PERCENTILES TALLA						
		P5	P10	P25	P50	P75	P90	P95	P5	P10	P25	P50	P75	P90	P95
6 AÑOS	P.A	P5	P10	P25	P50	P75	P90	P95	P5	P10	P25	P50	P75	P90	P95
	P50	100	100	100	80	98	81	73	60	60	60	50	60	56	49
	P90	104	104	104	116	100	106	88	60	60	70	66	66	60	64
	P95	107	107	107	123	105	113	89	60	60	70	73	67	60	67
	P99	109	109	109	129	109	119	90	60	60	70	79	68	60	69
7 AÑOS	P.A	P5	P10	P25	P50	P75	P90	P95	P5	P10	P25	P50	P75	P90	P95
	P50	90	100	90	80	88	96	100	60	60	55	50	50	63	50
	P90	112	124	110	106	100	116	100	60	68	70	60	60	70	58
	P95	116	127	110	110	102	123	100	60	69	70	63	62	70	59
	P99	119	129	110	110	108	129	100	60	70	70	69	68	70	60
8 AÑOS	P.A	P5	P10	P25	P50	P75	P90	P95	P5	P10	P25	P50	P75	P90	P95
	P50	80	90	90	90	90	92	103	45	60	53	50	50	67	61
	P90	87	98	100	108	101	108	107	50	60	70	66	68	74	76
	P95	89	99	105	110	105	112	108	50	60	70	71	71	77	79
	P99	90	100	109	110	109	115	108	50	60	70	73	77	79	81
9 AÑOS	P.A	P5	P10	P25	P50	P75	P90	P95	P5	P10	P25	P50	P75	P90	P95
	P50	100	103	90	90	90	95	100	50	67	60	60	60	60	60
	P90	104	105	106	100	119	102	100	64	73	66	70	69	74	60
	P95	107	106	113	102	120	105	100	67	73	70	73	70	74	60
	P99	109	106	119	105	128	107	100	69	74	70	75	76	74	60
10 AÑOS	P.A	P5	P10	P25	P50	P75	P90	P95	P5	P10	P25	P50	P75	P90	P95
	P50	90	90	100	100	100	102	100	60	60	60	60	60	60	60
	P90	100	100	107	110	110	116	108	60	62	70	70	70	70	60
	P95	105	100	112	110	112	120	109	60	63	76	70	70	72	60
	P99	109	100	115	110	118	120	110	60	64	84	70	70	75	60
11 AÑOS	P.A	P5	P10	P25	P50	P75	P90	P95	P5	P10	P25	P50	P75	P90	P95
	P50	90	100	100	100	100	98	103	60	60	60	60	60	70	67
	P90	113	108	110	110	115	114	116	70	60	60	70	78	72	69
	P95	117	109	110	120	120	117	118	70	60	67	70	78	73	70
	P99	119	110	110	120	120	119	120	70	60	74	72	80	74	70
12 AÑOS	P.A	P5	P10	P25	P50	P75	P90	P95	P5	P10	P25	P50	P75	P90	P95
	P50	100	98	108	102	110	100	120	60	68	60	60	60	64	74
	P90	115	104	118	120	120	102	128	66	74	70	75	71	70	77
	P95	118	107	119	120	120	111	129	68	77	73	80	80	70	78
	P99	120	109	120	123	128	118	130	70	79	75	82	88	70	78
13 AÑOS	P.A	P5	P10	P25	P50	P75	P90	P95	P5	P10	P25	P50	P75	P90	P95
	P50	110	105	100	99	100	100	118	60	65	60	60	67	60	74
	P90	112	116	116	111	120	120	124	64	74	79	73	79	71	83
	P95	114	119	123	117	123	120	125	67	76	80	79	80	73	83
	P99	116	121	129	120	129	120	126	69	78	80	84	83	75	84

Continúa en la siguiente página ▶

Tabla 27. Valores de PA en niñas, matrícula escolar básica y diversificada

NIVELES PARA NIÑAS POR EDAD Y PERCENTILES DE TALLA															
EDAD	P.A	SISTOLICA							DIASTOLICA						
		PERCENTILES TALLA													
	P.A	P5	P10	P25	P50	P75	P90	P95	P5	P10	P25	P50	P75	P90	P95
14 AÑOS	P50	100	98	95	100	92	90	96	62	65	60	60	60	60	72
	P90	104	124	109	110	105	117	125	76	81	70	76	67	68	79
	P95	105	127	114	112	110	118	128	78	83	70	85	73	69	81
	P99	106	129	117	118	110	120	130	80	84	70	107	85	70	82
	P.A	P5	P10	P25	P50	P75	P90	P95	P5	P10	P25	P50	P75	P90	P95
15 AÑOS	P50	104	100	105	100	100	110	120	68	68	66	62	65	68	74
	P90	110	108	111	113	110	120	120	70	71	79	76	70	78	80
	P95	110	109	113	115	111	120	120	70	72	81	82	74	80	81
	P99	110	110	114	116	112	120	120	70	72	83	82	77	82	82
	P.A	P5	P10	P25	P50	P75	P90	P95	P5	P10	P25	P50	P75	P90	P95
16 AÑOS	P50	92	99	103	100	106	102	109	59	67	65	60	71	68	70
	P90	98	107	107	110	118	124	116	61	71	71	72	83	76	72
	P95	99	109	108	116	121	125	117	62	72	72	76	83	78	72
	P99	100	110	108	121	123	126	118	62	72	72	79	84	80	72
	P.A	P5	P10	P25	P50	P75	P90	P95	P5	P10	P25	P50	P75	P90	P95
17 AÑOS	P50	100	100	114	106	110	111	110	65	65	76	60	60	66	60
	P90	108	108	119	110	117	112	110	69	69	78	70	74	69	60
	P95	109	109	119	110	119	112	110	70	70	78	72	77	70	60
	P99	110	110	120	110	120	112	110	70	70	78	74	79	70	60
	P.A	P5	P10	P25	P50	P75	P90	P95	P5	P10	P25	P50	P75	P90	P95

Abordaje terapéutico del paciente hipertenso

Este programa toma las recomendaciones de la *Guía ESH/ESC 2013* para el inicio de la terapia antihipertensiva (ver Figura 4).

Figura 4. Abordaje terapéutico del paciente hipertenso

Otros factores de riesgo, daño orgánico asimétrico o enfermedad	Presión arterial (mmHg)			
	Normal alta PAS 130-139 o PAD 85-89	HTA de grado 1 PAS 140-159 o PAD 90-99	HTA de grado 2 PAS 160-179 o PAD 100-109	HTA de grado 3 PAS ≥ 180 o PAD ≥ 110
Sin otros FR	<ul style="list-style-type: none"> No intervenir sobre la PA 	<ul style="list-style-type: none"> Cambios en el estilo de vida durante varios meses Después añadir tratamiento para la PA con un objetivo de < 140/90 	<ul style="list-style-type: none"> Cambios en el estilo de vida durante varias semanas Después añadir tratamiento para la PA con un objetivo de < 140/90 	<ul style="list-style-type: none"> Cambios en el estilo de vida Tratamiento inmediato para la PA con un objetivo de < 140/90
1-2 FR	<ul style="list-style-type: none"> Cambios en el estilo de vida No intervenir sobre la PA 	<ul style="list-style-type: none"> Cambios en el estilo de vida durante varias semanas Después añadir tratamiento para la PA con un objetivo de < 140/90 	<ul style="list-style-type: none"> Cambios en el estilo de vida durante varias semanas Después añadir tratamiento para la PA con un objetivo de < 140/90 	<ul style="list-style-type: none"> Cambios en el estilo de vida Tratamiento inmediato para la PA con un objetivo de < 140/90
≥ 3 FR	<ul style="list-style-type: none"> Cambios en el estilo de vida No intervenir sobre la PA 	<ul style="list-style-type: none"> Cambios en el estilo de vida durante varias semanas Después añadir tratamiento para la PA con un objetivo de < 140/90 	<ul style="list-style-type: none"> Cambios en el estilo de vida Tratamiento para la PA con un objetivo de < 140/90 	<ul style="list-style-type: none"> Cambios en el estilo de vida Tratamiento inmediato para la PA con un objetivo de < 140/90
Daño orgánico, ERC de grado 3 o diabetes mellitus	<ul style="list-style-type: none"> Cambios en el estilo de vida No intervenir sobre la PA 	<ul style="list-style-type: none"> Cambios en el estilo de vida Tratamiento para la PA con un objetivo de < 140/90 	<ul style="list-style-type: none"> Cambios en el estilo de vida Tratamiento para la PA con un objetivo de < 140/90 	<ul style="list-style-type: none"> Cambios en el estilo de vida Tratamiento para la PA con un objetivo de < 140/90
ECV sintomática, ERC de grado 3-4 o daño orgánico/FR	<ul style="list-style-type: none"> Cambios en el estilo de vida No intervenir sobre la PA 	<ul style="list-style-type: none"> Cambios en el estilo de vida Tratamiento para la PA con un objetivo de < 140/90 	<ul style="list-style-type: none"> Cambios en el estilo de vida Tratamiento para la PA con un objetivo de < 140/90 	<ul style="list-style-type: none"> Cambios en el estilo de vida Tratamiento para la PA con un objetivo de < 140/90

Niveles de reducción de la presión arterial

La *Guía de la ESH/ESC de 2012*, al igual que otras guías de práctica clínica, recomendaba dos objetivos diferentes para la PA, a saber, < 140/90 mmHg para pacientes hipertensos de riesgo bajo o moderado; y < 130/80 mmHg para pacientes hipertensos de riesgo alto (con DM, enfermedad cerebrovascular, CV o renal). Más recientemente, la *Guía Europea sobre prevención de las ECV* recomendaba un objetivo de 140/80 mmHg o menos para los pacientes con DM.

En tres estudios, la reducción de la PAS a menos de 140 mmHg, comparado con un grupo control con PA > 140 mmHg, se asoció a una significativa reducción de las complicaciones CV graves. En dos de ellos, el grupo asignado a tratamiento menos intensivo tenía un riesgo alto de morbimortalidad CV a 10 años > 20%; un reciente subanálisis del estudio Fever ha mostrado reducciones del 11 al 17% de las complicaciones CV a 10 años en pacientes sin ECV ni DM y con riesgo CV bajo, mediante tratamiento de reducción de la PA a 137 en lugar de 142 mmHg.

Por consiguiente, la reducción de la presión arterial por debajo de 140/90 mmHg en el paciente hipertenso de bajo riesgo debería alcanzarse con la finalidad de reducir el riesgo cardiovascular; en esta población, no existe curva en J.

En los numerosos estudios aleatorizados sobre el tratamiento antihipertensivo en el anciano incluido uno en pacientes hipertensos de más de 80 años de edad en los que se observó una reducción de las complicaciones CV mediante el control de la PA, el promedio de la PAS alcanzada nunca llegó a valores < 140 mmHg. Por tal motivo la *Guía Europea 2013* recomienda la reducción de presión arterial sistólica a 140 - 150 mmHg, y diastólica a 90 mmHg; sin embargo en el paciente anciano saludable la reducción de la PA por debajo de 140 mmHg, si la tolera, puede prescribirse. En virtud de que el paciente hipertenso anciano presenta un incremento de la rigidez arterial, se recomienda una reducción de la presión de pulso a menos de 60 mmHg, puesto con el incremento de estos valores su riesgo se eleva sustancialmente.

En virtud de los estudios, en el paciente diabético el efecto benéfico se observó con reducciones de la PAD de 80-85 mmHg, mientras que en ningún estudio se redujo la PAS a menos de 130 mmHg por tal motivo se recomienda la reducción de PA a 140/85 mmHg.

En el paciente con enfermedad coronaria se recomienda la reducción de presión arterial a 140/90 mmHg, excepto si presenta disfunción sistólica, cuando es recomendado su descenso por debajo de los 135/80 mmHg.

En el paciente renal sin proteinuria se recomienda la reducción de la presión arterial por debajo de los 140/90 mmHg, no menor de 110 mm Hg la sistólica.

En el paciente en prevención secundaria de ACV, se recomienda la reducción de PA por debajo de los 135/80 mm Hg; diferentes estudios, como el OnTarget y el Accord,

demonstraron que a menor reducción de PA sistólica el riesgo de recidiva disminuyó, y no se presentó más en la misma curva en J.

El objetivo fundamental de la terapia en el paciente hipertenso es la reducción del riesgo cardiovascular global. Para ello es necesario alcanzar la meta en la reducción de presión arterial y la elección del fármaco antihipertensivo en acuerdo con la comorbilidad existente; es decir, la terapia antihipertensiva debe ser individualizada, y deberá estar sustentada en la buena evaluación del paciente y la evidencia existente: esta dupla conforma el buen juicio clínico.

La terapia antihipertensiva deberá instaurarse precozmente. En efecto, la evidencia ha mostrado que la reducción del riesgo CV global se logra de manera significativa reduciendo la PA de manera intensiva solamente en pacientes de riesgo cardiovascular bajo, y agregado moderado, y no así en los de riesgo alto y muy alto, en los que, a pesar de alcanzar la meta de presión arterial, no se alcanza la reducción del riesgo CV.

Es, en este grupo particular de pacientes de alto y muy alto riesgo CV donde la reducción intensiva de las cifras de PA va a producir un fenómeno de curva en J. En estos pacientes, el seguimiento intensivo a través de la evaluación de progresión de daño de órgano blanco, por ejemplo, la detección del deterioro de la función renal, el descenso mayor del 20% de la presión sistólica nocturna, o el incremento de la PP nocturna en el MAPA, el incremento de la presión de pulso central, o el índice de aumento; o la no reducción de la presión sistólica central harían sospechar que el exceso de descenso de presión braquial pudiera ser deletéreo.

Igualmente y tal como ocurre en el diabético 2, mientras mayor tiempo de desarrollo de su diabetes, la reducción intensiva de la HbA1c será peor en el desenlace CV. No sucede así, en el DM2 cuya detección sea temprana, pues la reducción intensiva de la HbA1c será mejor, como mostró el subestudio Accord en el que se observó que aquellos pacientes cuya HbA1C basal estaba en menos de 7% se beneficiaron más del control intensivo que aquellos que la tenían más elevada. Esto ha dado origen a la teoría de la memoria metabólica del diabético, que no es más que el resultado del daño en órgano blanco preexistente per se y la ruptura del frágil equilibrio basal ante la instauración intensiva de una terapia.

En otras palabras, mientras el individuo se encuentre más enfermo, con mayor riesgo CV, la intervención deberá ser mucho más cautelosa y deberá evaluarse con mayor intensidad, buscando deterioro temprano orgánico para evitar desenlaces fatales.

A pesar de que la *Guía ESH/ESC 2013* señala que no existen diferencias entre las clases terapéuticas de BB, BCC, IECA, o BRA, una vez alcanzada la meta de PA, para decidir que una clase terapéutica es superior a otra, los estudios muestran de manera clara

que al inicio del continuo cardiovascular, la reducción del riesgo CV tendrá diferentes desenlaces dependiendo de las propiedades de cada clase. A tal punto que esta *Guía* realiza sugerencias acordes a estas condiciones (ver Tabla 27).

Tabla 28. Indicaciones farmacológicas preferentes de acuerdo a condición específica

Fármacos preferidos en situaciones específicas	
Condición	Fármaco
Daño orgánico asintomático	
HVI	IECA, AC, ARA-II
Aterosclerosis asintomática	AC, IECA
Microalbuminuria	IECA, ARA-II
Disfunción renal	IECA, ARA-II
Evento CV clínico	
Ictus previo	Cualquier agente que reduzca eficazmente la PA
Infarto de miocardio previo	Bloqueador beta, IECA, ARA-II
Angina de pecho	Bloqueador beta, AC
Insuficiencia cardíaca	Diuréticos, bloqueador beta, IECA, ARA-II, antagonista del receptor mineralcorticoides
Aneurisma de aorta	Bloqueador beta
Fibrilación auricular (prevención)	Considerar el empleo de ARA-II, IECA, bloqueador beta o antagonista del receptor mineralcorticoides
Fibrilación auricular, control de la frecuencia ventricular	Bloqueador beta, AC no dihidropiridínico
ERT/proteinuria	IECA, ARA-II
EAP	IECA, AC
Otras	
HTA sistólica aislada (en ancianos)	Diurético, AC
Síndrome metabólico	IECA, ARA-II, AC
Diabetes mellitus	IECA, ARA-II
Embarazo	Metildopa, bloqueador beta, AC
Negros	Diurético, AC

Lo que está claro es que, a pesar de la reducción de las cifras de presión arterial a meta, debe alcanzarse una adecuada adherencia terapéutica, y la misma está estrechamente ligada a los efectos adversos que tengan las diferentes clases terapéuticas. Es así como los BRA son los que han mostrado efectos adversos similares a placebo; en consecuencia es la clase mejor tolerada y la de mayor adherencia.

La *Guía NICE 2011* y el *JNC8* hacen recomendaciones para la selección de la clase terapéutica. La primera dicotomiza la selección en función de la edad: si se es menor de 55 años, usar un IECA o un BRA; si se es mayor de 55 o se es negro o de origen caribeño deberá iniciarse con BCC. Esta Guía recomienda que el diurético, en caso de combinación, sea la clortalidona, en dosis de 12,5 a 25 mg OD, y en caso de no existir, la indapamida en dosis de 1,25 mg OD o tope de 2,5 mg OD en galénica de liberación prolongada; aconseja no iniciar con hidroclorotiazida, o bendroflumetazida, excepto en aquellos pacientes que ya la vengán recibiendo y estén adecuadamente controlados.

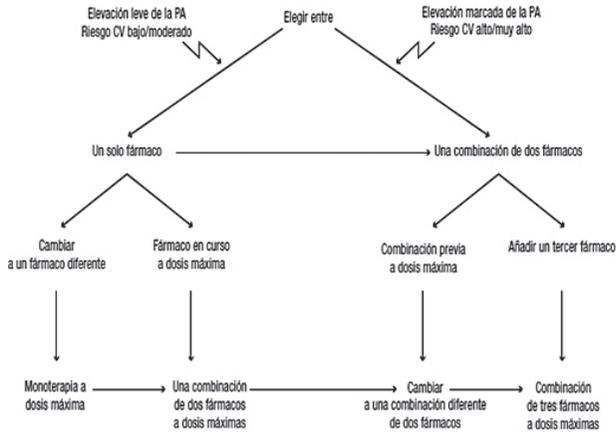
El JNC 8 permite el inicio con cualquier clase terapéutica excepto los BB.

Monoterapia o terapia combinada

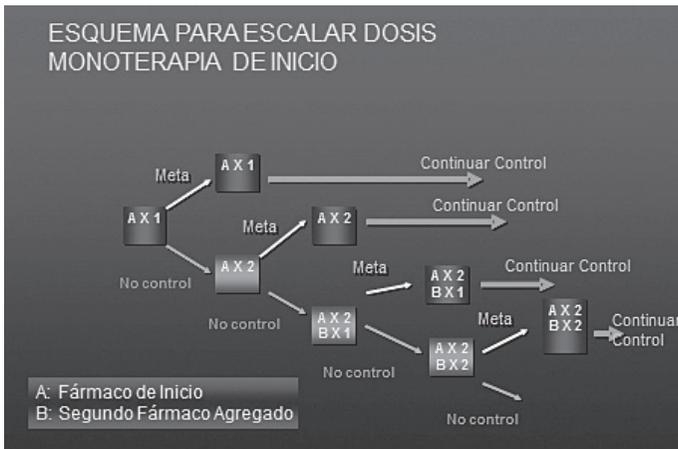
Está claro que cerca del 80% de los pacientes requieren 2 o más clases terapéuticas en combinación para alcanzar la meta de control de PA; en otras palabras, menos del 20% de los pacientes hipertensos alcanzará la meta en monoterapia, y estos

son pacientes de muy bajo riesgo cardiovascular y grado 1 de nivel de PA. En estos pacientes definitivamente los fármacos que actúan a través del SRAA, o en pacientes jóvenes, con activación adrenérgica, o con insulinores resistencia, esta clase o BB vasodilatadores como el carvedilol, o preferiblemente el Nebivolol, este último en el joven masculino, ha mostrado no empeorare, inclusive mejorar la disfunción eréctil, por su efecto sobre el incremento del óxido nítrico.

Se recomienda que el paciente deba ser evaluado una vez iniciada la terapia antihipertensiva, cada 4 semanas, hasta alcanzar la meta de control de PA, esto es, siguiendo, el concepto farmacológico de estado de equilibrio. Lo que no se quiere es que el inadecuado control de PA obedezca no al efecto terapéutico si no a que el fármaco no ha alcanzado su estado de equilibrio. El algoritmo propuesto por la SEH es de fácil implementación y a continuación se señala:



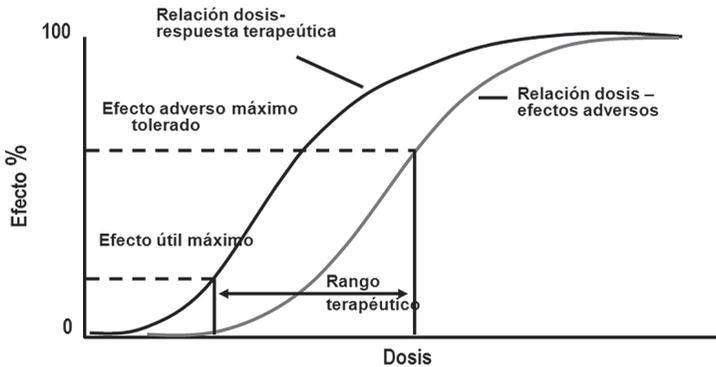
Titulación en monoterapia



Razones para la terapia combinada

En monoterapia, el incremento de dosis producirá una respuesta terapéutica hasta un nivel plateau, donde, a pesar de aumentar la misma, no vamos a lograr un mayor porcentaje de efecto terapéutico. Sin embargo, este efecto máximo terapéutico producirá, como consecuencia, un efecto adverso máximo tolerado, definiendo entonces el rango terapéutico como la dosis de efecto útil máximo y la dosis de efecto adverso máximo tolerado. Esta es una de los razones para la terapia combinada.

DOSIS RESPUESTA Y DOSIS EFECTO DE UN ANTIHIPERTENSIVO.



Requisitos teóricos para la combinación de antihipertensivos

- Bien tolerada
- Efecto Sinérgico
- Farmacocinética y dinámica compensatoria
- Efecto en 24 horas
- No producir excesiva hipotensión
- Respuesta antihipertensiva en diferentes grupos de riesgo
- Para la combinación de antihipertensivos en combinación fija (en una píldora, cápsula o tableta), debe permitir la titulación a dosis creciente

Perfil de la combinación ideal

- Mecanismo de acción complementario
- Perfil farmacocinético simple
- Control en 24 horas
- Tolerabilidad igual a placebo
- Superioridad a dosis bioequivalentes de monoterapia
- Efectos más allá de la disminución de presión arterial

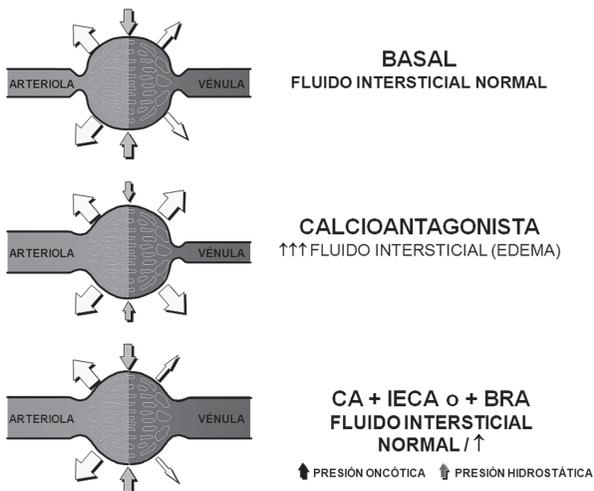
Amlodipina + Enapril en formulación de galénica única

AMLODIPINA	+	ENAPRIL
<ul style="list-style-type: none"> • Antihipertensiva • Natriurética • Antitrófica • Antiateroesclerótica 		<ul style="list-style-type: none"> • Acción antihipertensiva • Insuficiencia cardíaca congestiva • Regresión de hipertrofia ventricular izquierda • Protección posinfarto del miocardio • Protección renal

Amlodipina + Losartán en formulación de galénica única

AMLODIPINA	+	LOSARTÁN
<ul style="list-style-type: none"> • Eficacia en la reducción de la presión arterial • Perfil neutro sobre el metabolismo glucídico y lipídico • Reducción de progresión de la aterosclerosis • Prevención de eventos isquémicos coronarios • Mejoría de la distensibilidad arterial • Reducción de la hipertrofia del ventrículo izquierdo 		<ul style="list-style-type: none"> • Eficacia en la reducción de la presión arterial • Excelente perfil de tolerabilidad • Reducción de morbimortalidad cardiovascular • Regresión de la hipertrofia del ventrículo izquierdo • Efecto uricosúrico • Nefroprotección: reducción de la microalbuminuria en diabéticos y no diabéticos • Disminución de la FA, remodelación eléctrica auricular • Efecto antiinflamatorio, metabolito EXP 3179

Figura 8. Mecanismo teórico de la reducción del edema secundario al BCC



Bases para justificar combinación

Estudio Embates: Dosificación

Dosis (Amlodipina/Enalapril)	Pacientes (%)
Amlodipina/Enalapril 2,5/10 mg	76 (35%)
Amlodipina/Enalapril 2,5/10 mg	87 (40,1%)
Amlodipina/Enalapril 2,5/10 mg	54 (24,9%)
Promedio de dosis	4,1/12,1 mg

Figura 9. Control de la PA/Grupo etario/diabéticos

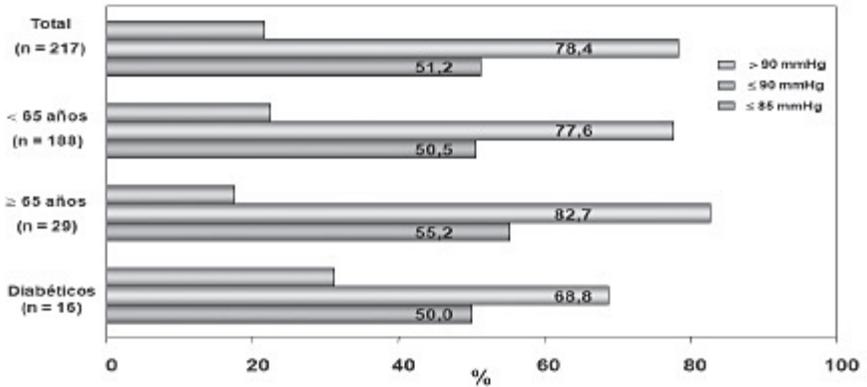


Figura 10. Eficacia antihipertensiva a mediano plazo, estudio LHOTAR

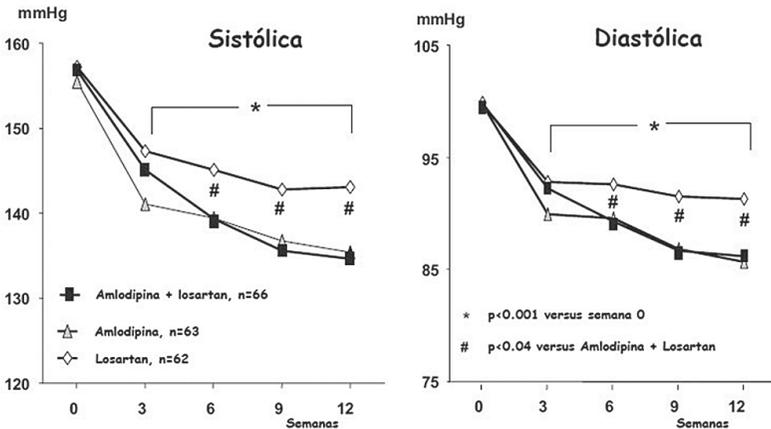
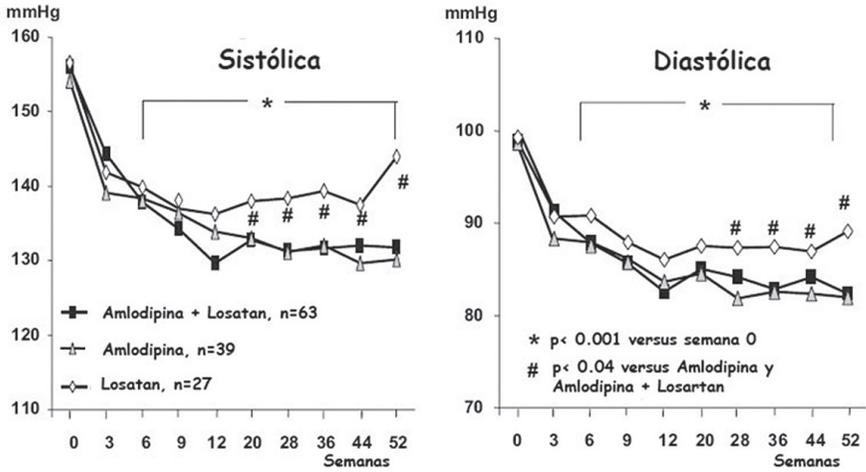


Figura 11. PA en posición sentada



- Tolerabilidad superior
- Menos efectos colaterales (ver figura 12)

Figura 12. Tolerabilidad a largo plazo, estudio LHOTAR

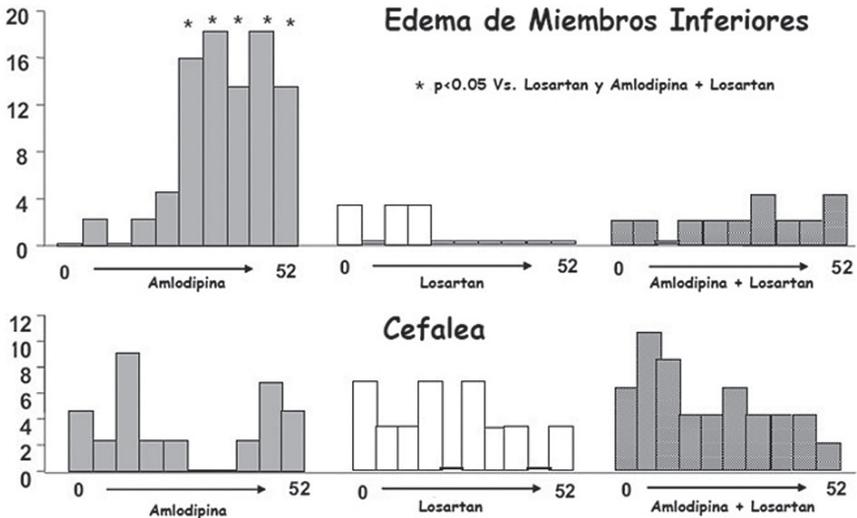
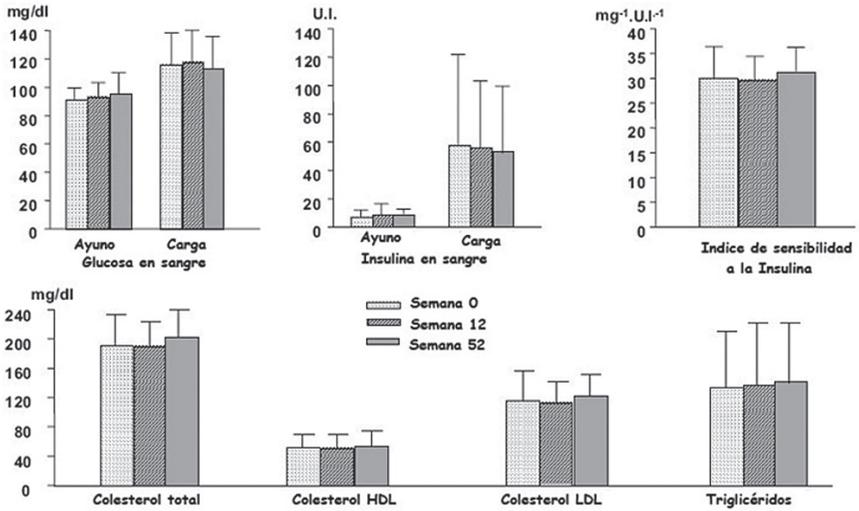


Figura 13. Parámetros metabólicos



- Mayor adherencia y compliance

Figura 14. Control de la PA a mediano y largo plazo, Estudio Embates

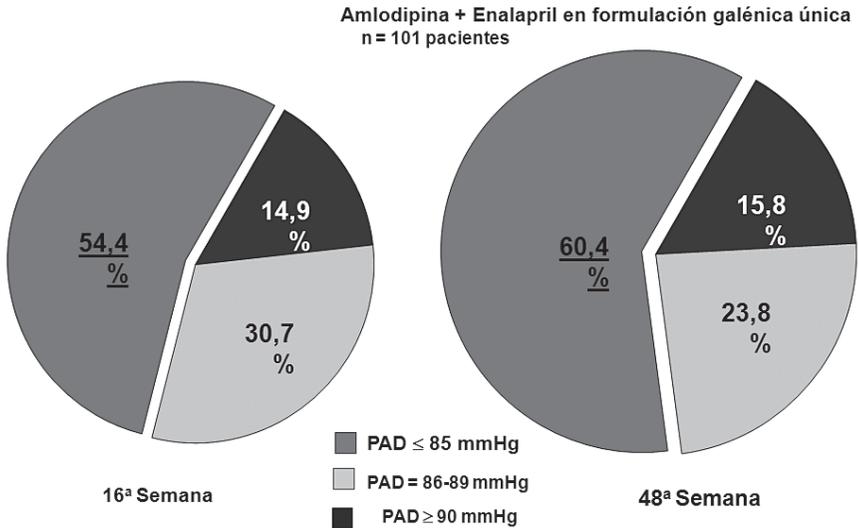


Figura 15. Detención o regresión de daño subclínico a órgano blanco.

