

FEBRERO 2007
VOLUMEN 13 SUPLEMENTO 1

revista colombiana de
cardiología

GUÍAS COLOMBIANAS PARA EL DIAGNÓSTICO
Y TRATAMIENTO DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL



órgano oficial de la sociedad colombiana de cardiología y cirugía cardiovascular
www.scc.org.co

(ISSN 0120-5633)



EDITORES

Dagnóvar Aristizábal O., MD.
Especialista en Cardiología, Hipertensión Arterial y Ecocardiografía.
Director Científico,
Departamento de Cardiología, Clínica Medellín.
Profesor Asociado de Cardiología,
Instituto de Ciencias de la Salud CES y Universidad de San Martín.
Medellín, Colombia.

Sebastián Vélez P., MD.
Especialista en Medicina Interna, Cardiología y Ecocardiografía.
Cardiólogo,
Hospital Pablo Tobón Uribe y Clínica SOMA.
Medellín, Colombia.

AUTORES

Laura P. Báez P., MD.
Especialista en Medicina Interna y Cardiología.
Jefe Cardiología Preventiva y Rehabilitación,
Fundación Cardiovascular de Colombia.
Bucaramanga, Colombia.

Margarita I. Blanco de E., MD.
Especialista en Medicina Interna, Cardiología y Ecocardiografía.
Profesora de Posgrado,
Facultad de Medicina, Universidad Militar Nueva Granada.
Cardióloga y Ecocardiografista,
Métodos no Invasivos, Hospital Militar Central.
Bogotá, DC., Colombia.

Ricardo Bohórquez R., MD.
Especialista en Medicina Interna, Cardiología y Ecocardiografía.
Jefe de la Unidad de Cardiología,
Hospital Universitario San Ignacio.
Profesor Asociado de Medicina Interna y Cardiología,
Pontificia Universidad Javeriana.
Bogotá, DC., Colombia.

Rodrigo Botero L., MD.
Especialista en Medicina Interna.
Investigador Clínico y Miembro del Grupo de Medicina Interna,
Clínica Medellín.
Medellín, Colombia.

Gina del S. Cuenca M., MD.
Especialista en Medicina Interna, Cardiología y Ecocardiografía.
Cardióloga Clínica y Ecocardiografista,
Laboratorio de Ecocardiografía, Clínica Nueva.
Ecocardiografista, Clínica Marly.
Bogotá, DC., Colombia.

Roberto D'Achiardi R., MD., FACP.
Especialista en Medicina Interna y Nefrología.
Jefe del Servicio de Nefrología,
Hospital Universitario San Ignacio y Clínica Shaió.
Nefrólogo, Unidad Renal RTS Clínica Palermo.
Profesor Titular de Medicina, Pontificia Universidad Javeriana.
Profesor Clínico Principal, Universidad de La Sabana.
Bogotá, DC., Colombia.

Francisco Garrido B., MD.
Especialista en Medicina Interna.
Residente de Cardiología II, Hospital Militar Central.
Bogotá, DC., Colombia.

Armando Gómez O., MD.
Especialista en Medicina Interna y Cardiología.
Cardiología Clínica y no Invasiva,
Centro Médico Almirante Colón.
Profesor Asistente, Facultad de Medicina, Universidad El Bosque.
Bogotá, DC., Colombia.

Carlos Luengas L., MD.
Especialista en Cardiología.
Jefe del Servicio de Método Diagnóstico no Invasivo,
Fundación Cardiovascular de Colombia.
Bucaramanga, Colombia.

Fernando Manzur J., MD.
Especialista en Cardiología y Ecocardiografía.
Jefe de Ecocardiografía, Hospital Bocagrande
Profesor Asociado, Universidad de Cartagena.
Presidente, Sociedad Colombiana de Cardiología y Cirugía
Cardiovascular
Cartagena, Colombia.



Gustavo A. Márquez S., MD., FACP (Hon)

Especialista en Medicina Interna, Nutrición y Diabetes.
Presidente, Federación Diabetológica Colombiana,
Corozal, Sucre, Colombia.

