









MATERIA 1 LECCIÓN 1 **HIPERTENSIÓN ARTERIAL Y RIESGO CARDIOVASCULAR**

Hipertensión arterial

Enrique Galve, Eduardo Bosch

INTRODUCCIÓN

La hipertensión arterial (HTA) es, sin lugar a dudas, uno de los problemas médicos más importantes, tanto por su elevada prevalencia en la población general en cualquier lugar del mundo, como por su efecto negativo sobre la salud y la calidad de vida de los individuos. Puede definirse por sí misma como una enfermedad, y también como un factor de riesgo para padecer otras enfermedades, principalmente cardiovasculares, al ejercer su efecto sobre los conocidos como órganos diana, que son fundamentalmente el corazón, el cerebro y el riñón. A pesar de que la distribución de la presión arterial (PA) en la población y su relación con el riesgo cardiovascular y la afectación de órganos diana parecen ser continuos, se ha establecido por convenio una definición práctica de HTA (cifras ≥140/90 mm Hg) para facilitar el manejo y tratamiento de esta patología. Sin embargo, hay que tener presente que la hipertensión arterial forma parte de un conjunto de condiciones clínicas, como la presencia de otros factores de riesgo cardiovascular y la lesión de órganos diana, que deben considerarse conjuntamente para adoptar la mejor actitud terapéutica en cada paciente.

Para comprender los aspectos más relevantes de la hipertensión arterial, como la definición, la evaluación diagnóstica, y el tratamiento, nos basaremos principalmente en las tres guías de práctica clínica de mayor difusión en nuestro medio: el 7º informe del *Joint National Comittee* 1, realizado en los Estados Unidos de América, las guías conjuntas de las Sociedades Europeas de Hipertensión Arterial y de Cardiología del 2007 2 y su adaptación del 2009 3, y las guías NICE del 2011 4,6 realizadas en el Reino Unido. Como veremos, existen en estas tres guías muchos puntos de similitud aunque también varias divergencias, que analizaremos en cada apartado. Las guías de práctica clínica recogen fidedignamente el resultado, las conclusiones y un análisis crítico de la evidencia científica más relevante en HTA, por lo que su estudio y comprensión nos llevarán a un conocimiento detallado sobre el tema.

Cabe destacar asimismo que en 2012 se han publicado las Guías Europeas de prevención de la enfermedad cardiovascular⁷, en las que se dedica un apartado a la HTA. Por último, próximamente se publicará el 8° informe del *Joint National Comitte*, que actualizará las guías vigentes en Estados Unidos desde 2003. Sin embargo, en el momento de la redacción de este capítulo aun no se ha publicado, por lo que nos referiremos únicamente a los datos del JNC-7.

DEFINICIÓN

La HTA es el factor de riesgo cardiovascular más frecuente en la actualidad, fácilmente identificable, y se ha relacionado, entre otros, con la aparición de infarto de miocardio, insuficiencia cardiaca, ictus, disección aórtica, fibrilación auricular y arteriopatía periférica.









Enrique Galve, Eduardo Bosch

La PA sigue una distribución unimodal en la población adulta; además se ha demostrado una relación directa y continua entre las cifras de PA y el riesgo cardiovascular y la lesión de órganos diana². Así pues, la hipertensión arterial es un término difícil de definir científicamente, por lo que se ha adoptado un valor de corte de PA arbitrario y aceptado por la comunidad científica, para facilitar la comprensión y el manejo de dicha enfermedad. Las tres principales quías de práctica clínica ya mencionadas coinciden en definir la HTA <mark>como la presencia de una PA habitual igual o superior a 140/90 mm Hg</mark>. La elevación de la PA sistólica o de la PA diastólica por encima de estas cifras de forma aislada también se considera hipertensión, pues ambas se relacionan con un incremento en el riesgo cardiovascular. Sin embargo, existen datos epidemiológicos que demuestran una relación continua entre la PA y el riesgo de muerte por enfermedad coronaria o ictus, desde valores de PA de 115/75 mm Hg ⁸. Por dicho motivo, las guías JNC-7 incluyen el término "prehipertensión" para los sujetos con PA entre 120-139 y 80-89 mm Hg. Este grupo de pacientes tienen mayor riesgo de presentar HTA⁹, por lo que el documento americano recomienda que los sujetos "prehipertensos" adopten estilos de vida saludables con objeto de prevenir el desarrollo de HTA. En cambio, en las guías Europeasse defiende que el umbral real de hipertensión arterial debe considerarse flexible y puede ser más o menos elevado en función del riesgo cardiovascular global. Sin embargo, en la última actualización de las guías Europeas de prevención de la enfermedad cardiovascular, se remarca que no existe evidencia que apoye el iniciar tratamiento farmacológico de la HTA en el grupo de PA normal-alta, ni siquiera en los sujetos diabéticos. Por tanto, en este grupo solo se recomienda adoptar estilos de vida saludables y una monitorización cercana de la PA 7 .

CLASIFICACIÓN Y TIPOS

La hipertensión arterial se puede clasificar según diferentes criterios, ya sea por las cifras de PA, según la etiología (primaria o secundaria), o bien en subtipos concretos (de bata blanca, enmascarada). La clasificación según la etiología será tratada en otro apartado de este capítulo.

La clasificación de la HTA en función de las cifras de PA varía en algunos aspectos entre las principales guías de práctica clínica (tabla I). Como ya hemos mencionado en el apartado anterior, el JNC-7 considera "prehipertensión" a las cifras de PA entre 120-139 y 80-89 mm Hg, mientras que las guías europeas llaman

Tabla I.Clasificación de la HTA según las Guías Europeas y el JNC 7.

PAS / PAD	Guías SEC/SEH 2007	JNC 7
< 120 / < 80	Óptima	Normal
120-129 / 80-84	Normal	Drohinortonsión
130-139 / 85-89	Normal alta	Prehipertensión
≥ 140 / 90	Hipertensión arterial	Hipertensión arterial
140-159 / 90-99	Grado 1	Estadío 1
160-179 / 100-109	Grado 2	
≥ 180 / ≥110	Grado 3	Estadío 2
≥ 140 / <90	HTA sistólica aislada	-

PAS: Presión arterial sistólica. PAD: Presión arterial diastólica.

SEC/SEH: Sociedad Europea de Cardiología/Sociedad Europea de Hipertensión. HTA: hipertensión arterial

Hipertensión Arterial







Enrique Galve, Eduardo Bosch

PA normal a las cifras entre 120-129 y 80-84 mm Hg, y PA en el límite alto de la normalidad a las cifras entre 130-139 y 85-89 mm Hg. Uno de los motivos para no utilizar el término "prehipertensión" en las guías europeas es que el incluir la propia palabra hipertensión, podría generar ansiedad en los pacientes y una carga asistencial o exploraciones injustificadas. Además, este grupo sería muy amplio y heterogéneo, incluyendo desde sujetos que no precisan de ninguna actuación hasta sujetos con alto riesgo cardiovascular. Otra diferencia entre las guías es la clasificación de la HTA en 2 estadíos según el JNC-7, y en 3 grados según las guías europeas.

Mención aparte merece el concepto de "HTA de bata blanca". Se trata de individuos en los que la PA medida en el consultorio es persistentemente elevada, mientras que la PA medida en el domicilio es normal. Esta elevación de la PA cuando el sujeto está en el consultorio se debe a una respuesta adrenérgica transitoria ante el personal sanitario. De hecho, el término adecuado debería ser "hipertensión arterial aislada en el consultorio", ya que hay pacientes hipertensos con PA elevadas en domicilio que también presentan el fenómeno de "bata blanca" en el consultorio. Este hecho lleva a veces a pensar que no se ha conseguido un buen control de la PA a pesar del tratamiento, cuando en realidad la PA domiciliaria sí está bien controlada. Aproximadamente el 15% de la población general presenta hipertensión aislada en el consultorio, y hasta un tercio de los sujetos en que se diagnostica HTA podrían deberse en realidad a este motivo. Sin embargo, existen datos que sugieren que tal vez esta condición no sea en realidad un hecho tan benigno como parece, y que estos pacientes podrían tener un riesgo intermedio entre los normotensos y los hipertensos dentro y fuera del consultorio ⁹. Por ello, se recomienda buscar en estos pacientes la presencia de lesión de órganos diana y de otros factores de riesgo cardiovascular, e iniciar o no tratamiento en función de los hallazgos. En todos estos pacientes, independientemente de iniciar o no tratamiento antihipertensivo, se recomienda un seguimiento estrecho y modificaciones en los hábitos de vida.

La HTA enmascarada, o HTA "ambulatoria aislada", sería el concepto opuesto al de HTA de bata blanca. En estos pacientes la PA medida en el consultorio es normal, mientras que la medición ambulatoria o en domicilio es elevada. Se calcula que este fenómeno sucede en aproximadamente un 10% de los pacientes y puede llevar a un diagnóstico erróneo de PA normal, cuando en su vida cotidiana el paciente tiene cifras de PA elevadas. Se cree que este fenómeno es debido a una mayor actividad adrenérgica en la vida cotidiana por el estrés laboral o doméstico, mientras que el individuo está más relajado en el consultorio. Estos pacientes también tienen mayor prevalencia de lesión de órganos diana y un riesgo cardiovascular mayor que los normotensos 10.

EPIDEMIOLOGÍA

La HTA es actualmente el factor de riesgo cardiovascular más prevalente en el mundo, afectando al 26% de la población adulta, lo que representa 1000 millones de personas en todo el mundo. Como ya es bien conocido, la prevalencia aumenta con la edad, por lo que se estima que con el envejecimiento de la población en el 2025 la HTA afectará a 1500 millones de personas ^{11,12}. La HTA es además uno de los principales factores de riesgo de enfermedad y una de las primeras causas de mortalidad en todo el mundo ¹³. A pesar de ser un factor de riesgo fácilmente detectable, y fácilmente modificable con las medidas higiénico-dietéticas y los fármacos disponibles hoy en día, sólo se consigue un control adecuado de la HTA en menos de un tercio de los pacientes en los países desarrollados ¹⁴. El hecho de ser una afección asintomática, la escasa conciencia de enfermedad por el paciente y por algunos médicos, el escaso tiempo disponible para educar a los pacientes y el incumplimiento terapéutico (tanto de los fármacos como de los estilos de vida saludables), son algunos de los motivos que explican esta baja tasa de control de la PA.

La prevalencia de hipertensión arterial en España se estima en torno a un 35%, aunque llega al 40% en edades medias y al 68% en mayores de 65 años, afectando a más de 10 millones de personas ^{15,16}. La HTA sistólica aislada afecta en nuestro país a un 10-12% en edades medias de la vida y hasta un 30-40% por encima de los 60 años. Se estima que el control óptimo de la PA por debajo de 140/90 mm Hg se alcanza en tan sólo 2 de cada 10 pacientes tratados, aunque las cifras varían según las poblaciones estudiadas. Los estudios









Hipertensión Arterial

Enrique Galve, Eduardo Bosch

realizados en Centros de Atención Primaria obtienen cifras de control más altas. Por ejemplo, en el estudio PRESCAP 2002 el grado de control de la HTA fue del 36,1% en pacientes tratados ¹⁷, mientras que llegó al 41,4% en el estudio PRESCAP 2006 ¹⁸. Resultados similares se obtuvieron en los registros CARDIOTENS 1999 y 2009, con un grado de control del 40% y el 55% respectivamente ¹⁹. Aunque el grado de control es a todas luces insuficiente, al menos se observa una (leve) tendencia a mejorar la proporción de pacientes controlados en años sucesivos.

PATOGENIA

HIPERTENSIÓN ARTERIAL ESENCIAL

La HTA esencial, primaria o idiopática se define como la elevación de la PA no asociada a enfermedades conocidas que cursan secundariamente con hipertensión (ver HTA secundaria). A pesar de los esfuerzos de investigación en este campo, en el 95% de los pacientes hipertensos no se encuentra una causa concreta, siendo catalogados de HTA esencial. Cabe recordar que, de forma muy simplificada, existen dos determinantes principales de la gasto cardiaco (GC) y las resistencias vasculares periféricas (RVP), que a su vez dependen de la influencia del sistema nervioso simpático, el equilibrio entre sustancias vasoconstrictoras y vasodilatadoras, el control renal de la volemia, la contractilidad del miocardio y la estructura de la pared arterial. En la HTA esencial el patrón hemodinámico habitualmente se caracteriza por GC normal o disminuido y RVP elevadas ²⁰. Esta vasoconstricción excesiva se relaciona con la regulación inadecuada de sustancias vasoactivas y con cambios estructurales en la pared vascular. La rigidez de las arterias está implicada, sobre todo, en la HTA sistólica aislada, mucho más frecuente en los ancianos.

Un área de creciente interés en la HTA esencial es la respuesta del GC y de las RVP ante diversos estímulos, para objetivar la alteración hemodinámica que ocurre en estos sujetos. El mejor ejemplo es la respuesta ante el ejercicio físico. En las personas normotensas el ejercicio produce un aumento del GC y una disminución de las RVP, mientras que en los sujetos con HTA esencial se produce un mayor aumento del GC y un descenso menor de las RVP.

En la patogenia de la HTA esencial intervienen dos tipos de factores: los que inician la disrregulación de la PA o inductores y los que determinan la elevación de la PA o efectore

En cuanto a los elementos inductores, existen dos grupos: factores denéticos y factores ambientales, que a su vez se relacionan entre ellos para dar lugar a la HTA ²¹. Se han descrito diversas mutaciones y polimorfismos en múltiples genes o *loci*, que pueden producir una predisposición genética de un individuo en concreto a padecer HTA. Entre las alteraciones genéticas descritas existen las que afectan al sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), al péptido natriurético atrial (PNA), a la óxido nítrico (NO) sintetasa, o factores de crecimiento con propiedades vasculares. Los factores ambientales pueden ser de dos tipos: ligados al individuo y ligados al medio. Entre los factores extragenéticos propios del individuo cabe destacar la edad avanzada, el estado hormonal (resistencia a la insulina, menopausia), la obesidad y la dislipemia. Algunos de los factores ambientales que dependen del medio o exógenos son: factores alimentarios (ingesta de sal y alcohol), factores psicosociales (estrés), grado de actividad física (sedentarismo) y nivel socio-cultural. El impacto de los factores ambientales sobre un individuo en concreto dependerá de su sustrato genético. Un claro ejemplo de esta teoría lo demuestra la ingesta excesiva de sal que sólo eleva la PA en la mitad de los sujetos, probablemente por su predisposición genética (capacidad de excreción renal de sodio).

Por último, los factores efectores son lo que determinan la elevación de la PA, y se pueden clasificar en varios subgrupos:

a. Mecanismos vasculares: Se han descrito múltiples alteraciones en la estructura y función de las arterias y arteriolas que son importantes en la fisiopatología de la HTA esencial. El endotelio es capaz de responder a diferentes estímulos (hemodinámicos y humorales), liberando sustancias vasoactivas y factores de crecimiento celular. De esta forma, el endotelio regula el tono vascular, interviene en el remodelado



Enrique Galve, Eduardo Bosch

vascular, en la hemostasia local (adhesión y agregación plaquetaria y fibrinólisis) y participa en los mecanismos de inflamación. La disfunción endotelial, que se ha descrito en la HTA esencial, se caracteriza por disminución de la liberación de factores vasodilatadores, como el NO y aumento de la liberación de factores vasoconstrictores, como la endotelina, el tromboxano o el TGF-B. Todo ello produce vasoconstricción y favorece el remodelado vascular (hipertrofia e hiperplasia del músculo liso de la capa media, entre otras modificaciones). La disfunción endotelial y el remodelado vascular participan en el mantenimiento y progresión de la HTA y en sus complicaciones vasculares y son el nexo de unión con la aterosclerosis.

b. Mecanismos renales: El riñón desempeña un papel clave en la regulación de la PA a través de dos mecanismos principales: la regulación del volumen extracelular mediante la excreción de sodio y volumen, y una función endocrina que consiste en la liberación de sustancias vasoactivas, como el SRAA o las prostaglandinas. En condiciones normales, la elevación de la PA provoca un aumento de la excreción renal de sodio para reducir el volumen plasmático y reducir la PA a valores normales. En los sujetos hipertensos la curva de presión-natriuresis está desplazada hacia la derecha, de manera que excretan la misma cantidad de la carga de sodio alimentario que los normotensos pero a presiones mayores. Por otro lado, la sensibilidad a la sal es diferente en cada sujeto, de manera que un exceso de sodio en la dieta produce una elevación de la PA en algunos pacientes y en otros no. Se han descrito muchas causas de esta variabilidad de respuesta a la sal, como variaciones en el SRAA, las catecolaminas, el PNA, o la sensibilidad al barorreflejo. El SRAA se considera una pieza clave en la aparición y el mantenimiento de la HTA esencial. Su activación contribuye a la disfunción de las células endoteliales, el remodelado vascular y la HTA²². La angiotensina II activa numerosos procesos celulares que contribuyen a la elevación de la PA y favorecen la lesión de órganos diana, como por ejemplo la vasoconstricción, la inflamación y el remodelado vascular y cardiaco, y la producción de aldosterona, que favorece la reabsorción de sodio y volumen. En condiciones normales, la PA elevada disminuye la actividad renina plasmática (ARP). Sin embargo, en la HTA esencial los niveles de ARP suelen ser normales, es decir "anormalmente elevados" para la PA que presentan. Además, existe amplia evidencia de que el bloqueo farmacológico del SRAA reduce la PA y disminuye el daño tisular. Por último, el bajo peso al nacer con la disminución de la nefrogénesis se ha relacionado con mayor riesgo de desarrollar HTA dependiente de sal en la edad adulta 23. En la figura 1 se pueden observar los componentes del SRAA y los fármacos disponibles para su bloqueo.SRAA



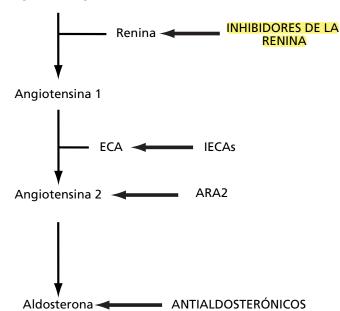


Figura 1. La importancia del eje renina-angiotensina-aldosterona en la HTA queda reflejado en este esquema, puesto que prácticamente para todos los niveles del mismo (con la excepción de la angiotensa 1) se han ido desarrollando fármacos que antagonizasen o inhibiesen su actividad, lo que indefectiblemente conduce al descenso de la PA, lo que se acompaña de múltiples efectos beneficiosos en patología cardiovascular en general y en la diabetes. IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina. ARA2: antagonistas del receptor AT-1 de la angiotensina 2.







Enrique Galve, Eduardo Bosch

- c. Sistema nervioso simpático (SNS): El SNS regula la PA a corto plazo, elevando por ejemplo la PA durante el estrés o el ejercicio físico. La activación simpática mantenida puede contribuir a la elevación de la PA tanto por sus efectos adrenérgicos directos sobre los vasos y el corazón como por la estimulación de la liberación de la renina. Los hipertensos jóvenes tienden a tener mayor actividad simpática, FC más alta y aumento de la reactividad vascular a la noradrenalina.
- d. *Trastornos metabólicos:* Es bien conocida la relación entre la HTA, la obesidad y la resistencia a la insulina. Existen varios mecanismos por los que la resistencia a la insulina y la hiperinsulinemia secundaria pueden producir HTA, entre los que destacan la alteración de la capacidad vasodilatadora de la insulina (a través del NO) y la mayor activación simpática y del SRAA²⁴. También se han descrito alteraciones en el metabolismo de los mineralocorticoides y glucocorticoides, así como una relación entre la HTA y el déficit de K o de Mg, o entre la HTA y la deprivación de estrógenos en la mujer postmenopáusica.