**Amlodipina + Enalapril en formulación galénica única
Ecocardiograma (n = 16)**

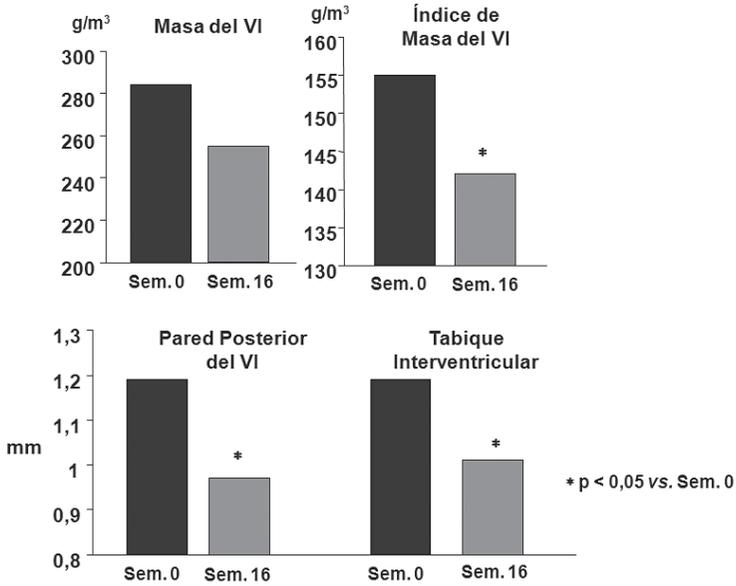
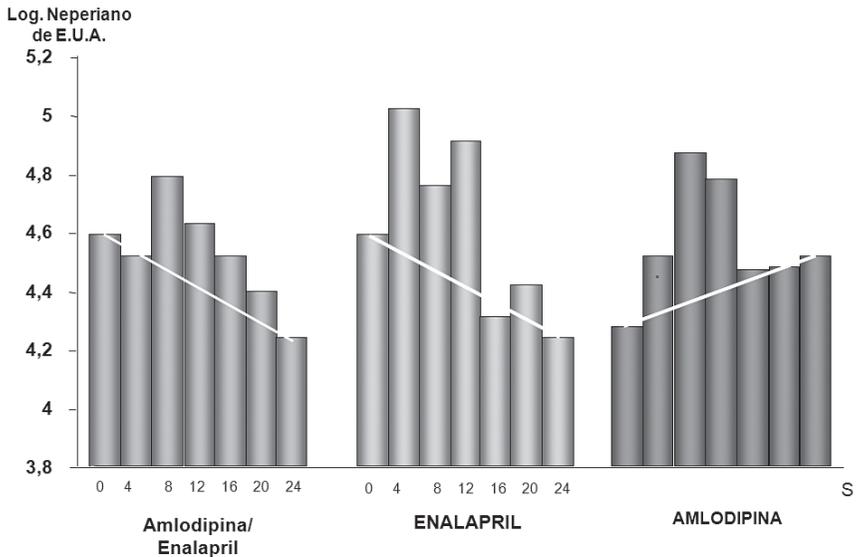
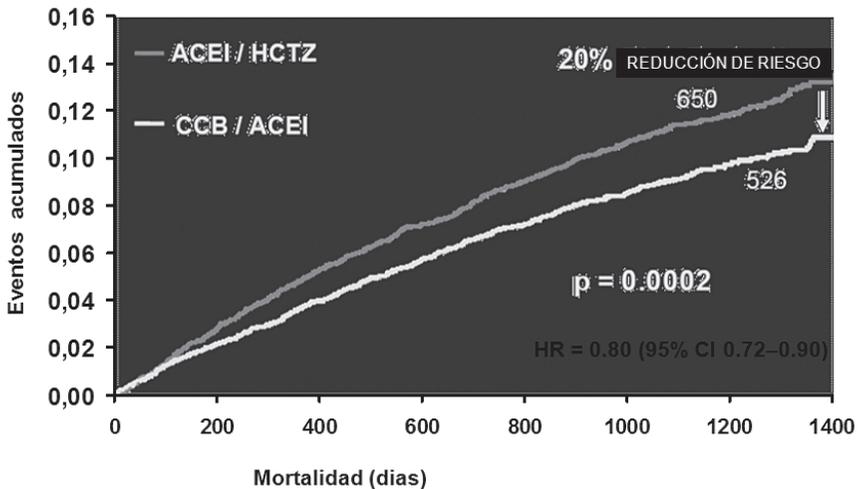


Figura 16. Estudio Embates. Diabetes tipo



Los estudios clínicos en terapia combinada han permitido, a la fecha, demostrar la reducción sobre el daño subclínico a órgano blanco, al igual que disminución de la mortalidad cardiovascular. En el primer caso, los estudios Embates y Lothar, y en el segundo caso, el estudio Accomplish, mostraron una reducción del 20% de la tasa de eventos acumulados en el punto primario de mortalidad cardiovascular (Figura 17)

Figura 17. Curva de sobrevida (Kaplan Mayer).



En terapia combinada, la mayoría de las guías no privilegian alguna clase particular.

Sin embargo, como lo demuestra la evidencia, el objetivo es alcanzar una mayor reducción del riesgo cardiovascular, regresión del daño de órgano blanco, y no la mera reducción de PA.

La combinación de fármacos que actúen sobre el SRAA con BCC, o diuréticos, deberá ser la de elección en pacientes de alto riesgo CV, pacientes diabéticos, con insulinoresistencia, en pacientes con hipertrofia del ventrículo izquierdo, como mostró el estudio Life y el estudio METAL. La combinación a dosis fijas (Losartan/amlodipina), realizado en los países andinos mostró en reducción de la HVI, 63,8%, acompañada de un excelente control de las cifras de PA en 81,1%, y disminución de comorbilidades, como progresión de proteinuria y regresión de ácido úrico, de 73,6%. Los efectos adversos fueron iguales a los del placebo.

Igualmente, en el paciente hipertenso mayor, la combinación de diuréticos con IECA mostró una significativa reducción de morbilidad como insuficiencia cardíaca y ACV, como mostró el estudio Hyvet.

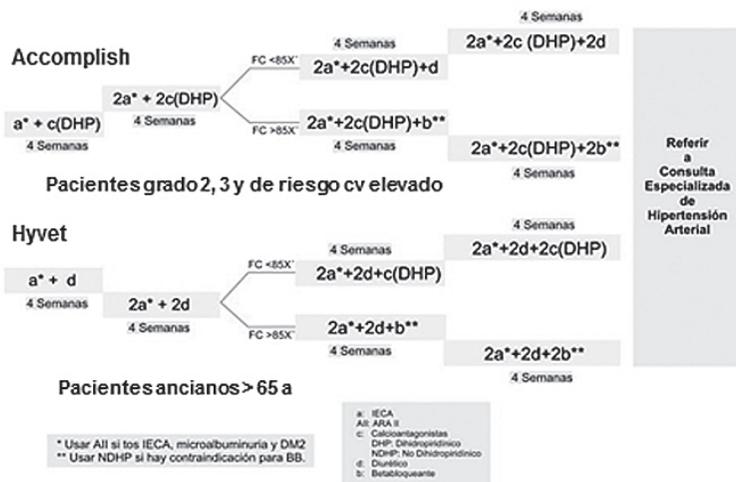
En virtud de lo anterior se recomienda al inicio de terapia combinada siguiendo el esquema de titulación obligada en 2 pasos:

Iniciar combinación de IECA/BRA con BCC a dosis intermedia, para pacientes menores de 65 años, con insulinoresistencia, riesgo de DM2, y obesos, cuando no exista alguna indicación que obligue a otra clase o exista alguna contraindicación, e ir forzando a meta cada 4 semanas, duplicando la dosis de ambos. En caso de no lograr la meta, agregar una tercera clase BB con efecto vasodilatador, en caso de que la frecuencia cardíaca sea igual o mayor de $85 \times'$ y no exista contraindicación. Si la frecuencia cardíaca es menor de $60 \times'$ y no existe una contraindicación particular, deberá asociarse un diurético como clortalidona o indapamida. De no alcanzarse la meta con estas tres clases, a la máxima dosis de cada uno de ellas y a sus intervalos de dosis adecuados, deberá remitirse al especialista en hipertensión arterial.

En pacientes ancianos, mayores de 70 años, iniciar con combinación de IECA/BRA con diurético. Por la evidencia se recomienda Clortalidona preferiblemente. De no controlarse la PA al alcanzar la dosis máxima, a la titulación forzada cada 4 semanas, deberá agregar BB, si la frecuencia es igual o mayor a $85 \times'$, se recomienda Nebivolol Carvedilol. El estudio Senior y el USA Carvedilol mostraron reducción del riesgo de ICC, y el Senior es el único estudio que ha mostrado reducción de la morbilidad en pacientes ancianos con ICC, con fracción de eyección preservada. En caso de que exista contraindicación a BB, o su frecuencia cardíaca sea igual o menor a $60 \times'$, deberá añadirse un BCC.

En esta propuesta terapéutica no se recomienda al Atenolol como fármaco para el tratamiento del paciente hipertenso.

Figura 18. Esquema de la titulación obligada en 2 pasos



Urgencias y emergencias hipertensivas

Crisis hipertensiva

- Elevación aguda de la PA
- Alteraciones orgánicas y/o funcionales en los órganos diana
- Elevación de PA en niños < 30% del P95 para su edad, talla y sexo.

Tipos de crisis hipertensivas

Urgencia hipertensiva

- Elevación persistente de la PA
- No daño agudo a órgano blanco
- Síntomas no especificados
- Descenso progresivo 24-48 horas
- Fármacos VO

Emergencia hipertensiva

- Elevación súbita y persistente de la PA
- Daño agudo a órgano blanco
- Reducir TA 30% en 30 min.
- Fármacos vía EV
- Daño agudo a órgano blanco
 - Encefalopatía hipertensiva
 - Afectación del SNC: infarto cerebral, hemorragia cerebral, hemorragia subaracnoidea
 - Isquemia miocárdica: Angor o infarto
 - Edema agudo de pulmón
 - Aneurisma disecante de la aorta
 - Insuficiencia renal aguda
 - Eclampsia

Los pacientes con elevaciones marcadas de la presión arterial y daño agudo en órganos diana (encefalopatía, infarto de miocardio, angina inestable, edema pulmonar, eclampsia, ictus, hemorragias intensas, disección aórtica, etc.) son los que definen la emergencia hipertensiva, requieren hospitalización y tratamiento parenteral.

Si no existe daño agudo en órgano diana, no se precisa la hospitalización, pero estos pacientes deberían recibir tratamiento antihipertensivo de inmediato y combinado. Deben ser completamente evaluados y monitorizados para evitar el daño cardíaco y renal y para identificar las causas de hipertensión arterial.

El término "urgencia" implica una disminución intensiva y pronta de las cifras de presión arterial, puede ser tratada ambulatoriamente y debe iniciarse con combinaciones. Se sugiere tras su diagnóstico el uso de IECA tipo captopril (pulverizado) sublingual cada 20 minutos por dos dosis con administración simultánea de combinación oral.

La crisis hipertensiva requiere una evaluación minuciosa en la que la pericia clínica permitirá discernir entre la "urgencia" y la "emergencia" en función del daño agudo a órgano blanco. Se trata de no producir en el médico o personal de salud una urgencia del equipo y no del paciente.

Historia clínica y evaluación de la crisis hipertensiva

- Edad
- HTA previa
- Rapidez de instauración
- Enfermedades subyacentes
 - Renales
 - Cardíacas
 - Cerebrales
 - Oculares (intervenciones quirúrgicas recientes)

Adultos jóvenes

- Patologías del parénquima renal
- Sobredosis de medicamentos
- Sustancias ilícitas
- Insuficiencia renal crónica o malformaciones vasculares

Adultos con antecedentes

- Supresión de medicamentos
- Transgresión dietética
- Estrés
- Enfermedades agudas
- Intervenciones quirúrgicas

Adultos sin antecedentes

- Posoperatorios
- Dolor agudo grave
- Enfermedades neurológicas
- Fracaso renal agudo

Diagnóstico

- Investigar la causa
- Presencia de daño a órgano blanco
- Factores de riesgo CV
- Condiciones clínicas
- Estudios analíticos
 - Uroanálisis
 - Funcionalismo renal
 - Ecografía renal
 - Electrocardiograma
 - TC y RMN

Criterios para una correcta elección de la droga en la emergencia hipertensiva

- Facilidad y comodidad de administración
- El empleo de hipotensores en perfusión continua puede hacer necesaria la monitorización invasiva de la TA vía intraarterial
- Utilizar preferentemente fármacos cuyos efectos sobre la TA sean bien conocidos y que mejor se adapten a la causa de la crisis hipertensiva
- Evitar, siempre que sea posible, la asociación de fármacos por vía intravenosa
- Preferible siempre la infusión continua del fármaco al empleo de bolos intermitentes
- Por tratarse de drogas muy potentes, se debe emplear la dosis mínima recomendada y titular dosis-respuesta.
- Mayor eficiencia: Nitroprusiato sódico, labetalol, nicardipina.

Nitroprusiato sódico

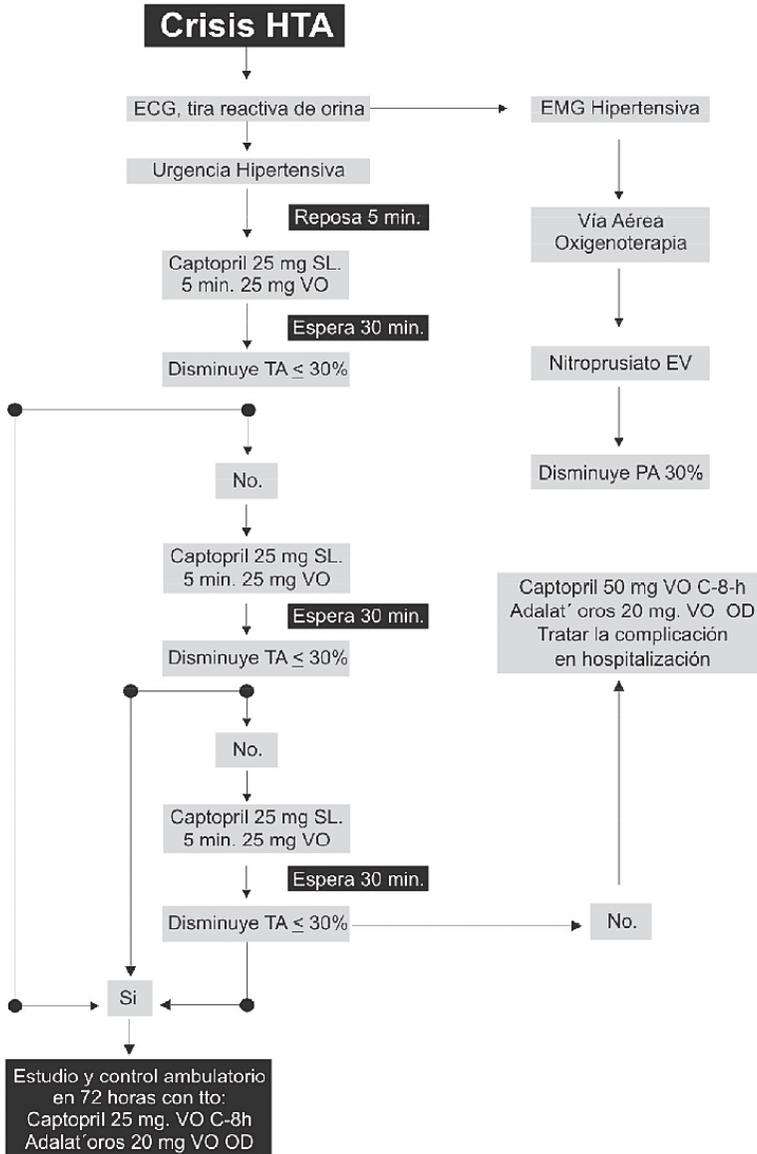
- Elección en IC, bloqueo A-V y asma
- Dosis: 0.5 mcg/Kg/min. - 8 mcg/kg/min.
- Intoxicación por tiocianatos - ampolla 50 mg/2cc

El objetivo del tratamiento en la emergencia hipertensiva debe atender las siguientes reglas:

- Reducción gradual (isquemia, trombosis)
- No disminuir la TA $\frac{1}{2}$ en más del 30% en la primera hora
- No disminuir la TA en 15-25% en 8 horas
- Alcanzar VN (Valor Normal) de 24-48 horas

Algoritmo propuesto para el tratamiento del paciente diabético hipertenso

Figura 19. Algoritmo propuesto para el tratamiento del paciente con crisis hipertensiva

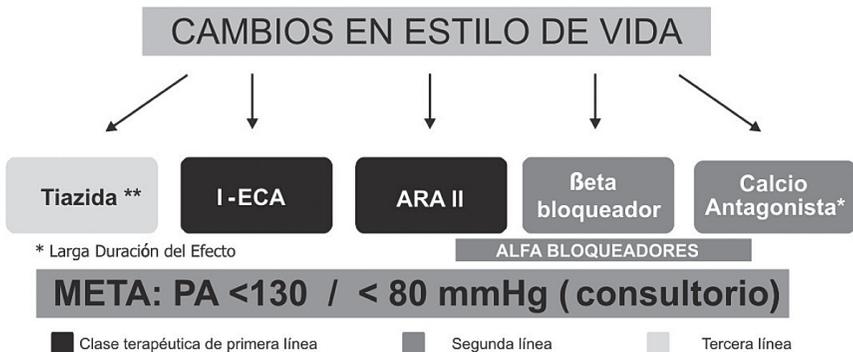


Diabéticos

- Estimular medidas de modificación del estilo de vida, particularmente pérdida de peso y reducción de la ingesta de sal en diabéticos tipo 2 ó 1.
- Presión arterial objetivo < 130/80 mmHg.
- Con frecuencia se requiere terapia combinada.
- Todos los agentes antihipertensivos pueden ser usados, generalmente combinados. Beneficios para renoprotección al combinar un inhibidor de ACE en diabetes tipo 1 y un antagonista de los receptores de angiotensina en diabetes tipo 2; la combinación de ambos en pacientes que no alcancen el adecuado control de presión y exhiban microalbuminuria, o la adición de un calcioantagonista, particularmente de tipo no dihidropiridínico, tipo verapamil más, un diurético tipo tiazídico.
- Debe ser medida la microalbuminuria en ambos tipos de diabetes, inmediatamente después de la detección de la DM2 y luego de 5 años de evolución de la DM1, como una indicación del tratamiento. A pesar de que exista normotensión y de que la microalbuminuria este presente, la terapia con bloqueadores de angiotensina II debe ser instaurada en los primeros y los IECA en los segundos. En caso de estar hipertenso el inicio con terapia combinada ARA II y/o IECA más calcioantagonistas NHPD. De persistir cifras elevadas de presión arterial, asociar diurético; y de persistir asociar, calcioantagonista dihidropiridínico.
- En pacientes con excreción proteica mayor de 1 g/día, no disminuir la presión sistólica a niveles menores de 109 mmHg. Esto se recomienda aun no existiendo una evidencia contundente en pacientes con microalbuminuria y con falla renal.

Algoritmo para el tratamiento para el Hipertenso diabético 2 y/o con resistencia a la Insulina.

Figura 20. Diabetes tipo 2, o resistencia a la insulina



Pacientes con enfermedad cardiovascular previa y con enfermedad cerebrovascular

Los pacientes que han sufrido un accidente cerebrovascular o un accidente isquémico transitorio tienen una reducida recurrencia de ACV si reciben terapia antihipertensiva (diuréticos o inhibidores de la ACE) aun si su presión arterial está en el rango normal.

La evidencia actual muestra que los BRA y los calcioantagonistas en monoterapia combinada deberían ser los fármacos de elección para la prevención primaria y secundaria del ACV.

La meta de control para presión arterial en prevención primaria y secundaria del ACV debe ser: < 130 mmHg la sistólica y < 80 mmHg la diastólica.

Está todavía en discusión si la presión arterial en una isquemia aguda debe ser disminuida. El control de la presión arterial hasta niveles intermedios (aproximadamente 160/100 mmHg) es apropiado hasta la estabilización y mejoría; la frecuencia del ictus recurrente desciende con la combinación de IECAS y diuréticos tiazídicos, calcioantagonistas tipo DHP la nitrendipina (SysEur) y la nifedipina oros (Insight).

Pacientes con enfermedad isquémica coronaria

De algunos agentes antihipertensivos se ha comprobado que tienen efecto benéfico después del infarto al miocardio, los IECA, los ARA II, como lo observado en el estudio Valient y el estándar de oro los Betabloqueantes, en especial aquellos sin ASI. En pacientes con cardiopatía isquémica crónica estable, los calcioantagonistas no DHP tipo verapamilo (Invest) han mostrado reducir el riesgo de reinfarcto y muerte súbita, al igual que los betabloqueantes. Los no DHP han mostrado, a largo plazo, mayor diferencia con excepción de lo observado en el estudio Value; en tanto, el estudio *Action con Nifedipina Oros* mostró que la asociación de ésta sustancia, en la terapia estándar óptima del paciente hipertenso con enfermedad isquémica coronaria estable, es segura y efectiva en la reducción de eventos isquémicos e insuficiencia cardíaca, en especial en pacientes con hipertensión sistólica aislada.

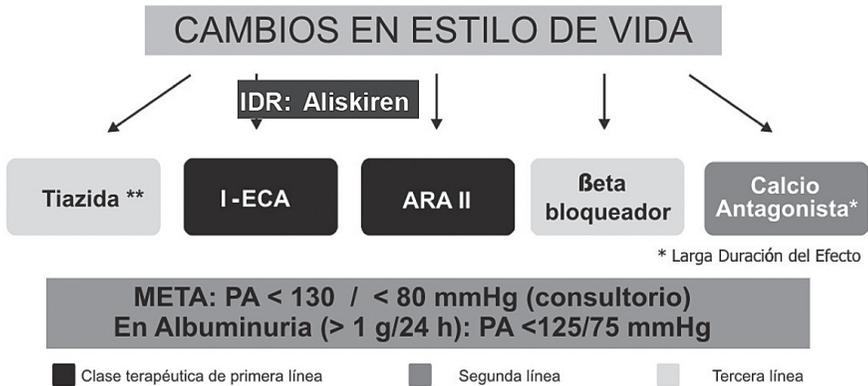
En insuficiencia cardíaca congestiva, los diuréticos, agentes antialdosterona, betabloqueadores, inhibidores de la ACE y antagonistas del receptor de angio-tensina han tenido efecto benéfico comprobado.

Pacientes con deterioro de la función renal

La protección renal en diabéticos requiere estricto control de la presión arterial (menos de 130/80 mmHg), pero también en pacientes con nefropatía no diabética parece prudente disminuir la presión arterial intensivamente.

La proteinuria debe ser disminuida a valores tan cercanos a lo normal como sea posible. Se requiere reducir la proteinuria ya sea con un antagonista de receptor de angiotensina, un inhibidor de la ACE o un IDR, Aliskiren, como se demostró en el estudio AVOID⁹.

Figura 21. Microalbuminuria



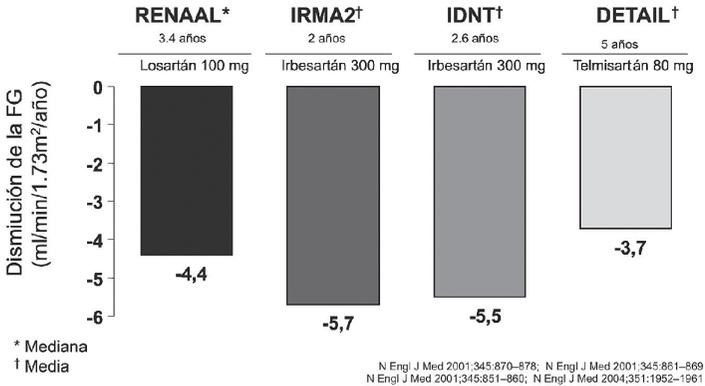
Se requiere generalmente terapia combinada para alcanzar la presión arterial objetivo, mediante la adición de un diurético, un calcioantagonista y otros agentes antihipertensivos.

Considerar una intervención terapéutica integral (antihipertensivos, estatinas antiagregante plaquetario.)

En las personas con insuficiencia renal crónica definida por función excretora reducida con TFG por debajo de 60ml/min por 1,72 m² que corresponde aproximadamente a una creatinina > 1,5 mg/dl en varones y a >1,3 en mujeres, o a presencia de microalbuminuria (>200 mg/día, 200 mg en índice albúmina/creatinina), los objetivos terapéuticos son hacer más lento el deterioro de la función renal y prevenir la enfermedad cerebrovascular.

La hipertensión arterial aparece en la mayoría de estos pacientes, que deberían recibir tratamientos agresivos en el control de la presión arterial, frecuentemente con tres o más fármacos para conseguir los objetivos de valores de presión arterial < 130/80 mmHg. Los IECAS y ARA II han demostrado efectos favorables en la progresión de la enfermedad renal diabética y no diabética. Un aumento en el límite de la creatinina sobre el 35% sobre la línea basal con IECAS o ARA II es aceptable y no hay razón para interrumpir el tratamiento hasta el desarrollo de hiperpotasemia. Con enfermedad renal avanzada (IFG < 30 ml/min por 1,72 m², correspondiente a una creatinina sérica de 2,5 a 3 mg /dl) el incremento de dosis de diuréticos de asa son necesarios generalmente en combinación con otras clases de drogas.

Figura 22. Nefroprotección Aras II: disminución de F. Glomerular



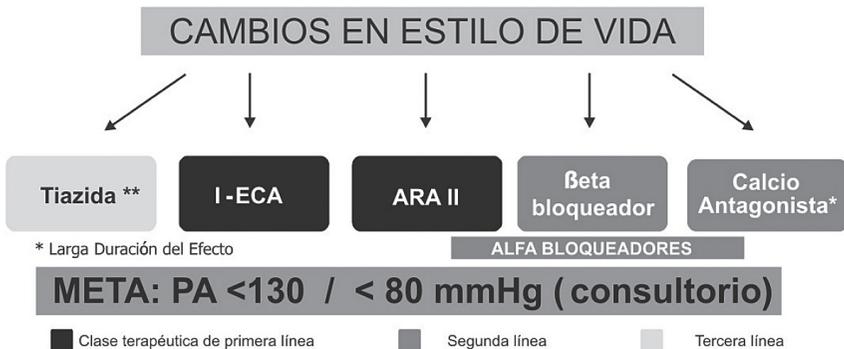
Otras situaciones especiales

Obesidad y síndrome metabólico

La obesidad (IMC > 30 kg/m²) es un factor de riesgo prevalente que incrementa el desarrollo de hipertensión arterial y ECV. *La Guía Adult Treatment Panel para el control del colesterol* define el síndrome metabólico como la presencia de tres o más de las siguientes condiciones: obesidad abdominal (circunferencia abdominal > 102 cm en varones o > de 88 en las mujeres), intolerancia a la glucosa, glicemia basal > 100 mg/dl, PA > 130/85 mmHg, triglicéridos elevados (>150 mg/dl) o HDL bajo (< 40 mg/dl en varones o < 50 en mujeres). La modificación intensa de estilo de vida debería perseguirse en todos los individuos con síndrome metabólico, e instituirse una terapia farmacológica para cada uno de los componentes afectados.

Los bloqueadores del SRAA son los fármacos de elección en este tipo de pacientes, así como los betabloqueantes tipo carvedilol y nebivolol.

Figura 23. Tratamiento en pacientes con Síndrome Metabólico



Hipertensión resistente o refractaria

Definición y concepto de HTA refractaria

Se entiende por hipertensión arterial cuyas cifras de presión no han podido ser controladas a pesar de un tratamiento antihipertensivo con tres fármacos, uno de los cuales es un diurético, según Anderson O., en Acta Med Escandinava.

Según la Guía Europea, la hipertensión se define como resistente al tratamiento, o refractaria, en los pacientes en que una estrategia terapéutica que incluya los cambios del estilo de vida y la prescripción de al menos tres fármacos antihipertensivos en dosis adecuadas, no consiga reducir la presión sistólica y diastólica de manera suficiente.

A su turno, la sociedad Estadounidense de Hipertensión define así esta condición: "Cifras de presión arterial que se mantienen sobre el objetivo de presión a pesar del uso de 3 medicamentos antihipertensivos de distinto mecanismo de acción. Idealmente, uno de los 3 fármacos debería ser un diurético y todos ellos deben ser prescritos a las dosis óptimas. Los pacientes con buen control de presión, que requieren para ello 4 ó más fármacos deben ser considerados resistentes al tratamiento".

Tabla 29. Prevalencia estimada de HTA en estudios de morbilidad y mortalidad

Estudio	Pacientes no controlados (%)	Pacientes con 3 ó más fármacos (%)	Prevalencia estimada de HR (%)
ALLHAT	34%	27%	15%
CONVINCE	33%	18%	12%
VALUE	40%	15%	10%

Epstein M. J Clin Hypertens 2007; 9 (Suppl 1): 2 -6

Características clínicas de los pacientes con HTA refractaria

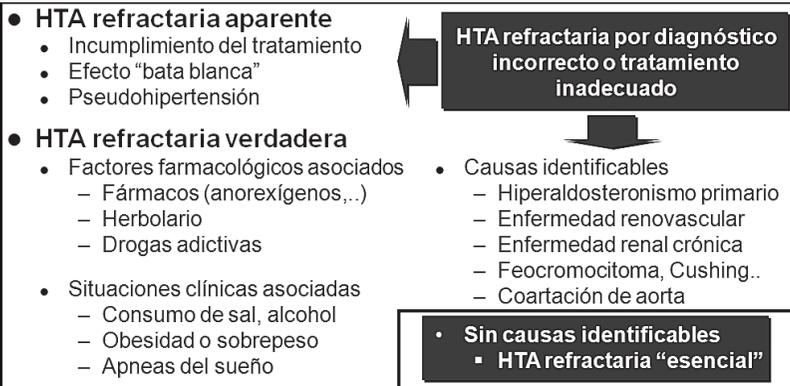
- Mayores cifras de PA en la MAPA de 24 horas
- Obesidad o sobrepeso
- Apnea obstructiva del sueño
- Diabetes tipo 2 o síndrome metabólico
- Insuficiencia renal crónica

- Raza negra
- Sexo masculino
- Lesión silente de órgano diana (HVI, GIM carotídeo, placas ateromatosas carotídeas, retinopatía, microalbuminuria)

Causas

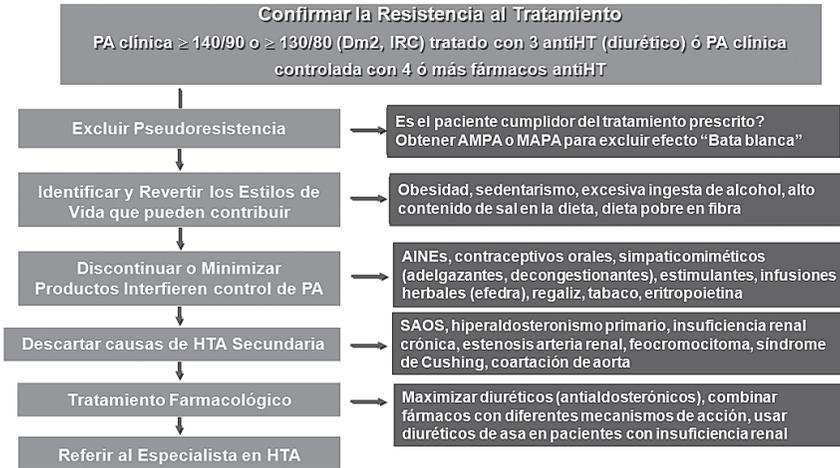
- Apnea obstructiva del sueño
- Causa secundaria insospechada
- Pobre adherencia al plan terapéutico
- Ingesta de agentes que elevan la presión arterial (esteroides, drogas antiinflamatorias, anticonceptivos orales, cocaína)
- Falla en la modificación del estilo de vida (ganancia de peso, alcohol, etc.)
- Sobrecarga de volumen (insuficiente dosis de diurético, insuficiencia renal, alta ingesta de sal)
- Hipertensión espuria. (ver figuras 24)

Figura 24. Causas de HTA refractaria



Flujograma para el diagnóstico y tratamiento de la HTA Resistente, siguiendo la AHA Scientific Statement 2008

Figura 25. Algoritmo para el diagnóstico y tratamiento



Tratamiento de la HTA refractaria

Asociar fármacos antialdosterónicos, espironolactona y eplerenona en función de los mecanismos presores potenciales de la aldosterona en la HTA refractaria.