Alfonso Muñoz V., MD.

Especialista en Medicina Interna, Cardiología, Cardiología no Invasiva y Ecocardiografía.
Cardiólogo, Fundación Cardio-Infantil- Instituto de Cardiología.
Profesor Asistente, Universidad del Rosario.
Profesor Asistente, Programa de Posgrado, Universidad El Bosque.
Bogotá, DC., Colombia.

Luis M. Otero V., MD.

Especialista en Medicina Interna y Nefrología
Médico Nefrólogo, Hospital Universitario del Valle.
Profesor Cátedra de Nefrología, Universidad del Valle.
Cali, Colombia.

Nubia L. Roa B., MD.

Especialista en Medicina Interna y Cardiología
Coordinadora Clínica de Falla y Trasplante Cardíaco,
Coordinadora de Rehabilitación Cardíaca, Hospital San Ignacio.
Profesora de Cardiología, Pontificia Universidad Javeriana,
Bogotá, DC., Colombia.

Ana C. Palacio E., MD.

Especialista en Medicina Interna y Cardiología.
Cardióloga, Clínica de Marly.
Bogotá, DC., Colombia.

Pilar Peña T., MD.

Especialista en Medicina Interna y Cardiología.
Cardióloga, Clínica Central de Especialistas.
Neiva, Colombia.

Eduardo Ramírez V., MD.

Especialista en Medicina Interna y Cardiología.
Profesor Asistente, Facultad de Medicina, Universidad Tecnológica de Pereira.
Pereira, Colombia.

José F. Saaibi S., MD.

Especialista en Medicina Interna, Cardiología y Hemodinamia.
Jefe de Hemodinamia, Fundación Cardiovascular de Colombia.
Bucaramanga, Colombia.

Diego Sánchez L., MD.

Especialista en Medicina Interna y Cardiología.
Coordinador, Grupo de Falla Cardíaca, Organización Sanitas Internacional.
Profesor Cátedra de Cardiología, Universidad de la Sabana.
Bogotá, DC., Colombia.

Carlos Silva G., MD.

Especialista en Medicina Interna y Cardiología.
Director de Cardiología,
Clínica Santa Bibiana, Clínica Partenón y Hospital de Meissen.
Bogotá, DC., Colombia.

Alberto Suárez N., MD.

Especialista en Hemodinamia y Cardiología Intervencionista
Jefe de Hemodinamia y Cardiología Intervencionista,
Hospital Militar Central y Clínica del Country.
Profesor de Cardiología,
Pontificia Universidad Javeriana y Universidad Nueva Granada.
Bogotá, DC., Colombia.

Luis F. Tenorio T., MD.

Especialista en Medicina Interna y Cardiología
Cardiólogo, Ecocardiografista,
Clínica Cardiovascular Santa María
Medellín, Colombia.

Miguel Urina T., MD.

Especialista en Medicina Interna y Cardiología, Diseño y Evaluación de Proyectos y Gerencia en Servicios de Salud
Director, Fundación del Caribe para la Investigación Biomédica - Fundación BIOS.
Investigador, Centro de Investigaciones Biomédicas.
Profesor Postgrado Rehabilitación y Adaptación Cardiovascular,
Universidad Simón Bolívar.
Barranquilla, Colombia.

Juan C. Urrego R., MD.

Especialista en Medicina Interna y Nefrología.
Nefrólogo, Unidad Renal, Clínica Los Comuneros.
Profesor de Medicina Interna y Nefrología,
Universidad Industrial de Santander.
Bucaramanga, Colombia.

Édgar A. Varela G., MD.

Especialista en Cardiología y Epidemiología
Cardiólogo Clínico, Clínica de Marly.
Bogotá, DC., Colombia.

Jennifer Vergara J., MD.

Médica Cirujana
Servicio Social Obligatorio.
Unidad de Cuidados Intensivos Coronarios, Clínica de la Costa.
Coordinadora de Estudios Clínicos, Centro de Investigaciones Cardiagnóstico y Fundación BIOS.
Barranquilla, Colombia.