HIPERTENSIÓN ARTERIAL SECUNDARIA

En una pequeña proporción de los pacientes con HTA se puede identificar una causa específica. Como veremos en el apartado "Estudio etiológico", dado que en el 95% de pacientes hipertensos no se puede encontrar una causa, no está indicado realizar exploraciones complementarias para descartar HTA secundaria en todos los pacientes, ya que supondría un coste excesivo y sería poco eficiente. La investigación de causas concretas de HTA secundaria deberá realizarse guiándose por la anamnesis, la exploración física y la analítica general. Una elevación intensa de la PA, un inicio súbito o un empeoramiento sin causa aparente en un hipertenso bien controlado o la escasa respuesta al tratamiento farmacológico sugieren la presencia de una forma secundaria de HTA. También se debe sospechar HTA secundaria cuando la edad de aparición es antes de los 20 años o cuando haya datos clínicos o analíticos que sugieran una causa concreta.

Se han descrito muchas causas de HTA secundaria; a continuación se revisan las más importantes ^{25,26}. La tabla II resume algunas de ellas y las exploraciones que se recomiendan en cada caso para diagnosticarlas.

Tabla II.Causas de HTA secundaria y exploraciones complementarias dirigidas

Causas	Exploraciones complementarias
Nefropatía parenquimatosa	Creatinina sérica, filtrado glomerular, ecografía renal
Enfermedad renovascular	Ecografía duplex renal, angio-TC, angio-RM, angiografía
Feocromocitoma	Catecolaminas en orina de 24 horas, TC, RMN, gam- magrafía
Hiperaldosteronismo primario	K en plasma y orina, renina y aldosterona plasmáticas, sobrecarga oral de sal, TAC o resonancia
Síndrome de Cushing	Cortisol en orina de 24 horas, test de supresión con dexa- metasona, TAC o resonancia
Síndrome de apneas obstructivas del sueño	Polisomnografía
Coartación de aorta	Ecocardiografía, TAC, resonancia, aortografía
Alteraciones tiroideas	TSH y hormonas tiroideas 3
HTA de causa farmacológica	Suspensión temporal o definitiva del fármaco

Hipertensión Arterial







Enrique Galve, Eduardo Bosch

Nefropatía parenquimatosa

Las enfermedades renales constituyen la principal causa de HTA secundaria, siendo responsables del 2 al 5% de los casos. En la actualidad, las causas más frecuentes de nefropatía crónica son la nefropatía diabética y la nefroangioesclerosis. Otras enfermedades renales crónicas son las glomerulonefritis, el síndrome del riñón poliquístico o las nefropatías obstructivas. Todas las nefropatías crónicas se asocian a mayor prevalencia de HTA; la HTA además acelera el daño renal, por lo que el control de la PA en estos pacientes es prioritario pues puede frenar la progresión de la nefropatía. Las nefropatías agudas, como las de causa obstructiva o isquémica, o las secundarias a fármacos como los antiinflamatorios no esteroideos (AINE), también causan HTA.

Hipertensión vasculorrenal

La disminución del flujo sanguíneo en una o ambas arterias renales (o en alguna de sus ramas) puede desencadenar HTA, ya que aumenta la liberación de renina. Las principales causas de estenosis de la arteria renal son la ateroesclerosis, que afecta principalmente a sujetos de edad avanzada, y la displasia fibromuscular, que aparece con mayor frecuencia en mujeres jóvenes. Ante la sospecha diagnóstica, las exploraciones a realizar son la ecografía dúplex renal, o bien la tomografía computerizada con contraste o la angiografía por resonancia magnética. El tratamiento de estos pacientes con IECA o ARA2 es eficaz para disminuir la PA, aunque puede producir insuficiencia renal aguda, por lo que no se recomienda de forma sistemática. Se pueden utilizar otros fármacos antihipertensivos y, especialmente en los jóvenes, puede estar indicada la revascularización por vía percutánea o quirúrgica.

Feocromocitoma

Se trata de un tumor poco frecuente que produce y libera catecolaminas, siendo la causa de la HTA en el 0,05-0.1% de los pacientes. Se forma generalmente en las glándulas suprarrenales, aunque puede desarrollarse en otros lugares, como por ejemplo en los ganglios simpáticos. Alrededor del 10% son malignos. La HTA es la manifestación más frecuente y en el 50% de los casos cursa con paroxismos o crisis hipertensivas muy características, con cefalea, sudoración y palpitaciones. En el caso del feocromocitoma es imprescindible establecer una sospecha diagnóstica y realizar las exploraciones necesarias, ya que si se pasa por alto puede producir complicaciones graves. Inicialmente debe realizarse una determinación de catecolaminas en orina de 24 horas, y si se confirma el diagnóstico se deben practicar técnicas de imagen para detectar el tumor. El tratamiento farmacológico inicial debe ser con alfabloqueantes, como la fenoxibenzamina, y posteriormente betabloqueantes (nunca antes del bloqueo alfa, ya que podrían desencadenar una crisis hipertensiva o fallo cardiaco). El tratamiento definitivo es la cirugía.

Hiperaldosteronismo primario

Existen diversas causas que producen un exceso de mineralocorticoides, aunque la más frecuente es el hiperaldosteronismo primario, generalmente en relación a un adenoma suprarrenal productor de aldosterona, o bien a hiperplasia suprarrenal bilateral. El exceso de aldosterona produce retención de sodio, HTA y pérdida renal de potasio con hipopotasiemia, aunque ésta última no siempre está presente. Cuando existe la sospecha de esta causa de hipertensión, por ejemplo en presencia de hipopotasiemia o HTA refractaria, se recomienda medir los niveles plasmáticos de aldosterona (que serán altos) y de renina (que serán bajos), con un cociente aldosterona:renina elevado. Posteriormente pueden realizarse una prueba de sobrecarga oral de sal y técnicas de imagen (TC y RMN) para estudiar las suprarrenales. En los casos de adenoma suprarrenal el tratamiento consistirá en la cirugía, tras la cual la mitad de los pacientes quedarán normotensos y la otra mitad, aunque mejorarán, seguirán siendo hipertensos, ya sea por una HTA primaria asociada o bien por las secuelas de la HTA secundaria prolongada. En los casos de hiperplasia suprarrenal bilateral, el tratamiento de la HTA debe incluir un antagonista de la aldosterona, como espironolactona o eplerenona.

Síndrome de Cushing

El exceso de cortisol produce HTA principalmente por la estimulación que esta hormona también ejerce sobre los receptores de mineralocorticoides. Puede ser debido al exceso de producción de ACTH por la hipófisis (enfermedad de Cushing), por producción ectópica de ACTH en otros órganos (por ejemplo un tumor pulmonar) o por exceso de corticosteroides debido a un adenoma o carcinoma suprarrenal, o a la toma de







Hipertensión Arterial

Enrique Galve, Eduardo Bosch

corticoides por vía oral. El síndrome se debe sospechar en sujetos con signos típicos, tales como obesidad troncal, estrías cutáneas, piel fina, debilidad muscular, intolerancia a la glucosa y osteoporosis. El diagnóstico se iniciará con la determinación de cortisol en orina de 24 horas; posteriormente se podrán realizar otras pruebas como el test de supresión con dexametasona o el test de estimulación de CRH, así como técnicas de imagen para estudiar las suprarrenales o la hipófisis. El tratamiento en caso de un tumor hipofisario o suprarrenal deberá ser la cirugía si es posible.

Otras causas suprarrenales

La hiperplasia suprarrenal congénita debida a defectos enzimáticos de la síntesis del cortisol también produce, entre otros signos, HTA. Se debe ésta a la acumulación de precursores previos al bloqueo enzimático, que estimulan los receptores mineralocorticoides.

Síndrome de apnea obstructiva del sueño (SAOS)

Los sujetos que padecen este trastorno presentan episodios de desaturación de oxígeno durante las apneas del sueño, que se acompañan de elevación de la PA durante dichos episodios, y que pueden llevar a una HTA mantenida también durante el día. Ante la presencia de signos y síntomas típicos (obesidad, somnolencia diurna, apneas presenciadas) debe realizarse unestudio polisomnográfico para confirmar el diagnóstico. El tratamiento con la corrección de los factores predisponentes y con CPAP nocturna (presión positiva continua en la vía aérea) mejora la HTA diurna y nocturna. Cabe recordar que el SAOS también se asocia con mayor riesgo de ictus, fibrilación auricular y muerte cardiovascular.

Coartación de aorta

El estrechamiento congénito de la aorta puede presentarse en cualquier nivel, aunque el más frecuente es en el istmo aórtico, inmediatamente después del nacimiento de la arteria subclavia izquierda. La HTA puede no aparecer hasta la adolescencia o más tarde, dependiendo del grado de estenosis. Los signos típicos son la HTA en los brazos con un gradiente de presión cuando se mide en las piernas, los pulsos femorales débiles o retrasados respecto a los radiales y un soplo intenso que se ausculta en la espalda. El diagnóstico se puede realizar mediante ecocardiografía, TC, RMN o aortografía con contraste. Tras el tratamiento percutáneo o la reparación quirúrgica puede normalizarse o persistir la HTA.

HTA de causa farmacológica

Un gran número de fármacos se asocian con la aparición de HTA como efecto secundario. Entre ellos, cabe destacar los AINE, algunos inmunosupresores como la ciclosporina o el tacrolimus, fármacos simpaticomiméticos, corticoides, esteroides anabolizantes y algunas drogas como la cocaína o las anfetaminas. El uso de anticonceptivos orales con estrógenos es probablemente la causa más frecuente de HTA en las mujeres jóvenes, por lo que debe monitorizarse la PA cuando se inicia este tratamiento y se debe restringir su uso en mujeres mayores de 35 años, fumadoras, obesas o hipertensas.

Alteraciones tiroideas

Tanto el hipotiroidismo como el hipertiroidismo pueden asociarse a HTA, por lo que ante la presencia de síntomas y signos típicos, se solicitará una determinación de hormonas tiroideas.

EVALUACIÓN

El objetivo de la evaluación inicial del paciente hipertenso debe basarse en tres aspectos fundamentales: 1) determinar correctamente las cifras de PA; 2) realizar una anamnesis, exploración física y exploraciones básicas para identificar causas secundarias de HTA; y 3) evaluar el riesgo cardiovascular global, buscar lesión de órganos diana y recoger las enfermedades asociadas.







Enrique Galve, Eduardo Bosch

DETERMINACIÓN DE LA PRESIÓN ARTERIAL

La PA se caracteriza por sufrir variaciones importantes en un mismo individuo durante el día, así como entre días diferentes. Por ello, para poder asegurar las cifras de PA habituales de un paciente y catalogarlo de hipertenso se deben realizar diversas medidas en días diferentes. Como norma general, se acepta que el diagnóstico de HTA debe basarse por lo menos en 2 medidas de PA por visita en 2-3 visitas diferentes. Las tres principales guías coinciden en que el método de elección para medir la PA es el método auscultatorio con el esfigmomanómetro de mercurio, si bien también remarcan que la disminución progresiva del uso de mercurio por su efecto sobre la contaminación favorecerá el uso de los dispositivos electrónicos. Estos dispositivos también son un método aceptado de medición, siempre que cumplan con los requisitos de validación y calibración periódica. De hecho, desde el punto de vista clínico los dispositivos de medida semiautomática tienen ventajas incuestionables: pueden evitar las limitaciones del observador (por ejemplo la tendencia a redondear las cifras de PA o el tiempo dedicado a la propia medición) y permiten realizar con facilidad múltiples medidas de la PA. Por otra parte, sería una contradicción aceptar como válida la información que aportan los pacientes de la PA en domicilio medida con dispositivos automáticos y la de los dispositivos de monitorización ambulatoria (MAPA) y cuestionar, por el contrario, su uso en la consulta.

Como vemos, existen principalmente tres situaciones o formas de medir la PA: la medida en el consultorio por el personal sanitario, la autodeterminación por el paciente en su domicilio, y la monitorización ambulatoria de la PA (MAPA) medida de forma automática durante 24 horas.

Metodología

A la hora de determinar la PA en la consulta de forma correcta deben seguirse unas instrucciones básicas pero muy importantes ²⁷, ya que cualquier error en alguno de los pasos del procedimiento puede llevar a una medida incorrecta de la PA y a la toma de decisiones a partir de esa medida errónea. El paciente debe estar sentado con la espalda apoyada y relajado durante unos minutos previamente a la medición, y debe evitar el ejercicio físico y el consumo de café o tabaco en los 30 minutos previos. Se deben efectuar al menos dos medidas en cada visita y se debe utilizar un manguito adecuado a la circunferencia del brazo del paciente y mantenerlo a la altura del corazón. En la primera visita debe medirse la PA en los dos brazos y tomar como referencia el valor más alto. La PA sistólica corresponde al punto en que se empiezan a oír los ruidos de Korotkoff (inicio de la fase I) y la PA diastólica al punto en que dejan de oírse (fase V). Se recomienda medir la PA también en bipedestación en los pacientes con síntomas o riesgo de hipotensión ortostática y antes de realizar modificaciones terapéuticas.

Autodeterminación

La autodeterminación de la PA por el paciente en su domicilio es un método económico y muy útil, tanto para comprobar el diagnóstico de HTA o de HTA de bata blanca como para monitorizar la PA una vez instauradas las medidas higiénico-dietéticas o el tratamiento farmacológico. Además, refleja de forma parcial la PA del individuo en su vida cotidiana y permite realizar múltiples medidas sin necesidad de acudir al consultorio. Los dispositivos recomendados para la autodeterminación de la PA en el domicilio son los dispositivos semiautomáticos oscilométricos, validados y preferiblemente con manguito de brazo, ya que existen menos dispositivos de muñeca validados y además el sujeto debería mantener la mano a la altura del corazón para que la medida fuera fiable ^{27,28}. En este sentido cabe destacar que en las últimas guías europeas de prevención cardiovascular de 2012, se desaconsejan explícitamente los tensiómetros de dedo o de muñeca ⁷.

La autodeterminación ofrece beneficios similares a la MAPA, respecto a la medida con esfigmomanómetro en la consulta, anulando por ejemplo el efecto de bata blanca o la preferencia por redondear las cifras. Incluso hay estudios que sugieren que dichas medidas predicen mejor la presencia y progresión de la lesión de órganos diana, así como el riesgo de episodios cardiovasculares, que los valores tomados en el consultorio ²⁹⁻³¹.

Sin embargo, es importante hacer énfasis en que se debe instruir bien al paciente en cómo realizar (y registrar) las medidas de forma adecuada. Curiosamente, en un estudio se observó que menos del 70% de las medidas registradas por los pacientes eran idénticas a las medidas grabadas en el dispositivo 32. Como norma







Enrique Galve, Eduardo Bosch

general, se recomienda realizar medidas en sedestación por la mañana y por la noche, y hay que evitar que se hagan en demasía y que la autodeterminación genere obsesión o ansiedad en el paciente. Por último, hay que recordar que la autodeterminación de la PA puede no ser útil en pacientes con fibrilación auricular por el error de lectura de los dispositivos.

Cabe recordar que para las medidas obtenidas por autodeterminación, igual que para las obtenidas por MAPA, los valores normales son inferiores a los tomados en el consultorio, por lo que el diagnóstico de HTA o el nivel de control de PA se realizará en base a estos puntos de corte, y no al de 140/90 mm Hg.

Monitorización ambulatoria de la presión arterial

Existen diversos dispositivos, la mayoría oscilométricos, que están validados y permiten realizar medidas de la PA automáticamente, a intervalos predefinidos, durante las 24 horas, mientras el sujeto realiza sus actividades habituales. Además, permiten recoger la media de la PA diurna, durante el sueño (cuando habitualmente la PA desciende) y durante la mañana (que es cuando los valores de PA son más altos). Los beneficios teóricos de la MAPA son que evita el efecto de "bata blanca", así como los errores de medición con la técnica manual (como el redondeo), y permite registrar la PA durante la vida cotidiana del individuo; también permite monitorizar el efecto del tratamiento y ajustar su posología y detectar episodios de hipotensión arterial, lo que es de especial importancia por ejemplo en ancianos.

La MAPA no es un sustituto de la medición de la PA en el consultorio, pero sí ofrece información adicional muy útil. Se ha comprobado que existe una relación limitada entre la PA en el consultorio y la PA durante 24 horas, y por tanto, con lo que ocurre en la vida habitual del sujeto. Varios estudios han demostrado que la MAPA ofrece mejor correlación con la presencia de lesión de órganos diana y la aparición de accidentes cardiovasculares que la PA medida en el consultorio 30,33-35. También tiene utilidad práctica la clasificación de los sujetos hipertensos según muestren o no la caída nocturna normal de la PA (en inglés dippers y nondippers), pues estos últimosexhiben mayor frecuencia de lesión de órganos diana y peor pronóstico cardiovascular 36.

Según las guías de práctica clínica europeas y americanas, la MAPA puede ser de especial utilidad en las siguientes situaciones:

- variabilidad considerable de la PA en el consultorio en la misma o en diferentes visitas.
- discrepancia pronunciada entre los valores de PA medidos en el consultorio y en el domicilio.
- sospecha de HTA de bata blanca en ausencia de lesión de órganos diana.
- sospecha de resistencia a la farmacoterapia.
- síntomas o sospecha de episodios de hipotensión, especialmente en ancianos y diabéticos.
- hipertensión arterial episódica.
- disfunción autonómica.
- PA elevada en el consultorio en mujeres embarazadas y sospecha de preeclampsia.

La tabla III resume las niveles de normalidad de la PA según la automedición y la MAPA en las diferentes quías de consenso.

Tabla III.

Umbrales de PA (o PA medias, según el caso) para definir HTA con diferentes tipos de determinaciones según las Guías Europeas y las Guías NICE

	Guías Europeas	Guías NICE
	Umbral	Anormal
En el consultorio	140 / 90	≥140 / 90
MAPA 24 horas	125-130 / 80	≥135/85
MAPA diurna	130-135 / 85	
MAPA nocturna	120 / 70	
Domiciliaria (automedición)	130-135 / 85	≥ 135 / 85







Enrique Galve, Eduardo Bosch

ESTUDIO DEL PACIENTE

Además de medir la PA de forma correcta y en repetidas ocasiones, para completar el estudio de la HTA deberá realizarse una historia clínica completa, una exploración física detallada y unas exploraciones complementarias básicas, con los siguientes objetivos: identificar causas secundarias de HTA, definir las enfermedades asociadas y el riesgo cardiovascular global del individuo y orientar la mejor estrategia terapéutica.

La historia clínica deberá incluir las cifras previas de PA si se conocen, la presencia de síntomas que orienten hacia una causa concreta de HTA, los hábitos de vida, hábitos tóxicos y dieta, la presencia de otros factores de riesgo cardiovascular y enfermedades asociadas, el tratamiento farmacológico actual y previo, así como los antecedentes familiares, especialmente de HTA, factores de riesgo cardiovascular y enfermedades cardiovasculares.