Hipertrofia ventricular izquierda

La hipertrofia ventricular izquierda es un factor independiente que incrementa el riesgo cardiovascular.

En el hipertenso, la evaluación de la existencia o no de la HVI deber ser obligatoria, bien mediante la determinación electrocardiográfica de la HVI en sus criterios básicos de incremento del índice de Sokolow-Lyon: R en V_5 o V_6 + S en V_1 > 38 mm en hombres y >30 mm en mujeres.

Existen criterios electrocardiográficos adicionales como la deflexión intersecoide de V_5 o V_6 \geq 0,05 segundos y la depresión del segmento ST e inversión de T asimétrica en derivaciones precordiales izquierdas y en derivaciones de los miembros D_1 - aVL.

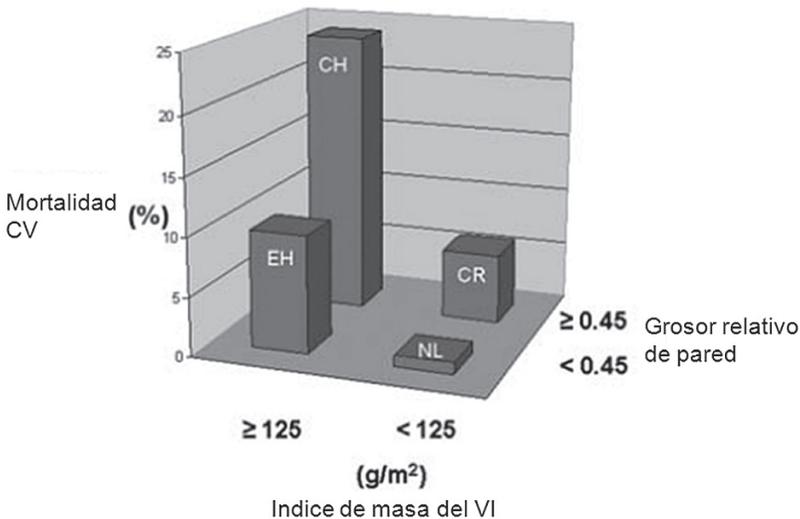
El estudio Framingham en pacientes hipertensos con HVI electrocardiográfica y depresión de St o aplanamiento de T, evidenció un riesgo de mortalidad cardiovascular a iguales niveles de presión arterial, de en 2,6 veces.

El estudio LIFE mostró que aquellos pacientes hipertensos con HVI y bloqueo de la rama izquierda del Haz de His tuvieron 1,6 veces mayor mortalidad cardiovascular, 3,5 veces mayor riesgo de muerte súbita y 1,7 veces mayor riesgo de insuficiencia cardíaca.

El estudio de Verdecchia mostró que el voltaje de R en aVI > 7 mm, en ausencia de criterios electrocardiográficos -inclusive ecocardiográficos de HVI- genera un incremento de los eventos cardiovasculares (infarto fatal o no fatal, insuficiencia cardíaca) y por cada aumento de 0,1 mm hay un incremento de eventos cardiovasculares en 9%.

El ecocardiograma mejora la sensibilidad para la detección de HVI, en especial cuando se realiza la determinación de los patrones geométricos del ventrículo izquierdo, los cuales han mostrado una incidencia de riesgo cardiovascular mayor.

Figura 26. Mortalidad CV acumulada, de acuerdo con las modificaciones de la geometría del VI



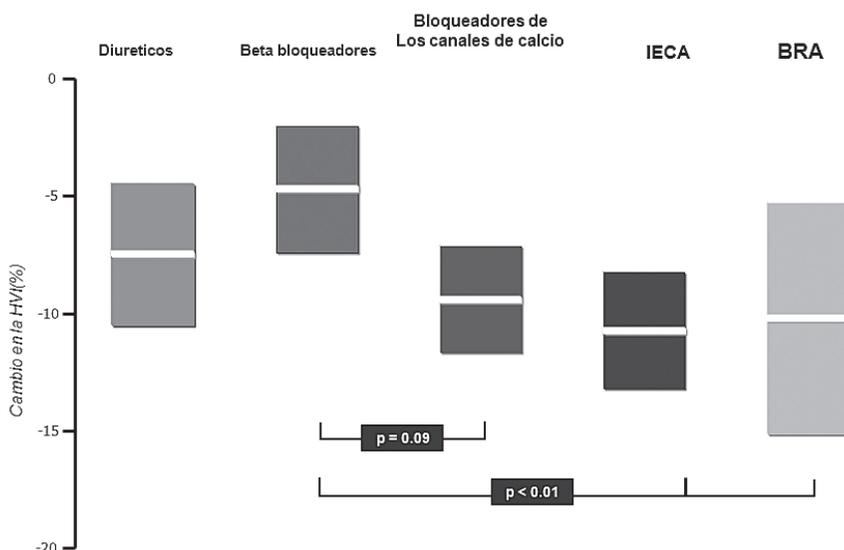
La regresión de la HVI puede lograrse con diferentes estrategias, por ejemplo la actividad física, conforme lo demuestra el estudio de Kokkinos y su grupo en Atenas.

Igualmente, el estudio Trascend mostró una reducción en la progresión de la HVI cuando se comparó el uso de Telmisartan contra placebo, tanto a los 2 años como a los 5 años de seguimiento.

El ecocardiograma permite evaluar la función diastólica. En este sentido, el subestudio del Ascot en la evaluación del Doppler tisular encontró que la alteración de la relación

E/E* es un potente predictor de eventos cardíacos en los pacientes hipertensos. Asimismo, la terapia con IECA/calcioantagonistas fue superior a la de Atenolol/Trasíldico en la reducción de riesgo cardiovascular, según el estudio Ascot. A iguales niveles de presión arterial las diferentes clases terapéuticas muestran diferentes grados en la reducción de la HVI, como se observa en la Figura 28.

Figura 27. Metaanálisis en la regresión de la HVI

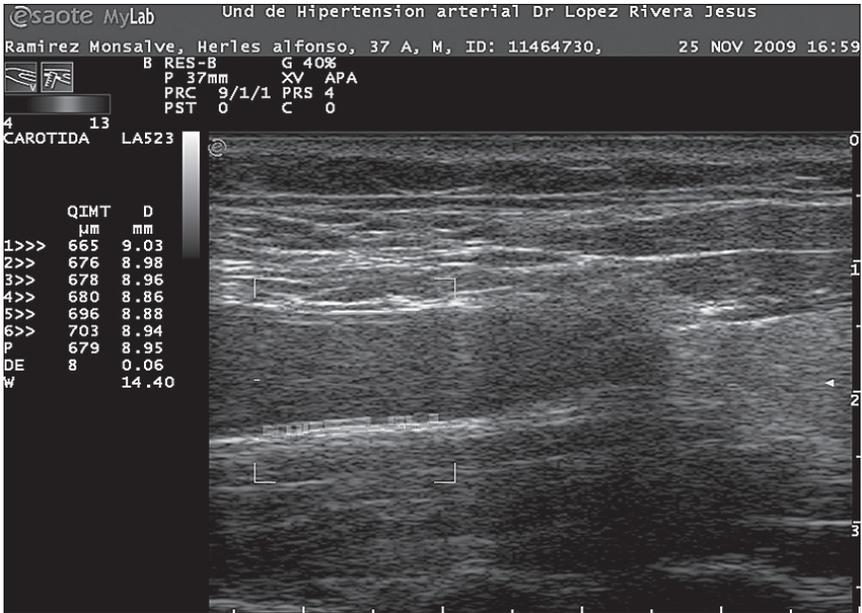


Con un manejo agresivo de la presión arterial se consigue la regresión de HVI. Este manejo incluye bajada de peso, restricción de sodio y tratamiento con todas las clases de fármacos antihipertensivos, excepto los vasodilatadores directos hidralacina y minoxidil. Más allá del control de la presión arterial el estudio PAMELA (Pressioni Arteriose Monitorate E Loro Associazioni) mostró que aquellos individuos no tratados con bloqueadores del RAS presentaron una incidencia 5 veces mayor de HVI con respecto a los pacientes normotensos. El estudio Life demostró que Losartan en pacientes hipertensos con HVI fue mejor que Atenolol en lograr la regresión de la hipertrofia.

Enfermedad arterial periférica

La enfermedad arterial periférica es equivalente en riesgo a la isquemia coronaria. Algunas clases de antihipertensivos pueden usarse en la mayoría de los pacientes con EAP. Para tratar factores de riesgo asociados, los calcioantagonistas, particularmente los dihipiridínicos, son los fármacos de elección en este tipo de patología.

Figura 28. Intima- Media medida en equipo automático



El grosor Intima- Media carotídea muestra una correlación lineal con los aumentos de la presión arterial sistólica, como lo demostraron los estudios Carmela y el grupo español (ver Figura 30)

Figura 29. Grosor íntima - media carotídeo en sujetos sin factores de CV

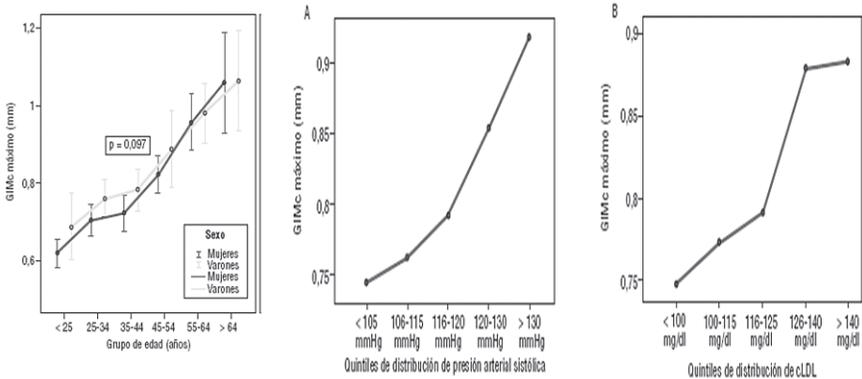


Tabla 30. Fármacos propuestos

	DOSIS INTERMEDIA	DOSIS MÁXIMA
IECA		
Enalapril	10 mg BID	20 mg BID
Ramipril	5 mg	10 mg
Perindopril	5 mg	10 mg
Fosinopril	20 mg	40 mg
Trandolapril	2 mg	4 mg
Lisonopril	20 mg	40 mg
Quinapril	20 mg	40 mg
Zofenopril	30 mg	60 mg
ARA II		
Valsartan	160 mg	320 mg
Irbesartan	150 mg	300 mg
Candesartan	16 mg	32 mg
Telmisartan	40 mg	80 mg
Olmesartan	20 mg	40 mg
Losartan	50 mg BID	100 mg BID
CALCIOANTAGONISTA		
Amlodipina	5 mg	10 mg
Lercanidipina	10 mg	20 mg
Nifedipina Oros	30 mg	60 mg
DIURÉTICO		
Hidroclorotiazida	12,5 mg	25 mg
Indapamida	1,5 mg	2,5 mg
Clortalidona	12,5 mg	25 mg
BETABLOQUEANTE		
Bisoprolol	5 mg	10 mg
Nebivolol	5 mg	10 mg
Carvedilol	12,5 mg	25 mg
CALCIOANTAGONISTA NO DIHIDROPIRIDINA		
Verapamilo	180 mg	240 mg
IDR		
Aliskiren	150 mg	240 mg

Continúa en la siguiente página ►

Combinación a dosis fijas

	DOSIS INTERMEDIA	DOSIS MAXIMA
IECA/CCB		
Enalapril / Amlo	10mg / 5 mg	20 mg / 5 mg
Benazepril / Amlo	10mg / 5 mg	20 mg / 5 mg
Trandolapril / Verapamilo Retard	2 mg / 180 mg	4 mg / 240 mg
BRA/CCB		
Valsartan / Amlodipina	160mg / 5 mg	320 mg / 10 mg
Losartan / Amlodipina	50 mg / 2,5 mg	100 mg / 5 mg
Olmesartan / Amlodipina	20 mg / 5 mg	40 mg / 10 mg

Referencia Bibliografía

1. Reid John L, McInnes Gordon T. Classification of antihypertensive drugs and pharmacological considerations: historial perspective and future prospects. In: *Clinical Pharmacology and Therapeutics of Hypertension, Handbook of Hypertension. Volume 25. Elsevier 2008; 3-16.*
2. Pritchard BNC, Van Zweiten PA. Methyldopa and imidazoline agonist. In: Birkenhager WH, Reid JL, eds. *Handbook of Hypertension. Clinical pharmacology and therapeutics of antihypertensive drugs, Vol 24. Amsterdam: Elsevier; 2007.*
3. Sica DA. Antihypertensive drugs: pharmacokinetics, pharmacodynamics, side metabolism, si effects and drug interactions. In: *Clinical Pharmacology and Therapeutics of Hypertension, Handbook of Hypertension. Volume 25. Elsevier 2008;35-52.*
4. Izzo J, Sica DA. Antihypertensive drugs: Pharmacologic Principles and Dosing Effects. In: Izzo J, Black H, eds. *Hypertension primer, 3rd edn. Dallas, TX: American Heart Association; 2003:504-408.*
5. Sica DA. Hypertension, renal disease, and drugs considerations. *J Clin Hypertens (Greenwich) 2004;6(Suppl 2):24-30.*
6. Prisant LM, Elliot WJ. Drug delivery systems for treatment of sistemic hypertension. *Clin Pharmacokinet 2003;42:931-940.*
7. Hermida RC, Smolensky MH. Chronotherapy of Hypertension. *Curr Opin Nephrol Hypertens 2004;13:501-505.*

8. Health information update from IMS health 2001. Online. Available http://www.imshealthcanada.com/htmen/3_1_5.htm.
9. Knepper MA, Kleyman T, Gamba G. Diuretics: mechanism of action. In: Oparil S, Weber M, eds. *Hypertension: a companion to Brenner and Rector the kidney*, 2nd edn. Philadelphia: Elsevier Sanders; 2005:638-652.
10. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *JAMA* 2003;289:2560-2572.
11. Shah SU, Anjum S, Littler WA. Use of diuretics in cardiovascular disease: (2) Hypertension. *Postgrad Med* 2003;80:271-276.
12. Gamba G. Molecular biology of distal nephron sodium transport mechanisms. *Kidney Int* 199;56:1606-1622.
13. Costanzo LS. Localization of diuretic action in microperfused rat distal tubules: Ca and Na transport. *Am J Physiol (Renal Fluid and Electrolyte Physiology)* 1985;248:F527-F535.
14. Gesek FA, Friedman PA. Mechanism of calcium transport stimulated by chlorthiazide in mouse distal convoluted tubule cells. *J Clin Invest* 1992;90:429-438.
15. Ray WA, Griffin MR, Downey W, et al. Long-term use of thiazide diuretics and risk of hip fracture. *Lancet* 1989;i:687-690.
16. Wanich R, Davis J, Ross P, et al. Effect of thiazide on rates of bone mineral loss: a longitudinal study. *Br Med J* 1990;310:1303-1305.
17. Roos JC, Boer P, Koomans HA, et al. Hemodynamic and hormonal changes during the acute and chronic diuretic treatment in essential hypertension. *Eur J Clin Pharmacol* 1981;19:107-112.
18. Scharz WB. Role of anions in metabolic alkalosis and potassium deficiency. *New Engl J Med* 1968;279:630-639.
19. Tannen RL. Diuretic-induced hypokalemia. *Kidney Int* 1985;28:988-1000.
20. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. Multiple risk factor intervention trial: risk factor changes and mortality results. *JAMA* 1982;248:1465-1477.
21. Siscovick DS, Raghunathan TE, Psaty BM, et al. Diuretic therapy for hypertension and the risk of primary cardiac arrest. *N Engl J Med* 1994;330:1825-1857.

22. Franse LV, Pahor M, Di Barig, et al. *Hipokalemia associated with diuretic use and cardiovascular events in the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP)*. *Hypertension* 2000;35:1025-1030.
23. SHEP Cooperative Research Group. *Influence of long-term, low-dose, diuretic-based, antihypertensive therapy on glucose, lipid, uric acid, and potassium levels in older men and women with isolated systolic hypertension: The Systolic Hypertension in the Elderly Program*. *Arch Intern Med* 1998;13:741-751.
24. Dunder K, Lind L, Bjorn Z, et al. *Increase in blood glucose concentration during antihypertensive treatment as a predictor of myocardial infarction: population based cohort study*. *BMJ* 2003;326:1-5.
25. Hansson L, Lindholm LH, Ekborn T, et al. *Randomized trial of old and new antihypertensive drugs in elderly patients: cardiovascular mortality and morbidity the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2 study*. *Lancet* 1999;354:1751-1756.
26. Padwal R, Laupacis A. *Antihypertensive therapy and incidence of type 2 diabetes*. *Diabetes Care* 2004;27:247-255.
27. Hansson L, Lindholm LH, Niskanen L, et al. *Effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: The Captopril Prevention Project (CAPPP) randomized trial*. *Lancet* 1999;353:611-616.
28. The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. *Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack (ALLHAT)*. *JAMA* 2002;288:2981-2997.
29. Kostis JB, Wilson AC, Freudenberg RS, et al. *Long-term effect of diuretic-based therapy on fatal outcomes in subjects with isolated systolic hypertension with and without diabetes*. *Am J Cardiol* 2005;95:29-35.
30. Kasike BL, Ma Jz, Kalil RS, et al. *Effects of antihypertensive therapy on serum lipids*. *Ann Intern Med* 1995;122:133-141.
31. Grimm RHJ, Flack JM, Grandits GA, et al. *Long-term effects on plasma lipids of diet and drugs to treat hypertension. Treatment of Mild Hypertension Study (TOHMS) Research Group*. *JAMA* 1996;275:1549-1556.
32. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). *Hypertension. The Clinical management of primary hypertension in adults. Clinical Guideline 127*. 2011.

33. Mancia G, Fagard R, et al. The task for the management of the arterial hypertension of The European Society of Hypertension (ESH) and of The European Society of Cardiology (ESC). 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. *Journal of Hypertension* 2013, 31:1281-1357.
34. Roush GC, Holford TR, Gudatti AK. Chlortalidone compared with Hydrochlorothiazide in reducing cardiovascular events. *Sistematic review and meta-analysis Hypertension* 2012; 59:1110-1117.
35. Costas Thomopoulos, Paratti G, Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension: Effects of various classes of antihypertensive drug-overview and meta-analysis. *Journal of Hypertension* 33; 2; feb 2015:195-211.
36. Martinez-Maldonado M, eds. *The physiological basis of diuretic therapy in clinical medicine*, Orlando:Grune & Stratton; 1986:7-8.
37. Chan TY. Indapamide-induced severe hyponatremia and hipoklaemia. *Ann Pharmacother* 1995;29:1124-1128.
38. Chapman MD, Hanrahan R, McEwen J, et al. Hyponatremia and hypokalemia due to indapamide. *Med J Aust* 2002;176:219-221.
39. Gross JB, Imai M, Kokko JP. A functional comparison of the cortical collecting tubule and the distal convolutes tubule. *J Clin Invest* 1975;55:1284-1294.
40. Stone DK, Seldin DW, Kokko JP, Jacobson HR. Mineralocorticoid modulation of rabbit medullary collectin duct acidification. A sodium-independent effect. *J Clin Invest* 1983;72:77-83.
41. Dahlof CG, Lundborg P, Persson BA, Regardh CG. Re-evaluation of the antiminerlocorticoid effect of the spironolactone metabolite, canrenone from plasma concentrations determined by a new high-pressure liquid-chromatographic method. *Drug Metab Dispos* 1979;7:103-107.
42. Sadee W, Dagcioglu M, Schroder R. Pharmacokinetics of spironolactone, canrenone and canrenone-K in humans. *J Pharmacol Exp Ther* 1973;185:686-695.
43. Gardiner P, Schrode K, Quinlan D, et al. Spironolactone metabolism: steady-state serum levels of the sulphur-containing metabolites. *J Clin Pharmacol* 1989;29:342-347.
44. Overdiek HW, Hermens WA, Merkus FW. New insights into the pharmacokinetics of spironolactone. *Cli Pharmacol Ther* 1985;38:469-474.
45. Overdiek HW, Merkus FW. The metabolism and biopharmaceutics of spironolactone in man. *Rev Drug Metab Drug Interact* 1987;5:273-302.

46. Greenblatt DJ, Kock-Weser J. Adverse reactions to spironolactone. A report from the Boston Collaborative Drugs Surveillance Program. *Jama* 1973;225:40-43.
47. Loubé SD, Quirk RA. Letter: Breast cancer associated with administration of spironolactone. *Lancet* 1975;1:1428-1429.
48. de Gasparo M, Joss U, Ramjouw HP, et al. Three new epoxy-spironolactone derivatives: characterization in vivo and invitro. *J Pharmacol Exp Ther* 1987;240:650-656.
49. Cook Cs, Zhang L, Fischer JS. Absorption and disposition of a selective aldosterone receptor antagonist, epleronone, in the dog. *Pharm Res* 2000;17:1426-1431.
50. Tobert D, Karim A, Cook C, et al. SC-66110 (eplkerenone): A selective antialdosterone antagonist: disposition kinetics in man and identification of its major CYP450 isoenzyme in its biotransformation. In: *American Association of Pharmaceutical Scientists*; 1998.
51. Philippu A, Stroel U. Beta-Adrenoreceptors of the posterior hypothalamus. *Clin Exp Hypertens* 1978;1(1);25-38.
52. Roubicek J. The effect of beta-adrenoreceptor blocking drugs on EEG. *Br J Clin Pharmacol* 1976;3:661-665.
53. Buhler FR, Larag JH, Baer L, et al. Propranolol inhibition of renin secretion. A specific approach to diagnosis and treatment of renin-dependent hypertensive diseases. *N Engl J Med* 1972;287(24);1209-1214.
54. Tiggel DJ. Mechanisms of action of calcium channel antagonist In: Epstein M, ed. *Calcium Antagonist in Clinical Medicine*. 3rd ed. Philadelphia, PA: Hanley & Belfus; 2002;1-32.
55. Godfraind T. *Calcium Channel Blockers*, Basel, Switzerland: Birkhauser; 2004.
56. Perez-Reyes E. Molecular physiology of low-voltage T-type calcium channels. *Physiol Rev*. 2003;83:117-161.
57. Ertel EA, Campbell KP, Harpoid MM et al. Nomenclature of voltage-gated calcium channels. *Neuron*. 2000;25:233-235.
58. Meredith PA, Elliot HL Dihydropyridine calcium channel blockers: basic pharmacological similarities but fundamental therapeutic difference. *J Hypertens*, 2004;22:1641-1648.
59. Elliot HL. Calcium channel blockers. In: *Clinical Pharmacology and Therapeutics of Hypertension, Handbook of Hypertension*. Volume 25. Elsevier 2008;219-229.

60. Stokes GS, Marwood JF. Review of the use of alpha-adrenoreceptor antagonist in hypertension. *Methods Find Exp. Clin Pharmacol* 1984;6:197-204.
61. Elliot HL, Meredith PA, Vincent J, Reid JL. The clinical pharmacology of doxazosin. *Br J Clin Pharmacol* 1986;21:S1 275-315.
62. Vincent J, Meredith PA, Elliot HL, Reid JL. The pharmacokinetics of doxazosin in elderly normotensives. *Br J Clin Pharmacol* 1986;21:521-524.
63. Cubeddu LX, Fuenmayo N, Caplan N, Ferry D. Clinical pharmacology of doxazosin in patients with essential hypertension. *Clin Pharmacol Ther* 1989;41:439-449.
64. Koch-Wese J. Hydralazine. *N Eng Med* 1976;295:320-323.
65. Bryan RK, Hoobler SW, Rosenzweig J, et al. Effect of minoxidil on blood pressure and haemodynamics in severe hypertension. *Am J Cardiol* 1977;39:796-801
66. Meisheri KD, Cipkus LA, Taylor CJ. Mechanism of action of minoxidil sulfate-induced vasodilatation: a role for increased K permeability. *J Pharmacol Exp Ther* 1988;245-760.
67. Lowenthal DT, Afrime MB. Pharmacology and pharmacokinetics of minoxidil. *J Cardiovasc Pharmacol* 1990;2 Suppl 2:S9-S106.
68. Giuseppe Mancina, Andrea Parod, Luca Merlino and Giovanni Corrao *Journal of Hypertension* 2011, 29:1012-1018.
69. Bernstein KE, Xiao HD, Frentzel K, Li P, Shen KZ, Adams JW, Fuchs S. Six truisms concerning ACE and the renin-angiotensin system deduced for the genetic analysis of mice. *Circ Res* 2005;96:1135-44.
70. Fabiani ME, Dinh DT, Nassis L, Johnston CI. Enzima convertidora de angiotensina: propiedades básicas, distribución y papel funcional. Cap. 19. En *Hipertensión: el riñón*. Brenner y Rector. Editado por Oparil S, Weber MA. McGraw-Hill Interamericana. México, 2002.
71. Danilczyk D, Penninger JM. Angiotensin-converting enzyme II in the heart and the kidney. *Circulation Research* 2006;98: 463-471.
72. Fleming I. Signaling by the Angiotensin-Converting-Enzyme. *Circ Res* 2006;98:887-96.
73. Carey RM, Siragy HM. Newly recognized components of the renin -angiotensin system: potential role of cardiovascular and renal regulation. *Endocr Rev* 2006;24:261-71.
74. Pagliano P, Penn C. Rethinking the renin-angiotensin system and its role in cardiovascular regulation. *Cardiovasc Drugs Ther* 2005;19(1):77-8.

75. Luchner A, Stevens TI, Borgeson DD, Redfield MM, Bailey JE, Sandberg SM, Haublein DM, Burnett JC. Angiotensin II in the evolution of experimental heart failure. *Hypertension* 1996;28:472-77.
76. Dzau VJ, Bernstein KE, Colenmayer D, et al. The relevance of tissue angiotensin-converting enzyme: manifestations in mechanistic and endpoint data. *Am J Cardiol* 2001;88(suppl 1):1-20.
77. Heeneman S, Sluimer IJ, Daeman MJ. Angiotensin Converting Enzyme and vascular remodelling. *Circ Res* 2007;101:441-54.
78. Tipnis SR, Hooper NM, Hyde R, Karran E, et al. A human homolog of angiotensin-converting enzyme: cloning and functional expression as a captoprilin sensitive carboxypeptidase. *J Biol Chem* 2000;275:33238-43.
79. Donoghue M, Hsieh F, Baronas E, et al. A novel angiotensin-converting enzyme-related carboxypeptidase (ACE2) converts angiotensin I to angiotensin 1-9. *Circ Res* 2000;87:E1-E9.
80. Bohem M, Nabel EG. Angiotensin-converting enzyme 2 - A new cardiac regulator. *New Engl J Med* 2002;347:1795-97.
81. Ribeiro-Oliveira A, Impelizeri Nogueira R, Pereira RM, Vilas Boas WW, Souza dos Santos RA, Simone de Silva AC. The renin-angiotensin system and diabetes. *Vasc Health Risk Manag* 2008;4:787-803.
82. Kazemi-Bajestani SM, Patel VB, Wang W, Oudit GY. Targeting the ACE2 and apelin pathways are novel therapies for heart failure. *Opportunities and challenges. Cardiol Res* 2012;823193.
83. Oudit GY, Penninger JM. Recombinant human angiotensin-converting enzyme 2 as a new renin-angiotensin system peptidase for heart failure therapy. *Curr Heart Fail Rep* 2011;8:178-83.
84. Burrell LM, Risvanis J, Dean RG, MacDonald PS, Lu S, et al. Myocardial infarction increases ACE2 expression in rats and humans. *Eur Heart J* 2005;26:369-75.
85. Wysocky J, Yip M, Rodríguez E, et al. Targeting the degradation of angiotensin II with recombinant angiotensin-converting enzyme 2: prevention of angiotensin II dependent hypertension. *Hypertension* 2010;55:90-98.
86. Crackower MA, Sarao R, Oudit GY et al. Angiotensin-converting enzyme 2 is an essential regulator of heart function. *Nature* 2002;20:417:822-8.
87. Koka V, Ru Huang X, Chung ACK, Wang W, Truong LD, Lan HY. Angiotensin II up-regulates angiotensin-1-converting enzyme (ACE), but down-regulate ACE-2 via the AT1-ERK/p38 MAP Kinase pathway. *Am J Pathol* 2008;172:1174-83.

88. Li L, Zang H, Hou X, He X, Chen J-X. Myocardial injection of apelin-overexpressing bone marrow cells improves cardiac repair via up regulating Sirt after myocardial infarction. *PLOS ONE* 2013; 8(9):e71041.
89. Clapp C, Thebault S, Jaziorski MC, Martínez de la Escalera G. Peptide hormone regulation of angiogenesis. *Physiol Rev* 2009;89:1177-1215.
90. Lindpaitner K, Ganten D. Tissue renin-angiotensin system and their modulation: the heart as a paradigm for new aspects of converting enzyme inhibition. *Cardiology* 1991;79 (suppl 1):32-44.
91. Chen LY, Li P, He G, Jiang LQ, Cui CJ, Xu L, Liu LS. Transgenic study of the function of chymase in heart remodeling. *J Hypertens* 2002;20:2047-55.
92. Katugampola SD, Davenport AP. Radioligand binding reveals chymase as the predominant enzyme for mediating tissue conversion of angiotensin I in the normal heart. *Clin Sci* 2002;102:15-21.
93. De Mello WC, Danser AHJ. Angiotensin II and the heart. On the intracrine renin-angiotensin system. *Hypertension* 2000;35:1183-88.
94. Ahmad S, Simmons T, Varagit J, Moniwa M, Chappell MC, Ferrario CM. Identification of a novel angiotensin peptide in human plasma. *Arterioscl Thromb Vasc Biol* 2007;27:297-302.
99. Lautner RO, Villela DC, Fraga-Silva RA, et al. Discovery and characterization of alamandine: a novel component of the renin-angiotensin system. *Circ Res* 2013;112:1104-11.
100. Wright JW, Tamura-Myers E, Wilson WI, et al. Conversion of brain angiotensin II to angiotensin III is critical for pressor response in rats. *Am J Physiol* 2003;284:R725-R733.
101. Wright JW, Yamamoto BJ, Harding JW. Angiotensin receptor subtype mediated physiologies and behaviors. *New discoveries and clinical targets. Progr Neuro Biol* 2008;84:157-81.
102. Harding JW, Jansen LL, Hanesworth JM, Roberts K, Page TA, Wright JW. Release of angiotensin in paraventricular nucleus in response to physiological and chemical stimuli. *Am J Physiol* 1992;262:F17-23.
103. Ferrario CM, Chappell MC, Tallant EA, Brosnihan KB, Diz DL. Counter regulatory actions of angiotensin-(1-7). *Hypertension* 1997;30:535-41.
104. Ferrario CM. Does angiotensin-(1-7) contribute to cardiac adaptation and preservation of endothelial function in heart failure *Circulation* 2000;105:1523-24.