La Revista Colombiana de Cardiología (RCC) publica artículos originales clínicos y experimentales sobre enfermedades cardiovasculares, reportes sobre terapéutica médica y quirúrgica, cardiología pediátrica, estudios cooperativos, epidemiología, estudios de medicamentos, métodos diagnósticos, reportes de casos clínicos, cartas al editor y editoriales.

La Revista Colombiana de Cardiología es la publicación oficial de la Sociedad Colombiana de Cardiología y publica los resúmenes de investigaciones originales presentadas a los congresos de la Sociedad Colombiana de Cardiología.

Si el manuscrito es aceptado para su publicación, el autor debe enviar una autorización escrita a la Revista Colombiana de Cardiología concediendo a ésta los derechos de copia. Ninguna parte del material publicado puede ser reproducido sin permiso escrito del editor.

La revisión de los artículos sigue las normas sobre publicaciones médicas en cuanto al concepto que expresen los árbitros al Comité Editorial.

EVALUACIÓN POR PARES

Los trabajos deben ser inéditos y suministrados exclusivamente a la RCC donde se someten a evaluación por pares por el Grupo de Árbitros, quienes presentan su evaluación al Comité Editorial para su aceptación y publicación. Su reproducción total o parcial debe contar con la aprobación del Editor.

LISTA PARA REVISAR ANTES DE ENVIAR A PUBLICACIÓN

ASPECTO GENERAL

- Se deben enviar tres copias del manuscrito y un disquete o disco compacto (incluyendo fotografías, figuras y dibujos).
- El manuscrito debe ser escrito en computador a doble espacio, en papel bond blanco de tamaño 22 x 28 cm.
- El manuscrito debe ordenarse en la siguiente forma: (1) una página con el título, (2) una página con el resumen, en Español y en Inglés (3) texto, (4) referencias, (5) leyendas, (6) figuras y tablas. Las páginas deben ser enumeradas, comenzando con la página del título, como página No. 1.

PÁGINA CON EL TÍTULO

- Título del artículo con el nombre del autor o autores (nombre, apellidos y grado). El título debe ser lo más conciso posible y no se deben usar abreviaturas.
- Nombre y dirección de la institución o instituciones en las cuales se realizó el trabajo, incluyendo la ciudad y el país.
- Nombre, dirección y teléfono a donde se deben enviar las solicitudes de reimpresos del artículo. Estos datos se deben colocar en la parte inferior de la página.

RESÚMENES

- El resumen debe constar de 100 a 250 palabras en los artículos grandes, incluyendo los artículos de revisión, y de 50 a 10 palabras para los reportes de casos clínicos. Se deben enviar en hoja separada (en Español e Inglés).
- El resumen debe ser concreto y poco descriptivo y debe ser escrito en un estilo impersonal (no usar «nosotros» o «nuestro»). El cual debe tener el siguiente ordenamiento. Antecedentes, objetivo, diseño método, resultados, conclusiones.
- No se deben usar abreviaturas en el resumen, excepto cuando se utilizan unidades de medida.

TEXTO

- El texto debe, en lo posible, seguir este orden: introducción, métodos, resultados, discusión, conclusiones.
- No se pueden usar abreviaturas como ECG, HVI o MI, debe escribirse electrocardiograma, hipertrofia ventricular izquierda o infarto agudo del miocardio, etc.
- Se pueden abreviar solamente las unidades de medidas (mm, kcal, etc.). según lo recomendado en «Requerimientos uniformes de manuscritos enviados a revistas biomédicas» preparado por el Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas y publicado en Ann Intern 1982; 96:766-71 y en Br Med J 1982; 284:1, 766-70.
- Cada referencia, figura o tabla, se debe citar en el texto de orden numérico (el orden en el cual de menciona en el texto determinará los números de las referencias, figuras o tablas).
- Se deben indicar en el texto los sitios de las figuras y tablas.
- Los reconocimientos se deben escribir al final del texto, antes de las referencias.