En la exploración física deberán detallarse las medidas de la PA, la frecuencia cardiaca (FC), peso, talla e índice de masa corporal y perímetro abdominal, además de la exploración sistemática completa, con especial énfasis en la búsqueda de signos de afectación de órganos diana, signos de insuficiencia cardiaca y signos que orienten hacia una causa de HTA secundaria.

Por último, se realizarán una serie de exploraciones complementarias básicas, es decir, indicadas en el estudio inicial de todos los pacientes, con el objetivo de identificar causas secundarias de HTA y la presencia de lesión de órganos diana. En algunos casos, en función de los hallazgos encontrados en el estudio básico estarán indicadas otras exploraciones específicas, habitualmente de mayor complejidad o coste, que no están indicadas en el estudio sistemático de todos los pacientes.

Estudio etiológico

Como ya se ha mencionado, en el 5% de los casos se puede encontrar una causa de HTA secundaria. Por tanto, el estudio inicial irá encaminado al cribado de los pacientes para diferenciar cuáles necesitan exploraciones complementarias adicionales por la sospecha de una causa concreta de HTA.

Existe un consenso bastante amplio entre las diferentes guías de práctica clínica sobre qué exploraciones deben realizarse de forma rutinaria, por su gran utilidad, elevada disponibilidad y bajo coste. En el estudio sistemático de la HTA, se realizarán las siguientes exploraciones:

- Análisis de sangre básico, incluyendo hemoglobina y hematocrito, glucemia, electrolitos (especialmente potasio), creatinina (y/o aclaramiento de creatinina o filtrado glomerular calculado), colesterol total, colesterol HDL y LDL y triglicéridos.
- Análisis de orina con tira reactiva para detectar la presencia de albuminuria. Cuando la tira reactiva sea negativa se realizará una determinación de microalbuminuria.
- Electrocardiograma (ECG) de 12 derivaciones. Se debe determinar el ritmo, la frecuencia cardiaca, la presencia de trastornos de conducción o signos de hipertrofia ventricular izquierda, así como signos de isquemia o necrosis miocárdica.

Aunque la proteína C-reactiva ultrasensible y otros biomarcadores como la homocisteína o el péptido natriurético cerebral (BNP) también predicen la aparición de accidentes cardiovasculares en diversos contextos clínicos, no está claro su valor añadido ³⁷, por lo que no se recomienda su determinación de forma rutinaria. Además, su elevado coste y su escasa disponibilidad reducen la utilidad de dichos marcadores.

Por último, cuando la historia clínica, la exploración física o las exploraciones habituales sugieran una causa de HTA secundaria se realizarán exploraciones más específicas para confirmar o descartar el diagnóstico. El estudio específico para cada patología ya se ha descrito en el apartado *HTA secundaria* y en la tabla II.

Identificación del riesgo cardiovascular global

La HTA es un factor de riesgo cardiovascular bien conocido y muy frecuente. Sin embargo, sólo en una escasa proporción de pacientes es el único factor de riesgo presente, ya que habitualmente se asocia con otros factores de riesgo, como el tabaquismo, la diabetes mellitus o la dislipemia. Además, la HTA y los demás factores de riesgo cardiovascular se potencian entre sí, dando lugar a un riesgo cardiovascular total mayor que la suma de sus componentes individuales ³⁸. Por tanto, la estrategia terapéutica y los objetivos de tratamiento









Enrique Galve, Eduardo Bosch

serán diferentes en función del riesgo cardiovascular total del sujeto, que vendrá determinado no sólo por la gravedad de la HTA, sino también por la presencia de otros factores de riesgo asociados, la lesión de órganos diana y la presencia de enfermedad cardiovascular establecida. Como norma general, en los pacientes de mayor riesgo las intervenciones deberán ser más precoces y los objetivos de control más estrictos.

Existen diversos métodos para estratificar el riesgo cardiovascular global de un individuo en concreto; el riesgo se puede mostrar en forma de tabla o gráfico o se puede calcular mediante una fórmula. Algunos de los métodos de cálculo de riesgo cardiovascular se basan en los datos del estudio de Framingham, que incluyó una cohorte de más de 5000 sujetos de dicha población de Massachusetts, y que permite establecer una estimación del riesgo de enfermedad coronaria, ictus y enfermedad cardiovascular total a 10 años ³⁹⁻⁴¹. Por otro lado, existen varios modelos de riesgo desarrollados en otros países, como por ejemplo el modelo europeo basado en el proyecto SCORE ⁴², que permite calcular el riesgo de fallecer por una enfermedad cardiovascular durante 10 años y calibrar las gráficas para países individuales, siempre que se conozcan las estadísticas nacionales de mortalidad y prevalencia de los principales factores de riesgo cardiovascular. A modo de ejemplo, en la figura 2 se observa la estratificación del riesgo cardiovascular que se propone en las guías europeas para el manejo de la HTA ². El riesgo cardiovascular se clasifica en cuatro categorías en función del riesgo añadido al riesgo medio de la población: riesgo añadido bajo, moderado, alto o muy alto.

Todos los modelos disponibles tienen sus ventajas y sus limitaciones, siendo la principal limitación la aplicación de un modelo basado en una población concreta, como por ejemplo la de Framingham, a otra diferente, ya que probablemente sean diferentes entre ambas, la prevalencia de factores de riesgo cardiovascular y la mortalidad así como otros factores adicionales como la dieta, los hábitos de vida o factores genéticos. Por otro lado, las tablas de riesgo no tienen en cuenta la duración de la exposición a un factor de riesgo o su magnitud, y su cuantificación suele basarse únicamente en algunos factores de riesgo, infravalorando otros como por ejemplo el sedentarismo, el nivel sociocultural o el estrés. Por último, cabe remarcar que la estimación del riesgo en sujetos jóvenes puede malinterpretarse, ya que es difícil que un individuo joven, incluso con más de un factor de riesgo cardiovascular, llegue a tener un riesgo alto o muy alto, aunque en realidad tiene un aumento claro del riesgo relativo, es decir, en comparación al riesgo de la población de su edad. En cambio, los sujetos

PRESIÓN ARTERIAL (mmHg)						
Otros factores de riesgo, LOS o enfermedad	Normal PAS 120-129 o PAD 80-84	En el límite alto de la normalidad 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 factores de riesgo	Riesgo medio	Riesgo medio	Riesgo añadido bajo	Riesgo añadido moderado	Riesgo añadido alto	
1-2 factores de riesgo	Riesgo añadido bajo	Riesgo añadido bajo	Riesgo añadido moderado	Riesgo añadido moderado	Riesgo añadido muy alto	
3 o más factores de riesgo SM, LOS o diabetes	Riesgo añadido moderado	Riesgo añadido alto	Riesgo añadido alto	Riesgo añadido alto	Riesgo añadido muy alto	
Enfermedad CV o nefropatía establecida	Riesgo añadido muy alto	Riesgo añadido muy alto	Riesgo añadido muy alto	Riesgo añadido muy alto	Riesgo añadido muy alto	

Figura 2. Estratificación del riesgo cardiovascular en 4 categorías. Tomada de las Guías europeas de manejo de la hipertensión arterial de 2007. CV: cardiovascular; HTA: hipertensión arterial; PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica. Riesgo bajo, moderado, alto o muy alto alude al riesgo a los 10 años de presentar un episodio CV mortal o no mortal. El término "añadido" indica que, en todas las categorías, el riesgo es mayor que el riesgo medio. LOS: lesión orgánica subclínica; SM: síndrome metabólico. La línea intermitente indica como puede variar la definición de HTA en función del grado de riesgo CV total.









Enrique Galve, Eduardo Bosch

ancianos es más fácil que alcancen una cifra de riesgo alta, aunque la diferencia del riesgo con la población de su edad será menor. Por tanto, no hay que menospreciar la estimación del riesgo en los sujetos jóvenes, ya que si no corregimos los factores de riesgo en estos sujetos, su exposición a largo plazo podrá producir lesión de órganos diana y un riesgo mucho mayor conforme aumente su edad, incluso acortando su esperanza de vida.

Afección de órganos diana

La HTA afecta con el paso del tiempo a varios órganos, ya sea directamente por el aumento de la PA o a través de la ateroesclerosis. En muchas ocasiones la lesión de órganos diana cursa de forma asintomática, por lo que puede estar presente en el momento del diagnóstico, o puede aparecer de forma silente con la evolución si no controlamos la PA. La lesión subclínica de dichos órganos sería una etapa intermedia en el espectro continuo de la enfermedad cardiovascular y su presencia confiere al sujeto un peor pronóstico y un mayor riesgo cardiovascular global. Por todo ello, es importante realizar una búsqueda minuciosa de lesión de órganos diana en todos los sujetos hipertensos, tanto en el momento del diagnóstico como durante el seguimiento, ya que también puede ser útil como monitorización de la eficacia del tratamiento.

A continuación detallaremos las exploraciones indicadas para detectar la lesión subclínica de los órganos diana. Éstas pueden clasificarse de manera sencilla en dos grupos en función de su disponibilidad y su rentabilidad clínica y económica: 1) exploraciones sencillas y de bajo costo que deben realizarse de manera sistemática (como el electrocardiograma, la creatinina, la tasa de filtrado glomerular estimado y la microalbuminuria); y 2) exploraciones más complejas o costosas, que sólo se recomiendan cuando es necesario un estudio más completo del paciente (como el ecocardiograma, la ecografía carotídea y la velocidad de la onda de pulso). En la tabla IV se puede observar una valoración cualitativa comparativa de los diferentes marcadores de lesión de órganos diana.

Corazón

La HTA puede producir cardiopatía hipertensiva (hipertrofia ventricular izquierda y sus consecuencias), lo que se asocia a aumento del riesgo de enfermedad coronaria y fibrilación auricular. El ECG debe formar parte del estudio rutinario de los sujetos hipertensos. Permite detectar la hipertrofia ventricular izquierda mediante el uso de los criterios de Sokolow-Lyon o de Cornell, entre otros, y aunque su sensibilidad es baja,

Tabla IV.Valoración cualitativa de las exploraciones y marcadores para determinar la lesión de órganos diana (adaptada de las Guías Europeas de Manejo de la HTA)

Marcadores	Valor pronóstico CV	Disponibilidad	Coste
Electrocardiograma	++	++++	+
Ecocardiograma	+++	+++	++
Grosor íntima-media de la carótida	+++	+++	++
Rigidez arterial (velocidad Doppler pulsado)	+++	+	++
Índice tobillo-brazo	++	++	+
Contenido de calcio coronario	+	+	++++
Disfunción endotelial	++	+	+++
Ictus lacunares / lesiones de sustancia blanca	?	++	++++
Filtrado glomerular estimado	+++	++++	+
Microalbuminuria	+++	++++	+

Hipertensión Arterial







Enrique Galve, Eduardo Bosch

se ha demostrado que es un factor de riesgo independiente de episodios cardiovasculares ⁴³. Además, permite diagnosticar trastornos de conducción (que es un dato útil, ya que su presencia puede contraindicar el uso de ciertos fármacos como los betabloqueantes), signos de isquemia o necrosis miocárdica y arritmias, como la fibrilación auricular.

El ecocardiograma es una técnica más sensible que el ECG para detectar la hipertrofia ventricular izquierda y predice mejor el riesgo cardiovascular. Permite evaluar las medidas del tabique y la pared posterior, así como la masa del ventrículo izquierdo (VI) y el patrón geométrico de la hipertrofia (concéntrica –de peor pronóstico- o excéntrica), que también se relacionan con el riesgo cardiovascular 44. Además, aporta otros datos muy importantes en el estudio del paciente y en la estimación de su pronóstico, como la función sistólica del VI (estimada mediante la fracción de eyección), la función diastólica (estudiada mediante el patrón de llenado transmitral, el Doppler tisular y el flujo de venas pulmonares), el tamaño de la aurícula izquierda (que se relaciona con el riesgo de fibrilación auricular), la presencia de trastornos segmentarios de la contractilidad (sugestivas de cardiopatía isquémica) y la posibilidad de valvulopatías. Es bien conocido el interés pronóstico de la fracción de eyección del VI, especialmente en la insuficiencia cardiaca, y en los últimos años también se ha dado gran importancia a la disfunción diastólica, que aparece muy precozmente con la HTA. Existe evidencia de que la disfunción diastólica aumenta el riesgo de fibrilación auricular e insuficiencia cardiaca, y tal vez aumenta la mortalidad. Tradicionalmente el ecocardiograma no se ha incluido en el estudio rutinario de la HTA; sin embargo, dado el aumento progresivo de la disponibilidad de la técnica y la gran utilidad de la información que proporciona, sería recomendable potenciar su empleo para la evaluación del paciente hipertenso. La resonancia magnética cardiaca es aun más sensible en la detección de hipertrofia ventricular, pero su elevado coste y baja disponibilidad impiden su uso sistemático en el estudio de la HTA.

Vasos sanguíneos

La HTA es un factor de riesgo de disección aórtica, aneurisma de aorta abdominal y vasculopatía carotídea y periférica. Existen diversas exploraciones que permiten estudiar la afectación de los vasos sanguíneos. La exploración ecográfica de las carótidas con la medida del grosor de la íntima-media predice la aparición de ictus e infarto de miocardio ⁴⁵. Este signo está presente en una proporción considerable de pacientes hipertensos sin otros datos de lesión de órganos diana en las exploraciones básicas, por lo que permite realizar una mejor estratificación del riesgo ⁴⁴. El cociente de PA entre el tobillo y el brazo (índice tobillo/brazo) < 0,9 también indica afectación arterial y es un factor pronóstico importante, ya que se relaciona con la presencia de aterosclerosis y con la aparición de accidentes cardiovasculares. La velocidad de la onda pulso mediante Doppler carotídeo y femoral permite estudiar de forma sencilla la rigidez arterial, que se relaciona con la hipertensión sistólica aislada, frecuente en los ancianos, y también predice el riesgo cardiovascular. Por otro lado, la determinación del calcio coronario mediante TC también ha demostrado ser un factor predictivo de enfermedad cardiovascular, aunque su elevado coste y su baja disponibilidad hacen que sea una exploración menos eficiente ⁴⁶.

Riñón

La HTA es la segunda causa más frecuente de insuficiencia renal (IR)(la primera es la diabetes mellitus). La lesión renal que produce es la nefroangioesclerosis, que puede detectarse principalmente con el hallazgo de función renal disminuida o excreción urinaria de albúmina elevada. El cálculo del filtrado glomerular por la fórmula MDRD o del aclaramiento de creatinina con la fórmula de Cockroft-Gault permite detectar de forma más precoz la insuficiencia renal, cuando la creatinina aun puede ser normal. El estudio VALUE ⁴⁷ demostró que el cálculo por la fórmula MDRD es más sensible que la de Cockroft-Gault como factor predictivo de morbimortalidad cardiovascular. Por otro lado, podemos detectar formas aun más precoces de daño renal, antes de que se reduzca el filtrado glomerular, mediante la determinación de la microalbuminuria. Se puede medir en una muestra puntual de orina y expresarse como el índice de la concentración urinaria de albúmina con respecto a la de creatinina. Existe amplia evidencia de que la presencia de microalbuminuria en hipertensos, tanto diabéticos como no diabéticos, permite predecir los episodios cardiovasculares y la mortalidad cardiovascular ^{48,49}. El hallazgo de proteinuria manifiesta suele indicar la presencia de una lesión parenquimatosa renal establecida. En resumen, tanto la determinación del filtrado glomerular o el aclaramiento de creatinina







Enrique Galve, Eduardo Bosch

como la microalbuminuria, son exploraciones sencillas y económicas que permiten estimar el riesgo cardiovascular de forma fiable, por lo que deberían realizarse en todo sujeto hipertenso.

Cerebro

La HTA es un factor de riesgo de ictus y demencia. En los sujetos hipertensos, especialmente ancianos, no es infrecuente el hallazgo de infartos cerebrales, infartos lacunares, microhemorragias y lesiones de la sustancia blanca, que han cursado de forma asintomática, y que pueden detectarse mediante TC, o de forma más fiable mediante RM ⁵⁰. Sin embargo, el elevado coste y la baja disponibilidad de dichas exploraciones desaconsejan su uso de forma sistemática en la población hipertensa, aunque en casos concretos puede estar indicada su realización.

Ocular

En los casos de HTA severa se recomienda realizar un fondo de ojo. En la mayoría de sujetos hipertensos el fondo de ojo suele ser normal o mostrar alteraciones retinianas leves, que son de escasa significación, salvo en sujetos jóvenes. Las lesiones más severas, como las hemorragias, los exudados y el edema de papila sólo están presentes en la HTA severa y se asocian a mal pronóstico cardiovascular.

GENÉTICA DE LA HTA

Como se ha mencionado en el apartado de patogenia, la HTA resulta de la interacción entre factores ambientales y factores genéticos. Aunque se han descrito varias formas de herencia monogénica de HTA, como el síndrome de Liddle o el hiperaldosteronismo tratable con glucocorticoides, éstas son muy poco frecuentes. La HTA esencial es un trastorno muy heterogéneo y su componente genético o hereditario solo puede explicarse por una herencia poligénica. Sin embargo, a pesar de los avances realizados en este campo y la identificación de múltiples polimorfismos y mutaciones que pueden intervenir en la predisposición de un sujeto a ser hipertenso, en la mayoría de casos no está claro su papel exacto en la patogenia de la HTA, ni tampoco su posible utilidad en la práctica clínica ⁵¹. Asimismo, se han descrito varios polimorfismos en enzimas metabolizadoras de fármacos o en sus receptores que podrían explicar en parte la ausencia de respuesta a un antihipertensivo o la aparición de efectos secundarios ⁵².

ENFOQUE TERAPÉUTICO

CUÁNDO COMENZAR EL TRATAMIENTO

En las guías europeas de manejo de la HTA 2007 y 2009 y en las de prevención cardiovascular de 2012 se discute ampliamente este aspecto ^{2,3,7}. La decisión de iniciar tratamiento antihipertensivo debe basarse principalmente en dos aspectos: la severidad de la HTA, es decir las cifras de PA sistólica y diastólica, y el riesgo cardiovascular global estimado.

Los sujetos con HTA de grado 2 y 3 son claros candidatos a iniciar el tratamiento antihipertensivo, con independencia de su riesgo cardiovascular total, ya que existe amplia evidencia de que la reducción de la PA en este caso se acompaña de disminución de la morbimortalidad cardiovascular ⁵³. Asimismo, en los sujetos con HTA de grado 1 y riesgo cardiovascular alto también es recomendable iniciar el tratamiento de forma precoz.

Un aspecto que ha generado mucha controversia recientemente es el de la escasa evidencia a favor de tratar precozmente a los hipertensos de grado 1 (es decir, con cifras de PA entre 140-159 y 90-99 mmHg). Ello se basa en que la mayoría de estudios clásicos han incluido sujetos de alto riesgo ⁵⁴. Una reciente revisión de la prestigiosa Cochrane publicada en 2012 ha puesto de manifiesto que el tratamiento farmacológico en los sujetos con HTA de grado 1 no ha demostrado una reducción de la mortalidad ni de los eventos cardiovasculares ⁵⁵. Por todo ello, en las guías europeas de prevención cardiovascular del 2012 se acepta que si el sujeto no es de riesgo y la HTA es grado 1, se puede dilatar el comienzo del tratamiento durante semanas o incluso varios

Hipertensión Arterial







Enrique Galve, Eduardo Bosch

meses de medidas no farmacológicas⁷. Pero parece razonable iniciar tratamiento antihipertensivo, si no se consigue control adecuado tras un periodo de cambios en el estilo de vida y muy especialmente si se ponen en evidencia otros factores de riesgo, afección de órganos diana y, sobretodo, enfermedad cardiovascular ya documentada.