105. Roks AJ, van Geel PP, Pinto YM, Buikema H, Henning RH, de Zeeuw D, van Gilst WH. Angiotensin-(1-7) is a modulator of the human renin-angiotensin system. *Hypertension* 1999;34:296-301.
106. Loot A, Roks AJM, Henning RH, et al. Angiotensin-(1-7) attenuates the development of heart failure after myocardial infarction in rats. *Circulation* 2002;105:1548-1550.
107. Ferrario CM. Angiotensin-converting enzyme 2 and angiotensin-1-7): An evolving story in cardiovascular regulation. *Hypertension* 2006;47[part 2]:515-521.
108. Paul M, Mehr AP, Kreutz R. Physiology of local renin- angiotensin systems. *Physiol Rev* 2006;86:747-803.
109. Varagic J, Trask AJ, Jessup JA, Chappell MC, Ferrario CM. New angiotensins. *J Mol Med* 2008;86:663-71.
110. Ferrario CM. New physiological concepts of the renin- angiotensin system from the investigation of precursors and products of angiotensin I metabolism. *Hypertension* 2010;55:445-52.
111. Santos RAS, Simões e Silva AC, Maric C, et al. Angiotensin (1-7) is an endogenous ligand for the G protein coupled-receptor Mas. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003;100:8258-63.
112. Sampaio WO, Henrique de Castro C, Santos RAS, Schiffrin EL, Touyz RM. Angiotensin(1-7) counter regulates angiotensin II signaling in human endothelial cells. *Hypertension* 2007;50:1093.
113. Kostenis E, Milligan G, Christopoulos A, et al. G-Protein coupled receptor Mas is a physiological antagonist of the angiotensin II type 1 receptor. *Circulation* 2005;111:1806-13.
114. Heitsch H, Brovkovich S, Malinski T, Wiemer G. Angiotensin-(1-7)-stimulated nitric oxide and superoxide release from endothelial cells. *Hypertension* 2001;37:72-76.
115. Reudelhuber TL. A place in our hearts for the lowly angiotensin 1-7 peptide?. *Hypertension* 2006;47:1-5.
116. Gallagher PE, Ferrario CM, Tallant EA. Regulation of ACE2 in cardiac myocytes and fibroblasts. *Am J Physiol* 2008;295:H2373-H2379.
117. Schindler C, Bramlage P, Kirch W, Ferrario CM. Role of the vasodilator peptide angiotensin-(1-7) in cardiovascular drug therapy. *Vasc Health Risk Manag* 2007;3:125-137.
118. Gomes ERM, Santos RAS, Guatimosim S. Angiotensin-(1-7)- mediated signaling in cardiomyocytes. *Int J Hypertension* 2012; ID 493129.

119. Yamamuro M, Yoshimura M, Nakayama M, et al. Aldosterone, but not angiotensin II, reduces angiotensin converting enzyme 2 gene expression levels in cultures neonatal rat cardiomyocytes. *Circ J* 2008;72:1346-50.
120. Dias-Peixoto MF, Santos RAS, Gomes ERM, et al. Molecular mechanisms involved in the angiotensin-(1-7)/mas signaling pathways in cardiomyocytes. *Hypertension* 2008;52:542-48.
121. Bosnyak S, Widdop RE, Denton KM, Jones EJS. Differential mechanisms of Ang-(1-7)-mediated vasodepressor effect in adult and aged candesartan-treated rats. *Int J Hypertension* 2012, ID 192587.
122. Cha SA, Park BM, Gao S, Kim SH. Stimulation of ANP by angiotensin-(1-9) via angiotensin type 2 receptor. *Life Sc* 2013;93(24):(abstract).
123. Flores-Muñoz M, Work LM, Douglas K, et al. Angiotensin-(1-9) attenuates cardiac fibrosis in the stroke prone spontaneously hypertensive rat via the angiotensin 2 receptor. *Hypertension* 2012;59:300-07.
124. Mogielnicki A, Kramkowski K, Hermanowicz J, Leszczynska A, Przyborowski K, Buczko W. Angiotensin-(1-9) enhances stasis-induced venous thrombosis in the rat because of the impairment of fibrinolysis. *J Reni Angiotensin Aldosterone. Syst* 2013;24 (Abstract NCB1).
125. Arakawa H, Chitavanshi VC, Sapru HN. The hypothalamic arcuate nucleus: a new site of cardiovascular action of angiotensin-(1-12) and angiotensin II. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2011;300:H951-H980.
126. Villela DC, Passos-Silva DG, Santos RA. Alamandine: a new member of the angiotensin family. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2014;2(abstract NCB1).
127. Jankowski V, Tolle M, Santos RA, et al. Angioprotectin: an angiotensin II-like peptide causing vasodilatory effects. *Faseb J* 2011;25:287-295.

CAPÍTULO V

HIPERTENSIÓN ARTERIAL EN SITUACIONES ESPECIALES

Dra. Mónica Patricia Sossa Briceño

Médico Internista, Epidemiólogo. MSc en Bioestadística.
Profesor Asistente Departamento de Medicina Interna,
Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia

Dra. Nancy Yomayusa González

Médico Internista - Nefróloga
Jefe Nacional Departamento de Medicina Interna, Clínica Colsánitas.
Dirección Grupo de Investigación Traslacional,
Fundación Universitaria Sánitas.

Hipertensión arterial y anticonceptivos orales

La asociación entre anticonceptivos orales (AO) e hipertensión arterial (HTA) fue descrita originalmente en 1967. Desde entonces, muchos informes la han confirmado y su asociación es evidente, especialmente cuando estos eran consumidos en dosis altas, por ejemplo más de 50µg de etinil estradiol. Actualmente con los anticonceptivos de dosis baja de estrógenos, de 50 ng a 100 ng, se reduce su aparición a menos del 5% de los casos y cuando la dosis diaria de estradiol es menor de 50 ng es excepcional la detección de pacientes con esta patología¹. Numerosos estudios demuestran que, una vez ajustados los riesgos, sólo 41,5 casos por 10.000 personas/año de HTA son atribuibles a dichos fármacos^{1,2}; y el efecto desaparece con en la mayoría de las ocasiones, el cese del tratamiento. Solo un pequeño número de casos pueden desarrollar HTA mantenida e incluso se citan casos de HTA maligna acompañada de falla renal aguda².

Los anticonceptivos de reciente uso que contienen 20 mcg de etinilestradiol y 3 mg de drospirenona no causan cambios significativos en los parámetros clínicos y autonómicos ni en las variables metabólicas o el eje neurohormonal de mujeres hipertensas³.

Aunque en la mayoría de la literatura se describen casos asociados al uso de anticonceptivos orales, la vía transdérmica, aunque menos estudiada, también está vinculada. Igualmente se han encontrado reportes de elevación de la presión arterial con los tratamientos hormonales sustitutivos de la menopausia.

Fisiopatología

Muchos agentes terapéuticos o sustancias químicas pueden inducir un aumento persistente o transitorio de la presión arterial o interferir con el efecto de los fármacos antihipertensivos, provocando la retención de sodio y la expansión del volumen extracelular, la activación del sistema nervioso simpático y la inducción de vasoconstricción. Este último aspecto representa una de las causas más comunes de las formas secundarias de hipertensión, pero a menudo es poco evaluado por los médicos.

Se cree que el mecanismo del efecto de los AO sobre la presión arterial implica al sistema renina-angiotensina. El hallazgo más constante es un notable aumento del angiotensinógeno plasmático, evitándose la vasoconstricción excesiva con una disminución compensadora de la concentración plasmática de renina. Si aparece la hipertensión, los cambios del angiotensinógeno y la renina tardan entre 3 y 6 meses en desaparecer después de haber interrumpido la anticoncepción.

Es conocido que los estrógenos estimulan la síntesis hepática de angiotensinógeno e inducen la expresión del RNA mensajero del mismo. Al aumentarse el angiotensinógeno se aumenta la actividad de renina plasmática pero con caídas en las concentraciones de renina. Al estimularse el sistema renina - angiotensina - aldosterona se genera vasoconstricción renal con disminución del flujo plasmático renal e hiperaldosteronismo secundario, con retención de sodio y agua, elevación del volumen plasmático y del gasto cardíaco, e incremento del peso.

Se cree que la HTA producida por anticonceptivos no se explicaría totalmente por estos mecanismos. Adicionalmente se ha señalado un aumento de la actividad de la dopamina hidroxilasa que podría producir activación del sistema nervioso simpático; asimismo, han sido descritos los efectos vasculares directos de los estrógenos sobre la disminución de la actividad de la ATPasa Sodio - Potasio y de la CA ATPasa⁴.

Factores de riesgo

Dentro de los factores de riesgo asociados a la aparición de HTA por AO se encuentran:

1. Historia de HTA gestacional
2. Historia familiar de HTA
3. Raza negra
4. Diabetes Mellitus
5. Edad mayor de 35 años
6. Obesidad
7. Antecedentes de enfermedad o insuficiencia renal

Tratamiento

Como parte del tratamiento de la HTA asociada al uso de AO está la suspensión de los mismos. Normalmente la presión arterial se normaliza después de 1 a 3 meses.

Si luego de esto la HTA no queda controlada o no es posible la suspensión, está indicada la terapia de primera línea para HTA de acuerdo con la edad y las comorbilidades de cada paciente⁵.

Recomendaciones generales

Para evitar HTA inducida por AO se recomienda utilizar aquellos que contengan bajas dosis de estrógenos y progestágenos. Sin embargo una vez iniciados, es necesario controlar periódicamente las cifras tensionales. En caso de encontrar en estas mediciones elevación significativa de la HTA, suspender la terapia y buscar formas alternativas de contracepción.

Hipertensión arterial y población afroamericana

La HTA es altamente prevalente en la población de raza negra, es decir, en las personas de color de piel negro o similar, cuyos ancestros son originarios de África.

La prevalencia de la HTA en los negros de EE.UU. se encuentra entre las más altas del mundo. En comparación con los blancos, las personas de raza negra desarrollan hipertensión a una edad más temprana e incluso los estudios coinciden en mostrar que el riesgo de hipertensión es evidente incluso desde la niñez.

Diferentes series muestran una clara diferencia geográfica en la prevalencia de la hipertensión entre personas de raza negra, así: 14% en África Occidental, 26% en el Caribe y 33% en EE.UU. Estas diferencias han sido atribuidas a diferencias en la dieta y en el estilo de vida. Por ejemplo se ha conocido que en Estados Unidos las mujeres negras son más sedentarias, tienen un elevado aporte calórico y son más obesas desde el período preadulto⁶.

Los factores genéticos y ambientales, tales como el bajo nivel socioeconómico, la alta ingesta de sodio en la dieta y/o la baja de potasio, y el peso bajo al nacer por desnutrición materna, han sido asociados con un pobre desarrollo renal y menor número de nefronas, lo que predispone a hipertensión arterial y disfunción renal temprana.

No sólo se sabe que la HTA aparece con más frecuencia y en etapas más tempranas de la vida en estas poblaciones, sino que se conoce que las complicaciones cardiorrenales relacionadas (accidente cerebro vascular, hipertrofia ventricular izquierda, insuficiencia cardíaca crónica en fase terminal o insuficiencia renal) y la diabetes tipo 2 se producen más a menudo en negros que en blancos. Los pacientes

de raza negra hipertensos tienen un riesgo 4 a 20 veces mayor de progresión a diálisis que los blancos con similares niveles de presión arterial, y la mortalidad en los hombres afroamericanos es tres veces mayor (49%) que en los blancos no hispanos en EE.UU. (16%), y dos veces y media mayor en mujeres de raza negra (37%) que en las mujeres blancas no hispanas (14%)⁶.

Hay estudios que señalan por ejemplo que en los Estados Unidos, aproximadamente, el 71% de la población de negros no hispanos mayores de 60 años eran hipertensos, con relación al 60% de blancos no hispanos, lo cual no indica una diferencia muy importante⁶.

Asimismo, investigaciones recientes en Estados Unidos muestran que la prevalencia de hipertensión arterial en negros es de 40,5%, mientras que en blancos es de 27,4% y en latinos de 25,1%.

La prevalencia de los diferentes grupos étnicos en cada país de Latinoamérica se caracteriza por una mezcla de razas, etnias y culturas, como en ningún otro continente. A pesar de esto, no existen estudios poblacionales por etnias y/o razas y, como ya se mencionó, la mayor parte de la información y las decisiones en el manejo de patologías como la HTA, resulta de los estudios realizados en los EE.UU., que incluyeron a población negra que ha emigrado de América Latina, el Caribe y África⁷.

De acuerdo con las estadísticas, el porcentaje de población afroamericana en algunos países de Latinoamérica se distribuye así: 10,6% para Colombia⁸, 7,2% para Ecuador⁹ 16% para Venezuela y 2% del total nacional para Perú¹⁰.

Un estudio realizado en un distrito rural de negros que viven en la provincia de Esmeraldas en Ecuador, en el que se examinaron 4284 de los 8876 adultos que viven en la zona, señaló una prevalencia de HTA del 36%¹¹. Otras publicaciones producto de un análisis en una población de Perú señalan que la prevalencia global de HTA es del 13¹² al (15,8% IC 95%: 14,1-17)¹³ En Colombia la literatura también es escasa y los resultados hacen parte de estudios poblacionales regionales, en los que la prevalencia general se ha estimado cercana al 35%¹⁴ y se asocia a importantes factores de riesgo cardiovascular como obesidad (25,9%), tabaquismo (11,6%) y diabetes (24,7%)(15)

Fisiopatología

Hay ciertos aspectos únicos de la hipertensión en afro-estadounidenses, que incluyen aumento de la morbilidad y la mortalidad relacionadas, aumento de la gravedad con la posible aparición prematura, y una mayor incidencia de daño a órganos diana, incluyendo hipertrofia del ventrículo izquierdo, insuficiencia renal y enfermedad renal terminal.

Asimismo se ha encontrado que las complicaciones asociadas a la HTA y especialmente la mortalidad debida a la hipertensión es también más elevada

en negros -hasta 3,5 veces mayor que en blancos- según un estudio llevado a cabo en el Reino Unido; esta mortalidad es mayor en mujeres de color nacidas en el Caribe.

Se han encontrado aspectos singulares de la fisiopatología de la hipertensión en la población afroamericana que, si bien aún no están entendidos del todo, sí contribuyen a una mayor prevalencia y gravedad de la hipertensión. Así, los canales epiteliales de sodio, el sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), los receptores adrenérgicos, las vías de óxido nítrico, y la hiperexpresión de la endotelina 1 y los niveles de TGF- β están desarrollando áreas de investigación.

Se ha evidenciado que en los pacientes de raza negra existen niveles más altos de resistencia vascular y reactividad vascular lo cual se evidencia especialmente en estudios realizados en arterias carótidas comunes en comparación con los blancos. Hay diferencias raciales también en la reactividad vascular; Por otra parte, muchos negros muestran tasas más lentas de excreción de sodio en comparación con los blancos, incluso con niveles comparables de la función renal. La restricción de sodio y/o aumento de la ingesta de potasio puede conducir a una mayor reducción de la PA sistólica en los afroamericanos¹⁶.

La absorción de sodio y la sensibilidad a la sal son más frecuentes y graves en las poblaciones negras. La mayor proporción de negros tienen niveles de actividad de la renina en plasma inferior junto con relativa expansión del volumen plasmático. Estos hallazgos fisiológicos aparentes pueden estar relacionados con la ingesta alta de sodio, menor ingesta de potasio, obesidad e inactividad física, junto con los niveles más altos, en la sangre, de sodio y calcio¹⁶.

Tratamiento

Como ya se describió, las personas de raza negra presentan una mayor prevalencia de HTA y mayor severidad, daño a órgano blanco más precoz y mayor refractariedad al tratamiento.

La elección entre monoterapia antihipertensiva o terapia combinada depende de la presencia o ausencia de comorbilidades y de la eficacia específica de los medicamentos que van a ser utilizados. Sin embargo, dada la dificultad en el manejo en esta población por las razones antes expuestas y el riesgo mayor de complicaciones, se recomienda en primer lugar el manejo con terapia combinada a dosis fijas.

Estudios comparativos han demostrado que los hipertensos de raza negra tienen una mejor respuesta a los diuréticos tiazídicos (clortalidona o hidroclorotiazida) y a los bloqueadores de los canales de calcio, y ante la necesidad, un ARA II puede ser una gran alternativa. Adicionalmente debe recordarse la reducción en la ingesta de sodio para lograr mejor respuesta¹⁷.

La respuesta al tratamiento con beta-bloqueadores y con IECA es pobre y la frecuencia de angioedema inducido por IECA es 2-3 veces mayor en personas de raza negra que en otras razas¹⁷.

Hipertensión arterial en el adulto mayor

Dadas las características del adulto mayor, el estudio de sus patologías se realiza de manera diferente y el control adecuado de su HTA representa uno de los mayores retos para la salud pública en el mundo.

La hipertensión arterial es una de las primeras causas de consulta en atención primaria y, de acuerdo con algunos estudios, su prevalencia aumenta con la edad, afectando a un 68% de las personas mayores de 60 años¹⁸.

Los datos del Framingham Heart Study sugieren que los individuos normotensos mayores de 55 años tienen una probabilidad del noventa por ciento de desarrollar hipertensión arterial¹⁹.

De acuerdo con los resultados de la Tercera Encuesta Nacional de Salud y Nutrición, llevada a cabo en los Estados Unidos, 69% de los hombres y 74% por ciento de las mujeres entre 65 y 74 años de edad sufren algún grado de hipertensión arterial; esta proporción aumenta diez puntos ponderados en cada uno de los grupos antes mencionados a partir de los 75 años⁶.

La edad está ampliamente relacionada con la génesis de eventos cerebrovasculares y/o cardiovasculares de gravedad. A partir de los 40 años de edad, un incremento de 20 mmHg en la presión sistólica o de 10 mmHg en la presión diastólica aumenta al doble el riesgo de enfermedad vascular aguda, en el rango comprendido entre 115/75 mmHg y 185/115 mmHg¹⁸.

De las dos cifras, la presión arterial sistólica es en general un marcador de mortalidad global más importante que la PA diastólica (PAD) para todas las edades, en ambos sexos, aunque más claramente con cifras > 140 mmHg en mayores de 50 años⁶.

Esto puede explicarse porque la PAS aumenta con la edad de forma lineal, mientras que la PAD lo hace hasta los 50-55 años para, a partir de esta edad, estabilizarse o disminuir, con lo que se empieza a producir un aumento de la presión diferencial o presión de pulso (PP), que condiciona la aparición de la hipertensión sistólica aislada (HSA) cuando la PAS es > 140 mmHg y la PAD es < 90 mmHg¹². A partir de los 80 años aparece la misma tendencia de descenso para la PAS.

La presencia de HSA y PP elevada se asocia a una elevada morbimortalidad cardiovascular; así, por cada 10 mmHg de aumento de la PP en individuos con HSA, el riesgo de padecer un ictus aumenta en 11%²⁰.

Así la evidencia, el control de la HTA, tanto sistólica como diastólica, se relaciona con la reducción de la morbilidad cardiovascular en los hipertensos de mayor edad.

Epidemiología

En los adultos mayores, la HTA sistólica es predominante, especialmente en pacientes del sexo femenino, dada la rigidez de la pared de los grandes vasos.

Esta condición representa, como ya se explicó, mayor riesgo cardiovascular, isquemia miocárdica, hipertrofia ventricular, disfunción diastólica aislada y accidente cerebrovascular²¹.

La hipertensión arterial diastólica se diagnostica con mucha menor frecuencia en el anciano (4% en servicios ambulatorios y menos de 1% en ancianos institucionalizados).

Factores de riesgo

Entre los principales factores de riesgo para desarrollar HTA en el anciano se incluyen el antecedente genético, ingesta elevada de sodio, uso crónico de antiinflamatorios no esteróideos y presencia de obesidad en la edad media de la vida. Otros factores que influyen en la tensión arterial son el estado general del paciente, la disminución del nivel de colesterol y la reducción del nivel de triglicéridos¹⁸.

Respecto de la genética numerosos estudios han identificado genes que actúan sobre el funcionamiento del sistema renina angiotensina aldosterona, y los canales de calcio y que son los responsables de la disfunción en etapas avanzadas de la vida.

La importancia de la ingesta elevada de sodio en la dieta como factor de riesgo de HTA en pacientes con predisposición genética al trastorno, está sustentada en numerosos estudios epidemiológicos y en diversos ensayos clínicos controlados. En los pacientes ancianos, la sobrecarga alimentaria de sodio conduce a la retención del mismo como consecuencia de la pérdida fisiológica del mecanismo de natriuresis por presión, generando la necesidad de una mayor presión sanguínea para lograr el mantenimiento de la homeostasis¹⁸.

En varios estudios clínicos el uso de antiinflamatorios no esteróideos (AINES) se ha visto asociado con el desarrollo de hipertensión arterial. El uso de AINES eleva la presión arterial sistólica en 5 mmHg, independientemente del agente antiinflamatorio y/o antihipertensivo utilizado por el paciente.

La obesidad es otro de los factores de riesgo conocidos y contribuye a un incremento proporcional de mortalidad, especialmente cuando va acompañada de niveles elevados de sodio en la dieta, con lo cual se encuentra además un riesgo aumentado de enfermedad cerebrovascular fatal¹⁹.

Fisiopatología

Factores de riesgo

Mecanismos fisiopatológicos

Se ha evidenciado, como parte del proceso de HTA en población mayor, un incremento de la resistencia vascular periférica, disminución de la fracción ventricular izquierda, reducción subsecuente de la reserva cardíaca, decremento en la actividad de la renina plasmática, disminución del volumen plasmático total y reducción parcial o total del flujo sanguíneo renal.

Esta población de pacientes hipertensos se considera con niveles bajos de renina, circunstancia que lleva a la activación de los mecanismos renales de retención de sodio, convirtiéndolos en dependientes de volumen y confiriéndoles una mayor sensibilidad frente a las variaciones en la ingesta de sal.

Diagnóstico

Tratamiento

Como en todas las poblaciones, el principal objetivo es lograr el control de la HTA para reducir la morbilidad y la mortalidad asociadas con las complicaciones de la enfermedad.

En mayores de 80 años los objetivos son similares, siempre que el estado físico y mental sea aceptable. En los ancianos más frágiles los objetivos deben ser más prudentes y adaptados a la tolerabilidad individual.

En ancianos, se debe iniciar tratamiento si la PAS es >160 mmHg, y se recomienda conseguir una PAS <150 mmHg y una PAD <90 mmHg. En ancianos menores de 80 años y con situación general excelente podrían fijarse objetivos de PAS <140 mmHg. Si el tratamiento consigue este objetivo sin que se asocie a efectos adversos sobre la salud o la calidad de vida, no es necesario que sea ajustado.

La reducción de la presión a cifras similares a las recomendadas para personas más jóvenes, es decir $<140/90$ mmHg, debe ser gradual para asegurar una buena tolerabilidad y garantizar el control.

En términos generales, el tratamiento del paciente anciano con hipertensión arterial se debe iniciar con la modificación del estilo de vida y, en los casos en que no se alcanzan las metas propuestas, debe iniciarse terapia farmacológica.

Los pacientes mayores de 85 años suelen responder en forma adecuada a modificaciones consistentes en el estilo de vida (actividad física de acuerdo con la edad, control de factores de riesgo asociados, control de peso corporal y dieta adecuada).

Recomendar el uso de una sal con menor proporción de sodio y una ingesta elevada de potasio se relaciona con mayor control en las cifras y disminución de la mortalidad por trastornos vasculares agudos del sistema nervioso central, independiente de otros factores de riesgo.

Otras modificaciones del estilo de vida que han demostrado tener una relación directa con la reducción de las cifras de presión arterial son la reducción de peso corporal, la práctica regular de ejercicio físico, la moderación en el consumo de alcohol y la adopción de una dieta rica en frutas y vegetales con una baja proporción de grasas saturadas y totales.

Hay evidencias de los efectos beneficiosos del tratamiento farmacológico antihipertensivo en ancianos con diuréticos, bloqueadores beta, antagonistas del calcio, IECA y antagonistas de los receptores de la angiotensina (ARA-II)²².

Respecto de este manejo farmacológico, algunas guías sugieren el uso de medicamentos siguiendo las pautas establecidas en el capítulo de terapéutica; sin embargo su inicio debe realizarse a la mitad de la dosis y en un ascenso lento durante 4 a 6 semanas, hasta alcanzar la meta.

Vale la pena recordar que siempre, independientemente del medicamento farmacológico elegido, hay que considerar la tolerabilidad iniciando con la dosis mínima recomendada y titulación progresiva²⁴.

En los hipertensos con compromiso de órganos blanco, se encuentra indicada la implementación de un esquema terapéutico individualizado, que se centrará más en la funcionalidad que en la edad y que se debe realizar con terapia combinada a dosis fijas²⁴.

La combinación de fármacos permite llegar con más facilidad a objetivos de PA y disminuye los efectos adversos que podrían aparecer con dosis altas. Las combinaciones a dosis fijas mejoran el cumplimiento terapéutico, en mayor medida que en pacientes jóvenes, debido a la habitual polimedicación.

Recomendaciones generales

En la población de adultos mayores con HTA, es necesario considerar que la variabilidad en las cifras de presión arterial es mayor que en los más jóvenes, por lo que la pesquisa de hipertensión debe ser exhaustiva.

Se debe mantener el control de la presión arterial, considerando con amplia relevancia la calidad de vida, evitando episodios cardiovasculares y la aparición de efectos secundarios causados por los tratamientos.

Para esta población la monitorización ambulatoria de la PA (MAPA), tanto en el diagnóstico como en el seguimiento del efecto farmacológico de los pacientes hipertensos, es muy importante y ampliamente recomendada²⁴.

Hipertensión arterial y embarazo

Modificaciones fisiológicas en el embarazo normal

Hematológicas	Hemodinámicas	Renales	Función endotelial	Circulación uteroplacentaria	Placenta
Volumen sanguíneo	↑ Gasto cardíaco	↑ Flujo plasmático renal	↑ Prostaciclina	↑ Baja resistencia y alto flujo	Liberación VEGF, PIGF, FLT-1
Masa eritrocitaria	↑ Resistencia vascular periférica	↓ Tasa filtración glomerular	↑ Oxido nítrico	↑	
Factores coagulación	↑ Presión arterial	↓	Angiotensina II	↓	
Fibrinogeno	↑		TxA ₂	↑	
Plasminogeno	↑		Endotelina - 1	↓	

En la evaluación de la hemodinámica renal y la tasa de filtración glomerular entre la embarazada normal y la preeclampsia se observa en la siguiente tabla:

Tabla 1. Hemodinámica renal y tasa de filtración glomerular

Titular y núm., de referencia	Embarazo normal en último trimestre				Preeclampsia-eclampsia			
	N	GFR	ERPF	FF (%)	N	GFR	ERPF	FF (%)
Chesley ¹	8	79±6 ^b	610±38	12.2±0.5	17	↓77±4 ^b	↓560±39	14.8±1.3
Bucht ²	10	156±10	571±25	28.9±1.2	8 (<33 sem) 18 (<33 sem)	↓102±18	↓495±72	22.0±3.6
Brandstetter ³	11	128±4	661±27	19.4±0.6	5 (preeclampsia) 3 (eclampsia)	↓77±5	↓466±27	16.5±0.8

1. Chesley LC, et al. Am J Physiol 1939;272:731-739

2. Bucht H. Scand J Clin Lab Invest 1951; 3:5-64

3. Brandstetter F, et al. Zentralblatt für Gynäkologie 1954;76:181-190

La hipertensión arterial es la complicación médica más frecuente durante el embarazo. Se presenta en el 8-10% de todas las gestaciones y es la principal causa de mortalidad materna en el mundo. La importancia de su estudio reside en que, por un lado, una atención médica prenatal adecuada puede prevenir o atenuar las alteraciones hipertensivas de la gestación y, por otro, en que la HTA en el embarazo es un marcador precoz de HTA esencial y de enfermedad cardiovascular y renal futuras²⁵.

La incidencia de este fenómeno está aumentando en los últimos años, probablemente en relación con un incremento en la prevalencia de factores predisponentes, como la HTA esencial, la diabetes, la obesidad y, en los países desarrollados, el aumento de la edad en las primigestantes.

Factores de riesgo preconcepcional para preeclampsia

- Preeclampsia de embarazo anterior
- Período intergenésico mayor de 10 años
- Enfermedad renal previa
- Diabetes mellitus
- Trombofilias
- IMC > 30 kg/m²
- Mujeres mayores de 40 años
- Historia familiar de preeclampsia, diabetes mellitus, hipertensión arterial sistémica crónica e infertilidad
- Primipaternidad /exposición limitada al semen)
- Factor paterno positivo para preeclampsia

También se pueden considerar como factores de riesgo:

- Otras enfermedades metabólicas
- Enfermedades autoinmunes

Factores de riesgo concepcional para preeclampsia.

La magnitud del riesgo depende del número o presencia de los siguientes factores:

- Infección en vías urinarias recurrente
- Presión arterial media ≤ 95 mmHg en el segundo trimestre
- Ganancia de peso mayor a la esperada en edad gestacional
- Diabetes gestacional
- Sospecha de restricción en el crecimiento intrauterino (RCIU)
- Embarazo múltiple
- Embarazo molar

Control prenatal

a) Historia clínica completa

- Interrogatorio sobre antecedentes familiares, personales y ginecoobstétricos
- Interrogatorio para identificar factores de riesgo social, como fatiga laboral, violencia doméstica y situaciones estresantes
- Determinación de edad gestacional

b) Exploración física, que incluya:

- Medición de peso y presión arterial
- Medición de la altura del fondo uterino
- Detección y registro de la frecuencia cardíaca fetal
- Valoración de reflejos osteotendinosos
- Presencia de edema y otros signos de alarma
- Exploración de fondo de ojo
- Electrocardiograma
- Ultrasonido

La definición de HTA más aceptada es la misma que la admitida fuera de la gestación: presión arterial sistólica (PAS) mayor de 140 mmHg y/o PA diastólica (PAD) mayor de 90 mmHg en dos o más ocasiones consecutivas y separadas por un período de cuatro a seis horas. La HTA durante la gestación se considera grave si la PAS es mayor de 160-170 mmHg y/o la PAD es mayor de 110 mmHg.

Durante el embarazo pueden presentarse los siguientes procesos hipertensivos: preeclampsia-eclampsia, HTA gestacional, HTA crónica, y preeclampsia-eclampsia añadida a HTA crónica.

Pruebas para la detección temprana de la preeclampsia

- Test de sensibilidad a la angiotensina. Alta incidencia de falsos negativos y positivos. La angiotensina II aún no es recomendable para uso en humanos.
- Roll Over Test (ROT). Resultados muy discordantes entre diferentes autores. En general tiene muy buena especificidad (ver figura 83)
- Presión Arterial Media (PAM) en el 2° trimestre. Tiene baja sensibilidad y bajo valor predictivo positivo
- Calcio Urinario (Hipocalciuria). Valores por debajo de 12 mg/dl en orina de 24 horas tienen valores predictivos positivo y negativo de 85% y 91% respectivamente
- Relación calcio-creatinina. Sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo de 33,77 y 96% respectivamente, es decir muy baja sensibilidad y no sirve para predecir preeclampsia
- Hematocrito. Recuento de plaquetas y ácido Todos tienen baja sensibilidad (entre 27 y 68%), especificidad moderada (43 al 83%) y valor predictivo positivo bajo (del 5 al 16%)

- Fibronectina. Incrementados niveles de esta glicoproteína endotelial a la manifestación clínica de preeclampsia
- Velocimetría Doppler. Tiene alta sensibilidad y alto valor predictivo por lo que su aplicabilidad clínica cobra cada día más fuerza

A continuación, una breve descripción de cada una de estas pruebas:

1. Preeclampsia-eclampsia:

En la preeclampsia se producen modificaciones renales que generan proteinuria y éstas son ocasionadas por el daño glomerular debido, principalmente, a:

- Pérdida en la selectividad de permeabilidad a proteínas de gran tamaño molecular
- Disminución en la carga aniónica de la barrera de filtración glomerular
- Exacerbación en la disminución de la reabsorción de proteína en el túbulo proximal

En la preeclampsia se producen las siguientes modificaciones fisiopatológicas: La preeclampsia es una enfermedad multisistémica por migración inadecuada del citotrofoblasto, que produce circulación uteroplacentaria de alta resistencia y bajo flujo, con isquemia placentaria, activación y disfunción endotelial, vasoespasmo generalizado e incremento del estrés oxidativo.

La preeclampsia se define como hipertensión que se presenta después de la semana 20 y se acompaña de proteinuria $> 0,3$ g/24 horas (o relación proteínas/creatinina > 300 mg/g). La proteinuria puede ser de rango nefrótico y remite entre las 8 a 12 semanas del parto. El edema, salvo que sea de aparición brusca y generalizada, no forma parte del cuadro clínico. La hiperuricemia es un hallazgo típico, aunque inconstante. En un 10-20% de los casos aparece el síndrome HELLP, que cursa con hemólisis, aumento de las transaminasas y trombocitopenia. Puede complicarse con falla renal aguda en el 10 y hasta el 30% de los casos, abrupcio de placenta y edema pulmonar.

Dentro de los factores predisponentes de esta condición se encuentran la nuliparidad, edad al embarazo mayor de 40 años, gestación múltiple o antecedente de preeclampsia en embarazos previos.

La posibilidad de una recurrencia de la preeclampsia en un nuevo embarazo es del 10%. Esta cifra se incrementa hasta el 40% si se asoció un síndrome HELLP o si se presentó de manera temprana en el embarazo. En caso de presentarse preeclampsia grave añadida a HTA crónica de grado 3 ($PA \geq 180/110$ mmHg) o a HTA con patología cardiovascular asociada la recurrencia puede ser hasta del 70%.