REFERENCIAS

- Las referencias se identifican en el texto con números arábigos colocados entre paréntesis. Se deben enviar a máquina a doble espacio, en hojas separadas del texto y enumeradas en el orden en el cual son mencionadas.
- En la sección de referencias no se deben citar comunicaciones personales, manuscritos en preparación y otros datos no publicados; éstos, sin embargo, se puede mencionar en el texto colocándolos entre paréntesis.
- Las referencias de revistas y de libros deben incluir el número de las páginas en las cuales se encuentran.
- Si el texto de la referencia es un resumen, debe citar la palabra «resumen» entre paréntesis. Si es una carta, se debe colocar entre paréntesis la palabra «carta».
- Las abreviaturas de los nombres de las revistas se deben poner de acuerdo con el Index Medicus de la National Library of Medicine.
- La forma u la puntualidad de las referencias deben seguir el formato que se ilustra a continuación:

REVISTAS

(Colocar la lista de los apellidos de todos los autores, si son seis y menos: si son más de seis, colocar los apellidos de tres y agregar «et al»). No colocar puntos después de la inicial de los nombres).

21. Hager WD, Fenster P, Mayersohn M, et al. Digoxin-quinidine interaction pharmacokinetic evaluation. N Engl J Med 1979; 30(2): 721-40.

CAPÍTULO DE UN LIBRO

14. Smith WM, Gallgher JJ. Management of arrhythmias and conduction abnormalities. En: Hurs JW. The Heart, New York: MacGraw-Hill, 1982. p. 557-75.

LIBRO

(Todas las referencias de libros deben citar las páginas).

45. Criteria Committee of the New York Heart Association. Nomenclature and Criteria for Diagnosis of the Heart and Great Vessels. 8th CD. Boston: Little, Brown, 1979. p. 290.

LEYENDAS DE FIGURAS

- Las leyendas de las figuras deben enviarse escritas en computador a doble espacio y en hojas separadas del texto. Los números de las figuras deben corresponder al orden en el cual se presentan en el texto.
- Todas las abreviaturas que aparecen en las figuras se deben identificar en orden alfabético al final de cada leyenda.
- Al reproducir cualquier figura publicada previamente se debe incluir por escrito el permiso de los editores o autores.

FIGURAS

- Si hay fotografías y/o dibujos, se deben enviar tres copias de cada uno en tres sobres separados. Nota: Los trabajos de arte no se devolverán.
- Las fotografías, particularmente de microscopio, se deben enviar con los siguientes requisitos: ninguna figura puede tener un tamaño mayor de 22 x 28 cm. Las letras en la figura deben tener un tamaño adecuado que permita su reducción.
- La anchura máxima de una figura de una columna es de 8.5 cm; para una figura que ocupe dos columnas la anchura máxima es de 17.5 cm. El tamaño máximo que puede tener una figura para que pueda ser publicada sin reducción, es de 17.5 x 22.5 cm.
- Se debe usar tinta negra en todos los dibujos. Los números, líneas, signos, etc., deben ser escritos en negro intenso para su mejor reproducción.
- Las marcas en las microfotografías deben solamente indicar lo esencial. Las estructuras o sitios de interés se deben indicar con flechas. Los símbolos y las letras en las microfotografías deben estar bien contrastadas con el fondo de la fotografía.
- Las ilustraciones que se envíen deben estar marcadas al respaldo con lápiz negro con el nombre del autor (se debe escribir suavemente).
- El título de la ilustración debe aparecer en la leyenda y no en la figura.
- La cantidad de figuras será la necesaria para tener claridad (todos los costos de impresión a color se cobrarán al autor).

TABLAS

- Las tablas deben ser escritas en computador, a doble espacio, en hojas separadas con el número de la tabla y el título de ésta en el centro de la hoja. Deben contener una nota aclaratoria, la cual se colocará debajo de la tabla. Los números de las tablas deben ser arábigos y corresponder al orden en el cual ellas aparecen en el texto.
- Las notas al margen de cada tabla se deben identificar en orden alfabético y se deben explicar las abreviaturas que se usan.
- Las tablas deben ser claras y los resultados no se deben duplicar en el texto y en la figura.
- Para reproducir tablas publicadas previamente, se debe enviar por escrito al editor el permiso del autor del artículo original.