Otro aspecto aún más controvertido es si se debe actuar en los sujetos con PA normal-alta, es decir con PA sistólica 130-139 mmHg y PA diastólica 85-89 mmHg. En los sujetos de este grupo que no son diabéticos ni han tenido accidentes cardiovasculares previos, no hay evidencia de ensayos clínicos que demuestre el beneficio del tratamiento, salvo por el retraso del desarrollo de HTA. Por tanto, en este grupo se recomienda únicamente cambios en el estilo de vida y monitorización cercana de la PA. En los sujetos diabéticos con PA normal-alta tampoco hay ensayos clínicos prospectivos que demuestren claramente que se reducirán los accidentes cardiovasculares con el tratamiento antihipertensivo. Las guías europeas de prevención cardiovascular de 2012 consideran prudente iniciar tratamiento en los diabéticos con PA normal-alta solamente si además presentan lesión orgánica subclínica, especialmente microalbuminuria o proteinuria, ya que en este grupo la evidencia es más clara. Por último, en los pacientes con PA normal-alta y complicaciones previas, como ictus o enfermedad coronaria, los beneficios del tratamiento antihipertensivo también son discutibles, por lo que es necesaria información adicional de futuros estudios para aclarar este aspecto.

Por otro lado, las guías americanas del JNC-7 ¹ son más sencillas en este aspecto, y recomiendan iniciar tratamiento en todos los sujetos hipertensos (con PA igual o mayor de 140/90 mmHg), mientras que en los prehipertensos recomiendan no iniciar tratamiento farmacológico y realizar cambios en el estilo de vida para evitar que progresen a HTA. Solamente en los pacientes prehipertensos diabéticos o con enfermedad renal, en los que los cambios en el estilo de vida no consigan reducir la PA se considerará el inicio del tratamiento farmacológico. Sin embargo, la próxima publicación del JNC-8 quizás modifique estas recomendaciones. Por último, las guías NICE ⁶ recomiendan iniciar tratamiento farmacológico a los sujetos con PA > 160/100 mmHg, y también en los sujetos de menos de 80 años y con PA > 140/90 mmHg y riesgo cardiovascular elevado, enfermedad cardiovascular presente, lesión de órganos diana, enfermedad renal o diabetes.

OBJETIVOS TERAPÉUTICOS

Hay un consenso entre las tres guías de práctica clínica más conocidas en que el objetivo general en todos los sujetos hipertensos (tanto de bajo, moderado, o alto riesgo) es conseguir una PA inferior a 140/90 mm Hg, ya que hay evidencia suficiente de que con ello obtendremos se reducen los accidentes cardiovasculares. Sin embargo, remarcan que en los sujetos ancianos no hay evidencia que sustente adoptar el objetivo de 140 mm Hg, ya que en casi ningún ensayo clínico realizado en esta población se consiguió alcanzar este objetivo. De hecho, el estudio JATOS demostró que en la población anciana no había diferencias de resultados entre un tratamiento intensivo para conseguir una PA sistólica < 140 mm Hg o un tratamiento estándar con un objetivo > 140 mm Hg ⁵⁶. El ensayo HYVET ⁵⁷ ha demostrado los beneficios del tratamiento antihipertensivo en sujetos de más de 80 años, con un objetivo de PA sistólica de 150 mm Hg. Sin embargo, estos resultados pueden no ser extrapolables a toda la población general octogenaria, ya que se excluyeron pacientes con patologías crónicas asociadas.

En las guías del JNC 7 ¹ y en las guías europeas de 2007 ² se recomienda reducir las cifras de PA por debajo de 130/80 mmHg en los pacientes diabéticos y en los pacientes de muy alto riesgo (con accidentes cardiovasculares previos). Sin embargo, en la actualización de las guías europeas de 2009 y especialmente en las de 2012 ^{3, 7} se reconoce que esta recomendación no está sustentada de manera consistente por ensayos clínicos. De hecho, no existen ensayos clínicos aleatorizados realizados en pacientes diabéticos e hipertensos en que se haya conseguido reducir la PA sistólica por debajo de 130 mmHg. En el estudio ADVANCE ⁵⁸ se demostró un beneficio al reducir las PA sistólica por debajo de 135 mmHg, pero no hay evidencias por debajo de estas cifras. Por último, en los pacientes con accidentes cardiovasculares previos, los estudios en los que la PA sistólica alcanzada fue inferior a 130 mmHg ofrecieron resultados controvertidos.







Enrique Galve, Eduardo Bosch

Así pues, en las guías europeas de 2012⁷ se recomienda reducir la PA en todos los hipertensos hasta valores entre 130-139/80-85 mmHg, posiblemente cerca de los niveles más bajos de este rango.

EL PROBLEMA DE LA CURVA EN J

Es evidente que el descenso de la PA obtenido con la terapia antihipertensiva consigue reducir la incidencia de accidentes cardiovasculares. Sin embargo, algunos estudios han sugerido la existencia de una "curva en J", es decir, que el descenso muy acusado de la PA podría acompañarse de aumento de los accidentes cardiovasculares ⁵⁹. Este tema ha sido objeto de debate, y en cierta medida, ha frenado el tratamiento agresivo de la HTA, como se refleja en la actualización de las guías europeas del 2009 y 2012 ^{3,7}.

Esta inquietud sobre la curva en J es mayor en los pacientes con enfermedad coronaria, ya que la reducción de la PA diastólica puede comprometer el flujo induciendo isquemia miocárdica, y también en los ancianos, donde se ha observado que una PA diastólica baja con una PA sistólica alta y por tanto una presión de pulso alta, puede asociarse a peor pronóstico. Parece que la incidencia mínima de accidentes cardiovasculares se produce en el rango de PA de 120-140 y 70-80 mm Hg, sugiriendo que, en este rango bajo, las diferencias en conseguir protección cardiovascular adicional son pequeñas ^{60,61}. Por ello, las guías europeas son prudentes y recomiendan un objetivo de PA en todos los hipertensos de 130-139/80-85 mm Hg, aunque sugieren intentar acercarse a los niveles más bajos de este rango.

TRATAMIENTO NO FARMACOLÓGICO

En el tratamiento de la HTA es imprescindible adoptar una serie de medidas no farmacológicas y cambios en el estilo de vida ⁶², que en ocasiones, pueden ser muy efectivas en reducir las cifras de PA, e incluso en algunos casos pueden llegar a evitar el uso de fármacos antihipertensivos. Estas medidas se deben instaurar en todos los sujetos hipertensos, y también se recomiendan en los sujetos con PA normal-alta (o los llamados prehipertensos en el JNC-7). El objetivo es no sólo disminuir la PA, sino también controlar otros factores de riesgo (como el sobrepeso, la diabetes o la dislipemia) y reducir el número y dosis de fármacos antihipertensivos.

En las diferentes guías de práctica clínica se recomiendan diversas modificaciones de los hábitos de vida, que han demostrado su capacidad de reducir la PA o incluso el riesgo cardiovascular, que se comentan a continuación.

Abandono del tabaco

Aunque no se ha demostrado un efecto crónico firme del tabaquismo sobre la PA, y el abandono del tabaco no disminuye la PA, se debe recomendar a todos los fumadores que abandonen el tabaco, ya que es un factor de riesgo cardiovascular muy potente. El cese del tabaquismo es probablemente la medida aislada no farmacológica más eficaz para disminuir la incidencia de accidentes cardiovasculares, más aún en los sujetos hipertensos que ya tienen un riesgo añadido por su PA elevada.

Moderación del consumo de alcohol

Existe una relación en U o en J entre el consumo de alcohol y la mortalidad, por lo que los sujetos con un consumo excesivo tienen una mortalidad mayor, mientras que los sujetos con un consumo leve o moderado tienen menor mortalidad que los abstemios. Por otra parte, el consumo excesivo de alcohol se ha asociado con la HTA y con enfermedades cardiovasculares y hepáticas. El descenso del consumo de alcohol ha demostrado una disminución modesta de la PA sistólica y diastólica, de unos 3-4 mm Hg, aunque en un tercio de los sujetos puede llegar a disminuir hasta 10 mm Hg. Por tanto, en todos los hipertensos se recomienda moderar el consumo de alcohol a no más de 20-30 g de etanol al día en varones y a no más de 10-20 g en mujeres.

Restricción del sodio

Se debe recomendar la disminución del aporte de sodio en la dieta a menos de 5-6 g/día de cloruro sódico. Con esta medida se ha demostrado un descenso medio de la PA de 4-6 mm Hg, aunque con una importante variabilidad interindividual.









Enrique Galve, Eduardo Bosch

Otras modificaciones en la dieta

El aumento del aporte de potasio y los patrones alimentarios basados en la dieta DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension), que es una dieta rica en frutas, verduras y productos lácteos desgrasasados, con un contenido reducido de colesterol así como de grasas saturadas y totales, también han demostrado que reducen la PA ⁶³. Los suplementos de ácidos grasos poliinsaturados ω-3 también pueden reducir la PA, aunque a dosis altas. Por otra parte, los suplementos de calcio o magnesio no han demostrado de forma consistente reducción sostenida de la PA, por lo que no se recomiendan. Como norma general, se aconsejará a los sujetos hipertensos que ingieran más frutas y verduras y más pescado y que reduzcan el aporte de grasas saturadas y colesterol. El consumo de café en general no está prohibido, tan sólo el abuso.

Reducción del peso

Existe una clara relación entre el sobrepeso y la obesidad y la presencia de HTA. Además, hay evidencia concluyente de que la pérdida de peso disminuye la PA ⁶⁴, más marcada cuanto más peso se pierda. Por otro lado, en los pacientes obesos la reducción del peso ejerce también efectos beneficiosos sobre los factore de riesgo asociados, como la resistencia a la insulina, la diabetes, la dislipemia, la hipertrofia del VI y el SAOS.

Ejercicio físico

Hay amplia evidencia de que el ejercicio físico aeróbico regular disminuye la PA, así como el peso, la grasa corporal y el perímetro de cintura, y aumenta la sensibilidad a la insulina y el colesterol-HDL ⁶⁵. Por tanto, se debe aconsejar a los sujetos hipertensos sedentarios que realicen ejercicio físico de resistencia de intensidad moderada y de forma regular (por ejemplo 30-45 minutos diarios). Debe evitarse el ejercicio isométrico intenso, ya que puede tener un efecto vasopresor importante.

En la tabla V, adaptada de las guías del JNC-7, se observa de forma ilustrativa las distintas medidas no farmacológicas recomendadas y la disminución de PA que pueden producir.

Tabla V.Modificaciones del estilo de vida para prevenir y tratar la HTA. Adaptada de las Guías del JNC 7

Modificación	Recomendación	Reducción aproximada de la PA sistólica (media)	
Reducción del peso	Mantener peso corporal normal (IMC 18.5 – 24.9 kg/m2)	5-20 mmHg por cada 10 kg de pérdida ponderal	
Adoptar la dieta DASH	Consumir una dieta rica en frutas, vegetales, y bajo contenido de grasas saturadas y totales	8-14 mmHg	
Restricción del so- dio en la dieta	Reducir la ingesta dietaria de sodio a no más de 100 mmol por día (2.4 g de Na, o 6 g de cloruro sódico)	2-8 mmHg	
Actividad física	Actividad física regular aeróbica como caminar (al menos 30 minutos por día, la mayoría de días de la semana)	4-9 mmHg	
Moderación del consumo de alcohol	Limitar el consumo a no más de 2 bebidas por día en los hombres, y a no más de 1 bebida por día en mujeres y personas de bajo peso. ++	2-4 mmHg	

Los efectos de implementar estas modificaciones son dosis y tiempo dependientes, y podrían ser mayores para algunos individuos. Adicionalmente, se recomienda abandonar el tabaco para reducir el riesgo cardiovascular global.









Hipertensión Arterial

Enrique Galve, Eduardo Bosch

FÁRMACOS EMPLEADOS

Disponemos de gran número de ensayos clínicos que comparan el tratamiento antihipertensivo frente a placebo, así como diversos fármacos entre ellos. Los principales efectos beneficiosos del tratamiento farmacológico de la HTA son consecuencia de la propia disminución de la PA, aunque cada grupo farmacológico tiene sus ventajas e inconvenientes. Así pues, hay cinco grupos farmacológicos que han demostrado eficacia para reducir la PA así como las complicaciones cardiovasculares: los diuréticos tiazídicos, los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA), los antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA2), los calciocalcioantagonistasy los betabloqueantes. Así, tanto en las guías europeas como en las americanas se recoge que el tratamiento con cualquiera de estos fármacos puede indicarse como tratamiento inicial y como mantenimiento. Sin embargo, en las guías NICE del 2006 y del 2011 5.6, los betabloqueantes fueron relegados a un segundo plano, y ya no se recomiendan como terapia inicial de rutina para la mayoría de hipertensos, lo que ha supuesto gran controversia.

En los siguientes apartados revisaremos los diversos grupos farmacológicos y sus principales características. Cabe destacar que, siempre que sea posible, se escogerá un fármaco cuyo efecto se prolongue durante 24 horas y con una administración una vez al día, para favorecer el cumplimiento y conseguir un control adecuado durante todo el día. En la tabla VI se resumen las situaciones clínicas en las que se prefiere el uso de un fármaco antihipertensivo en concreto.

Diuréticos

Los diuréticos pueden clasificarse en cuatro subgrupos: 1) fármacos que actúan sobre el túbulo proximal, como el manitol y los inhibidores de la anhidrasa carbónica (acetazolamida), cuya actividad antihipertensiva es muy limitada; 2) diuréticos tiazídicos y derivados; 3) diuréticos de asa, como la furosemida y la torasemida; y 4) diuréticos ahorradores de potasio, como triamtereno, amilorida y los antagonistas de los receptores de la aldosterona (espironolactona y eplerenona). Por sus características especiales, trataremos estos últimos en otro apartado.

Los diuréticos inicialmente favorecen la excreción de sodio y reducen el volumen extracelular, aunque la reducción de la PA también se debe a la caída de las resistencias periféricas, aunque posteriormente los mecanismos de regulación aumentan la secreción de renina-aldosterona. La acción antihipertensiva de los diuréticos se mantiene de forma indefinida, si bien un aporte excesivo de sodio en la dieta puede contrarrestarla. Además, estos fármacos potencian la eficacia de los demás antihipertensivos, lo que hace que la mayoría de pacientes necesitarán con el tiempo incluir un diurético en su terapia combinada para poder alcanzar los objetivos de PA. Cabe recordar que en los sujetos con insuficiencia renal los diuréticos son menos eficaces, por lo que a menudo precisan dosis mayores.

Habitualmente los diuréticos de elección para el tratamiento de la HTA son las tiazidas, ya que disponemos de amplia evidencia y de una larga experiencia de décadas de uso, que han demostrado su eficacia y su seguridad 60. Las tiazidas, como la hidroclorotiazida, la clortalidona o la indapamida, inhiben la reabsorción de sodio y cloruro en la primera mitad del túbulo contorneado distal y en parte de la porción cortical ascendente del asa de Henle. Además, aumentan la reabsorción tubular de calcio, lo que también los hace útiles para el tratamiento de la hipercalciuria y de la litiasis cálcica recidivante. Como efectos secundarios pueden producir hiponatriemia, hipopotasiemia (que puede evitarse o corregirse con aportes de potasio o bien asociando un fármaco ahorrador de potasio), hipercalciemia, hiperuricemia, hiperglucemia y resistencia a la insulina. Se estima que el uso de tiazidas a largo plazo puede conllevar un aumento de la glucemia de unos 3-5 mg/dL, y un exceso de un 3-4% de nuevos casos de diabetes mellitus en comparación con otros fármacos antihipertensivos, por lo que se recomienda iniciar el tratamiento con otro fármaco en los sujetos con intolerancia a la glucosa o síndrome metabólico. A pesar de los posibles efectos secundarios de las tiazidas, su eficacia en reducir no sólo las cifras de PA, sino también los accidentes cardiovasculares ha sido ampliamente demostrada, por lo que son fármacos de primera elección en las tres principales guías de manejo de la HTA. Por último, cabe destacar que las tiazidas han demostrado especial eficacia en los sujetos de raza negra y en la HTA sistólica <mark>aislada del anciano</mark>. Con respecto al tipo de tiazida, <mark>un muy reciente metanálisis comparando clortalidona</mark>







Hipertensión Arterial

Enrique Galve, Eduardo Bosch

Tabla VI. Situaciones que van a favor del uso de unos antihipertensivos frente otros, y contraindicaciones. Modificado de las Guías europeas de 2007

Fármaga A farrar da arruss		Contraindicaciones		
Fármacos	A favor de su uso	Obligadas	Posibles	
Tiazidas	–HTA sistólica aislada (ancianos) –Insuficiencia cardiaca –Raza negra	–Gota	–Síndrome metabólico –Intolerancia a la glucosa –Embarazo	
Betabloqueantes	-Cardiopatía isquémica -Insuficiencia cardiaca -Taquiarritmias -Glaucoma -Embarazo	–Asma –Bloqueo AV de 2° o 3° grado	-Arteriopatía periférica -Síndrome metabólico -Intolerancia a la glucosa -Deportistas y pacientes físicamente activos -EPOC	
Calcio antagonistas (dihidropiridinas)	HTA sistólica aislada (ancianos) -Angina de pecho -Hipertrofia del VI -Ateroesclerosis carotídea/coronaria -Embarazo -Raza negra		–Taquiarritmias –Insuficiencia cardiaca	
Calcioantagonistas (verapamilo/ diltiazem)	-Angina de pecho -Ateroesclerosis carotídea -Taquicardia supraventricular	-Bloqueo AV de 2° o 3° grado -Insuficiencia cardiaca		
IECAs	 -Insuficiencia cardiaca -Después de un IAM -Nefropatía diabética -Hipertrofia del VI -Ateroesclerosis carotídea -Proteinuria/microalbuminuria -Fibrilación auricular -Síndrome metabólico 	 -Embarazo -Edema angioneurótico -Hiperpotasemia -Estenosis bilateral de la arteria renal 		
ARA	-Insuficiencia cardiaca -Después de un IAM -Nefropatía diabética -Proteinuria/microalbuminuria -Fibrilación auricular -Síndrome metabólico -Tos inducida por IECA	–Embarazo –Hiperpotasemia –Estenosis bilateral de la arteria renal		
Antialdosterónicos	–Insuficiencia cardiaca –Después de un IAM	–Insuficiencia renal –Hiperpotasemia		
Diuréticos de asa	–Nefropatía terminal –Insuficiencia cardiaca			

Hipertensión Arterial







Enrique Galve, Eduardo Bosch

con hidroclorotiazida señala que aquélla reduce los accidentes cardiovasculares en mayor medida que ésta ⁶⁶, lo que contrasta con el empleo tan dispar en el mundo real (la hidroclorotiazida se emplea muchísimo más, y casi exclusivamente en las combinaciones).