Eclampsia es la situación en la que al cuadro anterior se asocian convulsiones no atribuibles a otras causas. Actualmente es una condición muy infrecuente.

Puede inducir hemorragia cerebral, que sigue siendo una de las causas más frecuentes de muerte en el embarazo.

Hipertensión arterial gestacional

Constituye la forma más frecuente de HTA durante el embarazo y es la hipertensión que aparece después de la semana 20 y que no se acompaña de proteinuria ni, habitualmente, de otras manifestaciones orgánicas. Si persiste después de la semana 12 del parto se considerará una HTA crónica. El pronóstico materno suele ser bueno y la morbilidad fetal menor que en la preeclampsia o en la HTA crónica, pero superior a la registrada en el embarazo normal.

Hipertensión arterial crónica

Es una condición que se da previa al embarazo, se descubre antes de la semana 20 o persiste 12 semanas después del parto. Complica el 3% de los embarazos y en la mayoría de los casos, se trata de una HTA esencial, razón por la que es más frecuente en mujeres obesas y con edad superior a los 35 años. Sin embargo, debe descartarse una HTA secundaria, particularmente la estenosis de la arteria renal y la coartación de aorta.

En quienes tienen esta patología en grado ligero a moderado, hasta un 75% de los embarazos pueden transcurrir sin problemas; sólo un porcentaje menor de los recién nacidos tienen la posibilidad de tener un peso menor²⁶.

Los problemas como aumento del riesgo de mortalidad pueden surgir en los casos con HTA grave, en los cuales las complicaciones más frecuentes son el retraso del crecimiento fetal, la prematuridad y, la más grave de todas, la preeclampsia sobreañadida que se presenta de manera precoz y puede alcanzar hasta el 20-25% de gestantes con HTA crónica. En este caso la presentación de la enfermedad es severa y puede manifestarse con una rápida elevación de las cifras de PA (sobre los niveles previos, ya altos), junto con la aparición de proteinuria (o aumento de ésta si ya existe), hiperuricemia y edemas generalizados. Es una situación siempre grave, que genera riesgos y una muy alta mortalidad fetal²⁷⁻²⁸.

Tratamiento

El manejo de la HTA relacionada con el embarazo debe cumplir con dos objetivos de manera simultánea: la protección de la madre y la prevención de la morbimortalidad fetal.

El enfoque inicial dependerá del tiempo de gestación y de la gravedad del proceso hipertensivo. Si se presenta durante las últimas semanas de gestación (36-37) y existe madurez fetal, lo indicado es adelantar el parto para minimizar el riesgo de complicaciones fetales y maternas, como la HTA grave y el síndrome HELLP.

En gestaciones de menor edad y ante no respuesta a inicio de tratamiento se debe acelerar la madurez pulmonar fetal con corticoides y luego desembrazar, a fin de evitar importantes complicaciones especialmente en la madre, tales como eclampsia, alteraciones de la coagulación, disfunción hepática grave, edema pulmonar o falla renal aguda²⁹.

Dado que el volumen plasmático ya está reducido en la preeclampsia, es importante que no se reduzca el consumo de sal o que esto se haga de forma ligera.

En los casos con PA mayor de 160-170/110 mmHg en cualquier etapa del embarazo, existe un riesgo latente tanto para la madre como para el bebe, razón por la que se acepta el uso de fármacos antihipertensivos. El objetivo terapéutico será disminuir las cifras de HTA hasta lograr un nivel de alrededor de 140-150/90-100 mmHg y de este modo, prevenir en la madre la encefalopatía y la hemorragia cerebral, que son las complicaciones más frecuentes³⁰.

En los casos de preeclampsia leve o moderada el uso de medicamentos es debatido, pues no está demostrado de manera clara que estos mejoren el curso de la enfermedad³⁰.

Si se juzga la seguridad de los medicamentos utilizados en el embarazo, metildopa, hidroclorotiazida y pindolol son fármacos clasificados como categoría B. El resto de agentes son considerados categoría C, excepto los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y los antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARAI) que así como los inhibidores directos de la renina (IDR) están contraindicados por el alto riesgo teratogénicos.

Mujeres en edad fértil que desean un embarazo

En esta población el objetivo es conseguir una PA inferior a 140/90 mmHg. No se deben administrar IECA, ARAII ni IDR. Algunas guías también desaconsejan el uso de tiazidas en estos casos.

Primera mitad del embarazo

En general, por aspectos fisiológicos la presión arterial tiene un descenso en los dos primeros trimestres del embarazo, por lo que muchos médicos desaconsejan medicación e incluso suspenden el tratamiento antihipertensivo usado hasta el momento.

Si las cifras de PAS están por arriba de 150 mmHg y las de PAD de 100 mmHg o si existe daño de órgano blanco, se recomienda el empleo de agentes antihipertensivos de acuerdo con lo anteriormente descrito. Un agente tan antiguo como la alfametildopa (ya en desuso en la HTA esencial) sigue siendo el fármaco de elección para esta población.

Los betabloqueadores como el metoprolol, deben ser evitados antes de la semana 27 de la gestación, ya que su uso se ha asociado con placentas de bajo peso y con retraso en el crecimiento fetal.

El labetalol ha demostrado ser tan útil como la alfametildopa en el control de la HTA moderada y grave, aunque su perfil de seguridad en etapas tempranas del embarazo no está bien reconocido.

La utilización de las dihidropiridinas, especialmente el nifedipino, ha experimentado un aumento progresivo desde que se sugirió su uso hace 20 años. Estas pueden indicarse, sobre todo, en el último trimestre, como agente de primera o segunda línea³¹.

Los IECA y los ARAI están totalmente contraindicados, pues su empleo se ha asociado con anuria neonatal, hipoplasia pulmonar y muerte neonatal. También se ha descrito el mayor riesgo de malformaciones fetales con el uso de IECA en el primer trimestre del embarazo. Por esta razón deben ser evitados en mujeres hipertensas en edad fértil³².

Segunda mitad del embarazo

A partir de la semana 26, podrían administrarse como agentes de segunda línea betabloqueadores como metoprolol, atenolol, y nifedipino; las tiazidas no deben ser recomendadas para el tratamiento de la hipertensión del embarazo puesto que la paciente se encuentra con reducción del volumen plasmático circulante, cuestión que agravaría más su patología; a su vez, los diuréticos de ASA están indicados sólo si existe congestión cardíaca. La amlodipina no debería utilizarse en virtud de su larga vida media plasmática, en cuanto al verapamilo y el diltiazem, no hay mayor experiencia con ellos³³.

Tratamiento farmacológico de la hipertensión arterial durante la lactancia

Los medicamentos antihipertensivos aparecen en dosis muy bajas en la leche materna, razón por la que solo en algunas circunstancias especiales, en caso de que se estén usando, estos deban ser suspendidos.

Son compatibles con la lactancia materna la metildopa, labetalol, nifedipino de liberación retardada, betabloqueadores como propranolol, metoprolol y oxprenolol, IECA como captopril y enalapril y también hidroclorotiazida, pues no está demostrado que disminuya la cantidad de leche. Debe evitarse el uso de atenolol porque alcanza niveles muy elevados en la leche materna, al igual que el diltiazem. No existe experiencia con otros IECA ni con los ARAI.

Con HTA en estadios 2 ó 3 o con patología cardiovascular o renal asociada, el objetivo de control debe ser una PA inferior a 140/90 mmHg y quizá sea oportuno suprimir desde el primer momento la lactancia materna.

Recomendaciones

Se debe recordar que en los primeros tres a cuatro días posparto, la PA tiende a aumentar ligeramente y suele volver a los valores previos al embarazo aproximadamente al mes, por lo que el control ambulatorio debe ser exhaustivo para determinar la continuidad o no de la terapia antihipertensiva instaurada durante el embarazo.

Las mujeres que desarrollan preeclampsia o hipertensión tienen un riesgo aumentado de HTA esencial y de enfermedad cardiovascular después de la menopausia. La preeclampsia se considera como la primera manifestación de síndrome metabólico en la mujer y es predictor de enfermedad renal terminal.

Finalmente, las mujeres que han presentado HTA durante el embarazo deben recibir recomendaciones sobre cambios en los hábitos y modificaciones del estilo de vida, como realización de ejercicio físico, prevención del sobrepeso, supresión del tabaco, entre otras, y realizar seguimiento periódico para prevenir la HTA y la enfermedad vascular asociada³⁴.

Prevención de preeclampsia

- Cambios en el estilo de vida, dieta, nutrición
- Vitamina C y vitamina E
- Ácido omega 3
- Calcio
- Aspirina
- Infecciones subclínicas

Terapia combinada

- Iniciar la combinación de las distintas medidas expuestas en pacientes con riesgo de preeclampsia y evaluar el probable efecto beneficioso de la sinergia de estas terapias
- Medidas no farmacológicas: dieta adecuada (hipocalórica, hiposódica)
- Ejercicio físico cardiovascular. Control de las infecciones (urinaria, vaginal, oral)
- Vitamina C: 2000mg TID + Vitamina E:400 UI OD.
- Omega 3: 6 gramos divididos en tres dosis.
- Calcio: 1000 mg BID.
- Aspirina: 81 mg a 100 mg OD, noche

Referencia Bibliografía

1. Dalen JE, Hickler RB. Oral Contraceptives and Cardiovascular Disease. *Am Heart J* 1981; 101: 626.

2. *Estadística de Gineco-obstetricia, Suplemento 15, gineobstetricia, volumen 2, 1999.*

3. De Moraes TL et al. *Effects of a contraceptive containing drospirenone and ethinylestradiol on blood pressure, metabolic profile and neurohumoral axis in hypertensive women at reproductive age.* *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2014 Nov;182:113-7.
4. Grandi G et al. *Prospective measurement of blood pressure and heart rate over 24 h in women using combined oral contraceptives with estradiol.* *Contraception.* 2014 Nov;90(5):529-34.
5. Virdis A et al. *Clinical management of drug-induced hypertension: 2013 Practical Recommendations of the Italian Society of Hypertension (SIIA).* *High Blood Press Cardiovasc Prev.* 2014 Mar;21(1):77-9.
6. *Surveys NHANES III (National Health and Nutrition Examination Survey).*
7. Lopez-Jaramillo P et al. *Latin American consensus on hypertension in patients with diabetes type 2 and metabolic syndrome.* *Journal of Hypertension* 2013; 31: 223-238.
8. *Departamento Administrativo Nacional de Estadística DANE 2012.*
9. *Dirección de políticas para población afroperuana. Proyecto Regional Población Afrodescendiente de América Latina. Análisis de la situación socioeconómica de la población afroperuana y de la población afrocostarricense y su comparación con la situación de las poblaciones afrocolombiana y afroecuatoriana.* PNUD. 2012.
10. *Banco Mundial, GRADE. Más allá de los promedios. Afrodescendientes en América Latina. Pobreza, discriminación social e identidad: El caso de la población afrodescendiente en el Perú. Lima 2006. Estudio realizado en el marco de la Encuesta Nacional de Hogares 2003 - Instituto Nacional de Estadística e Informática INEI.*
11. Anselmi M, Avanzini F et al. *Treatment and control of arterial hypertension in a rural community in Ecuador.* *Lancet* 2003; 36: 1186-1187.
12. Siale S. *Epidemiología de la hipertensión arterial en el Perú.* *Rev. Perú Cardiol.* 1997; XXIII (3): 2-8
13. Revilla L, López T, S Sánchez. *Prevalence of hypertension and diabetes in residents from Lima and Callao, Peru.* *Rev Peru Med Exp Salud Publica* vol.31 n.3 Lima Jul./Sep. 2014
14. Roselli D et al. *MULATA study: Latin American sample of high blood pressure patients.* *Rev. Méd. Risaralda* 2013; 19 (2):114-119
15. Lechuga E, Moranth R. *Epidemiological characteristics related to gender in Black hypertensive patients.* *Salud Uninorte. Barranquilla (Col.)* 2009; 25 (1): 88-100.
16. Ferdinand K et al. *Race-based therapy for hypertension: possible benefits and potential pitfalls.* *Expert Rev. Cardiovasc. T* 1358 her. 6(10), (2008)

17. Effectiveness of antihypertensive drugs in black people. *Effective Health Care*. Volume 8 Number 4. 2004.
18. Banegas JR, Rodríguez-Artalejo F et al. Hypertension magnitude and management in the elderly population of Spain. *J Hypertens*.2002;20:2157-64.
19. Kalon KL Ho, et al. The epidemiology of heart failure: The Framingham Study *Journal of the American College of Cardiology* Volume 22, Issue 4, Supplement 1, October 1993, Pages A6-A13.
20. Tran J, Mirzaei M, Leeder S. "Hypertension: its prevalence and population-attributable fraction for mortality from stroke in the Middle East and North Africa." *Circulation*, vol. 122, article e155, 2010.
21. SHEP Cooperative Research Group. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. Final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). *JAMA*. 1991;265:3255-64.
22. Lithell H, Hansson L, Skoog I, Elmfeldt D, Hofman A, Olofsson B, et al. The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE): principal results of a randomized double-blind intervention trial. *J Hypertens*. 2003;21:875-86.
23. Ogihara T, Saruta T, Rakugi H, et al. Valsartan in Elderly Isolated Systolic Hypertension Study Group. Target blood pressure for treatment of isolated systolic hipertensión in the elderly: valsartan in elderly isolated systolic hypertension study. *Hypertension*. 2010;56:196-202.
24. National Institute for Health and Clinical Excellence. *Clinical Guideline 127. Methods, evidence and recommendations*. August 2011.
25. Gifford RW, August PA, Cunningham G, Green LA, Lindheimer MD, McNellis D, et al. Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2000;183:51-522.
26. Roberts JM, Pearson G, Cutler J, Lindheimer MD. Summary of the NHLBI Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. *Hypertension* 2003;41:437-45.
27. Powrie RO. A 30-year-old woman with chronic hypertension trying to conceive. *JAMA* 2007;298:1548-59.
28. Rich-Edwards JW, McElrath TF, Karumanchi SA, Seely EW. Breathing life into lifecourse approach. *Pregnancy history and cardiovascular disease in women*. *Hypertension* 2010;56:331
29. Lowe SA, Brown MA, Dekker GA, Gatt S, McLintock CK, McMahon LP, et al. Guidelines for the management of hypertensive disorders of pregnancy 2008. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2009;49:242-6.

30. Visintin C, Mugglestone MA, Almerie MQ, Nherera LM, James D, Walkinshaw S, Guideline Development Group. Management of hypertensive disorders during pregnancy: summary of NICE guidance. *BMJ* 2010;341:c2207. doi: 10.1136/bmj.c2207.
31. Mongraw-Chaffin ML, Cirillo PM, Cohn BA. Preeclampsia and cardiovascular disease death: prospective evidence from the child health and development studies cohort. *Hypertension* 2010;56:166-71.
32. Guidelines for the Management of Hypertensive Disorders of Pregnancy 2008, Australia and New Zealand. ACOG Practice Bulletin N° 33. Diagnosis and Management of Preeclampsia and Eclampsia. 2004
33. Vikse BE, Irgens LM, Leivestad T, Skjaerven R, Iversen BM. Preeclampsia and the risk of end-stage renal disease. *N Engl J Med* 2008;359:800-9.
34. Podymow T, August P. Antihypertensive drugs in pregnancy. *Semin Nephrol* 2011;31:70-85.

CAPÍTULO VI

DESARROLLO E IMPLEMENTACIÓN DE UNA UNIDAD DE HIPERTENSIÓN ARTERIAL

Dr. Jesús López Rivera

Unidad de Hipertensión Arterial
Hospital José María Vargas
San Cristóbal, Táchira, Venezuela.

La hipertensión arterial es el principal factor de riesgo atribuible de mortalidad global general en el mundo y en la Región Andina. En efecto, los gastos de salud pública están dedicados a atender los costos derivados de las complicaciones cardiovasculares y no existen programas de atención primaria que de manera organizada lleven en su estructuración metas claras de reducción de ese riesgo. Por tanto, es altamente costo/efectivo diseñar, implementar y evaluar programas de atención al factor de riesgo que implica la hipertensión arterial.

El desarrollo e investigación de los aspectos fisiológicos, fisiopatológicos, de diagnóstico y metodología cada vez más complejos, así como la imbricación de los factores de riesgo y la rigurosa estratificación del riesgo cardiovascular en conjunto con las comorbilidades que acompañan al paciente hipertenso, han generado la necesidad de integrar en un todo esa compleja interrelación; de manera que existe la necesidad de entender y analizar las evidencias existentes, para desarrollar métodos de investigación que permitan explicar tales evidencias. Todos estos elementos hacen necesaria la formación de un especialista con una visión holística del hipertenso. Este es el especialista en hipertensión arterial.

Qué debe saber el especialista en hipertensión arterial

El especialista en hipertensión arterial debe tener una formación clínica sólida, con manejo de la evidencia e instrumentación metodológica paraclínica con el objeto de detectar precozmente y tratar asertivamente al paciente hipertenso, con la meta de reducir, detener o regresar el daño órgano blanco, desde su lesión silente o desde la más clara expresión clínica de su enfermedad, y deberá establecer la interacción con otros especialistas en el concierto de la evaluación y toma de decisiones costo/efectivas que reduzcan el riesgo del paciente hipertenso.

Deben implementarse estrategias para abordar estas dificultades, a partir del *VI Reporte del JNC*, y de la *Guía de hipertensión arterial de la Sociedad Europea de Hipertensión y la Sociedad Europea de Cardiología*, estas entidades han elaborado y propuesto la creación de unidades de hipertensión y la formación del especialista en hipertensión arterial; se plantea que esta especialidad salga de la investigación básica y epidemiológica, y salte al concierto en la arena clínica.

El especialista en hipertensión arterial deberá:

- Establecer valores de presión arterial.
- Identificar causas secundarias de hipertensión arterial.
- Investigar otros factores de riesgo, daño a órgano blanco y enfermedad asociada o concomitante.
- Estratificar el riesgo del paciente hipertenso.
- Crear algoritmo de decisión diagnóstica, terapéutica, de seguimiento.
- Establecer algoritmo costo - efectivo en la evaluación del paciente hipertenso.
- Interactuar en conjunto con especialistas afines.
- Evaluación de grupos especiales: Enfermedad hipertensiva del embarazo, niños y adolescentes, ancianos, diabéticos y muchos otros grupos.
- Diseñar, crear e implementar sistemas de atención del paciente hipertenso, por ejemplo, niveles de atención primaria, secundaria y terciaria.
- Diseñar e implementar modelos de investigación básica y clínica.
- Desarrollar programas de extensión y de educación médica continuada con el personal médico, paramédico, y población hipertensa y general.
- Participar en el desarrollo de guías, consensos, programas que permitan que la población médica mejoren la atención del hipertenso.
- Participar en el desarrollo de estrategias comunitarias que mejoren la salud general, incluida la del hipertenso y sus familiares en riesgo.

En virtud de que la atención de las complicaciones que se producen en el paciente hipertenso implica altos costos en salud, se propone el desarrollo de unidades de hipertensión arterial, donde se evalúe, se diagnostique, y se diseñe, de acuerdo con las características del paciente, la estrategia terapéutica y se haga el seguimiento y la referencia al nivel primario de atención, haciendo más costo - efectiva la atención médica, permitiendo alcanzar un mejor control de presión arterial, tal como se demostró al alcanzar un grado de control del 60% en la Unidad de Hipertensión Arterial en el Hospital José María Vargas de San Cristóbal.

La creación de un equipo multidisciplinario que aborde al paciente hipertenso en condiciones clínicas asociadas, y la evaluación del paciente hipertenso refractario permiten que se alcancen los objetivos anteriores.

Una unidad de hipertensión arterial debería tener en su visión el desarrollo de un equipo rector que interactúe con los especialistas afines, desde el nivel primario hasta el nivel terciario, con el objeto de implementar algoritmos de evaluación, diagnóstico, tratamiento y seguimiento del paciente hipertenso, así como la implementación de programas de extensión comunitaria, médica y de enfermería.

Niveles de atención

Los niveles de atención son una forma ordenada y estratificada de organizar los recursos de la atención médica. Este modelo de organización se basa en la identificación de los "procedimientos de atención" requeridos para satisfacer las necesidades de la población de un área de responsabilidad determinada (área de referencia).

El nivel de atención condiciona la complejidad que debe tener un operador de salud. El nivel de complejidad está relacionado con el número de procedimientos de atención diferenciados que comprende la actividad de una unidad asistencial y el grado de desarrollo alcanzado por ella. Este nivel se encuentra directamente vinculado con el tipo de recursos humanos, físicos y tecnológicos necesarios para dar cumplimiento a los objetivos del efector de salud.

Si bien hay autores que diferencian los niveles de atención médica respecto a los niveles de complejidad de los operadores de salud, a los efectos de clarificar el concepto se les considerará aquí como sinónimos, clasificándolos en tres niveles:

1. **El primer nivel de atención** se define como la organización de los recursos que permite resolver las necesidades de atención básicas y más frecuentes de una población dada, que pueden ser resueltas por actividades de promoción y prevención y por procedimientos simples de recuperación y rehabilitación. Se estima en el 80 u 85% la capacidad de resolución del primer nivel, que se caracteriza por contar con establecimientos de atención donde atienden profesionales tales como el médico de familia o general, en atención ambulatoria de consulta externa, urgencia y en ocasiones observación de patologías de baja severidad. A este nivel pertenecen los consultorios, policlínicas, centros de salud, etc.
2. **El segundo nivel de atención** responde a necesidades de salud menos frecuentes y que requieren para su atención de procedimientos más complejos. Se estima que entre el primero y el segundo nivel de atención se podría satisfacer hasta el 95% del total de necesidades de salud de una población. El segundo nivel de complejidad se ubicaría en hospitales donde se prestan servicios relacionados con la atención de medicina general o interna, pediatría, ginecoobstetricia, cirugía general y psiquiatría.

3. **El tercer nivel de atención** se reserva para la atención de necesidades aún menos frecuentes, es decir, patologías complejas que requieren procedimientos especializados y de alta tecnología. En el tercer nivel de complejidad se ubican hospitales que tienen prestaciones médicas con la presencia de especialidades médicas y quirúrgicas. Se caracterizan por un uso intensivo de tecnología a través de equipamiento y recursos humanos altamente especializados.

Si bien existen estimaciones de la capacidad de resolución de los distintos niveles de atención, en la práctica la utilización que efectivamente se hace de los recursos de salud es la inversa a la planteada. Por razones de accesibilidad, culturales, de organización de los servicios, etc., un número importante de atenciones que podrían realizarse en el primer nivel se hacen directamente en el tercer nivel de atención.

Parte del éxito del funcionamiento del sistema de salud está en establecer una adecuada referenciación de los pacientes desde el primer nivel de atención hacia niveles más complejos, y la contrarreferenciación desde el tercer nivel a los niveles menos complejos.

Esto se logra a través de un registro claro y concreto de los procesos asistenciales producidos en cada nivel y su transmisión oportuna a los niveles que corresponda. De esta manera se incrementa la calidad de la atención brindada con beneficio para el paciente (disminución de esperas, etc.) y para las instituciones (disminución de costos).

Recursos mínimos se requieren en estos niveles de atención

Atención primaria

Ambulatorios rurales I y II; Ambulatorios urbanos I

- Estetoscopio
- Tallímetro, peso, cinta métrica.
- Dispositivos calibrados, validados, con brazaletes adecuados de tres rangos (infantil, estándar y obeso) preferiblemente dispositivos electrónicos validados o aneroides.
- Oftalmoscopio.
- Test de microalbuminuria.
- Equipo para glicemia capilar.
- Personal suficientemente entrenado para la correcta toma de la presión.
- Material para el registro y evaluación de los datos.

Atención secundaria

Ambulatorios urbanos II y III. Hospital I y II

Todo lo anterior, más:

- Electrocardiógrafo.
- Equipo de Rx (tórax PA).
- Laboratorio: perfil lipídico: colesterol total, HDLc, LDLc, VLDLc, triglicéridos; ácido úrico; perfil renal: úrea creatinina, depuración de creatinina endógena en 24 horas, proteinuria en 24 horas; electrolitos, glicemia, proteínas totales y fraccionadas, hematología completa.

Atención terciaria

Hospitales III y IV.

- Todo lo anterior; más:
- Ecocardiógrafo
- Monitor de presión arterial ambulatoria (MAPA).
- Holter cardíaco.
- Prueba de esfuerzo.
- Tomógrafo.
- Equipo para resonancia magnética nuclear.
- Pruebas especiales: hemodinamia (angiografía)
- Test de renina/angiotensina.
- Catecolaminas circulantes.
- Ácido vanilil-mandélico.
- Metanefrinas, etc.

Atención Clínica

Los equipos multidisciplinarios en los que participan asociaciones profesionales, organismos gubernamentales, organizaciones sanitarias de voluntarios, trabajadores de salud comunitaria, trabajadores sociales y enfermeros, pueden tener mucho éxito en elevar las tasas de detección y tratamiento de la hipertensión.

En cuanto al equipo de enfermería, la enfermera es a menudo el primer profesional con el que contacta el paciente en el sistema sanitario, lo cual influiría de forma importante sobre la conducta del paciente y su familia. Ella puede facilitar y apoyar

el control de la hipertensión desarrollando un plan de cuidados y organizando las derivaciones, el seguimiento y el mantenimiento del tratamiento después del diagnóstico de hipertensión. En último término, hacer que la enfermera atienda al hipertenso, en lugar de derivarlo a la atención especializada, mantiene al paciente en el entorno de la atención primaria.

Cuándo remitir a consulta especializada

Necesidad de tratamiento urgente

- Hipertensión acelerada (hipertensión severa y retinopatía grados III-IV).
- Hipertensión grado 3 (>180/110 mmHg).
- Presencia de complicaciones (AIT, insuficiencia ventricular izquierda)

Posible causa subyacente

- Algún dato en la historia o examen físico, tal como hipokalemia con sodio plasmático normal o alterado.
- Creatinina sérica elevada.
- Proteinuria o hematuria.
- Inicio súbito o empeoramiento de la hipertensión.
- Resistencia a tratamiento múltiple (3 agentes antihipertensivos, incluyendo diurético).
- Paciente joven (hipertensión en menores de 20 años), o mujer de 65 años o más con hipertensión arterial sistémica de primera aparición.

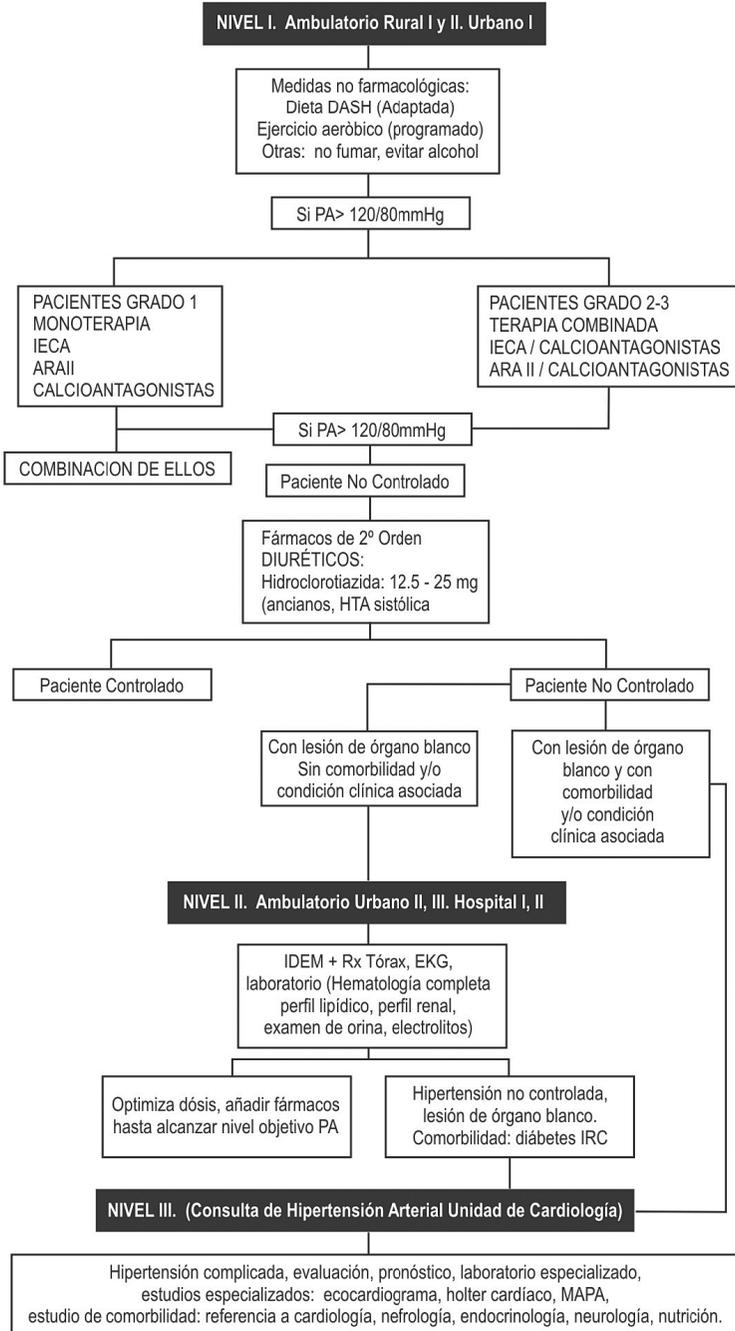
Problemas terapéuticos

- Intolerancia a múltiples drogas.
- Contraindicaciones múltiples.
- No adherencia persistente.

Situaciones especiales

- Variabilidad inusual de la presión arterial.
- Posible hipertensión de bata blanca
- Hipertensión en el embarazo.