CONFLICTO DE INTERESES

Cuando exista alguna relación entre los autores de un artículo y cualquier entidad pública o privada, de la que pudiera derivarse algún conflicto de intereses, esta circunstancia debe ser comunicada en carta aparte al Editor, quien garantiza su confidencialidad.

Si el artículo fuese aceptado para publicación, se acordará entre los autores y el Editor la forma más conveniente de comunicar esta información a los lectores.

ETICA

Los autores firmantes de los artículos aceptan la responsabilidad definida por el Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas (en <http://www.icmje.org>).

CERTIFICACIÓN

Los autores que envíen artículos originales de investigación o reportes de casos clínicos para ser publicados en la Revista Colombiana de Cardiología, deben enviar el siguiente certificado firmado:

Certifico que el material de este manuscrito no ha sido publicado previamente y no se encuentra en la actualidad en consideración para la publicación en otro medio. Esto incluye simposios, libros y publicaciones preliminares de cualquier clase, excepto resúmenes de 400 palabras o menos.

EDITOR

Jorge León Galindo, MD.

COMITÉ EDITORIAL

Jorge León Galindo, MD.
Alberto Barón Castañeda, MD.
Hernando del Portillo Carrasco, MD.
Darío Echeverri Arcila, MD.
Jaime Franco Rivera, MD.
Armando Gómez Ortiz, MD.
Mabel Gómez Mejía, MD.
Héctor González Recamán, MD.
Patricio López-Jaramillo, MD., PhD.
Dora Inés Molina de Salazar, MD.
Gustavo Restrepo Molina, MD.
Néstor Sandoval Reyes, MD.
Juan Pablo Umaña, MD.
Adolfo Vera-Delgado, MD.

COMITÉ DIRECTIVO

Jorge León Galindo, MD.
Daniel Charria García, MD.
Miguel Urina Triana, MD.
Adolfo Vera-Delgado, MD.
Ricardo Rozo Uribe, MD.

COMITÉ CIENTÍFICO

Luisa Fernanda Bohórquez, MD., MSc., Bogotá, Colombia
Juan Carlos Briceño, PhD., Ing. Biomédico, Bogotá, Colombia
John Bustamante Osorno, MD., PhD., Medellín, Colombia
John Duperly Sánchez, MD., PhD., Bogotá, Colombia
Pedro Rafael Moreno, MD., New York, USA
Carlos Morillo Zárate, MD., Ontario, Canadá
Mónica Rincón, MD., Bogotá, Colombia
Kenny Rodríguez, MD., Upsala, Suecia
Stephen Schroeder, MD., PhD., Tuebingen, Alemania

COMITÉ ASESOR DE COMUNICACIONES INTERNACIONALES

José Guillermo Diez, MD.
Hernando Matiz Camacho, MD.
Pedro Rafael Moreno, MD.
Jorge Reynolds Pombo, Ing. Elect.
Enrique Urdaneta Holguín, MD.