Los diuréticos de asa, como la furosemida y la torasemida, tienen su principal indicación en la HTA asociada a insuficiencia renal, además de la insuficiencia cardiaca. Este tipo de diuréticos no tienen sentido en ausencia de insuficiencia renal o cardiaca en el manejo de la HTA existiendo las tiazidas, pues no son más eficaces que éstas, han sido menos estudiadas y además suelen ser más incómodos, especialmente la furosemida, al inducir diuresis copiosas en breves períodos de tiempo, lo que interfiere con la vida del paciente. Como efectos secundarios también pueden producir hiponatriemia, hipopotasiemia, hiperuricemia, hiperglucemia y, a diferencia de las tiazidas, hipocalciemia.

Los diuréticos ahorradores de potasio se usan habitualmente en combinación con las tiazidas, salvo los antagonistas de los receptores de la aldosterona, que se tratan en otro apartado.

Betabloqueantes

Los betabloqueantes ejercen su efecto por el bloqueo de los receptores β - adrenérgicos. En función de su selectividad pueden actuar sobre los receptores β 1, produciendo un efecto inotrópico y cronotrópico negativo en el corazón y disminución de la secreción de renina en las células yuxtaglomerulares, y sobre los receptores β 2, produciendo broncoconstricción y disminución de la liberación de insulina, entre otros efectos. Además, existen fármacos con efecto α y β bloqueante, por lo que tienen además efecto vasodilatador. Como ejemplos, el propranolol es un betabloqueante no selectivo (β 1 y β 2), el atenolol y el bisoprolol son betabloqueantes β 1 selectivos y el carvedilol y el labetalol son α y β bloqueantes.

Entre sus efectos secundarios, los betabloqueantes pueden dar lugar a astenia, bradicardia, bloqueo AV, claudicación intermitente y disfunción eréctil. Un efecto adverso clásico es el broncoespasmo, aunque se ha demostrado que este efecto es muy poco importante cuando se usan fármacos selectivos ß1 en casos de hiperreactividad bronquial leve o moderada o en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica ⁶⁷, siendo sólo una contraindicación formal el asma bronquial clínicamente importante. Por otro lado, se ha demostrado que aumentan la incidencia de diabetes y pueden enmascarar los síntomas de la hipoglucemia en los pacientes diabéticos. También pueden afectar al metabolismo de los lípidos, provocando aumento de los triglicéridos y disminución del HDL-C. Por todo ello, no se consideran fármacos de primera elección en los sujetos con síndrome metabólico o algunos de sus componentes, como la obesidad abdominal o las disglucosis.

En los últimos años surgió una encendida controversia a propósito de los betabloqueantes, debido a que las guías NICE del 2006 y del 2011 ^{5,6} recomendaron que dejaran de considerarse fármacos de primera elección para el tratamiento de la HTA. Las razones que exponen los defensores de esta decisión son la demostración en algunos ensayos clínicos y en un metanálisis ⁶⁸ de que los betabloqueantes ofrecen una capacidad menor que otros antihipertensivos de proteger contra los ictus, así como los efectos metabólicos perjudiciales que producen (mayor aparición de diabetes con betabloqueantes que con otros fármacos y alteraciones negativas en el perfil lipídico). También hay ensayos clínicos que han demostrado que los betabloqueantes consiguen menor protección del daño orgánico subclínico que los IECA, los ARA2 o los calcioantagonistas. Este menor efecto protector se puede explicar en parte porque los betabloqueantes reducen la presión sistólica periférica (humeral) igual que el resto de antihipertensivos, pero no la presión aórtica central. Sin embargo, un reciente metanálisis de 147 ensayos clínicos (el mayor metanálisis disponible) demostró sólo una ligera inferioridad de los betabloqueantes en prevención de ictus, pero igual protección que otros fármacos en prevención de accidentes coronarios e insuficiencia cardiaca, y mayor eficacia que otros grupos en los sujetos con síndrome coronario agudo reciente ⁶⁹.

Así pues, a pesar de las dudas que puedan surgir por los resultados contradictorios, no hay duda de que los betabloqueantes son fármacos de uso obligado en los pacientes hipertensos con insuficiencia cardiaca o con cardiopatía isquémica, debido a su eficacia y a la mejoría de supervivencia demostrada en estos grupos. Existe asimismo un subgrupo de sujetos hipertensos con un elevado tono adrenérgico, caracterizado tanto por frecuencia cardíaca alta como por tendencia a la ansiedad, palpitaciones y vasoconstricción periférica. Estos sujetos mejoran, desde el punto de vista meramente subjetivo, de modo muy especial con el bloqueo









Hipertensión Arterial Enrique Galve, Eduardo Bosch

B-adrenérgico y, en ellos, la retirada del tratamiento betabloqueante o su sustitución por otro fármaco es muy mal tolerado por la reaparición de esos síntomas. Si se opta por un betabloqueante para el tratamiento de la HTA, los más cardioselectivos serán los que probablemente produzcan menor alteración del metabolismo de los lípidos y la glucosa y menos efectos secundarios (salvo la bradicardia). Asimismo, los betabloqueantes vasodilatadores, como carvedilol y nebivolol, también poseen una acción dismetabólica menor y han demostrado menor inducción de diabetes en comparación con los betabloqueantes clásicos.

Calcioantagonistas

Los calcioantagonistas pueden clasificarse en dos grupos: 1) las dihidropiridinas (como nifedipino, amlodipino o lercanidipino), con un efecto principalmente vasodilatador; y 2) los bradicardizantes, verapamilo y diltiazem, que son principalmente inotrópicos y cronotrópicos negativos y antiarrítmicos de clase IV. Entre las dihidropiridinas son preferibles las de acción prolongada, ya que producen una vasodilatación más gradual y menor taquicardia refleja. Por otro lado, si el paciente experimenta edemas maleolares, las dihidropiridinas de segunda o tercera generación, aunque disponen de menos evidencias en grandes ensayos, tienen la ventaja de inducir menos edemas.

Los calcioantagonistas son especialmente eficaces en ancianos y en sujetos de raza negra, y no tienen los efectos metabólicos o hidroelectrolíticos indeseados de los diuréticos y los betabloqueantes. En la mayoría de ensayos clínicos han demostrado una protección similar a los demás antihipertensivos en cuanto a accidentes cardiovasculares y mortalidad. Incluso en algunos ensayos clínicos y metanálisis se ha demostrado que protegen mejor que otros fármacos frente a los accidentes cerebrovasculares ^{69,70}, aunque no está claro si es debido a un efecto de clase o a una ligeramente mayor reducción de la PA con estos fármacos. Por otro lado, podría ser que los calcioantagonistas sean algo menos eficaces en la prevención de la insuficiencia cardiaca.

Los efectos secundarios de los calcioantagonistas son cefaleas, sofocos y edema maleolar, debidos principalmente a su efecto vasodilatador. Con las presentaciones de liberación lenta y de acción prolongada estos efectos se ven reducidos. El verapamilo y el diltiazem producen bradicardia, lo cual puede tener su utilidad en ciertos pacientes, aunque deben usarse con precaución, o evitarse, en combinación con betabloqueantes.

Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina

Los IECA inhiben la enzima convertidora de la angiotensina I, bloqueando la formación de angiotensina II, potente vasoconstrictor que además estimula la secreción de aldosterona e induce proliferación celular. Tienen, por tanto, un efecto vasodilatador, que es tanto más eficaz cuanto más activado esté el SRAA, lo que explica que su actividad se potencia con el uso de diuréticos. Por otro lado, inhiben la cininasa II, que degrada las bradiquininas y prostaglandinas, aumentando sus niveles y potenciando así la vasodilatación, pero provocando efectos secundarios como tos, angioedema y reacciones cutáneas. Los IECA han demostrado que mejoran el gasto cardiaco en los pacientes con insuficiencia cardiaca, modifican el remodelado del VIen los pacientes que han presentado un infarto de miocardio y reducen la hipertrofia ventricular, así como la fibrosis y la hipertrofia de la capa media de los vasos. Cabe destacar que cuando se utilizan los IECA a largo plazo los mecanismos de regulación, a través del aumento de producción de renina, hacen que los niveles de angiotensina II vuelvan a aumentar, aunque el efecto hipotensor permanece. Por este motivo se ha sugerido la necesidad de bloquear el SRAA en dos de sus niveles para poder conseguir un bloqueo más eficaz. Además existe el llamado fenómeno de escape, por el que se forma angiotensina II a través de otras enzimas, como la guimasa o la catepsina, que no son bloqueadas por los IECA.

Los IECA han demostrado de forma clara en los ensayos clínicos su efecto beneficioso en la reducción de accidentes cardiovasculares y mortalidad en los sujetos hipertensos. En los metanálisis de comparación entre varios antihipertensivos han demostrado ser igual de eficaces que el resto de grupos farmacológicos de primera línea. El famoso estudio HOPE⁷¹, que no estaba restringido a sujetos hipertensos, aunque gran parte de los pacientes incluidos lo eran, demostró reducción de mortalidad, ictus e infarto de miocardio en pacientes de alto riesgo cardiovascular con ramipril comparado con placebo. Por otro lado, varios estudios han demostrado que los IECA y los ARA2 son especialmente eficaces en la reducción de la hipertrofia ventricular izquierda y la fibrosis, en la reducción de la microalbuminuria y la proteinuria, así como en conservar la función renal

Hipertensión Arterial







Enrique Galve, Eduardo Bosch

y retrasar la nefropatía. De hecho, son los fármacos de primera elección para los pacientes hipertensos con nefropatía (diabética y no diabética).

En cuanto a los efectos adversos, el más frecuente es la tos, como ya se ha mencionado previamente, que puede persistir hasta semanas después de haber retirado el fármaco; el angioedema es mucho menos frecuente, aunque más temible. En estos casos, los IECA pueden sustituirse por un ARA2. Por otro lado pueden producir empeoramiento de la función renal, especialmente en casos de enfermedad renovascular, e hiperpotasiemia, sobre todo si se asocian con antagonistas de la aldosterona. Cabe recordar que un aumento inicial de hasta el 30% en los valores de creatinina sérica que posteriormente se estabilizan no deben suponer la suspensión del tratamiento, ya que se ha comprobado que ofrecen mayor protección renal a largo plazo.

Antagonistas de los receptores de la angiotensina II

Los ARA2 son fármacos con un efecto similar a los IECA, aunque bloquean el SRAA en otro punto, inhibiendo competitivamente la unión de la angiotensina II a su receptor AT1, a través del cual se produce su efecto vasoconstrictor, la proliferación e inflamación y la estimulación de la aldosterona. La eficacia antihipertensiva es similar (no superior) a la de los IECA, pero su tolerabilidad es mejor, pues los ARA2 no producen tos y muy raramente angioedema. A pesar de que se había sugerido que los IECA podían ser inferiores a los ARA2 en prevención de ictus, aunque superiores en prevención de infarto de miocardio, estas teorías no han sido confirmadas por el estudio ONTARGET, que compara directamente un IECA (ramipril) contra un ARA2 (telmisartán) ⁷². Este ensayo ha demostrado que ambos fármacos son equivalentes en prevención de accidentes cardiovasculares, tanto en accidentes cardiacos como en ictus. Por otro lado, a pesar de que telmisartán ha demostrado tener efecto PPAR-γ, la incidencia de diabetes de nueva aparición fue similar con ambos tratamientos. Como los IECA, los ARA2 han demostrado su eficacia en la insuficiencia cardiaca y en la nefropatía diabética y no diabética. En general, puede considerarse que los ARA2 tienen una eficacia similar a los IECA, aunque son mejor tolerados, hecho que junto a la presión farmacéutica ha llevado a que su uso se extienda ampliamente. Sin embargo, muchas directrices actuales propuestas por los expertos recomiendan que los ARA2 se reserven para los sujetos que no toleran los IECA.

Alfabloqueantes

Los antagonistas de los receptores β-adrenérgicos, como la doxazosina y terazosina, son fármacos vasodilatadores de eficacia antihipertensiva similar a los demás fármacos, aunque de uso mucho menos generalizado. Ello fue debido inicialmente a que pueden inducir hipotensión postural, menos frecuente con los fármacos actuales de acción más lenta y duradera, y posteriormente a la posibilidad de que aumenten el riesgo de insuficiencia cardiaca. El ensayo ALLHAT se realizó para comparar cuatro fármacos antihipertensivos diferentes (clortalidona, doxazosina, amlodipino y lisinopril), aunque el brazo de tratamiento con doxazosina tuvo que interrumpirse precozmente al detectarse mayor incidencia de insuficiencia cardiaca comparado con el brazo de clortalidona (8% frente a 4% en 4 años) ⁷³. Dado que no se han realizado otros ensayos con alfabloqueantes, no se han podido confirmar los resultados beneficiosos o perjudiciales globales de dicho tratamiento. Como ventajas, no producen alteraciones en el metabolismo de los lípidos ni de la glucosa y tienen escasos efectos secundarios. Además, son de especial utilidad en los pacientes que además presentan hiperplasia benigna de próstata, ya que relajan el músculo liso del cuello vesical, mejorando los síntomas obstructivos.

Antialdosterónicos

Los antagonistas de los receptores de la aldosterona, la espironolactona y la eplerenona, son diuréticos ahorradores de potasio que han demostrado que disminuyen la fibrosis del miocardio y reducen la mortalidad en los pacientes con insuficiencia cardiaca. El efecto secundario más conocido es la hiperpotasiemia, por lo que a menudo se asocian con un diurético tiazídico. La espironolactona produce además ginecomastia, hirsutismo, ronquera, alteraciones menstruales e irritación gastrointestinal. La eplerenona, en cambio, es un antagonista más selectivo, por lo que no produce ginecomastia ni alteraciones menstruales. Estos fármacos son de elección en la insuficiencia cardiaca, en la ascitis o edema crónico del cirrótico y en el hiperaldosteronismo primario. Como más adelante se verá, su utilidad es indudable en la HTA refractaria.

Hipertensión Arterial







Enrique Galve, Eduardo Bosch

Otros fármacos

Existen otros fármacos menos utilizados en el tratamiento de la HTA, aunque pueden tener su papel en algunas situaciones concretas. Es el caso de otros inhibidores adrenérgicos, como la reserpina, la metildopa o la clonidina, que por diversos motivos, como por ejemplo sus efectos secundarios, no son muy utilizados. La hidralazina es un vasodilatador directo, que habitualmente se usa en combinación con otros fármacos para tratar la HTA grave; tiene también su utilidad en el tratamiento de la insuficiencia cardiaca especialmente asociada a nitratos cuando no se toleran los IECA y los ARA2. La nitroglicerina y el nitroprusiato se usan habitualmente en las crisis hipertensivas por vía endovenosa.

El aliskirén es el único inhibidor directo de la renina disponible en el mercado. Este fármaco tiene la ventaja teórica de inhibir el SRAA en su nivel inicial. Los estudios desarrollados hasta el momento han demostrado que reduce la PA sistólica y diastólica de forma eficaz, y que puede utilizarse en combinación con otros antihipertensivos de forma segura y eficaz ^{74,75}. Sin embargo, a finales de 2011 se suspendió el ensayo ALTITUDE que estudiaba la eficacia del tratamiento con aliskirén asociado a IECA o ARA2 en pacientes diabéticos y con afectación renal (albuminuria o filtrado glomerular reducido) y con enfermedad cardiovascular establecida. El motivo de la interrupción del estudio fue un inesperado aumento de efectos adversos, como insuficiencia renal, hiperpotasemia e hipotensión, y un aumento en la incidencia de ictus ⁷⁶.

Un metanálisis reciente que incluye más de 4000 pacientes ha demostrado que la combinación de aliskirén con IECA o ARA2 aumenta el riesgo de hiperpotasemia en comparación con la monoterapia de cada uno de ellos, aunque no se han observado diferencias en la incidencia de insuficiencia renal aguda ⁷⁷. Estos datos han supuesto una llamada de alerta, aunque no queda claro si estos problemas son responsabilidad de aliskiren o, como parece más probable, del doble bloqueo combinado del sistema renina-angiotensina, una opción arriesgada en determinados escenarios, como es el de la diabetes.

Por último, cabe destacar un nuevo fármaco, denominado provisionalmente LCZ696, un inhibidor dual de los receptores de la angiotensina II y neprilisina, cuya eficacia está siendo estudiada en HTA, insuficiencia cardiaca e insuficiencia renal. La inhibición de la neprilisina equivale a inhibir la degradación de los péptidos natriuréticos, que al elevar sus niveles promueven diuresis y vasodilatación. Un ensayo clínico reciente con más de 1000 pacientes hipertensos, demostró una mayor reducción de la PA con LCZ696 respecto al tratamiento con valsartán a dosis equivalentes 78.

COMBINACIONES

En más de dos terceras partes de los pacientes hipertensos no se logra alcanzar el objetivo de PA con un único fármaco, salvo en los sujetos con HTA de grado 1. De ahí que la mayoría de los pacientes con HTA deberán tomar una combinación de dos o más fármacos. En la actualidad disponemos de una amplia gama de combinaciones que son eficaces y bien toleradas, y además existen comprimidos de combinaciones fijas de dos o incluso tres fármacos que facilitan el cumplimiento terapéutico.

En los sujetos con HTA de grado 1 y con riesgo cardiovascular bajo o moderado, se puede iniciar el tratamiento con monoterapia. En cambio, en los sujetos con HTA de grados 2 o 3 o con alto riesgo cardiovascular se prefiere iniciar el tratamiento con una combinación de dos fármacos. Esta estrategia permitirá alcanzar el objetivo terapéutico de forma más rápida y a menudo con dosis más bajas de los dos fármacos, evitando así en parte la aparición de efectos secundarios, que suelen ser más frecuentes a dosis altas. Además, con frecuencia la combinación de dos fármacos con mecanismo de acción diferente ha demostrado que reduce los efectos secundarios individuales como es el caso de los edemas que producen los calcioantagonistas, que disminuyen al asociarse con un IECA o un ARA2.

Como se recoge en las guías europeas de 2007², las siguientes combinaciones de dos fármacos han demostrado que son eficaces y bien toleradas en grandes ensayos clínicos aleatorizados:

- Tiazida e IECA.
- Tiazida y ARA2.
- Calcioantagonista e IECA.







Enrique Galve, Eduardo Bosch

- Calcioantagonista y ARA2.
- Calcioantagonista y tiazida.
- Betabloqueante y calcioantagonista dihidropiridínico.

La combinación de un betabloqueante con un diurético también ha demostrado su eficacia en ensayos clínicos, si bien los posibles efectos metabólicos de ambos fármacos sobre los lípidos y la glucosa hacen que, aunque sigue siendo una alternativa válida, no se recomiende en los sujetos con síndrome metabólico o cuando existe un alto riesgo de diabetes de nueva aparición. Por otra parte, una combinación también muy usada ha sido la de una tiazida con un diurético ahorrador de potasio (triamtereno, amilorida o espironolactona). Por último, la combinación de un IECA con un ARA2, el llamado "doble bloqueo", ha sido objeto de debate en los últimos años. Por un lado, en diversos estudios ha demostrado su utilidad en la nefropatía diabética y no diabética disminuyendo la proteinuria de manera más pronunciada que cualquiera de sus componentes de forma separada. Su utilidad no es tan clara en el caso de la insuficiencia cardiaca. Por otro lado, el estudio ONTARGET 12 ha demostrado que la combinación de telmisartán y ramipril únicamente mejora la proteinuria respecto a cualquiera de los dos por separado, sin obtener beneficio sobre las complicaciones cardiovasculares y con mayor tasa de efectos secundarios renales y de abandono del tratamiento.