Tabla 1. Decisiones terapéuticas en el manejo de la PA sistémica



Para disponer un instrumento donde recolectar los datos clínicos del paciente hipertenso se propone:

Modelo de historia clínica

FECHA DE INGRESO			Nro. HISTORIA CLINICA		
APELLIDOS		NOMBRES			C.I.
LUGAR Y FECHA DE NACIMIENTO			EDAD	SEXO	F <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/>
ESTADO CIVIL	SOLT. <input type="checkbox"/>	COO. <input type="checkbox"/>	CBNG. <input type="checkbox"/>	DIV. <input type="checkbox"/>	VDO. <input type="checkbox"/>
NIVEL EDUCATIVO	ANALF. <input type="checkbox"/>	PRIM. <input type="checkbox"/>	SEC. <input type="checkbox"/>	TEC. <input type="checkbox"/>	UNIV. <input type="checkbox"/>
OCUPACION		HORARIO		DIUR. <input type="checkbox"/>	NOCT. <input type="checkbox"/> MIXTO <input type="checkbox"/>
DIRECCION				TELF.	
MOTIVO DE LA CONSULTA					
ENFERMEDAD ACTUAL					

ANTECEDENTES PERSONALES

ANTECEDENTE	FECHA INICIO	TTO. ESPECIFICAR	ANTECEDENTE	FECHA INICIO	TTO. ESPECIFICAR
HTA <input type="checkbox"/>			HIPERTRIG. <input type="checkbox"/>		
IM <input type="checkbox"/>			DIABETES <input type="checkbox"/>		
ANGINA <input type="checkbox"/>			ENF. TIROIDES <input type="checkbox"/>		
ARITMIAS <input type="checkbox"/>			ACO <input type="checkbox"/>		
VALVULOP <input type="checkbox"/>			ALERGIAS <input type="checkbox"/>		
CARDIO CONG. <input type="checkbox"/>			NEOPLASIAS <input type="checkbox"/>		
ENF. CHAGAS <input type="checkbox"/>			NEFROPATIAS <input type="checkbox"/>		
ACV HG <input type="checkbox"/>			LITIASIS RENAL <input type="checkbox"/>		
ACV ISQ <input type="checkbox"/>			HEPATOPATIAS <input type="checkbox"/>		
ENF. ART. P <input type="checkbox"/>			EBPOC <input type="checkbox"/>		
FLEBOP <input type="checkbox"/>			ASMA <input type="checkbox"/>		
HIPERCOLEST <input type="checkbox"/>			NEUROPATIA <input type="checkbox"/>		
PAT. PSIQ. <input type="checkbox"/>			HTA EMBAR <input type="checkbox"/>		
OTROS <input type="checkbox"/>			HTA POST EMB <input type="checkbox"/>		

ANTECEDENTES FAMILIARES

A: Padre B: Madre C: Abuelo Paterno D: Abuelo Materno E: Abuela Materna F: Abuela Paterna G: Tío H: Hermano

ANTECEDENTE	SI / NO	PARENTESCO	EDAD APARICION	EDAD FALLECIMIENTO
ENF. HIPERTENSIVA				
ENF. CORONARIA				
ACV				
DIABETES				
HIPERLIPEMIA				
OTRAS (especificar)				

HABITOS PSICOBIOLOGICOS

CONSUMO DE SAL	NADA <input type="checkbox"/>	POCA <input type="checkbox"/>	MUCHA <input type="checkbox"/>	USA SALERO <input type="checkbox"/>
CONSUMO DE CAFE	NUNCA <input type="checkbox"/>	POCA <input type="checkbox"/>	1-2 TAZAS/D <input type="checkbox"/>	3-4 TAZAS/D <input type="checkbox"/> > 5 TAZAS/D <input type="checkbox"/>
TABAQUISMO	NO FUMADOR <input type="checkbox"/>	FUMADOR <input type="checkbox"/>	< 10 GIG/D <input type="checkbox"/>	10-20 CIG/D <input type="checkbox"/> > 20 CIG/D <input type="checkbox"/>
TIEMPO CESE DEL TABAQUISMO	EXFUMADOR			
ALCOHOL	ASTEMIO <input type="checkbox"/>	MENOS DE 30 CC/D <input type="checkbox"/>	60 CC/D <input type="checkbox"/>	120 CC/D <input type="checkbox"/> > 180 CC/D <input type="checkbox"/>
ACT. FISICA	NINGUNA <input type="checkbox"/>	MENOS DE 30 MIN./SEMANA <input type="checkbox"/>	> DE 30 MIN./5 VECES/SEMANA <input type="checkbox"/>	

Continúa en la siguiente página ►

TIPO DE ACTIVIDAD FISICA							
CONSUMO DE DROGAS	NUNCA <input type="checkbox"/>	OCASIONAL <input type="checkbox"/>	FRECUENTE <input type="checkbox"/>	TIPO			
SUEÑO	TRANQUILO <input type="checkbox"/>	INSOMNIO <input type="checkbox"/>	<6H <input type="checkbox"/>	6-8 H <input type="checkbox"/>	>8H <input type="checkbox"/>		
SITUACION FAMILIAR	BUENA <input type="checkbox"/>	REGULAR <input type="checkbox"/>	MALA <input type="checkbox"/>	SITUACION LABORAL	BUENA <input type="checkbox"/>	REGULAR <input type="checkbox"/>	MALA <input type="checkbox"/>
EXPLORACION FUNCIONAL RELACIONADA A HTA							
DOLOR TORÁCICO <input type="checkbox"/> CEFALEA <input type="checkbox"/> FIEBRE <input type="checkbox"/> EDEMA MS IS <input type="checkbox"/> PALPITACIONES <input type="checkbox"/> MAREOS <input type="checkbox"/> RUBOR FACIAL <input type="checkbox"/>							
CLAUDICACION <input type="checkbox"/> DISNEA <input type="checkbox"/> SINCOPE <input type="checkbox"/> TOS <input type="checkbox"/> PARAESTESIA <input type="checkbox"/> FATIGA <input type="checkbox"/> TINITUS <input type="checkbox"/> CIANOSIS <input type="checkbox"/>							
NICTURIA <input type="checkbox"/> EPISTAXIS <input type="checkbox"/> OTRO: _____							
EXAMEN FÍSICO	PESO (Kg.)	TALLA (mts.)	IMC (kg/m2)	CIRC. ABDOMINAL (cms.)			

TENSIÓN ARTERIAL

	P. DECUBITO BD TA (mmHg)	P. SENTADO BD TA (mmHg)	P. De PIE BD TA (mmHg)	MIEMBRO INFERIOR	SENTADO B.I.
1era LECTURA					
2da LECTURA					
3era LECTURA					

FONDO DE OJO	PULSO	CUELLO	APEX	RUIDOS CARDIACOS	
NORMAL <input type="checkbox"/>	REGULAR <input type="checkbox"/>	ING. YUGULAR <input type="checkbox"/>	UBICACION NORMAL <input type="checkbox"/>	RITMICOS <input type="checkbox"/>	ARITMICOS <input type="checkbox"/>
CLAF. K.W. EST. I <input type="checkbox"/>	IRREGULAR <input type="checkbox"/>	LAT. CAROTIDEO	DESPLAZ. <input type="checkbox"/>	FRECUENCIA: _____	
EST. II <input type="checkbox"/>	FRECUENCIA: _____	NORMAL <input type="checkbox"/>	INTENSIDAD NORMAL <input type="checkbox"/>	IR: N <input type="checkbox"/> R <input type="checkbox"/> D <input type="checkbox"/>	IIIR: N <input type="checkbox"/> R <input type="checkbox"/>
EST. III <input type="checkbox"/>		ANORMAL <input type="checkbox"/>	SOSTEN. <input type="checkbox"/>	IIIIR: <input type="checkbox"/>	D <input type="checkbox"/> UNICO <input type="checkbox"/>
EST. IV <input type="checkbox"/>			HIPERDIN. <input type="checkbox"/>	IVR: <input type="checkbox"/>	REFOR. <input type="checkbox"/>
			DISQUINT. <input type="checkbox"/>		

N: NORMAL R: REFORZADO D: DISMINUIDO

SOPLOS / GRADO I=IV (P: PROTO M: MESO T: TELE H: HOLO)

SOPLO	SISTOLICO				DIÁSTOLICO				GRADO
	P	M	T	H	P	M	T	H	
MITRAL									
AORTICO									
PULMONAR									
TRICUSPIDE									

HEPATOMEGALIA:	HEPATOMETRIA:															
MASA ABDOMINAL PULSATIL:	SOPLO ABDOMINAL:															
PULSOS MIEMBROS INFERIORES:	EDEMA MIEMBROS INFERIORES:															
<table style="width: 100%;"> <thead> <tr> <th></th> <th>NORMAL</th> <th>ANORMAL</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>FEMORAL</td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>POPLITEO</td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>TIBIAL</td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>PEDIO</td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> </tr> </tbody> </table>		NORMAL	ANORMAL	FEMORAL	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	POPLITEO	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	TIBIAL	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	PEDIO	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	GRADO 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/>
	NORMAL	ANORMAL														
FEMORAL	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>														
POPLITEO	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>														
TIBIAL	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>														
PEDIO	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>														

SECUELAS DE ACV				
ECG DE REPOSO				TRAZO: CAI <input type="checkbox"/> CAD <input type="checkbox"/> HVI <input type="checkbox"/>
HVD <input type="checkbox"/>	EVS <input type="checkbox"/>	BRIHH <input type="checkbox"/>	HBIA <input type="checkbox"/>	HBIP <input type="checkbox"/> BRDHII <input type="checkbox"/> BAVI <input type="checkbox"/> BAVII <input type="checkbox"/> BAVIII <input type="checkbox"/>
ZEI <input type="checkbox"/>	INF <input type="checkbox"/>	ANTSEP <input type="checkbox"/>	POST <input type="checkbox"/>	LAT <input type="checkbox"/> ANT EXT <input type="checkbox"/> TRS. INES DE REP <input type="checkbox"/> SSVI <input type="checkbox"/> SSVII <input type="checkbox"/>
RX DE TORAX	BUENA CALIDAD <input type="checkbox"/>	RADIOLOGIA NO EVALUABLE <input type="checkbox"/>		
ICT: _____ %	HVCP: _____	OTROS: _____		

Continua en la siguiente página ►

DIAGNOSTICOS			
NORMA VENEZOLANA DE MANEJO Y TTO DE HTA		SOCIEDAD EUROPEA DE HTA	
NORMAL <input type="checkbox"/>	PREHIPERTENSION <input type="checkbox"/>	HTA ESTADIO I <input type="checkbox"/>	HTA ESTADIO II <input type="checkbox"/>
HTA SISTOLICA AISLADA... <input type="checkbox"/>		OPTIMA <input type="checkbox"/>	NORMAL <input type="checkbox"/>
		NORMAL / ALTA <input type="checkbox"/>	HTA GRADO 1 <input type="checkbox"/>
		HTA GRADO 2 <input type="checkbox"/>	HTA GRADO 3 <input type="checkbox"/>
		HTA GRADO 3 <input type="checkbox"/>	HTA SISTOLICA AISLADA... <input type="checkbox"/>
HTA NO CONTROLADA <input type="checkbox"/>	HTA TRATADA NO CONTROLADA <input type="checkbox"/>	HTA MAL TRATADA <input type="checkbox"/>	
PATOLOGIA ASOCIADA / OTROS DIAGNOSTICOS			
1.- CARDIOVASCULAR <input type="checkbox"/>	2.- RESPIRATORIA <input type="checkbox"/>	3.- HEPATICA <input type="checkbox"/>	4.- NEUROLOGICA <input type="checkbox"/>
5.- DIABETES <input type="checkbox"/>	6.- ALERGIAS <input type="checkbox"/>	7.- GASTROINTESTINAL <input type="checkbox"/>	8.- OSTEOARTC. <input type="checkbox"/>
10.- OTRAS <input type="checkbox"/> ESPECIFICAR:			
RECIBE TRATAMIENTO:			
PLAN			
PRUEBAS PARACLINICAS DE RUTINA <input type="checkbox"/>		PRUEBAS DE LABORATORIO ESPECIAL <input type="checkbox"/> Especificar:	
ECOCARDIOGRAMA <input type="checkbox"/>	PRUEBA DE ESFUERZO <input type="checkbox"/>	MAPA <input type="checkbox"/>	ECOSOGRAFIA ABDOMINAL <input type="checkbox"/>
OTROS ESTUDIOS DE IMAGEN <input type="checkbox"/> Especificar:			
TRATAMIENTO			
NO FARMACOLOGICO			
FARMACOLOGICO			
FARMACO	NOMBRE GENERICO	DOSIS	FECHA DE INICIO
DIURETICOS			
BETABLOQUEADORES			
CALCIOANTAGONISTAS			
IECA			
ARA II			
ACCION CENTRAL			
VASODILADORES DIRECTOS			
BLOQUEANTES ALFA			
BLOQUEANTES ALFA Y BETA			
BETABLOQUEANTES / DIURETICOS			
CALCIOANTOGONISTAS / DIURETICOS			
IECA / DIURETICOS			
ARA II / DIURETICOS			
IECA / CALCIOANTOGONISTAS			
ARA II / CALCIOANTOGONISTAS			
OTROS:			
PROXIMA CITA:	MEDICO EVALUADOR	HISTORIA REVISADA POR	

CAPÍTULO VII

ADHERENCIA

Dr. Jesús López Rivera

Dra. Stella Pereira

Dr. Wilmer Zerpa

Unidad de Hipertensión Arterial
Hospital Universitario Dr José María Vargas
San Cristóbal, Táchira, Venezuela

Los modelos conductuales sugieren que las terapias prescritas por la mayoría de los médicos controlarán la hipertensión arterial sólo si el paciente está motivado para tomar la medicación prescrita y para establecer y mantener estilos de vida saludables. La motivación mejora si el paciente tiene experiencias positivas con el médico y confía en él.

La actitud de los pacientes está fuertemente motivada por diferencias culturales, creencias y experiencias previas con el sistema de atención de salud. Estas actitudes deberían ser entendidas implícitamente por los médicos, para crear confianza e incrementar la comunicación con pacientes y familiares.

La decisión sobre soporte de sistemas, por ejemplo en papel o electrónico, hojas de seguimiento, agendas y participación de enfermeras clínicas y farmacéuticos, debe ser de gran ayuda.

Médico y paciente deben ponerse de acuerdo sobre los objetivos del control de la presión arterial; es importante una estrategia centrada en el paciente para conocer el objetivo y una estimación del tiempo necesario para conseguirlo. Cuando la presión arterial esté controlada, las alteraciones sobre el plan trazado deberían documentarse. Asimismo, la automedida de la presión arterial puede utilizarse.

La no adherencia de los pacientes a la terapia se incrementa por desconocimiento de las condiciones del tratamiento, por negación de la enfermedad, por desconocimiento de los síntomas o percepción de los fármacos como símbolo de salud-enfermedad, por falta de participación del paciente en el plan de atención o por expectativas adversas sobre los efectos de la medicación. El paciente debe confiar en consultar con su médico todos sus temores respecto a las reacciones inesperadas o perturbadoras de los fármacos.

El costo de los medicamentos y la complejidad de la atención (transporte, dificultad en el paciente polimedicado, dificultad en las citas programadas y otras exigencias son barreras adicionales que deberían ser superadas para conseguir los objetivos de control de la presión arterial.

Se presume que la no-adherencia al tratamiento contribuye significativamente al hecho de que sólo el 25% de los pacientes tenga un buen o satisfactorio control de su presión arterial, lo que se ve claramente en la actualidad, donde hasta el 50% de los pacientes no toma de forma apropiada sus medicamentos. El paciente hipertenso que no cumple su terapia, además de tener peores resultados sanitarios, también usa mal los recursos económicos, por lo que la primera tarea para optimizar recursos es identificar aquellos pacientes no-adherentes. En 1976 Sackett introdujo el término 'compliance' (conformidad) en la medicina, lo cual originó que más tarde Haynes y Sackett (1978) obtuvieran la definición más citada y criticada de 'conformidad' en la historia de la medicina moderna, describiéndola como: "el grado en que el comportamiento de una persona, llámese toma del medicamento, seguimiento de una dieta y modificaciones del estilo de vida, coinciden con el consejo médico o de otro profesional de la salud".

Actualmente los proveedores de salud prefieren utilizar la palabra 'adherencia' (adherence), ya que 'conformidad' (compliance) sugiere que el paciente está siguiendo las órdenes del médico en forma pasiva y que el plan de tratamiento no se basa en una alianza terapéutica o contrato establecido entre el paciente y el médico. Sin importar qué término se prefiere usar, está claro que el completo beneficio de una terapia medicamentosa sólo lo van a obtener aquellos pacientes que sigan los tratamientos prescritos en forma correcta.

En la definición de adherencia terapéutica se fusionaron las definiciones de Haynes¹⁴ y Rand, con el fin de obtener una descripción de "adherencia al tratamiento prolongado", versión que la representa como: "El grado en que el comportamiento de una persona al tomar el medicamento, seguir el régimen alimentario y ejecutar cambios del modo de vida corresponde con las recomendaciones acordadas de un prestador de asistencia sanitaria".

Los componentes principales de este modelo descansan en las siguientes dos variables: a) el valor que el sujeto atribuye a una determinada meta y b) la estimación que el sujeto hace de las probabilidades existentes de que una acción dada llegue a conseguir la meta propuesta. Maiman y Becker (1974) contextualizaron en forma específica estas variables al ámbito de la salud de la siguiente forma: a) el deseo de evitar la enfermedad (o si se está enfermo de recuperar la salud) y b) la creencia de que una conducta saludable específica puede prevenir la enfermedad (o si se está enfermo, la creencia de que una conducta específica puede aumentar la probabilidad de recuperar la salud). En este modelo se plantean diversas estructuras que pueden incidir y a la vez conjugarse entre sí, para afectar la conducta del

individuo ante el proceso de enfermedad. Según Moreno y Gil (2003) se encuentran los siguientes componentes:

- La susceptibilidad percibida. Por ella se entiende como la capacidad individual de percibir la propia vulnerabilidad a la enfermedad.
- La severidad percibida: Se refiere a las creencias sobre la gravedad de contraer una determinada enfermedad o de no tratársela una vez contraída.
- Beneficios percibidos. Son las creencias del sujeto respecto a la efectividad relativa de las diferentes conductas que adquiere a la hora de enfrentarse con la enfermedad.
- Barreras percibidas. Se entienden como las acciones que, según el sujeto, se oponen a la ejecución de un determinado curso de acción, a pesar se su irrefutable efectividad, por ejemplo un tratamiento costoso, doloroso, etc.

La no-adherencia al tratamiento de las enfermedades crónicas es un problema mundial de gran magnitud. Esto se refleja estadísticamente en que en los países desarrollados, la adherencia a la terapéutica promedia el 50%, mientras que en los países en vías de desarrollo, las tasas son inclusive menores (Sabate E. 2004). Esta realidad tiene como consecuencia el incumplimiento de las metas sanitarias, mayores costos en salud, mayor incidencia de las complicaciones propias de la enfermedad y, finalmente, agudización de la enfermedad y muerte (Osterberg L., Blaschke T. 2005). Por ende, no es conjetura afirmar que la adherencia deficiente a los tratamientos a largo plazo compromete gravemente la efectividad del tratamiento, de manera que es un tema fundamental para la salud de la población, desde las perspectivas de calidad de vida y de economía en salud.

Diversos estudios arrojan como resultado cifras estadísticas que avalan la magnitud de este problema sanitario: la Organización Mundial de la Salud al hablar sobre adherencia a los tratamientos de largo plazo, dice que sólo un 25% de población controla las cifras tensionales con un tratamiento antihipertensivo. Por otra parte, en Chile, la prevalencia de hipertensión arterial es del 18 al 19% según los estudios de Ximena Berríos en 1986 y de Eduardo Fasce en 1991. Más tarde, la Encuesta Nacional de Salud realizada en 2003 por la Universidad Católica de Chile, arroja una cifra aún mayor, 33,7% de personas con PA > 140/90. Estas cifras por sí solas son alarmantes, pero lo son más, si agregamos que el último estudio mencionado fue realizado en una población de 17 años y más, de la cual el 40,2% no conocía su condición de hipertenso.

Carhuallanqui R. Adherencia al tratamiento farmacológico en pacientes hipertensos atendidos en un hospital general. Perú (2010). Estudio observacional prospectivo en el que se entrevistó a pacientes atendidos en consultorios externos del Hospital Nacional Cayetano Heredia del MINSA, utilizando el Test de Morisky-Green para determinar su adherencia al tratamiento farmacológico y, además, se determinó la presión arterial. El 80,6% de los/as participantes tenía 60 años o más, 69,9% era del sexo femenino y 77% tenían un tiempo de enfermedad mayor de tres años. El 6,8% era analfabeto y 52,4% tenía grado de instrucción

primaria. Se encontró control de la presión arterial en 62,1% de pacientes y la adherencia al tratamiento farmacológico fue de 37,9%. Sólo se halló asociación estadística entre los pacientes adherentes y el estado civil viudo ($p < 0,05$) y entre pacientes hipertensos controlados y pacientes adherentes: entre los adherentes 92,3% tenía hipertensión controlada mientras que en los no adherentes sólo 43,8% tenía hipertensión controlada ($p = 0,001$). La frecuencia de respuestas afirmativas a las preguntas del cuestionario de Morisky-Green fueron: se olvida alguna vez de tomar el medicamento (50,5%), toma la medicación a la hora indicada (79,6%), cuando se encuentra bien deja alguna vez de tomar la medicación (20,4%) y si alguna vez se siente mal deja de tomar la medicación (94,2%)¹⁸.

Roberto A. Ingaramo & Col. Estudio nacional sobre adherencia al tratamiento (ENSAT) Argentina. 2005. La falta de adherencia al tratamiento es una de las causas principales del pobre control de la presión arterial. Los autoinformes de los pacientes sobre adherencia, como el test de Morisky-Green-Levine, han demostrado capacidad para predecir el control en la presión. El objetivo de este estudio fue evaluar la adherencia al tratamiento utilizando dicho test y, con base en ello, evaluar el control tensional en hipertensos. Secundariamente se valoró el uso de las diferentes drogas antihipertensivas. Se incorporaron al estudio 1.784 pacientes (999 mujeres) bajo tratamiento no menor de 6 meses, de los cuales el 48,15% fue adherente y el 51,85% no-adherente. Los no-adherentes mostraron una mayor falta de control (60%), no significativa, en la presión sistodiastólica, comparados con los adherentes (56%), $p = 0,84$. Sin embargo, las tensiones arteriales sistólica y diastólica aisladas mostraron una mayor falta de control en el grupo no-adherente, 55% vs 49%, $p = 0,032$ y 34% vs 28%, $p = 0,0086$. Los hombres adherentes tuvieron un mejor control de la presión arterial que los no-adherentes, pero no ocurrió lo mismo con las mujeres. Los pacientes con obra social fueron menos no-adherentes (27%) que aquellos sin obra social (33%) ($p = 0,026$). La adherencia no superó el 50% luego de 6 meses de tratamiento. Los fármacos más utilizados fueron los inhibidores de la enzima de conversión (30,31%) seguidos por los betabloqueantes (22,34%). El test de Morisky-Green-Levine demostró utilidad para determinar la adherencia y los sujetos que fallan en contestar tendrían un menor control tensional¹⁹.

Eugenia Herrera Guerra. Adherencia al tratamiento en personas con hipertensión arterial. Colombia 2012. El objetivo de este trabajo fue describir y analizar la adherencia a tratamientos farmacológicos y no farmacológicos en personas con hipertensión arterial, inscritas en el programa de control de una empresa social del Estado de baja complejidad en la ciudad de Montería. Participaron 177 personas, que asistían al servicio de consulta externa a control de la hipertensión arterial, y se realizó con base en el instrumento "Factores que influyen en la adherencia a tratamientos farmacológicos y no farmacológicos en pacientes con factores de riesgo de enfermedad cardiovascular" de Bonilla y Reales. La mayoría de las personas se encontró en riesgo de no desarrollar comportamientos de adherencia al tratamiento farmacológico y no farmacológico, lo cual guarda relación con los factores socioeconómicos y los relacionados con el proveedor. Los factores relacionados con la terapia y con el paciente reflejaron una

situación de ventaja para la adherencia. La relación entre los veinticuatro ítems del instrumento utilizado y la situación adherencia encontrada es lineal y, en general, la relación es fuerte con tendencia positiva²⁰.

Natarajan N. *Adherencia a medicamentos antihipertensivos en pacientes de medicina familiar con diabetes mellitus e hipertensión. Canadá 2013*. Estudio transversal que midió la adherencia e identificó los factores asociados con la adherencia a los medicamentos antihipertensivos en pacientes de medicina familiar con diabetes mellitus (DM) e hipertensión. Con un total de 527 pacientes con DM tipo 2 e hipertensión en los últimos 6 meses. El nivel de adherencia fue medido por la escala de Morisky; Se buscó la asociación entre la adherencia alta en la escala Morisky y 22 factores relacionados con el paciente, como características demográficas, variables clínicas, conocimientos, creencias, comportamientos, relaciones con el proveedor de atención de salud, e influencias del sistema de salud. Se obtuvo que la edad promedio fue de 66 años, y el 51,6% de los participantes eran hombres, 43% de los pacientes habían tenido un diagnóstico de DM desde hace más de 10 años, y el 49,7% tenía hipertensión durante más de 10 años, 89% tenía algún tipo de seguro médico, todos los pacientes habían visto a sus médicos de familia por lo menos una vez en el último año, 77% de los pacientes presentó alta adherencia, medida por el Test de Morisky. El tener más de 55 años, con más de 7 medicamentos prescritos, y tener un estilo de vida que incluía ejercicio o una dieta saludable con bajo consumo de sal o ambos fueron significativos predictores independientes de las puntuaciones de alta adherencia en la escala de Morisky ($P < 0,05$)²¹.

La OMS recomienda incrementar la investigación sobre la adherencia terapéutica, a fin de reconocer los grandes beneficios en las personas que abordan la adherencia terapéutica de forma eficaz, evidenciados por los efectos positivos presentados en cinco a diez años, con ausencia completa o radical de complicaciones posteriores al diagnóstico de hipertensión arterial.³

El test para medir la adherencia al tratamiento farmacológico se denomina *Test de Cumplimiento Autocomunicado de Morinski-Green-Levine*, que es un método indirecto de medición basado en la entrevista voluntaria. Consta de un pequeño cuestionario de cuatro preguntas que se orientan a la adherencia o no adherencia al tratamiento. Se considera adherente a la persona que responde "NO" a las cuatro preguntas, y si contesta "SI" en al menos una de las preguntas se clasifica como no-adherente. Esta prueba tiene una validez predictiva y concomitante con una precisión alfa de 0,61. Esta validez se basa en la correlación entre un puntaje alto del test y buen control de presión arterial a los 5 años, y a su vez, un bajo puntaje en el test con un mal control de la presión arterial a los 5 años. Este estudio fue publicado en 1986, en la revista médica *Medical Care*, y se utiliza desde entonces en el proceso de cuidado de los pacientes de la Clínica de Hipertensión del Hospital Johns Hopkins del Baltimore City Hospital, entre otros, debido a lo breve y sencillo de realizar, a la validez predictiva a largo plazo y a la identificación de problemas específicos que surgen de las respuestas del test, como la corrección de errores

en la toma (si alguna vez se siente mal, ¿las deja de tomar?), adaptar la toma de medicamentos al horario diario del paciente para evitar el olvido (relacionar la toma del medicamento al lavado de dientes o las comidas), o vincular a otro miembro de la familia como apoyo a largo plazo.

Test Morisky-Green-Levine

Preguntas SÍ o NO

1. ¿Se olvida de tomar alguna vez el medicamento para su HTA?
2. ¿Es descuidado con la hora en que debe tomar la medicación?
3. Cuando se encuentra bien, ¿deja de tomarlos?
4. Si alguna vez le sientan mal, ¿deja de tomarlas?

Adherente SÍ NO

Factores que disminuyen la adherencia de los pacientes ancianos

- Insuficiencia motora:
 - De desplazamiento físico
 - De destreza manual
- Capacidad cognoscitiva disminuida:
 - Atención reducida
 - Memoria reducida
 - Comprensión reducida
 - Audición reducida
 - Visión reducida
- Capacidad de ideación reducida.
- Acentuación de características de personalidad que conducen al no cumplimiento intencional.
- Depresión.
- Multiplicidad de factores de riesgo cardiovasculares y/o coexistencia de enfermedades diversas que requieren tratamiento farmacológico o no farmacológico.
- Aislamiento social.
- Cuidado inadecuado por familiares o por el personal del hogar para ancianos.
- Exceso de tareas:
 - Trabajo (ausencia de voluntad o imposibilidad para el retiro o pensión de retiro insuficiente);
 - Cuidado de nietos (padres separados de los nietos, padres de los nietos muchas horas fuera del hogar, etc.)
 - Cuidado del cónyuge o de otro familiar enfermo o discapacitado.

Algunos métodos para la evaluación de la adherencia

- Informe verbal o escrito por el paciente.

- Informe verbal o escrito por familiares del paciente o por otras personas cercanas al mismo.
- Cuestionario para ser respondido por el paciente.
- Conteo de la medicación no usada entre dispensaciones consecutivas.
- Uso de envases calendarizados con memoria*.
- Evaluación de la presencia o de la concentración de la(s) droga(s) utilizada(s) o de un metabolito de la(s) misma (s) en plasma o en orina*.
- Respuesta de la presión arterial en el contexto (considerando la adherencia a las prescripciones dietéticas)**.
- Efectos sistémicos de la(s) droga (s) antihipertensiva(s)**.

* Evaluación útil pero de alto costo. Se usa sobre todo en investigación.

** Evaluación no específica.

Recomendaciones para mejorar la adherencia al tratamiento de HTA

- Educación del paciente y su familia acerca de su enfermedad y de su régimen terapéutico.
- Cerciorarse de la comprensión del paciente y sus familiares acerca de la naturaleza, complicaciones y curso de la enfermedad.
- Comprometer a la familia en los cambios del estilo de vida.
- Tratar de simplificar la dosificación de la medicación a una vez por día.
- Adaptar la toma de la píldora a la comodidad del paciente, como hábito diario.
- Estimular responsabilidades al paciente/autonomía en la monitorización de su presión arterial y ajustar sus prescripciones.

Recomendaciones para perfeccionar las estrategias de prevención, control y tratamiento de la hipertensión arterial

- Énfasis renovado en la educación sanitaria de los pacientes y sus familias.
- Aumento de la vinculación de personal sanitario no médico.
- Detección, evaluación y control enérgico de los factores de riesgo cardiovascular.
- Renovar la determinación de los clínicos de establecer y lograr objetivos de presión arterial.
- Aumento de la participación de los pacientes en las decisiones terapéuticas.
- Aumento en el acceso a la atención de calidad para los subempleados e indigentes.
- Compromiso renovado de participación de la comunidad.
- Colaboración con las organizaciones de atención gestionada y organizaciones profesionales
- Énfasis renovado en la importancia de los factores psicosociales.
- Facilitar la comunicación y conexión entre personal sanitario que trata la hipertensión, y entre ellos y sus pacientes.

Estrategias

ESTRATEGIAS PARA MEJORAR LA ATENCIÓN PRIMARIA Y SECUNDARIA EN LA CAPTACIÓN Y PREVENCIÓN DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL Y LAS ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES.

El estado debe proveer bloques de financiamiento para servicios de salud y prevención primaria con el fin de reducir la morbilidad y mejorar la calidad de vida.

Debe proporcionar fondos, soporte técnico adecuado, datos de vigilancia, transferencia de tecnología, análisis epidemiológicos y recomendaciones de salud pública.

Realizar un plan de sanidad estatal especificando objetivos de salud describiendo los problemas sanitarios e identificando las poblaciones diana.

Financiación, evaluación y publicación de las actividades de los programas y los indicadores de salud.

Todas las personas y comunidades deberían conocer que la hipertensión arterial y las enfermedades cardiovasculares son causa de muerte y discapacidad en hombres y mujeres. /Identificar grupos definidos por edad, sexo, raza, estatus socioeconómico, etnia y ubicación geográfica que tienen alto riesgo de sufrir hipertensión arterial y enfermedad cardiovascular/. Igualmente, se deben evaluar los niveles de causas prevenibles de hipertensión arterial incluyendo estilos de vida y factores de riesgo cardiovascular. /Las comunidades deben proveer información a sus miembros sobre gravedad, causas y síntomas tempranos de hipertensión y/o enfermedad cardiovascular/. Deben proveer materiales y programas para motivar y enseñar con destreza los cambios de conducta a los subgrupos de población, especialmente las comunidades desasistidas y personas de todo nivel que ameriten estos cambios con brevedad. /Mediante los medios de comunicación (televisión, radio y prensa) deben diseminar resultados de vigilancia sobre la morbilidad de la hipertensión y las enfermedades cardiovasculares en la comunidad/. Se pueden utilizar panfletos y folletos para realzar la importancia del estilo de vida sobre los factores de riesgo en la salud cardiovascular, así como campañas de educación. /En los sitios de trabajo, podrían suministrar materiales y servicios para motivar a los empleados a adoptar y mantener conductas de salud cardiovascular/. Se puede promover el aumento de la actividad física en el trabajo. /Adecuar una estructura física para tomas de presión arterial en ciertos momentos durante las horas de trabajo y busca de asesoría en las personas captadas. /Asegurar accesos de alimentos sanos a fin de que todos los miembros de la comunidad puedan encontrar recomendaciones dietéticas racionales: grasas saturadas (<10% de calorías), sodio, granos, (> 6, > 3, respectivamente, frutas (2 veces al día y vegetales. Mercados de alimentos seleccionados de frutas y vegetales amarillos y verdes a costos razonables. Los restaurantes deben ofrecer platos que sigan las guías nutricionales de salud. Los servicios de alimentación en sitios de trabajo y las escuelas deben mejorar la calidad de las dietas, utilizando las guías nutricionales.

Centros de toma de presión arterial domiciliarios

Implementar centros para la toma de presión arterial en domicilios de los líderes de la comunidad para vincular a grupos de la comunidad con liderazgo que causen impacto en la promoción de la reducción de factores de riesgo.

Crear asociaciones de sistemas de salud comunitarios

Estas asociaciones ofrecen enfoques que complementan a los programas de control de la hipertensión arterial en atención primaria, con diversas organizaciones y miembros de comunidades trabajando juntos.

- Emplear diferentes estrategias, como educación sanitaria, desarrollo comunitario cambios de políticas y ambientales, detección precoz.
- El enfoque comunitario vincula a personas que viven o trabajan en la comunidad; líderes de la comunidad, empresarios, empleados, dueños de negocios reconocidos, organizaciones de voluntarios, grupos familiares, etc.
- Muchas compañías, que como grupo invierten dinero considerable en gastos sanitarios, apoyarían los programas de prevención de la salud.
- Se ha demostrado que los programas de hipertensión en el centro de trabajo, supervisados básicamente por enfermeras, son seguros, aceptables y eficaces. Su éxito se debe al ambiente controlado, a que son factibles económicamente, y fácilmente puestos en práctica.
- La detección sistemática se puede hacer en horas de trabajo, rápidamente. Los empleados diagnosticados pueden ser derivados a recursos comunitarios para tratamiento, o se les puede tratar en su lugar de trabajo.

Atención en farmacias:

- Influencia positiva para el cumplimiento de la medicación cuando se les incluye en el equipo de atención sanitaria.
- Son recurso valioso para responder preguntas, manejar reacciones leves a medicamentos, monitorizar la presión arterial y hacer derivaciones en caso necesario.