En la figura 3, tomada de las guías europeas², se muestran las principales combinaciones de fármacos antihipertensivos.

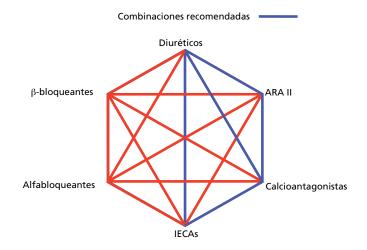


Figura 3. Principales combinaciones de fármacos antihipertensivos. Tomada de las Guías europeas de manejo de la hipertensión arterial de 2007 y de su adaptación en el 2009. En los vértices del hexágono se representan las 6 clases de fármacos combinables (actualmente debería añadirse un vértice adicional con los inhibidores directos de la renina (aliskirén). Se representan en color azul las combinaciones recomendadas: diuréticos con IECA, ARA2 o calcioantagonistas, así como las de IECA o ARA2 con calcioantagonistas. Han dejado de recomendarse las de betabloqueantes con diuréticos.

LAS GUÍAS TERAPÉUTICAS

En este apartado revisaremos los algoritmos de tratamiento de la HTA de las tres principales guías de tratamiento de la HTA.

JNC-7 2003 1

Se comentarán aquí brevemente, puesto que se desarrollan más a fondo en el apartado referencias bibliográficas seleccionadas). El objetivo de tratamiento según este documento es alcanzar una PA inferior a 140/90 mm Hg, y en el caso de los sujetos diabéticos o con enfermedad renal el objetivo se reduce hasta < 130/80 mm Hg.

El algoritmo que propone el documento del JNC-7 se muestra en la figura 4. El tratamiento empieza con las modificaciones del estilo de vida y, si no se consigue el objetivo de PA, se debe iniciar tratamiento farmacológico con una tiazida en monoterapia o en combinación con otro fármaco de primera elección (IECA, ARA2, betabloqueante o calcioantagonista). Se recomienda el inicio del tratamiento con uno de estos fár-









Enrique Galve, Eduardo Bosch

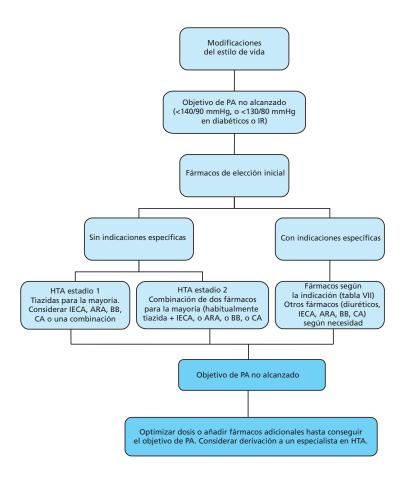


Figura 4. Algoritmo terapéutico de la HTA, adaptado de las guías del JNC7. IECA: inhibidor del enzima de convesión de la angiotensina; ARA: antagonista del receptor de la angiotensina 2; BB: betabloqueante; CA: antagonista del calcio.

macos en lugar de las tiazidas si éstas no pueden usarse o cuando existe indicación adicional de un fármaco en concreto, que se indican en la tabla VII. Se asociará un segundo fármaco cuando no se consiga el objetivo terapéutico con la monoterapia, y se considerará iniciar con una combinación de dos fármacos cuando las cifras iniciales de PA superen al objetivo en > 20 mm Hg de PA sistólica o > 10 mm Hg de PA diastólica. Si no se consigue el objetivo con la combinación de dos fármacos, se recomienda aumentar las dosis de los mismos o bien añadir otro fármaco hasta alcanzar el objetivo. Por último, se recomienda precaución al asociar múltiples fármacos, especialmente en ancianos y en los que tienen riesgo de hipotensión postural, como los diabéticos con disfunción autonómica.

Guías europeas del 2007² y adaptación del 2009³

También se discuten en detalle en el apartado referencias bibliográficas seleccionadas. En la adaptación del 2009 el objetivo terapéutico se ha unificado a alcanzar unas cifras de PA de 130-139/80-85 mm Hg para todos los sujetos hipertensos. La figura 5 resume el esquema propuesto de manejo.

Guías NICE 2011 6

El objetivo terapéutico en las guías NICE del 2011 es reducir la PA a < 140/90 mmHg, excepto para los mayores de 80 años en que el objetivo es < 150/90 mmHg. En todos los sujetos hipertensos se recomiendan los cambios en el estilo de vida. Se iniciará tratamiento farmacológico en los sujetos de menos de 80 años con HTA de grado I y con uno de los siguientes criterios: 1) lesión de órgano diana, 2) enfermedad cardiovascular establecida, 3) enfermedad renal, 4) diabetes, o 5) riesgo cardiovascular > 20% a 10 años. También se iniciará tratamiento farmacológico en los sujetos de cualquier edad con HTA grado 2.

En cuanto al tratamiento (figura 6), en los sujetos mayores de 55 años los fármacos de elección serán los calcioantagonistas. En cambio en los sujetos menores de 55 años la evidencia sugiere que los IECA o ARA2







Enrique Galve, Eduardo Bosch



Tabla VII Indicaciones específicas para la elección del fármaco según el JNC 7

	DIUR	ВВ	IECA	ARA-II	Ca-Ant	Ant. Aldo
IC	0	0	0	0		0
Post-IAM		0	0	0		0
Alto riesgo	0	0	0		0	
DM	<u> </u>	0	0	0	0	
IRC			0	<u> </u>		
AVC	<u> </u>		0			

Abreviaturas: Diur: diuréticos; BB: betabloqueantes; IECA: Inhibidores del enzima convertidor de la angiotensina; ARA-II: Antagonistas del receptor de la angiotensina II; Ca-Ant: Calcioantagonistas; Ant. Aldo: Antialdosterónicos; IC: Insuficiencia cardiaca; IAM: Infarto de miocardio; DM: Diabetes mellitus; IRC: Insuficiencia renal crónica; AVC: Accidente vascular cerebral.

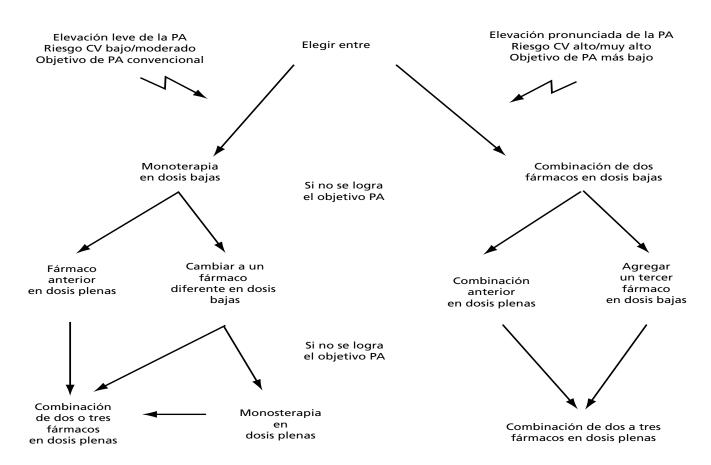


Figura 5. Estrategia de tratamiento propuesta en las guías europeas de manejo de la HTA.









Enrique Galve, Eduardo Bosch

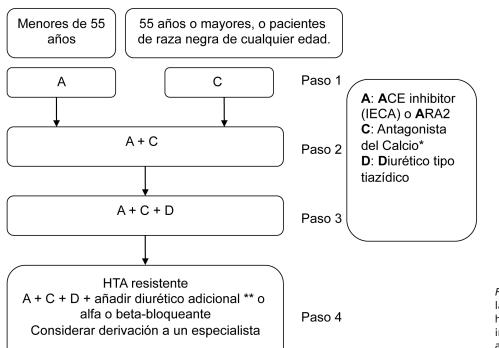


Figura 6. Algoritmo terapéutico de las guías NICE 2006. A (por ACE inhibitors)= IECA (considerar ARA2 en intolerantes a IECA). C (por calcium antagonists)= calcioantagonistas. D= diuréticos tiazídicos.

pueden ser mejores como terapia inicial que los diuréticos o los calcioantagonistas. Si la PA no se controla, la combinación preferida será un IECA más un calcioantagonista, aunque si este último no se tolera o está contraindicado la combinación deberá ser un IECA más un diurético tiazídico. Si es necesario combinar tres fármacos, los de elección también serán estos tres. Los betabloqueantes, los alfabloqueantes o asociar otro diurético quedan relegados al último paso del tratamiento. Así pues, la diferencia más importante entre las guías británicas es que especifican el tratamiento inicial farmacológico a sólo dos familias (bloqueantes del sistema renina-angiotensina y antagonistas del calcio) y dependiendo de edad y raza.

TRATAMIENTO DE LA HTA EN SITUACIONES ESPECÍFICAS

Cardiopatía isquémica

Como ya se ha comentado previamente, en las guías europeas de 2009 ³ se discute ampliamente que no parece justificado bajar el objetivo de PA en los pacientes con cardiopatía isquémica a valores <130/80 mm Hg, debido a que la evidencia disponible es contradictoria y a la posible existencia de curva en J. Un descenso muy acusado de la PA, especialmente la diastólica, podría inducir isquemia miocárdica en presencia de lesiones coronarias por disminución de la presión de perfusión. Por tanto, se recomienda un objetivo de PA de 130-139/80-85 mm Hg.

Los sujetos hipertensos tienen mayor riesgo de enfermedad coronaria y, por otro lado, la HTA favorece la isquemia en los pacientes con enfermedad coronaria, ya que aumenta la postcarga y produce hipertrofia ventricular, y por tanto aumenta el consumo miocárdico de oxígeno. En los sujetos con angina estable y sin antecedente de infarto de miocardio, las guías europeas sugieren que el beneficio del tratamiento antihipertensivo depende sobre todo de reducir la PA y no tanto del tipo de fármaco que se utilice. En cambio las guías del JNC-7¹ recomiendan que el tratamiento debería iniciarse con un betabloqueante, ya que se ha demostrado que disminuye la PA y la FC, reduce los síntomas y mejora la supervivencia. Si la angina o la PA no se controlan se puede asociar un calcioantagonista, preferiblemente una dihidropiridina de acción prolon-

Hipertensión Arterial







Enrique Galve, Eduardo Bosch

gada (deben evitarse las de acción rápida, porque producen taquicardia refleja). Si los betabloqueantes están contraindicados, es útil el tratamiento con diltiazem o verapamil, que también tienen efectos inotrópico y cronotrópico negativos, mejorando los síntomas de angina y reduciendo la PA. Si la angina no se controla con dos fármacos, puede asociarse un nitrato.

En los sujetos con antecedente de infarto de miocardio hay un amplio consenso en que los betabloqueantes son fármacos de primera elección, ya que han demostrado reducir la morbilidad y mortalidad de manera eficaz. También hay evidencia de que el tratamiento con un IECA o un ARA2 después de un infarto de miocardio reduce la morbilidad y la mortalidad, especialmente si existe disfunción ventricular. Por último, en los pacientes con infarto de miocardio y disfunción ventricular (FE < 0,40), y que además tienen DM o insuficiencia cardiaca, el tratamiento con eplerenona ha demostrado mejoría en la mortalidad y de la necesidad de reingresos por insuficiencia cardiaca ⁷⁹.

Insuficiencia cardiaca

En la insuficiencia cardiaca (IC) con disfunción sistólica hay una activación neurohormonal del SRAA y del sistema nervioso simpático, que a largo plazo perjudica al sistema cardiovascular. Existe amplia evidencia de que el tratamiento con betabloqueantes y con IECA/ARA2, mejora la morbilidad y mortalidad de estos pacientes, por lo que son los fármacos de primera elección 80. En los pacientes que se encuentren en clase funcional III-IV de la NYHA deberá asociarse un antagonista de la aldosterona, como la espironolactona, ya que también ha demostrado mejoría en la supervivencia 81, con especial vigilancia de los niveles de creatinina y potasio. El tratamiento con diuréticos estará justificado para controlar los síntomas de sobrecarga de volumen, aunque no ha demostrado prevenir la progresión de la enfermedad y su uso en exceso puede empeorar la función renal. Por último, parece que el llamado doble bloqueo del SRAA con un IECA y un ARA2, además del tratamiento habitual, no ofrece beneficio adicional y tiene riesgo de producir hiperpotasiemia e insuficiencia renal. La triple terapia preferida para bloquear el SRAA sería la suma de un betabloqueante, un IECA/ARA2 y un antialdosterónico.

En los sujetos con IC diastólica, es decir, IC con función sistólica conservada, que es especialmente frecuente en hipertensos y ancianos, la evidencia no es tan clara. Parece obvio que en estos pacientes se deben controlar la PA en caso de HTA, la frecuencia cardiaca en caso de taquiarritmia y la isquemia miocárdica DESI hay enfermedad coronaria. La administración de un ARA2, candesartán, ha mostrado un beneficio modesto en estos pacientes, reduciendo significativamente el número de ingresos por IC 82. Sin embargo, en el estudio I-PRESERVE, el tratamiento con irbesartán no fue mejor que el placebo para reducir la morbilidad y mortalidad en pacientes con IC crónica y FE > 0,45 83.

Enfermedad cerebrovascular

En los pacientes con antecedentes de ictus o accidente isquémico transitorio el tratamiento antihipertensivo ha demostrado reducir la incidencia de recidivas de ictus, así como el riesgo de complicaciones cardiacas a las que estos sujetos también están expuestos. Dado que la evidencia disponible sugiere que el beneficio obtenido depende del descenso de PA obtenido, más que del fármaco utilizado, parece razonable recomendar en estos pacientes el uso de cualquiera de los fármacos disponibles y combinaciones recomendadas. El estudio PROGRESS demostró que añadir indapamida al tratamiento con perindopril reducía claramente la recidiva de ictus, aunque este beneficio es debido al mayor descenso de la PA. En este ensayo, la media de PA sistólica obtenida con el tratamiento intensivo fue de 132 mm Hg, por lo que no se puede recomendar en estos pacientes un objetivo de PA < 130 mm Hg, y debe mantenerse el objetivo general (<140 mm Hg) 84. Los resultados negativos del estudio PROFESS 85, en que el tratamiento precoz con telmisartán frente a placebo en pacientes con ictus reciente no logró reducir la tasa de recidivas, ha añadido aún más confusión en este aspecto.

Por último, sigue habiendo dudas sobre cuál es la PA óptima a mantener durante la fase aguda del ictus, ya que se cree que la elevación de la PA en esta situación es una respuesta fisiológica para mantener la perfusión cerebral y que disminuirla podría ser perjudicial. Aunque existe alguna evidencia de que administrar antihipertensivos cuando la PA es mayor de 160 mm Hg en la fase aguda del ictus podría ser beneficioso 86,

Hipertensión Arterial







Enrique Galve, Eduardo Bosch

generalmente sólo se administra tratamiento hipotensor cuando la PA es muy alta (habitualmente PA sistólica > 220 mm Hg y diastólica > 120-140 mm Hg).

Diabetes mellitus

Como se ha mencionado previamente, mantener un objetivo de PA < 130/80 mm Hg en los sujetos diabéticos con HTA no está sustentado en la evidencia científica y además puede ser difícil de conseguir, por lo <mark>que la guías europeas³ recomiendan mantener el objetivo de PA en 130-139/80-85 mm Hg</mark>. Como en el caso de la enfermedad cerebrovascular, la evidencia ha demostrado que todos los fármacos antihipertensivos de primera línea son eficaces en reducir los accidentes cardiovasculares en los sujetos diabéticos, ya que esta reducción es debida a la disminución de la PA per se, y no al fármaco elegido 70. Sin embargo, los fármacos bloqueadores del SRAA (IECA y ARA2) han demostrado mayor efecto antiproteinúrico y renoprotector en estos pacientes. Dado que la mayoría de los diabéticos precisarán más de un fármaco para controlar la PA, es recomendable que la combinación elegida incluya un fármaco bloqueador del SRAA. Por otra parte, en los sujetos con PA normal-alta el tratamiento con un bloqueador del SRAA puede ser beneficioso sobre la regresión y progresión del daño orgánico, por lo que puede considerarse su uso 87. Hay que recordar que a raiz de los resultados del estudio ALTITUDE, se debe evitar combinar un IECA o ARA2 con aliskiren ⁷⁶. El tratamiento antihipertensivo influye de forma distinta sobre las diferentes formas de daño microvascular de la diabetes: es muy efectivo para prevenir la lesión renal; en cambio, el beneficio sobre las complicaciones oculares y sobre la neuropatía no está claro o no existe. Por otro lado, cabe recordar que el control estricto de la glicemia también resulta beneficioso para prevenir el daño microvascular, por lo que deberá alcanzarse de forma paulatina y monitorizada para impedir el riesgo de hipoglucemias. Asimismo, deberá actuarse sobre el resto de factores de riesgo cardiovascular, considerando la necesidad del uso de una estatina o de AAS.

Insuficiencia renal

Los pacientes con insuficiencia renal (IR) tienen un riesgo de accidentes cardiovasculares muy elevado. En los pacientes con IR e HTA se ha demostrado ampliamente que tanto la reducción de la PA como la disminución de la proteinuria protegen frente a la progresión de la enfermedad renal. A fin de obtener ambos resultados, es recomendable administrar un IECA o un ARA2, puesto que son los más eficaces para reducir la proteinuria. Por otro lado, para alcanzar el objetivo de PA normalmente se requiere un tratamiento combinado de dos o más fármacos, incluyendo a menudo diuréticos de asa.

Se ha defendido que el doble bloqueo del SRAA con una combinación de IECA y ARA2 podría ser beneficioso en los pacientes con IR, al reducir de forma más eficaz la proteinuria 88. Sin embargo, en el estudio ONTARGET 72 el doble bloqueo no se acompañó de menor incidencia de accidentes cardiovasculares, a pesar de que sí disminuyó más la proteinuria. Además, se acompañó de mayor incidencia de accidentes renales (empeoramiento de la función renal e hiperpotasiemia). De todas formas, cabe remarcar que los pacientes de este ensayo eran diferentes a los de los estudios realizados previamente en insuficiencia renal, ya que pocos tenían proteinuria al inicio del estudio. Por último, cabe recordar que los pacientes con insuficiencia renal avanzada tienen un riesgo cardiovascular muy elevado, por lo que necesitan de una intervención terapéutica integrada, que puede incluir también estatinas y antiagregantes.

Ancianos

En los últimos años se han publicado estudios que demuestran que los sujetos ancianos también se benefician del tratamiento antihipertensivo, igual que los jóvenes, en lo tocante areducciones de la mortalidad y de los accidentes cardiovasculares. Un extenso metanálisis ⁸⁹ ha confirmado que en esta población tampoco hay diferencias sustanciales entre los diferentes fármacos en cuanto a protección cardiovascular, por lo que pueden usarse indistintamente las tiazidas, los IECA, los ARA2, los calcioantagonistas o los betabloqueantes. Sin embargo, los ensayos en ancianos siempre se han diseñado para cifras de PA sistólica > 160 mm Hg, por lo que seguimos sin datos sobre el posible beneficio del tratamiento en los ancianos con HTA de grado 1 o con objetivos de PA sistólica < 140 mm Hg. Mientras no aparezca evidencia al respecto, parece razonable iniciar el tratamiento con cifras de PAS > 140 mm Hg, y con un objetivo de control < 140 mm Hg.

Hipertensión Arterial







Enrique Galve, Eduardo Bosch

El ensayo HYVET 57 ha demostrado por primera vez que el tratamiento antihipertensivo (en este caso con indapamida y perindopril) en ancianos de más de 80 años también resulta beneficioso, disminuyendo la mortalidad y los accidentes cardiovasculares graves. En este estudio la PA sistólica inicial de los pacientes era > 160 mm Hg, y cabe remarcar que se trataba de sujetos con buen estado físico y mental, de manera que probablemente no se puedan generalizar los resultados a otros sujetos octogenarios con pluripatología o muy debilitados. En estos casos la decisión debe ser siempre individualizada y se debe monitorizar estrechamente el inicio del tratamiento. Cabe recordar que en los ancianos las dosis iniciales y el ajuste posológico posterior deben ser más graduales, debido al mayor riesgo de efectos secundarios. Asimismo, debido al mayor riesgo de hipotensión postural, la PA siempre debe medirse también en bipedestación.

Niños y adolescentes

La HTA en los niños y adolescentes se define como la medida repetida de unos valores de PA por encima del percentil 95° para su edad, sexo y talla. En esta población las formas secundarias de HTA son más frecuentes, por lo que debe prestarse especial atención al estudio etiológico para no soslayar causas potencialmente corregibles, lo cual podría llevar a un tratamiento farmacológico innecesario durante muchos años, así como a consecuencias permanentes sobre los órganos diana. Un ejemplo claro de esta situación sería la coartación de aorta. El aumento de la frecuencia de la obesidad y la vida sedentaria entre los adolescentes está produciendo un aumento de la prevalencia de HTA en este grupo de población, por lo que deben llevarse a cabo medidas preventivas específicas en este sentido.

Como en los adultos, la HTA en los niños y los adolescentes también conlleva lesión de órganos diana, por lo que debe realizarse un estudio completo en búsqueda de daño orgánico subclínico. Puede ser recomendable la realización de un ecocardiograma para detectar hipertrofia ventricular izquierda, así como otras posibles causas y consecuencia de la HTA. El tratamiento debe instaurarse de forma similar a los adultos, con los cambios pertinentes en los estilos de vida. Si estas modificaciones no son suficientes para controlar la PA, se iniciará tratamiento farmacológico. El abordaje terapéutico con fármacos será similar al descrito para los adultos, prestando especial atención al ajuste de dosis, que generalmente serán menores. Los IECA y los ARA2 deben usarse con precaución en las adolescentes sexualmente activas, dado el riesgo de embriopatía si quedaran embarazadas.

Embarazo y puerperio

Durante el embarazo normalmente la PA desciende en el segundo trimestre y vuelve a sus valores normales o incluso superiores en el tercero. La definición de HTA durante el embarazo no es uniforme, aunque se acepta el mismo punto de corte de la población general (140/90 mm Hg). En general, se recomienda el uso de la monitorización ambulatoria de la PA, ya que se ha observado que ofrece más información diagnóstica, pronóstica y terapéutica que las medidas aisladas en el consultorio. La HTA durante el embarazo comprende:

- HTA preexistente. Es la que precede al embarazo o aparece antes de las 20 semanas de gestación, y que habitualmente persiste tras 6 semanas después del parto.
- HTA gravídica. Es la que aparece después de las 20 semanas de gestación. Si se acompaña de proteinuria se conoce como preeclampsia. Generalmente se resuelve en las 6 semanas después del parto.
- HTA preexistente más HTA gravídica superpuesta con proteinuria. Es cuando la HTA preexistente se asocia con un empeoramiento de la PA y aparición de proteinuria después de las 20 semanas de gestación.
- HTA inclasificable de forma prenatal. Es la que aparece después de las 20 semanas de gestación, sin poder comprobarse los valores previos de PA. Por tanto, habrá que esperar hasta las 6 semanas después del parto para comprobar si se trata de una HTA preexistente (si la PA persiste alta) o de una HTA gravídica (si la PA vuelve a la normalidad).

La HTA durante el embarazo, especialmente la HTA gravídica, puede acompañarse de alteraciones hematológicas, renales y hepáticas y afectar de forma negativa a los resultados neonatales y maternos, por lo que debe prestarse especial atención a su diagnóstico y tratamiento.

En cuanto al tratamiento, es aconsejable la supervisión estrecha y la limitación de las actividades; como norma general, el régimen alimentario debe ser normal, sin restricción de sal. En cuanto al tratamiento far-







Enrique Galve, Eduardo Bosch

macológico, los IECA y los ARA2 están contraindicados durante el embarazo, ya que pueden inducir afectación renal en el feto. En el caso de la HTA preexistente, generalmente se recomienda mantener el tratamiento ya instaurado (salvo IECA y ARA2) si la PA es > 150/95 mm Hg. Para valores inferiores no está claro el beneficio de mantener el tratamiento. En el caso de la HTA gravídica con o sin proteinuria está indicado iniciar el tratamiento con cifras de PA > 140/ 90 mm Hg. Si la PA es > 170/110 mm Hg se debe considerar una urgencia con <mark>necesidad de hospitalización</mark>. En la HTA no grave, los fármacos de elección son la <mark>metildopa, el labetalol, los</mark> <mark>calcioantagonistas o los betabloqueante</mark>s (aunque el atenolol se ha asociado a retraso del crecimiento fetal, por lo que debe administrarse con precaución). En situaciones de urgencia se puede iniciar tratamiento con labetalol intravenoso, o metildopa o nifedipino por vía oral. La hidralazina intravenosa ya no se recomienda por un exceso de efectos adversos neonatales y el nitroprusiato es útil en las crisis hipertensivas, aunque debe evitarse su administración prolongada por el riesgo de intoxicación fetal por tiocianato. Por último, en la <mark>preclampsia con edema pulmona</mark>r el fármaco de elección es la <mark>nitroglicerina</mark>; hay que ser precavidos con los diuréticos porque reducen la volemia. Además, el sulfato de magnesio intravenoso ha demostrado su utilidad en la prevención de la eclampsia y en el tratamiento de las convulsiones; asimismo, debe considerarse la inducción del parto. Cabe recordar que el tratamiento con AAS a dosis bajas puede utilizarse con finalidad preventiva en las mujeres con antecedentes de preclampsia de inicio precoz (< 28 semanas).

Disfunción eréctil

La disfunción eréctil es frecuente en los varones hipertensos, y más aún en los que también son diabéticos. Además, aumenta con la edad, el tabaquismo o la obesidad. Mientras que la HTA se asocia per se con la disfunción eréctil, a menudo el tratamiento antihipertensivo puede aumentar su incidencia, debido en parte a que la reducción de la PA puede disminuir la perfusión de los órganos genitales. Los datos disponibles sobre la incidencia de este efecto secundario con cada grupo farmacológico son en ocasiones contradictorios. Los betabloqueantes y los diuréticos podrían ser los que se asocian con más frecuencia a este efecto adverso, aunque en un estudio no se demostraron diferencias significativas entre un IECA, un calcioantagonista, un betabloqueante, una tiazida y placebo 90.

HTA refractaria

La HTA se define normalmente como refractaria o resistente cuando no se consiguen los objetivos de control de PA a pesar de haber instaurado las medidas no farmacológicas adecuadas y el tratamiento con

Tabla VIII. Causas de HTA refractaria

- Cumplimiento deficiente de la farmacoterapia. Causas: efectos secundarios, coste de la medicación, falta de comprensión de las instrucciones, posología incómoda, educación insuficiente, olvido de dosis.
- Consumo continuado de sustancias o fármacos que elevan la PA (regaliz, cocaína, corticoides, AINEs, ciclosporina).
- Incapacidad de modificar los hábitos de vida (perder peso, consumo excesivo de alcohol, sedentarismo).

Situaciones asociadas:

- Síndrome de apneas obstructivas del sueño.
- Otras causas secundarias no diagnosticadas.
- · Lesión orgánica irreversible o difícilmente reversible.
- Sobrecarga de volumen debida a tratamiento diurético insuficiente, insuficiencia renal progresiva, aporte elevado de sodio.
- Dolor crónico.

HTA refractaria espúrea. Causas:

- HTA aislada en el consultorio (de bata blanca).
- Medida de la PA con un manguito inadecuado en brazos voluminosos.
- Pseudohipertensión del anciano (medida de una PA superior a la real por rigidez extrema de las arterias).

Hipertensión Arterial









Enrique Galve, Eduardo Bosch

una combinación de tres fármacos a dosis correctas. De acuerdo a esta definición, la prevalencia de HTA refractaria no es despreciable; por ejemplo en el estudio ALLHAT 91 un 15% tendrían HTA resistente y un 8% recibieron 4 o más fármacos. Al encontrarse ante esta situación debe contemplarse la derivación a un especialista o centro dedicado a la HTA, ya que habitualmente se acompaña de lesión de órganos diana y de riesgo cardiovascular elevado. En la tabla VIII se exponen las posibles causas de la HTA refractaria, entre las que cabe destacar el incumplimiento terapéutico, tanto de la farmacoterapia como de las medidas no farmacológicas. Otra causa frecuente es la presencia de una HTA secundaria no diagnosticada, como por ejemplo la presencia de SAOS o estenosis de la arteria renal. También es posible que se trate de una HTA refractaria espuria, como en el caso de la HTA de bata blanca.

Así pues, la primera medida a adoptar en los sujetos con HTA refractaria será realizar un estudio cuidadoso del paciente para comprobar el cumplimiento terapéutico, la exclusión de causas secundarias de HTA. La MAPA también será de gran utilidad. Finalmente, muchos de estos pacientes requerirán tratamiento con una combinación de múltiples antihipertensivos, siendo algunos de ellos fármacos poco estudiados en ensayos aleatorizados. Cabe destacar que se ha descrito una buena respuesta en estos pacientes cuando se añade <mark>espironolactona</mark> al tratamiento, tal vez en relación a la presencia de un hiperaldosteronismo primario (no diagnosticado) o secundario (debido al tratamiento) 92.

TÉCNICAS INTERVENCIONISTAS PARA EL TRATAMIENTO DE LA HTA

En los últimos años hemos asistido al desarrollo de técnicas intervencionistas para el tratamiento de la HTA resistente 93. La denervación simpática percutánea de las arterias renales consiste en actuar sobre los nervios eferentes y aferentes mediante un catéter de radiofrecuencia. El procedimiento se efectúa mediante punción femoral arterial, se accede retrógradamente a ambas arterias renales, y se procede a aplicar radiofrecuencia siguiendo unas líneas helicoidales. No puede efectuar en los casos en que exista arteriopatía renal previa o insuficiencia renal. El estudio Symplicity HTN-2, el primer ensayo clínico multicéntrico, prospectivo y aleatorizado que empleó esta técnica en la HTA, incluyó a 106 pacientes con HTA refractaria que fueron aleatorizados a denervación renal más el tratamiento previo o a continuar solamente con el tratamiento previo. La denervación consiguió una reducción de la PA a los 6 meses de 33/11 mmHg respecto al grupo control, sin observarse un aumento en la tasa de complicaciones por el procedimiento 94. Además se ha demostrado que la reducción de la PA obtenida con esta técnica se mantiene a 2 años de seguimiento 95. Por tanto, esta técnica ofrece resultados prometedores que deberán confirmarse en futuros estudios y a lo largo del seguimiento de los pacientes denervados.

También se han desarrollado dispositivos para la estimulación de los barorreceptores carotídeos, con la finalidad de inhibir la actividad simpática y activar el parasimpático, consiguiendo disminuir la FC, aumentar la vasodilatación, y en los riñones aumentar la natriuresis y disminuir la secreción de renina. Consiste en implantar un generador subcutáneo infraclavicular (semejante a un marcapasos) conectado mediante electrodos a los senos carotídeos. Esta técnica ha demostrado una reducción sostenida de la PA de hasta 53/29 mmHg a los 5 años. Sin embargo, en un ensayo clínico en fase 3 con 265 pacientes la eficacia del dispositivo se vio lastrada por una alta incidencia de complicaciones relacionadas con el procedimiento (hasta ¼ de los pacientes sufrió alguna complicación) 96. En cualquier caso, el desarrollo de esta técnica está siendo mucho más lento que el de la denervación.

CONCLUSIONES

La HTA es un problema de salud de primer orden, fundamentalmente por ser el factor de riesgo cardiovascular más prevalente de los existentes, y por afectar a una enorme proporción de la población adulta. Teniendo en cuenta que el aumento de la expectativa de vida en las sociedades desarrolladas puede conducir







Hipertensión Arterial

Enrique Galve, Eduardo Bosch

a que casi un 100% de los sujetos que alcancen edades avanzadas tengan cifras de PA en el rango de la HTA, nos encontramos frente a un auténtico problema social.

La HTA es un proceso por un lado silente (la mayoría de los sujetos no aprecian síntomas pese a que sus cifras de PA sean elevadas), pero por otro se expresa por una cifra numérica simple accesible a cualquier individuo que disponga de un instrumento de medición automático. Ello confiere otra dimensión a la HTA, puesto que si bien es cierto que por su carácter subclínico se la ignore en muchos casos (menos de la mitad de hipertensos han sido diagnosticados), por otro lado la cifra de lectura provoca muy a menudo alarma en el sujeto, conduce a consultas injustificadas en los servicios de urgencias, que se sobrecargan inútilmente, y dificulta el manejo. A ello se añade su carácter tan tornadizo, a lo que contribuyen aspectos tan variados como el momento del día, la actividad física, las condiciones climáticas y, muy notablemente, el estado emocional del individuo. La simple consulta médica determina ascensos de PA que hace muy difícil decidir el tratamiento. Los pacientes, al observar las modificaciones de las cifras de PA, de modo inconsciente rechazan las que consideran desviadas. Todo conduce a que médico y paciente tengan dificultades para ponerse de acuerdo en cifras y objetivos, existiendo además toda una legión de escépticos, tanto entre los que llevan la bata blanca como entre los que se someten a ellos. Pese a que debamos aceptar que la PA se eleva en muchas de las ocasiones que el paciente acude al médico, no debemos olvidar que todo lo que se sabe de la HTA y de su manejo se ha construido precisamente en base a las cifras de PA obtenidas en la consulta, y no en el domicilio o en la farmacia.

Los conocimientos recientes han complicado el tema, al descubrirse que tan mala es la PA elevada como, en el caso de ser hipertenso, la PA baja, al advertirse que tiene un comportamiento en U o en J que supone mayor riesgo en cualquiera de los extremos tensionales. La consecuencia es que la labor del médico es mucho más difícil, al tener que alcanzar unas cifras intermedias de PA en una entidad clínica que se caracteriza por su enorme variabilidad de lecturas. Y otra dificultad: es primordial que el tratamiento no provoque efectos secundarios, y lo es en mayor medida que en otros procesos clínicos, por la propia naturaleza de la HTA, habitualmente un proceso asintomático. Si la terapia desemboca en un efecto indeseado, el paciente pasa a encontrarse clínicamente en una situación peor a la previa, ello da lugar a pérdida de confianza, con el consiguiente abandono de tratamiento y controles.

En el campo terapéutico, se ha realizado un extraordinario esfuerzo para responder a muchos de los interrogantes de la HTA, habiéndose prodigado multitud de estudios, entre los que sobresalen enormes ensayos clínicos que han enrolado a miles de pacientes hipertensos, a los que se han ido añadiendo innumerables análisis, metanálisis y consideraciones de expertos. Todo ello ha sido muy necesario al verse inundado el mercado farmacéutico con numerosísimas drogas pertenecientes a variadas clases, cada una estudiada hasta la saciedad, pero siempre de modo insuficiente para poder responder a todas las cuestiones.

La necesidad de unas guías de manejo de la HTA es perentoria, y los médicos han convenido en la necesidad de adherirse a las mismas. Esta monografía ha hecho especial énfasis en ellas. Los próximos años seguirán viendo actualizaciones. Uno de sus retos es conseguir simplificar el manejo, aspecto capital para que el médico las emplee y consiga, de esta forma, dar adecuada respuesta a lo que se ha venido a definir como la causa de muerte evitable más importante de las sociedades avanzadas.

BIBLIOGRAFÍA

- 1. CHOBANIAN AV, BAKRIS GL, BLACK HR, CUSHMAN WC, GREEN LA, IZZO JL JR, ET AL. National Heart, Lung, and Blood Institute Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. JAMA 2003; 289: 2560-72.
- 2. MANCIA G, DE BACKER G, DOMINICZAK A, CIFKOVA R, FAGARD R, GERMANO G, ET AL. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). J Hypertens 2007; 25: 1105-1187.
- 3. MANCIA G, LAURENT S, AGABITI-ROSEI E, AMBROSIONI E, BURNIER M, CAULFIELD MJ, ET AL. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. Blood Press 2009; 18: 308-47.