Referencia Bibliografía

1. Christopher J. O'Donnella, y Roberto Elosuac. Factores de riesgo cardiovascular. Perspectivas derivadas del Framingham Heart Study. *Rev Esp Cardiol.* 2008;61(3):299-310.
2. Global status report on noncommunicable diseases. Geneva, World Health Organization, 2011.
3. OMS. Adherencia a los tratamientos a largo plazo: pruebas para la acción. OMS; 2004. [Consultado 2010 Mar 16]. Disponible en: <http://www.paho.org/Spanish/AD/DPC/NC/nc-adherencia.htm>

4. Appel LJ, Champagne CM, Harsha DW, Cooper LS, Obarzanek E, Elmer PJ et al. Effects of comprehensive lifestyle modification on blood pressure control: main results of the PREMIER clinical trial. *JAMA*. 2003 Apr;289(16):2083-93. [Consultado 2010 Mar 15]. Disponible en: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=196442>
5. Zeller A, Schroeder K, Peters TJ. An adherence self-report questionnaire facilitated the differentiation between nonadherence and nonresponse to antihypertensive treatment. *J Clin Epidemiol*. 2008;61(3):282-8.
6. DiMatteo MR, Giordani PJ, Lepper HS, Croghan TW. Adherencia de los pacientes y resultados de tratamiento médico: un meta-análisis. *Medical Care*. 2002; 40(9):794-811. [Consultado 2011 Nov 21]. Disponible en: http://journals.lww.com/lww-Medicalcare/Abstract/2002/09000/Patient_Adherence_and_Medical_Treatment_Outcomes_.9.aspx
7. Morisky DE et al. Five-year blood pressure control and mortality following health education for hypertensive patients. *American Journal of Public Health*, 1983, 73:153- 162
8. Organización Mundial de la Salud [OMS]. Día Mundial de la Salud - 7 de abril de 2013. Consultado el 15 de febrero de 2013, en: <http://www.who.int/world-health-day/es/>
9. Organización Mundial de la Salud [OMS]. Global Health Observatory. Raised blood pressure. Situation and trends. Consultado el 15 de febrero de 2013, en: http://www.who.int/gho/ncd/risk_factors/blood_pressure_prevalence_text/en/index.html
10. Organización Mundial de la Salud [OMS]. Boletín Epidemiológico (Tacna) Perú. Vol. 19. 2012
11. García Z, Junco I, Cordero M, García M, Rodríguez Y. Caracterización clínico epidemiológica de la hipertensión arterial en el Consultorio Médico 24. *Rev. Ciencias Médicas*. 2013; 17(4):84-93
12. Pramparo, P; Boissonnet, C y Schargrotsky, H. Evaluación del riesgo cardiovascular en siete ciudades de Latinoamérica: las principales conclusiones del estudio CARMELA y de los subestudios. *Rev. Argent. Cardiol. [online]*. 2011, vol.79, n.4 [citado 2013-12-30], pp. 377-382.
13. Zambrano; M et al. *Enfermedad cardiovascular en la mujer: Prevención, diagnóstico y tratamiento*. 2ª ed. Caracas, Venezuela: 2 Minds production; 2011
14. Ministerio del Poder Popular para la Salud. *Anuario de Morbilidad de la República Bolivariana de Venezuela*; 2011.
15. Martín-Alfonso LA. *Adherencia al tratamiento en hipertensos de áreas de salud del nivel primario: 2003-2007 [tesis]*. Repositorio de Tesis: Doctor en Ciencias de una Especialidad, Escuela Nacional de Salud Pública; 2009. Disponible en: <http://tesis.repo.sld.cu/80/>

16. Sánchez CN. Adherencia terapéutica en hipertensión arterial sistémica. *Revista Mexicana de Enfermería Cardiológica* 2006;14 (3): 98-101
17. Ortiz, C. Validez de constructo y confiabilidad del instrumento. Factores que influyen en la adherencia a los tratamientos farmacológicos y no farmacológicos en pacientes con factores de riesgo de enfermedad cardiovascular. Tesis de Maestría en Enfermería con énfasis en la salud cardiovascular. Bogotá: Universidad Nacional de Colombia. Facultad de Enfermería. 2008.
18. Carhuallanqui R, Diestra-Cabrera G, Tang-Herrera J, Málaga G. Adherencia al tratamiento farmacológico en pacientes hipertensos atendidos en un hospital general. *Rev Med Hered.* 2010 .21(4):197-201. Disponible en http://www.scielo.org.pe/scielo.php?pid=S1018-130X2010000400005&script=sci_arttext
19. Piskorz D, Lindstrom O, et al. Estudio nacional sobre adherencia al tratamiento (ENSAT). *Rev Fed Arg Cardiol* 2005; 34(1):104-111
20. E Herrera. Adherencia al tratamiento en personas con hipertensión arterial. *Av.Enferm, XXX* (2): 67-75, 2012.
21. Natarajan N, Putnam W, Van Aarsen K, Lawson B, Burge F. Adherence to antihypertensive medications among family practice patients with diabetes mellitus and hypertension. *Can Fam Physician* 2013;59:e93-100
22. Moral R, Martínez E, Rodríguez A, Rodríguez M, Uzcátegui M. Adherencia terapéutica y factores relacionados con la no adherencia en pacientes hipertensos y diabéticos tipo 2 que acudieron a la consulta de medicina interna de la Red Ambulatoria de Atención Primaria que funciona bajo el control integrado MSDS-UCLA en el lapso diciembre 2008 a marzo 2009. (Barquisimeto/Venezuela).
23. Herrera. Factores que influyen en la adherencia a tratamientos farmacológicos y no farmacológicos en pacientes con factores de riesgo de enfermedad cardiovascular. Cartagena. Tesis de Maestría en Enfermería. Bogotá: Universidad Nacional de Colombia. Facultad de Enfermería, 2007.
24. García, M. Factores relacionados con la adherencia al tratamiento farmacológico y no farmacológico en pacientes con postinfarto agudo de miocardio en una institución de cuarto nivel, Bogotá. 2008
25. Ginarte Y. La adherencia terapéutica. *Rev Cubana Med Gen Integral* 2001; 17 (5):502-505. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/cgi-bin/wxis.exe/iah/>
26. Borga A, D'Ambrosio R, Espagnoli A, Maggiorotti P, Ostino G, Todisco E. Drug compliance and unreported drugs in the elderly. *J Am Geriatr Soc* 1999; (37). 619-624.

27. Jara A, Miralles J, Carandell E, *Guía de recomendaciones para la atención de los pacientes polimedicados (GRAPP)*. Edita Servei de Salut de les Illes Balears. 2010.
28. Rodríguez M, García E, Amariles P, Rodríguez A, Faus MJ. Revisión de tests de medición del cumplimiento terapéutico utilizados en la práctica clínica. *Aten Primaria*. 2008; 40(8):413-7.
29. Bonilla C. *Diseño de un instrumento para evaluar los factores que influyen en la adherencia a tratamientos farmacológicos y no farmacológicos en personas que presentan factores de riesgo de enfermedad cardiovascular: validez de contenido y validez aparente del mismo. Trabajo para optar al título de Magister en Enfermería con énfasis en el cuidado de la salud cardiovascular*. Bogotá: 2006. p.141.
30. Hernández R, Fernández C, Baptista M. *Metodología de la investigación (5a.ed.)*. México: McGraw-Hill. 2010.
31. Silva, J. *Metodología de la investigación. Elementos básicos*. Caracas: Ediciones Cobo. 2010.
32. Garrido J. et al. Control del hipertenso, un desafío no resuelto: Avances logrados en Chile mediante el Programa de Salud Cardiovascular. *Rev Chil Cardiol, Santiago*, v. 32, n. 2, 2013. Disponible en <http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0718-85602013000200001&lng=es&nrm=iso>. Consolidado el en 30 dic. 2013. <http://dx.doi.org/10.4067/S0718-85602013000200001>.
33. Morisky DE, Green LW, Levine DM. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. *Med Care* 1986; 24: 67-74.

CAPÍTULO VIII

CÓMO INTERPRETAR LA EVIDENCIA MÉDICA EN HIPERTENSIÓN ARTERIAL

Dr. Rodrigo Botero López

Medicina Interna UPB

Jefe Departamento Medicina Interna, Clínica Medellín

Director Rodrigo Botero SAS, Clinical Research Center

Dr. Solón Navarrete Hurtado

Médico Cardiólogo-Epidemiólogo, Máster en Imagen Cardíaca

Jefe Cardiología Médicos Asociados

Imagen Cardíaca Clínica del Country

Candidato PhD Ciencias Biomédicas

Dra. Angélica María Pinco Pérez

Médico y Cirujano de la Universidad Pontificia Bolivariana

Docente Universidad Pontificia Bolivariana Medellín

Es un error capital teorizar sin tener los datos. Sin darse cuenta uno empieza a deformar los hechos para que se adapten a las teorías, en lugar de adaptar las teorías a los hechos.

Arthur Conan Doyle, en Sherlock Holmes, 1891

Para tratar de resolver ciertos enigmas en el área médica, debemos hacer uso de la medicina basada en la evidencia (MBE). La MBE se remonta a los siglos XVIII y XIX cuando se exponen los primeros estudios de asociaciones con diferentes enfermedades. Sin embargo solamente en el siglo XX surge la MBE como resultado de experiencias de aprendizaje para la solución de problemas¹. Los conceptos actuales de la MBE nacieron en Canadá en la Universidad de McMaster, donde un grupo de epidemiólogos clínicos diseñó unos métodos sobre cómo interpretar la literatura médica, los cuales fueron publicados en el "*Canadian Medical Association Journal* en 1981".

Siguiendo la definición del Sackett², la MBE es la utilización consciente, explícita y juiciosa de la mejor evidencia científica clínica disponible para tomar decisiones sobre el cuidado de pacientes individuales. Para lograrlo se necesita hacer una pregunta bien estructurada que genere una respuesta científica que cumpla con las características de Sackett. La MBE nos permite analizar y resolver las dudas

sobre estudios de costo-efectividad, métodos diagnósticos, efectividad de un procedimiento o método terapéutico, etc. Para resolver la pregunta se usan ciertos métodos o herramientas metodológicas como:

1. Preguntas sobre etiologías o factores de riesgo:

- Estudios de casos y controles.
- Estudios de cohortes.

2. Preguntas sobre diagnóstico

- Revisiones sistemáticas de estudios de test diagnósticos.
- Guías de práctica clínica basadas en evidencia.
- Estudios de test diagnósticos individuales.

3. Preguntas sobre pronóstico

- Revisiones sistemáticas de estudios de Cohorte.
- Estudios de cohorte individual.

4. Preguntas sobre prevención o tratamientos

- Revisiones sistemáticas de ensayos clínicos (EC) aleatorizados.
- Guías de práctica clínica basadas en la evidencia.
- Ensayos clínicos aleatorizados individuales.

Los estudios se dividen en:

Estudios observacionales

El punto común en los estudios observacionales es la conceptualización de la variable tiempo. Es posible relacionar dos puntos a través del tiempo: un factor o característica bajo estudio (causa) y una enfermedad determinada (efecto). Hacen énfasis en el descubrimiento y explicación de las causas de la enfermedad. Brindan información sobre efectos de un tratamiento haciendo énfasis en reacciones adversas. Son una opción cuando no se puede realizar EC.

Se dividen en:

- a. Analíticos:** Hay conocimiento suficiente sobre la enfermedad. Son útiles cuando se desea identificar factores de riesgo, estudiar efectos sobre la enfermedad y seguimiento de las estrategias de intervención. Éstos a su vez se subdividen en:

Casos y controles: Son estudios retrospectivos; se parte de un grupo de personas enfermas (casos) y otro grupo control que tiene características similares pero la diferencia es que este último no posee la enfermedad. Parten del evento (enfermedad) a la causa (exposición). La finalidad de los estudios retrospectivos

es probar alguna hipótesis que se haya propuesto sobre la etiología de una enfermedad, es decir, se dedican al análisis de una presunta relación entre el desarrollo de un cierto padecimiento y la presencia de algún factor o característica sospechosa; su mayor ventaja es que permiten estudiar enfermedades poco frecuentes en la población.

Cohorte: Son estudios prospectivos; parten de individuos expuestos a un factor de riesgo, que se comparan con otro grupo no expuesto. Son muy útiles para buscar incidencia de la enfermedad (número de casos nuevos de una enfermedad que se producen en un periodo), hacen énfasis en causalidad. Un ejemplo clásico es el estudio de Framingham.

- b. Descriptivos:** Permiten determinar la distribución, frecuencia y magnitud de una enfermedad, con el fin de determinar hipótesis que aclaren la asociación o causa del evento con hechos o variables de exposición. Permiten determinar la historia natural de la enfermedad; también permiten generar hipótesis con el fin de clasificar las enfermedades y plantear pruebas terapéuticas y profilácticas. Las fuentes de información para estos estudios suelen ser los registros hospitalarios o institucionales.

Los estudios descriptivos se clasifican en transversales y longitudinales. Los estudios transversales o de corte analizan uno o más eventos epidemiológicos en un momento dado. Las variables de interés se miden en la condición en la que se encuentra al momento de realizar el estudio, y por lo tanto no hay seguimiento. Este tipo incluye los estudios de prevalencia. Estos estudios transversales estiman la frecuencia de algún fenómeno de interés en un momento dado. Estos estudios pueden ser analizados como casos y controles pero lo ideal es analizarlos como una razón de prevalencia. Su principal sesgo es el de información y de cortesía (yo respondo lo que el otro quiere oír).

Los estudios longitudinales: describen uno o más eventos epidemiológicos durante un periodo largo. Pueden ser series de casos, estudios de morbilidad y mortalidad o medidas de frecuencia de la enfermedad.

Se llevan a cabo con los siguientes marcadores:

Prevalencia

Número total de casos entre la población. Su valor es más alto a mayor incidencia y duración de la enfermedad. Los estudios de prevalencia se limitan a determinar la presencia o ausencia del evento de interés. Es muy importante definir el total de la población para establecer el denominador de la prevalencia; sirven para determinar las acciones que permiten planificar servicios de salud en una población específica y tomar decisiones diagnósticas.

Incidencia

Número de casos nuevos de una enfermedad que se producen en un periodo dado. Representa la probabilidad de que un individuo desarrolle la enfermedad. A diferencia de la prevalencia, que es el número de casos presentes en la población en un momento determinado, la incidencia se limita al número de casos nuevos.

Estudios experimentales

Son considerados estudios prospectivos y longitudinales, y constituyen el método más poderoso disponible para probar las hipótesis acerca de las relaciones causa-efecto con relación a tratamiento y prevención³ deben tener tres características: Controlados: utilización de un "grupo control". Aleatorizados: asignación al azar del sujeto en el grupo experimental o al grupo de comparación. Doble ciego: tanto el que indica el tratamiento como el que lo recibe desconocen si el sujeto recibe la intervención o el placebo, este procedimiento disminuye fuentes potenciales de sesgos. Inicialmente se define una intervención y se hace un seguimiento en el tiempo para determinar el o los desenlaces de interés previamente establecidos. La población del estudio debe seleccionarse con base en unos criterios de inclusión y exclusión y estratificarse en otros subgrupos (edad, género, etnia, severidad de la condición médica), con el fin de restringir comparaciones a los sujetos que forman parte del mismo grupo. Si hay pérdidas durante el seguimiento deben ser mínimas, se deben informar las causas y deben quedar adecuadamente reportadas. Estas características hacen que los EC sean clasificados como: EC aleatorizado, doble ciego, multicéntrico, estratificado, etc.

En los estudios experimentales se pueden usar dos alternativas sobre la asignación de los participantes a cada grupo, es decir, al grupo experimental o al grupo control:

- a. **Aleatorizados:** Son el patrón de oro para evaluar los efectos de un tratamiento, siempre y cuando sea aleatorizado, doble ciego y controlado. El objetivo de asignar aleatoriamente es garantizar la comparabilidad o lograr que los grupos sean lo más homogéneos posible para evitar confusiones entre el desenlace y la intervención. Para qué usar cegamientos? Para evitar sesgos de información.
- b. **Cuasi-experimentales:** no se usa asignación aleatoria sino el azar mediante alternancia es decir, distribución del primer paciente en el grupo control y el segundo en el grupo de intervención, según el número de HC así es par, grupo control; si es impar grupo intervención. Si cuenta con un grupo de comparación, cada unidad experimental es su propio control al observar el cambio de respuesta después de una intervención⁴. Estos estudios pueden ser usados en cualquier intervención de salud. La medida de asociación que más se usa en los ensayos clínicos es el *riesgo relativo*.

Como se construye un metaanálisis

El fin de una revisión sistemática se centra en recolectar toda la evidencia sobre un tema en particular. El metaanálisis es un método que se encarga de evaluar de manera cuantitativa los parámetros que se encuentran en la evidencia⁵. A continuación se revisarán los pasos que comprende un metaanálisis ya que serán de gran ayuda a la hora de hacer un análisis objetivo basado en la evidencia.

Establecimiento del problema y la hipótesis que se desea valorar

Los dos puntos más importantes de un proyecto de investigación son la formulación de una pregunta que sea de interés colectivo para buscar una respuesta que pueda ser aplicada a nuestros pacientes. La pregunta debe tener claro cuál es el tipo de estudio (diagnóstico, definición de riesgo, esquemas de tratamiento) y la respuesta se debe obtener utilizando técnicas estadísticas validadas para el análisis.

Definir los criterios de selección (inclusión y exclusión)

Se deben elegir adecuadamente los criterios de elegibilidad ya que utilizar criterios de selección muy amplios o muy estrictos puede afectar la validez del estudio. Unos criterios de inclusión muy amplios hacen que los resultados de la revisión sean muy generales e impliquen incluir un mayor número de estudios para obtener una respuesta válida; usar criterios de inclusión muy estrictos puede hacer que los datos sean más comparables pero a su vez puede llevar a que la información aportada sólo pueda ser aplicada a pocos pacientes.

Esta parte a su vez consta de:

- a. Población de estudio. Establecer las características específicas por identificar en el análisis.
- b. Intervenciones y comparaciones. Deben ser claras a la hora de especificar qué tipo de intervención se hará: prueba diagnóstica, factores pronósticos o esquemas terapéuticos que vayan a ser evaluados.
- c. Desenlaces. Explicar qué se considera como desenlace, teniendo en cuenta la posibilidad de encontrar resultados combinados, e indeseables. Usualmente se define un desenlace primario y varios desenlaces secundarios.
- d. Diseño y calidad metodológica de los estudios seleccionados. Explicar qué tipo de estudios primarios se tendrá en cuenta, basándose en que en los metaanálisis se prefieren los ensayos clínicos aleatorizados y los que puedan servir para responder la pregunta o la hipótesis que se va a trabajar.

Búsqueda de los estudios

Para asegurar que el metaanálisis sea adecuado se debe tratar de recoger toda la evidencia posible, realizando una búsqueda exhaustiva y generalizada de los estudios primarios importantes para la hipótesis, teniendo en cuenta incluir los estudios que muestren resultados satisfactorios y no satisfactorios; es importante incluir aquellos que no han sido aún publicados pero que ya están terminados. Para ello se debe tener en cuenta buscadores como Medline, Embase, biblioteca de Cochrane etc.

Selección de estudios

Luego de tener los artículos primarios se deben separar en dos grupos: los que tengan información relevante y los que no. Para esto lo ideal sería contar al menos con 2 revisores que decidan separarlos según los criterios de selección; dicho proceso se hará de manera independiente. En caso de desacuerdo se intentará la discusión de las razones se recomienda medir el grado de acuerdo entre los revisores empleando estrategias como el índice de Kappa. Para algunos es más factible realizar una tabla con los datos más relevantes y así el revisor podrá resumir las principales características de los estudios que serán incluidos en la revisión. Adicionalmente se deberá realizar otra tabla que incluya cada uno de los estudios que no fueron elegidos con sus características principales y las razones por las cuales fueron descartados.

Evaluación de la calidad de los estudios

Hay muchos métodos para medir la calidad de los estudios; lo más usual en las puntuaciones de calidad es asignar un mayor peso a unos estudios que a otros. La mayoría de los autores utiliza la información para realizar luego un análisis de sensibilidad. Esto resulta de comparar los resultados del metaanálisis incluyendo todos los estudios, independientemente de su calidad, con los resultados obtenidos cuando se excluyen del mismo los que tienen alguna deficiencia. Si los resultados son similares, el revisor puede concluir que la calidad de los estudios tiene poco efecto sobre sus conclusiones.

Extracción de la información necesaria de los estudios

Este proceso es más fácil si se emplean formularios para consignar los datos que han sido probados con anterioridad. Se recomienda que los revisores incluyan en el formulario todos los datos que se reportan en el estudio. Lo ideal es que la evaluación de la calidad y de la extracción de los datos sea realizada al menos por dos investigadores de manera independiente, para reducir la posibilidad de sesgos. Se debe mencionar cómo serán resueltas las diferencias entre ellos, en caso que las hubiera.

Análisis de información

Una vez tomados todos los datos, se debe definir cuáles serán los métodos más adecuados para resumir y analizar toda la información obtenida de los estudios primarios. Al realizar éstas estrategias de análisis estadístico se deben tener claras las medidas de asociación acumuladas.

a. Evaluación de la heterogeneidad:

Este análisis⁶ permite valorar hasta qué punto los resultados de los diferentes estudios primarios pueden ser resumidos en una única medida. Los estudios siempre deben definir cómo será manejado el grado de heterogeneidad (o de homogeneidad) de los estudios primarios, ya que esto será lo que determine si los estudios primarios pueden ser parte de la cuantificación del efecto.

Hay dos formas de heterogeneidad:

La heterogeneidad clínica, que se basa en determinar en qué medida las poblaciones, intervenciones o desenlaces son semejantes, según las características de los estudios primarios.

La heterogeneidad estadística, que define si las diferencias encontradas en los resultados son debidos al azar. Por lo tanto, si se encuentra una baja probabilidad (menor de 0,05 o de 0,01) se concluye que el azar no es suficiente explicación, o sea que hay heterogeneidad entre los estudios primarios.

No obstante, si se encuentra que la probabilidad es mayor de 0,05 o de 0,01, se puede concluir que los estudios son homogéneos o que no hay diferencias entre los estudios; se puede deducir que la falta de heterogeneidad estadística no se puede considerar como evidencia de la homogeneidad. Esto con relación a la prueba Q, que es de baja potencia debido a que usa pocos estudios primarios y explica que pueden no detectarse diferencias estadísticamente significativas en metaanálisis con una leve heterogeneidad. En caso de que existiese heterogeneidad estadística o clínica entre los estudios, se pueden hacer varias cosas:

1. No hacer un resumen de los estudios primarios.
2. Hacer una medida de resumen y ésta se debe acompañar con variabilidad entre los estudios, coeficiente de variación entre los estudios, o un coeficiente de correlación interclase.

Hay pruebas estadísticas para comprobar la existencia de la heterogeneidad, basadas en la hipótesis. Una de las más conocidas es la prueba de Q, que es una

de las preferidas por cuestiones de validez y sencillez; sin embargo presenta baja potencia. La homogeneidad se puede representar mediante gráficos Galbraith⁹, el gráfico de L'Abbé pero este no es objetivo de esta revisión.

b. Síntesis de los resultados

La síntesis de los resultados pretende estimar el efecto global a partir de la combinación de datos de los diferentes estudios primarios. Hay técnicas estadísticas para la presentación de resultados:

1. Modelo de efectos fijos. Asume que existe un único efecto en la población y no tiene en cuenta la variabilidad de los resultados entre los distintos estudios. Así, el tamaño del estudio y su propia varianza (variabilidad intraestudio) son las únicas determinantes de su peso en el metaanálisis.
2. Modelo de efectos aleatorios. Este modelo por el contrario, tiene en cuenta la posible heterogeneidad al considerar que los efectos de la exposición/intervención en la población son diversos y que los estudios incluidos en la revisión son sólo una muestra aleatoria de todos los posibles efectos.

c. Análisis de sesgo de publicación. Todo metaanálisis debería valorar la posibilidad de un sesgo de publicación que pudiese comprometer sus resultados y conclusiones. Se han propuesto varios métodos para la exploración de la posibilidad y la cuantía del sesgo de publicación. El más simple consiste en realizar un análisis de sensibilidad, y calcular entonces el número de estudios negativos realizados y no publicados que debería haber para modificar el sentido de una eventual conclusión positiva obtenida con un metaanálisis. Si este número es muy elevado, se considera que la probabilidad de que el sesgo de publicación haya modificado sustancialmente los resultados es baja y se acepta la existencia de las diferencias sugeridas por el metaanálisis. También mediante gráficos podemos evaluar el sesgo de publicación, como el gráfico del embudo (funnel plot).

d. Análisis de sensibilidad. El análisis de sensibilidad pretende estudiar la influencia de cada uno de los estudios en la estimación global del efecto y, por lo tanto, la robustez o estabilidad de la medida final obtenida. Este análisis consiste en la repetición del metaanálisis tantas veces como estudios seleccionados, de forma que cada vez se omita un estudio y se combinen todos los restantes; por ejemplo si se incluyeron 30 estudios primarios, se repite el metaanálisis 30 veces pero cada vez se saca un estudio primario diferente, esto porque si los resultados de los diferentes metaanálisis son similares o parecidos, el efecto tiene la misma dirección y significancia estadística, y si fuera lo contrario se tendría que hacer un análisis con cuidado ya que los resultados no tienen peso.

A continuación haremos un ejercicio metodológico de cómo leer un metaanálisis:

Preguntas Guía JAMA

Evaluar si se hicieron las preguntas guía jama

Journal of the American College of Cardiology
© 2013 by the American College of Cardiology Foundation
Published by Elsevier Inc.

Vol. 61, No. 2, 2013
ISSN 0735-1097/\$36.00
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2012.10.011>

CLINICAL RESEARCH

Cardiovascular Risk

A Meta-Analysis Reporting Effects of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin Receptor Blockers in Patients Without Heart Failure

Gianluigi Savarese, MD,* Pierluigi Costanzo, MD,*† John George Franklin Cleland, MD,† Enrico Vassallo, MD,* Donatella Ruggiero, MD,* Giuseppe Rosano, MD, PhD,‡ Pasquale Perrone-Filardi, MD, PhD*

Naples and Rome, Italy; and Cottingham, United Kingdom

¿Son válidos los resultados?

Crterios primarios:

¿Abordó la revisión sistemática un problema clínico específico? PICO:

P: Pacientes de alto riesgo sin insuficiencia cardíaca (IC)

I: terapéutica por que era importante evaluar los efectos de los IECAS o ARA II en estos pacientes.

C: Se compararon los pacientes con el grupo placebo.

O: Variables o resultado: Como se describe en el objetivo del estudio: determinar efectos de estos medicamentos en pacientes de alto riesgo sin IC para determinar resultado compuesto (Muerte CV, IAM, Stroke) y todas las causas de muerte. Como también determinar los efectos de estos medicamentos en el comienzo reciente de IC o comienzo reciente de DM2

¿Cuáles fueron los criterios de inclusión para seleccionar los artículos?, ¿son adecuados?

Los criterios de inclusión que se usaron para la selección de artículos fueron; que tuvieran RTC, doble ciegos que compararan IECA o ARA 2 con placebo y que no presentaran IC diastólica o sistólica o reporte de los eventos declarados como objetivos.

Criterios secundarios:

¿Es poco probable que se pasaran por alto estudios relevantes importantes? ¿Es posible que artículos importantes no hayan sido incluidos? (Sesgo de selección, publicación, idioma).

Este metaanálisis manejó los sesgos así:

No presentó en su búsqueda restricción de idiomas.

Usó palabras claves.

En este metaanálisis hay 26 RTC.

Se manejó el sesgo de selección así: Siempre al menos dos revisores expertos escogieron los RCT y coordinaron su selección. Buen punto. Además, el uso de los criterios PRISMA estandariza los datos que debe llevar un RCT con normas internacionales de calidad. Los estudios seleccionados son aleatorios y doble-ciegos, con una mejor calidad de los resultados (sin sesgos). Que los pacientes no tengan IC en el momento de aleatorización disminuye aún más los sesgos de selección. Esto está descrito en el estudio, lo cual le brinda confiabilidad.

***¿Se evaluó la validez (calidad metodológica) de los estudios incluidos?
¿Cómo se realizó esa evaluación?***

La calidad metodológica fue evaluada con el método de Detsky pero ningún score ha sido justificado para arrojar una óptima evaluación de un metaanálisis. Sólo se recomienda la evaluación manual de la calidad con los criterios de Cochrane y esto le quita objetividad a la evaluación de la evidencia de los RCT.

¿Fueron reproducibles las evaluaciones de los estudios? ¿Cuántas personas realizaron la evaluación y cuál fue su concordancia?

Dos personas revisaron los estudios potenciales y las discrepancias fueron resueltas con discusión y consenso.

¿Fueron similares los resultados de un estudio a otro? (Homogeneidad o heterogeneidad: Gráficos o pruebas estadísticas. Porcentaje de inconsistencia I²).

La presunción de homogeneidad fue valorada con los efectos del tratamiento entre los diferentes estudios: con Q e I² éstos evalúan la homogeneidad estadística descrita en el MA. Además está evaluada en cada objetivo del estudio.

¿Cuáles han sido los resultados del estudio?

¿Cuáles son los resultados globales de la revisión sistemática? (RR - OR - Diferencia de riesgos - NNT - Diferencia de promedios). ¿Hasta que punto fueron precisos los resultados? (IC 95% para cada estimado puntual - Análisis de sensibilidad)

Los resultados globales del estudio se realizaron con OR para el resultado compuesto (Muerte CV, IAM, stroke) y todas las causas de muerte, y para cada objetivo por separado, con una precisión del 95%. Se reportaron los 2 grupos de medicamentos por separado y se mostró que: los IECA disminuyen de manera significativa el resultado compuesto en 14.9% (OR: 0,830 [95% CI: 0,744 a 0,927]; se encontró homogeneidad entre los estudios. La disminución del 10% de muerte cardiovascular no es estadísticamente significativa (OR: 0,896 [95% CI: 0,783 a 1,026], pero la reducción de IAM, stroke, aparición de DM2 y de falla cardíaca sí tuvieron significación estadística. El encontrar heterogeneidad sólo en el resultado compuesto significa que los IECA disminuyen el riesgo de que se presenten los desenlaces por separado.

Con respecto a los ARA2, disminuyeron el riesgo del resultado compuesto (muerte CV, IAM, stroke) y todas las causas de muerte el 7,0% comparados con placebo (OR: 0,920 [95% CI: 0,869 to 0,975], $p=0,005$, heterogeneidad $p=0,686$), los ARA2 disminuyeron en forma significativa el riesgo de stroke (ECV) 9,1% (OR: 0,900 [95% CI: 0,830 a 0,977], $p=0,011$, heterogeneidad $p=0,469$) el riesgo de aparición de DM2 en 10,6% (OR: 0,855 [95% CI: 0,798 a 0,915], $p < 0,001$, heterogeneidad $p=0,819$). Sin embargo, no hubo reducción significativa de muerte cardiovascular ni de todas las causas de muerte, tampoco del riesgo de infarto ni el inicio de falla cardíaca. Finalmente tampoco se encontró homogeneidad entre los resultados.

Los resultados del análisis de sensibilidad no están influenciados por ninguna de las variables evaluadas al realizar análisis de metaregresion con STATA evaluando aún mejor las variables que pudieran generar confusión como: características demográficas de la población de estudio, índice de masa corporal, porcentaje de pacientes con enfermedad arterial coronaria, porcentaje de pacientes con DM2, porcentaje de pacientes con hipertensión, terapia actual, duración del seguimiento.

¿Resultaran útiles los resultados para aplicar a los pacientes?

¿Pueden los resultados de la revisión sistemática ser aplicados al cuidado de mis pacientes?

Con respecto a los IECA Sí, y con respecto al uso de los ARA 2 se debe considerar que no disminuyen el riesgo de muerte cardiovascular y que no es estadísticamente

significativa la reducción de IAM. Sin embargo, se debe tener en cuenta que el tiempo de seguimiento de 6 años para determinar la muerte puede ser corto para establecer su verdadero beneficio.

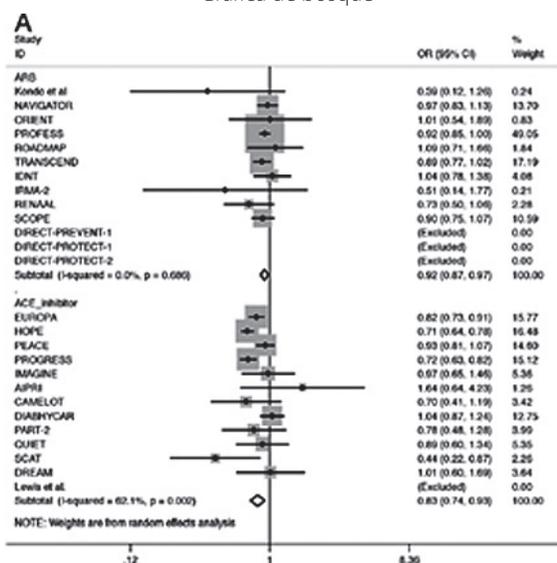
¿Se han considerado todos los posibles resultados clínicamente importantes? ¿O, son desenlaces subrogados, sustitutos o indirectos?

Sí.

¿Los beneficios del tratamiento compensan los posibles efectos adversos y costos del mismo?

Sí, porque son medicamentos accesibles, de costo bajo, que demuestran ser significativos en pacientes de alto riesgo sin IC.

Gráfica de bosque



Se tomará como ejemplo el cuadro. A del metaanálisis estudiado. Representa el análisis del resultado compuesto.

Los círculos pequeños representan el OR encontrado en cada estudio y la línea que lo cruza es el límite del intervalo de confianza, o sea, la precisión de este parámetro.

Sobre el eje de las X están reflejadas las medidas del efecto consideradas (OR, RR), y en el eje Y los estudios incluidos, por lo general ordenados por el año de publicación por cualquier otro criterio. Para cada estudio y para la estimación global del efecto, se representa su estimación puntual y también el intervalo de confianza que le corresponde. Los resultados ubicados a la izquierda indican que hay disminución del riesgo mientras que los de la derecha sugieren aumento del riesgo.

¿Cuales son las limitaciones del metaanálisis?

Se usaron datos de poblaciones y no de pacientes individuales; las características de las poblaciones incluidas en los estudios primarios no fueron iguales; en efecto, los estudios con IECA fueron realizados en pacientes con enfermedad coronaria y aterosclerosis, mientras que los estudios con ARA incluyeron pacientes con DM2 e intolerancia a la glucosa; de allí que este metaanálisis no representará una comparación directa entre IECA y ARA. Si se quiere comprobar lo anterior debe remitirse al estudio ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial)⁷ que comparó telmisartán y ramipril en pacientes con riesgo cardiovascular y no encontró diferencias en los desenlaces cardiovasculares.

Análisis crítico de un estudio clínico en hipertensión arterial

Uno de los dilemas clínicos a los que nos vemos abocados diariamente en la toma de decisiones terapéuticas en pacientes con hipertensión arterial (HTA) es qué medicamento debo usar en un paciente hipertenso con condiciones clínicas específicas y con algún factor de riesgo cardiovascular asociado. Nuestra confusión es mayor cuando tenemos una gama innumerable de opciones farmacológicas para escoger; por ello los médicos necesitamos información, en este caso sobre el tratamiento de la HTA, y esa información debe ser evaluada en forma crítica e imparcial para decidir sobre su validez y aplicabilidad en las decisiones clínicas que se van a tomar.

Para iniciar este análisis debo recordarles que el objetivo terapéutico del tratamiento de la hipertensión arterial es *reducir la mortalidad y morbilidad cardiovascular*. Este concepto epidemiológico implica lo que se conoce como variables *duras*, cuántos pacientes se mueren, cuántos se infartan, cuántos llegan a falla cardíaca, cuántos llegan a insuficiencia renal. El otro concepto es el del control de las cifras tensionales como variable de eficacia, como puede suceder con el control de los valores del colesterol LDL, los niveles de proteína C ultrasensible, los niveles de BNP en la insuficiencia cardíaca: éstas son variables *blandas* conocidas como subrogadas (sustituir, reemplazar, poner una persona o cosa en lugar de otra), ya que reemplazan a las otras de mayor valor epidemiológico e interés clínico. Como la gran mayoría de los estudios sobre hipertensión es de tratamiento, veremos los pasos para evaluar un estudio clínico de intervención terapéutica.

PASO NÚMERO UNO: “¿Cuál es la pregunta clínica que quiso contestar el estudio analizado?”

Cuando tenemos un paciente, siempre surgen preguntas clínicas en relación con la etiología, diagnóstico, pronóstico o tratamiento. Con relación al tratamiento, en un contexto clínico debemos escoger la mejor opción terapéutica, por lo que en estudios de hipertensión lo más importante es decidir dentro de las opciones

terapéuticas cuál es la mejor. Con fines didácticos tomaremos como ejemplo en el estudio LIFE(8) (Losartan Intervention For Endpoint Reduction in Hypertension Study), la pregunta clínica: “¿Losartan reducirá la incidencia del punto final primario compuesto de morbilidad y mortalidad cardiovascular (definido como accidente cerebrovascular, IM o muerte por causa cardiovascular) en mayor medida que el comparador, (atenolol) en pacientes con hipertensión esencial e hipertrofia ventricular izquierda (HVI)?” Esto lleva implícito considerar cuál fue el objetivo del estudio y qué se quiso evaluar. El LIFE es un estudio diseñado con el *objetivo* de evaluar morbilidad y mortalidad cardiovascular; por lo tanto las variables principales son puntos “duros”. En el estudio en cuestión se considera una variable combinada de mortalidad, stroke (ACV) e infarto agudo de miocardio (IAM). En este análisis hay que tener precaución porque muchas combinaciones resultan significativas en el conjunto, solamente por el peso de una de ellas pero no porque en cada una se hayan encontrado verdaderas diferencias. Como veremos más adelante, el resultado positivo se vio en la reducción de stroke (ACV) y no en la muerte cardiovascular ni en el infarto agudos de miocardio (IAM).

PASO NÚMERO DOS: “¿Son válidos los resultados de este estudio individual?”

En este paso del análisis crítico se busca evaluar qué tanta validez interna tiene el estudio clínico en cuanto a su diseño, si éste es adecuado para contestar la pregunta clínica, es decir si los resultados obtenidos responden adecuadamente a la pregunta planteada. En términos prácticos se busca determinar si la investigación clínica asegura que las diferencias observadas en el efecto se deben a la intervención realizada o a otros factores que puedan conducir a falsos resultados. Se deben contestar seis preguntas en este paso número dos:

¿Se realizó aleatorización?

¿Desconocen los pacientes y los médicos el tratamiento?

¿Eran los grupos similares y comparables?

¿Se trataron todos los pacientes de igual forma excepto la terapia experimental?

¿Fue el seguimiento lo suficientemente prolongado?

¿Se analizaron todos los pacientes en el grupo correspondiente?

“LIFE fue un estudio multinacional, prospectivo, aleatorizado, doble ciego, con doble enmascaramiento, grupos paralelos y controlado con agente activo, iniciado por el investigador y realizado en 945 centros de la comunidad”. En este párrafo se contestan las dos primeras preguntas:

1. ¿Se realizó aleatorización?

2. ¿Desconocen los pacientes y los médicos el tratamiento?

Estas dos preguntas son muy importantes porque garantizan que todas las variables, todos los factores de confusión y todas las condiciones clínicas de comorbilidad se distribuyan por igual y en forma equilibrada en los dos grupos de estudio y, por lo tanto, en lo único que van a diferir es en el tratamiento que se va a evaluar. El tratamiento de la hipertensión ha demostrado que la reducción de las cifras tensionales impacta positivamente y reduce los eventos clínicos; por lo tanto las comparaciones deben hacerse frente a terapias activas. En el LIFE se comparan los efectos del *losartan* frente al *atenolol*. Los investigadores realizaron una aleatorización y tanto los pacientes como los médicos tratantes desconocían el principio activo que estaban recibiendo. Si la respuesta a estas dos preguntas es Sí, es muy probable que valga la pena seguir leyendo el estudio clínico.

3. ¿Eran los grupos similares y comparables?

Esta respuesta se evalúa habitualmente en las tablas de características basales, en la mayoría de los estudios publicados. Aquí se pueden observar las variables demográficas, clínicas y terapéuticas de cada uno de los grupos de estudio, y apreciar la distribución en el grupo de tratamiento y en el grupo control. Efectivamente, en la tabla 1 de la publicación original en *The Lancet*, se describen estas características. Iniciales de los pacientes en las ramas de tratamiento con Losartan y Atenolol, que fueron similares con respecto a edad, sexo, índice de masa corporal, raza, presión arterial sistólica y diastólica, frecuencia cardíaca, grado de hipertrofia ventricular izquierda (HVI), puntuación de riesgo de Framingham e historia de tabaquismo (ver Figura 1).

Un elemento cuestionable en el estudio es la metodología para clasificar la HVI,

Figura 1: Características basales publicadas en el estudio LIFE.

	Losartan (n=4605)	Atenolol (n=4588)	All (n=9193)
Demographic and clinical characteristics			
Age (years)*	66.9 (7.0)	66.9 (7.0)	66.9 (7.0)
Women	2487 (54%)	2476 (54%)	4963 (54%)
Ethnic origin			
White	4258 (92%)	4245 (93%)	8503 (92%)
Black	270 (6%)	263 (6%)	533 (6%)
Hispanic	47 (1%)	53 (1%)	100 (1%)
Asian	25 (0.5%)	18 (0.4%)	43 (0.5%)
Other	5 (0.1%)	9 (0.2%)	14 (0.2%)
Blood pressure (mm Hg)*			
Systolic	174.3 (14.2)	174.5 (14.4)	174.4 (14.3)
Diastolic	97.9 (8.8)	97.7 (9.0)	97.8 (8.9)
Heart rate (bpm)*	73.9 (11.0)	73.7 (11.2)	73.8 (11.1)
BMI (kg/m ²)*	28.0 (4.5)	28.0 (4.5)	28.0 (4.5)
Cornell voltage-duration product (mm×ms)*	2834.4 (1065.4)	2824.1 (1033.3)	2828.8 (1049.5)
Sokolow-Lyon (mm)*	30.0 (10.6)	30.1 (10.4)	30.0 (10.5)
Framingham risk score*	0.223 (0.095)	0.225 (0.096)	0.224 (0.096)
Current smokers	729 (16%)	770 (17%)	1499 (16%)
Medical history			
Any vascular disease			
Coronary heart disease	1203 (26%)	1104 (24%)	2307 (25%)
Coronary heart disease	771 (17%)	698 (15%)	1469 (16%)
Cerebrovascular disease	369 (8%)	359 (8%)	728 (8%)
Peripheral vascular disease	276 (6%)	244 (5%)	520 (6%)
Atrial fibrillation	150 (3%)	174 (4%)	324 (4%)
Isolated systolic hypertension†	660 (14%)	666 (15%)	1326 (14%)
Diabetes	586 (13%)	609 (13%)	1195 (13%)

Bpm=beats per minute. BMI=body mass index. Data are number (%) unless otherwise indicated. *Data are mean (SD). †Definition >160/<90 mm Hg.

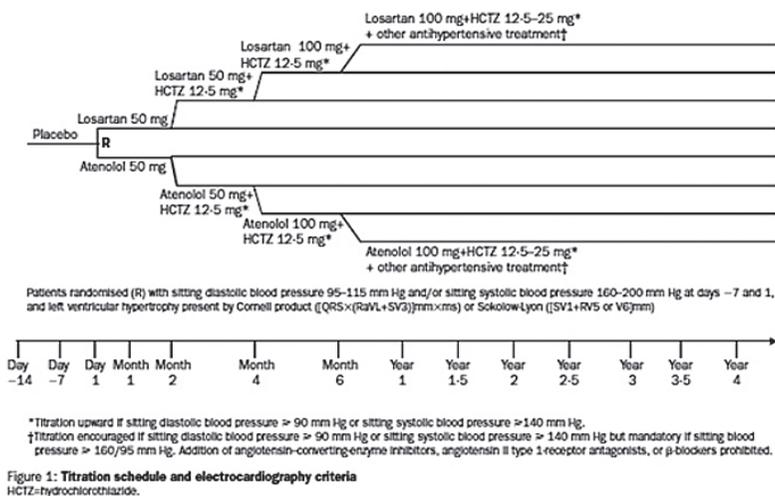
Table 1: Baseline characteristics

pues sabemos de las limitaciones del EKG en su diagnóstico, además de no poder cuantificarla.

4. ¿Se trataron todos los pacientes de igual forma excepto la terapia experimental?

Este aspecto del análisis es crucial pues permite detectar si realmente las características de los tratamientos concomitantes fueron similares en ambos brazos y confirmar si la única diferencia fue el tratamiento recibido por los pacientes incluidos en el estudio (Losartán vs. Atenolol). La figura 2 muestra cómo fue el tratamiento en el momento del evento clínico o al final del seguimiento en el estudio LIFE.

Figura 2. Medicación en el momento del evento



5) ¿Fue el seguimiento lo suficientemente prolongado?

Esta pregunta nos permite realmente ver si los tiempos de seguimiento son correctos en la patología estudiada, ya que la hipertensión arterial es una enfermedad crónica cuyos efectos se observan a largo plazo (años) y no tendría lógica evaluar un desenlace clínico a los pocos días, semanas o meses. El mismo análisis lo debemos hacer en los pacientes a los que tratamos con dislipidemias, pero en otras patologías, como insuficiencia cardíaca o síndromes coronarios agudos, se exploran los resultados a los 30, 60 y 90 días ya que los eventos clínicos ocurren en un plazo mucho más corto. En el estudio LIFE, después de un período preinclusión simple ciego con placebo de 2 semanas de duración, los pacientes iniciaron un período de tratamiento activo de por lo menos 4 años. Así, el tratamiento activo continuó durante 4 años después de la inclusión del último paciente y hasta que 1040 pacientes presentaron un episodio cardiovascular principal. Con el objetivo

de conseguir presión arterial con cifras menores de 140/90, las visitas eran regulares con incremento de la dosis y permitiendo, según el caso, adicionar otro fármaco al esquema terapéutico. La media de seguimiento fue de 4,8 años, tiempo adecuado para la evaluación de los desenlaces en estudio. En la Figura 3 se muestra la titulación de la medicación EN estudio y el tiempo de seguimiento en la publicación original.

Figura 3. Esquema de titulación de los medicamentos y tiempo de seguimiento

	Losartan	Atenolol
Drug doses		
50 mg only	434 (9%)	436 (10%)
50 mg plus additional drugs*	844 (18%)	930 (20%)
100 mg with or without additional drugs*	2284 (50%)	1979 (43%)
Alone	95 (2%)	78 (2%)
With HCTZ only	829 (18%)	713 (16%)
With other drugs only	162 (4%)	172 (4%)
With HCTZ and other drugs	1198 (26%)	1016 (22%)
Off study drugs	1043 (23%)	1243 (27%)

*Including hydrochlorothiazide (HCTZ).

Table 2: Number of participants on study drug at endpoint or end of follow-up

6. ¿Se analizaron todos los pacientes en el grupo correspondiente?

Las pérdidas de pacientes son lógicas y normales en los estudios clínicos, más aún en los de largo seguimiento; sin embargo, estas pérdidas son toleradas sólo hasta cierto punto, ya que una pérdida importante de pacientes en el seguimiento puede afectar la validez de los resultados de un estudio clínico. No existe un porcentaje mágico de pérdidas de seguimiento a partir del cual el estudio pueda ser afectado en su validez, pero por regla general una pérdida mayor del 10% pone en duda los resultados y con pérdidas mayores del 20% es mejor que busque otro artículo para analizar. Un total de 9193 pacientes fueron incluidos en el estudio LIFE y las pérdidas observadas fueron del 2,2% aproximadamente.

El análisis de la intención de tratar (ITT) consiste en hacer el análisis final con todos los pacientes que fueron randomizados independientemente de si se completó el tratamiento; incluye a los pacientes que durante el estudio suspendieron el tratamiento (Losartán ó Atenolol).

PASO NÚMERO TRES: ¿Son importantes los resultados válidos de este estudio individual?

Terminado el paso número 2 de validación del estudio, el siguiente consiste en definir si son importantes los resultados observados. Esto significa *cuantificar*, y para ello sólo debemos sumar, restar, dividir y multiplicar. Para *cuantificar* se deben contestar cuatro preguntas:

¿Cuál es la magnitud del efecto observado?

¿Cuán exacta es esta estimación?

¿Hay elementos pronósticos que puedan afectar esta estimación?

¿Se realizó algún ajuste para estos factores?

Para saber si un tratamiento es mejor que otro, es muy importante que el estudio clínico informe que esa diferencia tiene una magnitud y definir, por el médico que busca la información, si esta magnitud tiene importancia clínica.

¿Cuál es la magnitud del efecto observado?

La magnitud del efecto puede evaluarse en términos absolutos, es decir diferencias entre las frecuencias de un evento entre cada grupo, o también en forma comparativa (relativa) que se expresa en términos de cuántas veces es más probable que ocurra un evento en un grupo en relación con el otro; es decir, se comparan los eventos ocurridos en el grupo de tratamiento con los eventos ocurridos en el grupo control.

La magnitud de la reducción de la presión arterial fue similar en los dos grupos y no se reportan diferencias entre ellos. Lo anterior es muy importante y confirma que las diferencias encontradas no están relacionadas con la variable de presión arterial. En la tabla siguiente se puede observar el número de pacientes en cada grupo, la incidencia de eventos clínicos y los cálculos absolutos y relativos.

Figura 4. Magnitud de la reducción de PA en grupos de estudio

	Losartan	Atenolol
Drug doses		
50 mg only	434 (9%)	436 (10%)
50 mg plus additional drugs*	844 (18%)	930 (20%)
100 mg with or without additional drugs*	2284 (50%)	1979 (43%)
Alone	95 (2%)	78 (2%)
With HCTZ only	829 (18%)	713 (16%)
With other drugs only	162 (4%)	172 (4%)

La incidencia de eventos en el grupo tratado y la incidencia de eventos en el grupo control es lo que se conoce como Riesgo Absoluto (RA). Ésta se calcula de una manera sencilla: se divide el número de eventos ocurridos sobre el total de pacientes en el grupo correspondiente.

Así, el RA para el punto final primario combinado del grupo de Losartan es: $408/4605 = 0,11$, es decir el 11%. Para el grupo de Atenolol el RA es $588/4588 = 0,13$ es decir el 13%.

Otra forma de presentación es calcular la Reducción del Riesgo Absoluto (RRA). Ésta se obtiene restando el RA del grupo control menos el RA del grupo tratado, es decir: $13\% - 11\% = 2\%$. Éste valor expresa cuál es la diferencia absoluta del riesgo entre los grupos (este cálculo se hace para cada uno de los desenlaces clínicos por evaluar: mortalidad cardiovascular, ACV e IAM)

Otra manera de expresar la magnitud del efecto es informarlo en forma comparativa entre los grupos: el Riesgo Relativo (RR), la Hazard Ratio (HR) y la Odds Ratio (OR). Si bien el análisis matemático y su cálculo son diferentes para cada uno, podemos, para simplificar el análisis es decir, que su interpretación es similar o sea, qué tan probable es que ocurra el evento en un grupo comparado con el otro.

El RR implica cuántas veces más, el HR incluye la velocidad y el tiempo, hasta que ocurre el evento, y el OR es definido como "chance", pues matemáticamente exagera el efecto numérico, por lo que en estudios de intervención casi no se utiliza y se deja para estudios de casos y controles. Para los estudios clínicos de intervención se utiliza HR (probabilidad de sobrevida) y RR (probabilidad de riesgo). La operación matemática es sencilla: relacionar la incidencia de eventos en la terapia experimental 'a', sobre la incidencia de eventos en el grupo control, 'b', por lo tanto se tiene:

Si la relación $a/b = 1$, significa que los eventos se presentaron por igual en los dos grupos y por tanto no hay diferencia.

Si la relación $a/b < 1$, significa que el número de eventos es menor en la terapia experimental y por tanto protege, y finalmente

Si la relación $a/b > 1$ significa que los eventos fueron mayores en la terapia experimental y es de riesgo.

En nuestro ejemplo de análisis se encontró:

Tabla 1. Desenlaces clínicos evaluados en el estudio LIFE.

Desenlace clínico	HR	IC	p
Punto final compuesto	0,87	(0,77-0,98)	0,021
Mortalidad cardiovascular	0,89	(0,73-1,07)	0,206
Stroke	0,75	(0,63-0,89)	0,001
IAM	1,07	(0,88,1,31)	0,491

Estos datos muestran a simple vista que la terapia con Losartan reduce el punto final compuesto, la mortalidad cardiovascular y el stroke (ACV), los cuales tienen un HR < 1 , y aumenta el riesgo de IAM con un HR > 1 .

El estudio LIFE tenía otros puntos de desenlace pre especificados, dentro de ellos se evaluó dentro del estudio como punto final secundario definido previamente "el inicio de nuevos casos de diabetes". La HR para el inicio de nuevos casos de diabetes fue de HR: 0,75, también < 1 , lo que se interpretaría como una terapia que protege de este deterioro metabólico a los pacientes tratados con Losartán.

2. ¿Cuán exacta es esta estimación?

En la tabla 1 ustedes pueden ver el título de la tercera columna "IC", esto es Intervalo de Confianza. La interpretación, del IC nos ha presentado como compleja y lo que hacemos habitualmente es no leerlo, quizá por la aversión que de entrada tenemos por los números y por tanto no le damos la interpretación adecuada. Sin embargo, el IC es un concepto muy simple que trataré de explicar sin complicaciones matemáticas. El valor hallado del OR, HR o RR es una estimación muy específica del efecto; por ejemplo si repitiéramos el estudio, el valor hallado debería ser cercano al encontrado previamente pero no igual; si repitiéramos el estudio 100 veces tendríamos la posibilidad de encontrar el valor nuevamente en el 95% de las veces, entre unos valores máximos y mínimos. Por tanto podemos definir como el intervalo de valores en el que el 95% de las veces se encontrará el valor de la estimación hallada.

Para nuestro ejemplo, el punto final combinado (Mortalidad Cardiovascular, Stroke e IAM) su HR se encontró entre 0,77 y 0,98. Como en éste estudio es inferior a 1 significa que la terapia de Losartan previno los eventos de desenlace combinado. Esta misma interpretación se hace para el HR de stroke (HR = 0,75) (0,63-0,89).

Existen dos desenlaces, el de mortalidad cardiovascular y el de IAM, en que los IC pasan por el 1 o lo incluyen; los IC fueron de (0,73-1,07) y (0,88-1,31) respectivamente. ¿Cómo interpretar estos valores? La terapia con Losartan para la mortalidad cardiovascular la reduce tanto como el 27% o la aumenta tanto como el 7%, reduce el IAM hasta en el 22% o incrementa el riesgo hasta el 31%. Esto no tiene sentido así que la interpretación es que no tiene efecto sobre estas variables aisladas. La clave es detectar si los IC pasan o incluyen el 1 dentro de sus dos extremos máximo y mínimo.

La terapia con Losartan reduce el punto final primario combinado (mortalidad cardiovascular, stroke e IAM) en el 13% y que puede estar entre el 23% y el 2% y para stroke en el 25%, que puede estar entre el 37% y 11%. Estos valores resultan de restar la probabilidad certera de que el evento ocurra (tiene un valor del 100% o 1) menos la probabilidad ocurrida del evento, es decir el HR, en otras palabras es: $1 - \text{HR}$, que es la reducción relativa del riesgo (RRR).

Cálculo del RRR para:

Punto final compuesto	0,87	(0,77-0,98)
-----------------------	------	-------------

$$1 - 0,87 = 0,13 \times 100 = 13\%$$

$$1 - 0,77 = 0,23 \times 100 = 23\%$$

$$1 - 0,98 = 0,02 \times 100 = 2\%$$

Cálculo del RRR para:

Stroke	0,75	(0,63-0,89)
--------	------	-------------

$$1 - 0,75 = 0,25 \times 100 = 25\%$$

$$1 - 0,63 = 0,37 \times 100 = 37\%$$

$$1 - 0,89 = 0,11 \times 100 = 11\%$$

Finalmente, en la cuarta columna aparece el valor 'p'. ¿Cuál es el valor de p?. Es la manera de cuantificar el azar. Aceptamos que los valores sean debidos al azar en menos del 5% ($p < 0,05$). Estimar el valor de la 'p' es otra forma de precisar la magnitud del efecto, reduciendo al mínimo, de esta forma, la participación del azar en los resultados observados. Es decir, en el caso del estudio LIFE existe una posibilidad menor del 5% de encontrar una reducción menor del 2% en el punto final primario compuesto, y una probabilidad menor del 5% de encontrar una reducción menor del 11% en el stroke, donde los valores de 'p' son < 0.05 .

La tercera forma de expresar la exactitud del efecto es calculando el número de pacientes que es necesario tratar para evitar el desenlace clínico; esto es lo que se conoce como el NNT. El cálculo es muy sencillo ya que es el inverso de la reducción absoluta del riesgo y como se da en porcentajes se multiplica por 100 y los decimales se aproximan.

$NNT = 1/RRA = 1 / 2\% = 0,50 \times 100 = 50$; es decir debemos tratar a 50 pacientes durante un período de 4,8 años para evitar un evento combinado de morbilidad cardiovascular con características similares a las del estudio LIFE. Cuanto más bajo sea el número de pacientes del NNT, más relevancia clínica tiene el estudio y mejor relación costo/efectividad.

Coincidentalmente, el mismo NNT se obtiene para prevenir un ACV.

$$(RRA = 7\% - 2\% = 2\%)$$

$$(NNT = 1/RRA = 1 / 2\% = 0,50 \times 100 = 50)$$

Resumiendo, debemos:

- Buscar la magnitud del evento, observando los valores del RA, RRA, RR, HR, RRR.
- Buscar la precisión de la magnitud encontrada, observando los IC y el valor de "p" (diferentes maneras de medir el azar).
- Calcular el NNT para estimar cuál es el esfuerzo empleado para evitar un desenlace desfavorable.

3. ¿Hay elementos pronósticos que puedan afectar esta estimación?
4. ¿Se realizó algún ajuste para estos factores?

Hay ciertas condiciones clínicas individuales y colectivas que pueden afectar los resultados del estudio, por lo tanto deben ser tenidas en cuenta y realizar algún tipo de ajuste para analizar su impacto en los resultados. Los autores reportan que mediante análisis ajustado con intención para tratar (que fue el enfoque de análisis primario de este estudio), losartan fue superior a atenolol en reducir el riesgo de morbilidad y mortalidad cardiovascular combinada –una reducción de riesgo relativo significativa de 13% vs. atenolol ($p=0,021$)–. El resultado primario fue aún más fuerte, 14,6% ($p=0,009$), si no se ajustaba por la puntuación de riesgo de Framingham y ECG-HVI al inicio.”

En el estudio LIFE se reportaron condiciones que pudieron modificar los resultados y se realizaron los ajustes correspondientes.

PASO NÚMERO CUATRO: “¿Son los resultados válidos, importantes y aplicables?”

Una vez establecido que el estudio tiene validez interna, que conocemos la magnitud y la precisión del efecto encontrado, así como sus beneficios, debemos indagar si las conclusiones son correctas y si el estudio es aplicable a nuestra realidad clínica, para lo cual debemos responder las siguientes preguntas:

- ¿Cuáles son las conclusiones?
- ¿Son nuestros pacientes diferentes?
- ¿Cuáles son las implicaciones clínicas de estos resultados?
- ¿Son aplicables a nuestro medio?

1. ¿Cuáles son las conclusiones?

Este aspecto es de mucho cuidado en el análisis crítico, ya que muchas veces los autores tienden a exagerar los beneficios de una terapia estudiada. En el estudio LIFE se concluye: “Losartán previene más morbilidad cardiovascular y muerte que el atenolol para una reducción similar en la presión arterial y se tolera mejor. Losartan parece ofrecer beneficios más allá de la reducción de la presión arterial”. Esto es verdad hasta cierto punto en el estudio LIFE porque, como vimos, el efecto del punto final primario combinado se obtiene gracias a la reducción del stroke pero no por efectos sobre la mortalidad e IAM. Sin embargo, es claro que el ARA II es mejor tolerado que el betabloqueante.

2. ¿Son nuestros pacientes diferentes?

La respuesta a esta pregunta se debe encontrar en los criterios de inclusión y exclusión y definir si son aplicables a los pacientes que usualmente encontramos

en nuestro ejercicio clínico, y ser incluso más concretos si el paciente para quien se busca una alternativa terapéutica concreta reúne los criterios descritos en el ensayo clínico. Sin embargo, debemos considerar que en la práctica clínica los resultados del ensayo clínico se aplican a pacientes similares a los del estudio; por ejemplo para el LIFE era obligatorio que los pacientes, además de hipertensión arterial, tuvieran hipertrofia ventricular izquierda, y por lo tanto los resultados no son extrapolables a pacientes sin esta condición específica. Asimismo, la edad considerada era entre 55 y 80 años, por lo que extrapolar estos resultados a población más joven o a mayores de 80 años debe hacerse con precaución.

3. ¿Cuáles son las implicaciones clínicas de estos resultados?
4. ¿Son aplicables a nuestro medio?

Estas preguntas están relacionadas con elementos objetivos de la disponibilidad de la terapia: debemos evaluar si los resultados en nuestra población son similares a los del estudio clínico. Para el caso del estudio que hemos utilizado como ejemplo, debemos disponer de la aprobación del Losartan en el país de nuestro ejercicio clínico, conocer los datos de la población hipertensa que estamos tratando y aplicarlos al paciente con las condiciones establecidas en la pregunta 2 de este cuarto paso. El otro aspecto que hay que considerar es en relación con la terapia o la intervención que se utiliza como comparación. En el estudio LIFE se usó Atenolol como comparador, pero en esta parte del mundo el atenolol no es tan usado en el manejo de la hipertensión arterial para el momento del diseño y ejecución del estudio.

En términos generales podemos decir que el cuarto paso de nuestra evaluación crítica de un estudio clínico es la evaluación de la 'validez externa' de los resultados, para lo cual hay que conocer el entorno clínico, las comorbilidades, las condiciones sociales existentes (obviamente cada entorno es diferente por lo que no hay respuestas ni evaluaciones "acertadas"). Los estudios multicéntricos implican participación de muchos centros, de diversos países con diferentes condiciones sanitarias y de asistencia social, y lógicamente con algunas diferencias en la práctica asistencial. La 'validez externa' nos informa de la posibilidad de aplicar las conclusiones del estudio clínico a otros pacientes. En el estudio LIFE, la validez externa es cuestionada ya que el comparador no es de uso habitual en nuestro medio, aunque tiene la ventaja de ser multicéntrico pero en un grupo étnico diferente al de los pobladores de los países de América Latina.

La conclusión de nuestro análisis es:

- El estudio LIFE evalúa los desenlaces de morbimortalidad en pacientes con HTA e hipertrofia ventricular izquierda (HVI).
- Se generan dudas sobre la forma de diagnosticar la HVI a los pacientes incluidos en el estudio.

- Los resultados favorecen al Losartan en la prevención de stroke como punto final primario aislado y explica su beneficio en el punto final combinado. No se observó beneficio respecto a la mortalidad cardiovascular y ni al IAM. El Losartan tiene un aparente efecto de prevenir la aparición de nuevos casos de diabetes.
- La aplicabilidad de los resultados se haría en el grupo de pacientes que estén tratados con Atenolol, dentro de los rangos de edad del estudio y con precaución al extrapolar estos resultados a los grupos étnicos de América Latina.

En conclusión el análisis crítico de un estudio clínico de intervención se resume así:

- Evaluar la pregunta clínica que se quiere responder.
- Evaluar la validez interna del estudio clínico (diseño, desarrollo y seguimiento).
- Cuantificar los resultados (magnitud y exactitud del efecto)
- Evaluar la validez externa del estudio clínico (conclusiones, implicaciones y aplicabilidad).

Referencia Bibliografía

1. *Principios de epidemiología, segunda edición, Diana Lozano Poveda, capítulo 12, página 131.*
2. Sackett DL, Rosemberg WMC, Muir Gray JA, Haynes RB, Richardson WS. Evidence based medicine: what it is and what it isn't. *BMJ.* 1996-312:71-2
3. *Ensayos clínicos aleatorizados: variantes, métodos de aleatorización, análisis, consideraciones éticas y regulación. Salud Pública de México / vol.46, no.6, noviembre-diciembre de 2004*
4. *Tipos de estudios en investigación epidemiológica. Una revisión Types of studies in epidemiological research. A review Journal of Epidemiology, 3(2), 234-250, 1988.*
5. Thompson SG, Higgins JPT. How should meta-regression analyses be undertaken and interpreted. *Statist Med* 2002;21:1559 -73.
6. Ruiz A, Morillo L. *Epidemiología clínica: investigación clínica aplicada. 2004*
7. Yusuf S, Teo KK, et al. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. ONTARGET Investigators. *N Engl J Med* 2008;358:1547-59.
8. Dahlof B, Devereux RB, Kjeldsen SE, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet.* 2002;359:995-1003.
9. Rottman K. *Epidemiología Moderna. Edit. Manual Moderno 1987*