Hipertensión Arterial







- 4. National Institute for Health and Clinical Excellence NICE clinical guideline 18. Essential hypertension: managing adult patients in primary care. http://www.nice.org.uk/CG034.
- 5. National Institute for Health and Clinical Excellence NICE clinical guideline 34. Hypertension. Management of hypertension in adults in primary care (partial update of NICE clinical guideline 18). http://www.nice.org.uk/CG034.
- National Institute for Health and Clinical Excellence NICE clinical guideline 127. Hypertension. Clinical management
 of primary hypertension in adults. (partial update of NICE clinical guideline 34). http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13561/56007/56007.pdf.
- 7. PERK J, DE BACKER G, GOHLKE H, GRAHAM I, REINER Z, VERSCHUREN M, ET AL. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). Eur Heart J. 2012; 33: 1635-701.
- 8. LEWINGTON S, CLARKE R, QIZILBASH N, ET AL; 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: 1903-13.
- 9. VASAN RS, LARSON MG, LEIP EP, KANNEL WB, LEVY D. Assessment of frequency of progression to hypertension in non-hypertensive participants in the Framingham Heart Study: a cohort study. Lancet 2001; 358: 1682-6.
- 10. MANCIA G, FACCHETTI R, BOMBELLI M, GRASSI G, SEGA R. Long-term risk of mortality associated with selective and combined elevation in office, home, and ambulatory blood pressure. Hypertension 2006; 47: 846-53.
- 11. KEARNEY PM, WHELTON M, REYNOLDS K, MUNTNER P, WHELTON PK, He J. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. Lancet 2005; 365: 217-23.
- 12. CAMPANINI B. The World Health Report. Reducing risks, promoting healthy life. Geneva, World Health Organization, 2002.
- 13. EZZATI M, LOPEZ AD, RODGERS A, VANDER HOORN S, MURRAY CJ; Comparative Risk Assessment Collaborating Group. Selected major risk factors and global and regional burden of disease. Lancet 2002; 360: 1347-60.
- 14. WOLF-MAIER K, COOPER RS, KRAMER H, BANEGAS JR, GIAMPAOLI S, JOFFRES MR, POULTER N, PRIMATESTA P, STEGMAYR B, THAMM M. Hypertension treatment and control in five European countries, Canada, and the United States. Hypertension 2004; 43: 10-7.
- 15. BANEGAS JR, RODRÍGUEZ-ARTALEJO F, RUILOPE LM, GRACIANI A, LUQUE M, DE LA CRUZ-TROCA JJ, ET AL. Hypertension magnitude and management in the elderly population of Spain. J Hypertens 2002; 20: 2157-64.
- 16. BANEGAS JR, RODRÍGUEZ ARTALEJO F, CRUZ JJ, GUALLAR P, REY J. Blood pressure in Spain: distribution, awareness, control, and benefits of a reduction in average pressure. Hypertension 1998; 32: 998-1002.
- 17. LLISTERRI JL, RODRÍGUEZ G, ALONSO FJ, LOU S, DIVISÓN JA, SANTOS JA, ET AL. Control de la presión arterial en la población hipertensa española atendida en atención primaria. Estudio PRESCAP 2002. Med Clin (Barc) 2004; 122: 165-71.
- 18. LLISTERRI CARO JL, RODRÍGUEZ ROCA GC, ALONSO MORENO FJ, BANEGAS BANEGAS JR, GONZÁLEZ-SEGURA ALSINA D, LOU ARNAL S, ET AL. Control of blood pressure in Spanish hypertensive population attended in primary health-care. PRESCAP 2006 Study. Med Clin (Barc) 2008; 130: 681-7.
- 19. CORDERO A, BERTOMEU-MARTINEZ V, MAZON P, FACILA L, COSIN J, GALVE E, ET-AL. Trends in hypertension prevalence, control and guidelines implementation in Spain through last decade. J Am Coll Cardiol. 2011; 57(Suppl 1): E591.
- 20. FOUAD-TARAZI F. Hypertension hemodynamics. Med Clin North Am 1997; 81: 1131-1145.
- 21. HARRAP SB. Hypertension: genes versus environment. Lancet 1994; 344: 169-171.
- 22. Duprez DA. Role of the renin-angiotensin-aldosterone system in vascular remodeling and inflammation: a clinical review. J Hypertens 2006; 24: 983-91.
- 23. KELLER G, ZIMMER G, MALL G, RITZ E, AMANN K. Nephron number in patients with primary hypertension. N Engl J Med 2003; 348: 101-8.
- 24. PETRIE JR, UEDA S, WEBB DJ, ELLIOT HL, CONNELL JMC. Endothelial nitric oxide production and insulin sensitivity. A physiological link with implications for pathogenesis of cardiovascular disease. Circulation 1996; 93: 1331-1333.
- 25. TALER SJ. Secondary causes of hypertension. Prim Care 2008; 35: 489-500.
- 26. CHIONG JR, ARONOW WS, KHAN IA, NAIR CK, VIJAYARAGHAVAN K, DART RA, ET AL. Secondary hypertension: current diagnosis and treatment. Int J Cardiol 2008; 124: 6-21.
- 27. O'BRIEN E, ASMAR R, BEILIN L, IMAI Y, MALLION JM, MANCIA G, MENGDEN T, MYERS M, PADFIELD P, PALATINI P, PARATI G, PIC-KERING T, REDON J, STAESSEN J, STERGIOU G, VERDECCHIA P. European Society of Hypertension Recommendations for Conventional, Ambulatory and Home Blood Pressure Measurement. J Hypertens 2003; 21:821–848.
- 28. O'BRIEN E, WAEBER B, PARATI G, STAESSEN J, MYERS MG. Blood pressure measuring devices: recommendations of the European Society of Hypertension. Br Med J 2001; 322:531–536.
- 29. OHKUBO T, IMAI Y, TSUJI I, NAGAI K, KATO J, KIKUCHI N, NISHIYAMA A, AIHARA A, SEKINO M, KIKUYA M, ITO S, SATOH H, HISA-MICHI S. Home blood pressure measurement has a stronger predictive power for mortality than does screening blood pressure measurement: a population-based observation in Ohasama, Japan. J Hypertens 1998; 16:971–975.
- 30. SEGA R, FACCHETTI R, BOMBELLI M, CESANA G, CORRAO G, GRASSI G, MANCIA G. Prognostic value of ambulatory and home blood pressure compared with office blood pressure in the general population: follow-up results from the PAMELA study. Circulation 2005; 111:1777–1783.
- 31. FAGARD RH, VAN DEN BROEKE C, DE CORT P. Prognostic significance of blood pressure measured in the office, at home and during ambulatory monitoring in older patients in general practice. J Hum Hypertens 2005; 19:801–807.
- 32. JOHNSON K, PARTSCH A, PHARM DJ, RIPPOLE LL, MCVEY R, DEVON M. MS. Reliability of Self-reported Blood Pressure Measurements. Arch Intern Med 1999; 159: 2689-2693.







Hipertensión Arterial

- 33. Mancia G, Zanchetti A, Agabiti-Rosei E, Benemio G, De Cesaris R, Fogari R, et al. Ambulatory blood pressure is superior to clinic blood pressure in predicting treatment-induced regression of left ventricular hypertrophy. SAMPLE Study Group. Study on Ambulatory Monitoring of Blood Pressure and Lisinopril Evaluation. Circulation 1997; 95: 1464-70.
- 34. DOLAN E, STANTON A, THIJS L, HINEDI K, ATKINS N, MCCLORY S, ET AL. Superiority of ambulatory over clinic blood pressure measurement in predicting mortality: the Dublin outcome study. Hypertension 2005; 46:156-161.
- HANSEN TW, JEPPESEN J, RASMUSSEN S, IBSEN H, TORP-PEDERSEN C. Ambulatory blood pressure and mortality. A populationbased study. Hypertension 2005; 45:499-504.
- VERDECCHIA P. Prognostic value of ambulatory blood pressure: current evidence and clinical implications. Hypertension 2000; 35: 844-51.
- 37. WANG TJ, GONA P, LARSON MG, TOFLER GH, LEVY D, NEWTON-CHEH C, ET AL. Multiple biomarkers for the prediction of first major cardiovascular events and death. N Engl J Med 2006; 355: 2631-9.
- 38. Asia Pacific Cohort Studies Collaboration. Joint effects of systolic blood pressure and serum cholesterol on cardiovascular disease in the Asia Pacific region. Circulation 2005; 112: 3384-90.
- 39. WILSON PW, D'AGOSTINO RB, LEVY D, BELANGER AM, SILBERSHALTZ H, KANNEL WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. Circulation 1998; 97: 1837-1847.
- 40. WOLF PA, D'AGOSTINO RB, ET AL. Probability of stroke: a risk profile from the Framingham Study. Stroke 1991; 22: 312-318.
- 41. ANDERSON KM, ODELL PM, ET AL. Cardiovascular disease risk profiles. Am Heart J 1991; 121: 293-298.
- 42. CONROY RM, PYORALA K, FITZGERALD AP, SANS S, MEMOTTI A, DE BACKER G, ET AL. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. Eur Heart J 2003; 24: 987-1003.
- 43. 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: 1786–1793.
- 44. CUSPIDI C, AMBROSIONI E, MANCIA G, PESSINA AC, TRIMARCO B, ZANCHETTI A. Role of echocardiography and carotid ultrasonography in stratifying risk in patients with essential hypertension: the Assessment of Prognostic Risk Observational Survey. J Hypertens 2002; 20: 1307-1314.
- 45. Bots ML, Hoes AW, Koudstaal PJ, Hofman A, Grobbee DE. Common carotid intima-media thickness and risk of stroke and myocardial infarction: The Rotterdam Study. Circulation 1997; 96: 1432–1437.
- 46. GREENLAND P, GAZIANO JM. Clinical practice. Selecting asymptomatic patients for coronary computed tomography or electrocardiographic exercise testing. N Engl J Med 2003; 349: 465–473.
- 47. RUILOPE LM, ZANCHETTI A, JULIUS S, MCLNNES GT, SEGURA J, STOLT P, ET AL. VALUE investigators. Prediction of cardiovascular outcome by estimated glomerular filtration rate and estimated creatinine clearance in the high-risk hypertension population of the VALUE trial. J Hypertens 2007; 25: 1473-1479.
- 48. GERSTEIN HC, MANN JF, YI Q, ZINMAN B, DINNEEN SF, HOOGWERF B, ET AL. HOPE Study Investigators. Albuminuria and risk of cardiovascular events, death, and heart failure in diabetic and nondiabetic individuals. JAMA 2001; 286: 421–426.
- HILLEGE HL, FIDLER V, DIERCKS GF, VAN GILST WH, DE ZEEUW D, VAN VELDHUISEN DJ, ET AL. Prevention of Renal and Vascular End Stage Disease (PREVEND) Study Group. Urinary albumin excretion predicts cardiovascular and noncardiovascular mortality in general population. Circulation 2002; 106: 1777–1782.
- 50. KEARNEY-SCHWARTZ A, ROSSIGNOL P, BRACARD S, FELBLINGER J, FAY R, BOIVIN JM, ET AL. Vascular structure and function is correlated to cognitive performance and white matter hyperintensities in older hypertensive patients with subjective memory complaints. Stroke 2009; 40: 1229-1236.
- 51. BINDER A. A review of the genetics of essential hypertension. Curr Opin Cardiol 2007; 22: 176-84.
- 52. JOHNSON JA. Pharmacogenomics of antihypertensive drugs: past, present and future. Pharmacogenomics 2010; 11:
- Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomised trials. Lancet 2003; 362: 1527-1535.
- 54. ZANCHETTI A, GRASSI G, MANCIA G. When should antihypertensive drug treatment be initiated and to what levels should systolic blood pressure be lowered? A critical reappraisal. J Hypertens 2009; 27:923–934.
- 55. DIAO D, WRIGHT JM, CUNDIFF DK, GUEYFFIER F. Pharmacotherapy for mild hypertension. Cochrane Database Syst Rev. 2012 Aug 15; 8: CD006742.
- 56. JATOS Study Group. Principal results of the Japanese trial to assess optimal systolic blood pressure in elderly hypertensive patients (JATOS). Hypertens Res 2008; 31: 2115-2127.
- BECKETT NS, PETERS R, FLETCHER AE, STAESSEN JA, LIU L, DUMITRASCU D, ET AL, HYVET Study Group. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. N Engl J Med 2008; 358: 1887-1898.
- 58. ADVANCE Collaborative Group. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. Lancet 2007; 370: 829-840.
- 59. DORRESTEINJN JAN, VAN DER GRRAF Y, SPIERING W, GROBBEE DE, BOTS ML, VISSEREN FLJ, on behalf of the Secondary Manifestations of Arterial Disease Study Group. Hypertension 2012; 59: 14-21.
- 60. MESSERLI FH, MANCIA G, CONTI CR, HEWKIN AC, KUPFER S, CHAMPION A, KOLLOCH R, BENETOS A, PEPINE CJ. Dogma disputed: can aggressively lowering blood pressure in hypertensive patients with coronary artery disease be dangerous? Ann Intern Med 2006; 144: 884-893.
- 61. BANGALORE S, MESSERLI FH, WUN C, ZUCKERMAN AL, DEMICCO D, KOSTIS JB, LAROSA JC, Treating to New Targets Steering Committee and Investigators. J-Curve revisited: an analysis of the Treating to New Targets (TNT) Trial. J Am Coll Cardiol 2009; 53: A217.







Hipertensión Arterial

- 62. DICKINSON HO, MASON JM, NICOLSON DJ, CAMPBELL F, BEYER FR, COOK SW, ET AL. Lifestyle interventions to reduce raised blood pressure: a systematic review of randomised controlled trials. J Hypertens 2006; 24: 215-233.
- 63. APPEL LJ, BRANDS MW, DANIELS SR, KARANJA N, ELMER PJ, SACKS FM, AMERICAN HEART ASSOCIATION. Dietary approaches to prevent and treat hypertension: a scientific statement from the American Heart Association. Hypertension 2006; 47:
- 64. NETER JE, STAM BE, KOK FJ, GROBBEE DE, GELEIJNSE JM. Influence of weight reduction on blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. Hypertension 2003; 42: 878-884.
- CORNELISSEN VA, FAGARD RH. Effects of endurance training on blood pressure, blood pressure-regulating mechanisms, and cardiovascular risk factors. Hypertension 2005; 46: 667-675.
- 66. Roush GC, Holford TR, Guddati AK. Chlorthalidone compared with hydrochlorothiazide in reducing cardiovascular events: systematic review and network meta-analyses. Hypertension 2012; 59: 1110-7.
- 67. SALPETER SR, ORMISTON TM, SALPETER EE. Cardioselective beta-blockers in patients with reactive airway disease: a metaanalysis. Ann Intern Med 2002; 137: 715-25.
- 68. LINDHOLM LH, CARLBERG B, SAMUELSSON O. Should beta blockers remain first choice in the treatment of primary hypertension? A meta-analysis. Lancet 2005; 366: 1545-1553.
- 69. LAW MR, MORRIS JK, WALD NJ. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: metaanalysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. BMJ 2009; 338: 1665-1683.
- 70. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different blood pressure-lowering regimens on major cardiovascular events in individuals with and without diabetes mellitus: results of prospectively designed overviews of randomized trials. Arch Intern Med 2005; 165: 1410-1419.
- 71. HEART OUTCOMES PREVENTION EVALUATION STUDY INVESTIGATORS. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. N Engl J Med 2000; 342: 145-53.
- 72. ONTARGET INVESTIGATORS, YUSUF S, TEO KK, POGUE J, DYAL L, COPLAND I, SCHUMACHER H, ET AL. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. N Engl J Med 2008; 358: 1547-1559.
- THE ALLHAT OFFICERS AND COORDINATORS FOR THE ALLHAT COLLABORATIVE RESEARCH GROUP. Major cardiovascular events in hypertensive patients randomized to doxazosin vs chlorthalidone: the Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). JAMA 2000; 283: 1967-1975.
- 74. O'BRIEN E, BARTON J, NUSSBERGER J, MULCAHY D, JENSEN C, DICKER P, STANTON A. Aliskiren reduces blood pressure and suppresses plasma rennin activity in combination with a thiazide diuretic, an angiotensin-converting enzyme inhibitor, or an angiotensin receptor blocker. Hypertension 2007; 49: 276-284.
- 75. BROWN MJ, MCINNES GT, PAPST CC, ZHANG J, MACDONALD TM. Aliskiren and the calcium channel blocker amlodipine combination as an initial treatment strategy for hypertension control (ACCELERATE): a randomised, parallel-group trial. Lancet 2011; 377: 312-20.
- MCMURRAY JJ, ABRAHAM WT, DICKSTEIN K, KØBER L, MASSIE BM, KRUM H. ALISKIREN, ALTITUDE, and the implications for ATMOSPHERE. Eur J Heart Fail 2012; 14: 341-3.
- 77. HAREL Z, GILBERT C, WALD R, BELL C, PERL J, JUURLINK D ET AL. The effect of combination treatment with aliskiren and blockers of the renin-angiotensin system on hyperkalaemia and acute kidney injury: systematic review and meta-analysis. BMJ 2012; 344: e42.
- 78. RUILOPE LM, DUKAT A, BÖHM M, LACOURCIÈRE Y, GONG J, LEFKOWITZ MP. Blood-pressure reduction with LCZ696, a novel dual-acting inhibitor of the angiotensin II receptor and neprilysin: a randomised, double-blind, placebo-controlled, active comparator study. Lancet 2010; 375: 1255-66.
- 79. PITT B, REMME W, ZANNAD F, NEATON J, MARTINEZ F, RONIKER B, ET AL; Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study Investigators. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. N Engl J Med 2003; 348: 1309-21.
- 80. DICKSTEIN K, COHEN-SOLAL A, FILIPPATOS G, MCMURRAY JJ, PONIKOWSKI P, POOLE-WILSON PA, ET AL. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008. Eur Heart J 2008; 29: 2388-442.
- 81. PITT B, ZANNAD F, REMME WJ, CODY R, CASTAIGNE A, PEREZ A, ET AL. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. N Engl J Med 1999; 341: 709-17
- 82. YUSUF S, PFEFFER MA, SWEDBERG K, GRANGER CB, HELD P, McMurray JJ, ET AL. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial. Lancet 2003; 362: 777-81.
- 83. MASSIE BM, CARSON PE, McMurray JJ, Komajda M, McKelvie R, Zile MR, et al, IPRESERVE Investigators. Irbesartan in patients with heart failure and preserved ejection fraction. N Engl J Med 2008; 359: 2456-2467.
- 84. PROGRESS COLLABORATIVE STUDY GROUP. Randomised trial of perindopril based blood pressure-lowering regimen among 6108 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. Lancet 2001; 358: 1033-1041.
- 85. YUSUF S, DIENER HC, SACCO RL, COTTON D, OUNPUU S, LAWTON WA, ET AL, PROFESS STUDY GROUP. Telmisartan to prevent recurrent stroke and cardiovascular events. N Engl J Med 2008; 359: 1225-1237.
- 86. POTTER JF, ROBINSON TG, FORD GA, MISTRI A, JAMES M, CHERNOVA J, JAGGER C. Controlling hypertension and hypothension immediately poststroke (CHHIPS): a randomized, placebo-controlled, double-blind pilot trial. Lancet Neurol 2009; 8: 48-56.
- 87. DE GALAN BE, PERKOVIC V, NINOMIYA T, PILLAI A, PATEL A, CASS A, ET AL, ADVANCE Collaborative Group. Lowering blood pressure reduces renal events in type 2 diabetes. J Am Soc Nephrol 2009; 20: 883-892.
- 88. MACKINNON M, SHURRAW S, AKBARI A, KNOLL GA, JAFFEY J, CLARK HD. Combination therapy with an angiotensin receptor









Hipertensión Arterial

- blocker and an ACE inhibitor in proteinuric renal disease: a systematic review of the efficacy and safety data. Am J Kidney Dis 2006: 48: 8-20.
- 89. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different regimens to lower blood pressure on major cardiovascular events in older and younger adults: meta-analysis of randomised trials. BMJ 2008; 336: 1121-1123.
- 90. MATERSON BJ, REDA DJ, CUSHMAN WC, MASSIE BM, FREIS ED, KOCHAR MS, ET AL. Single-drug therapy for hypertension in men. A comparison of six antihypertensive agents with placebo. The Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents. N Engl J Med 1993; 328: 914-21.
- 91. 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 Trial (ALLHAT). JAMA 2002; 288: 2981-2997.
- 92. LANE DA, SHAH S, BEEVERS DG. Low-dose spironolactone in management of resistant hypertension: a surveillance study. J Hypertens 2007; 25: 891-894.
- 93. LAURENT S, SCHLAICH M, ESLER M. New drugs, procedures, and devices for hypertension. Lancet 2012; 380: 591-600.
- 94. SYMPLICITY HTN-2 INVESTIGATORS, ESLER MD, KRUM H, SOBOTKA PA, SCHLAICH MP, SCHMIEDER RE, BÖHM M. Renal sympathetic denervation in patients with treatment-resistant hypertension (The Symplicity HTN-2 Trial): a randomised controlled trial. Lancet 2010; 376: 1903-9.
- 95. SYMPLICITY HTN-1 INVESTIGATORS. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: durability of blood pressure reduction out to 24 months. Hypertension 2011; 57: 911-7.
- 96. BISOGNANO JD, BAKRIS G, NADIM MK, SANCHEZ L, KROON AA, SCHAFER J, ET AL. Baroreflex activation therapy lowers blood pressure in patients with resistant hypertension: results from the double-blind, randomized, placebo-controlled rheos pivotal trial. J Am Coll Cardiol 2011; 58: 765-73.