COORDINACIÓN COMERCIAL Y EDITORIAL

María Eugenia Calderón Barraza

EDITORES ASOCIADOS

Harry Acquatella, MD., Caracas
Jorge Araujo Grau, MD., Cali
Joaquín Arciniegas, MD., Birmingham, Alabama
José A. Bernal Ramírez, MD., New Orleans, Louisiana
Juan Consuegra Zulaica, MD., Bogotá
Jorge Cheirif Berkstein, MD., Dallas, Texas
Mauricio Duque Ramírez, MD., Medellín
Eduardo Escorcía Ramírez, MD., Medellín
Abel Giraldo Echeverri, MD., Manizales
Antonio Gotto M. Jr., MD., New York, NY
José F. Guadalajara, MD., México, DF
Fred E. Husserl, MD., New Orleans, Louisiana
Bijoy K. Khandheria, MD., Rochester, Minnesota
Joseph Kisslo, MD., Durham, North Carolina
Joseph F. Malouf, MD., Rochester, Minnesota
Franz Messerli, MD., New Orleans, Louisiana
Carlos Morillo Zárate, MD., Canadá
Darío Moron, MD., Cartagena
Joseph Murgu, MD., New Orleans, Louisiana
Pastor Olaya, MD., Cali
Antonio Ramírez González, MD., Medellín
Gustavo Restrepo Uribe, MD., Bogotá
Jorge Reynolds Pombo, Ing. Elec., Bogotá
Gustavo Rincón, MD., Cleveland, Ohio
Edmond Saaibi Seifer, MD., Bucaramanga
Enrique Urdaneta Holguín, MD., Bogotá
Manuel Urina Daza, MD., Barranquilla
Alberto Vejarano Laverde, MD., Bogotá
Héctor O. Ventura, MD., New Orleans, Louisiana
Humberto J. Vidaillet, Jr., MD., Marshfield, WI
Carlos Villalba Gómez, MD., Barranquilla
Martín Wartenberg Villegas, MD., Cali

ÁRBITROS

Juan J. Arango Escobar, MD., Cali
Dagnóvar Aristizábal Ocampo, MD., Medellín
Gustavo Barrios Montealegre, DDS., Bogotá
Mario Bernal Ramírez, MD., Bogotá
Renato Bresciani, MD., Bogotá
Juan Carlos Briceño, PhD., Ing. Biomédico, Bogotá
John Bustamante Osorno, MD., PhD., Medellín
Camilo Cabrera Polanía, MD., Bogotá
Víctor Caicedo Ayerbe, MD., Bogotá
Gustavo Carrillo Ángel, MD., Bogotá
Iris Castro Aguilar, RN., Bogotá
Pablo Castro Covelli, MD., Bogotá
Gina Cuenca Mantilla, MD., Bogotá
Gabriel Díaz Góngora, MD., Bogotá
John Duperly Sánchez, MD., PhD., Bogotá
Gilberto Estrada Espinosa, MD., Bogotá
Humberto Forero Laverde, MD., Bogotá
Diego García García, MD., Bogotá
Efraín Gómez López, MD., Bogotá
Germán Gómez Segura, MD., Bogotá
Fernando Guzmán Mora, MD., Bogotá
Samuel Jaramillo Estrada, MD., Medellín
Nicolás I. Jaramillo Gómez, MD., Medellín
Mónica Jaramillo Jaramillo, MD., Bogotá
Claudia Jaramillo Villegas, MD., Bogotá
Fernando Lizcano Lozada, MD., Bogotá
Hernando Matiz Camacho, MD., Bogotá
Enrique Melgarejo Rojas, MD., Bogotá
Iván Melgarejo Romero, MD., Bogotá
Jorge Mor Dale, MD., Bogotá
Pedro Moreno, MD., New York
Carlos Morillo Zárate, MD., Ontario
Pilar Navas, Ing., Bogotá
Gustavo Restrepo Molina, MD., Medellín
Gustavo Restrepo Uribe, MD., Bogotá
Jorge Reynolds Pombo, Ing. Elec., Bogotá
Camilo Roa Amaya, MD., Bogotá
Diego Rodríguez Guerrero, MD., Bogotá
Nohora I. Rodríguez Guerrero, MD., Bogotá
Nubia L. Roa Buitrago, MD., Bogotá
Miguel Ronderos Dumit, MD., Bogotá
Fernando Rosas Andrade, MD., Bogotá
Néstor F. Sandoval Reyes, MD., Bogotá
Alberto Suárez Nitola, MD., Bogotá
Miguel Urina Triana, MD., Barranquilla
Edgardo Vanegas Garcón, MD., Bogotá
Edgar Varela Guevara, MD., Bogotá
Fernando Vargas, MD., Bogotá
Sebastián Vélez Peláez, MD., Medellín

Las opiniones expresadas en los artículos firmados son las de los autores y no coinciden necesariamente con las de los directores o los editores de la Revista Colombiana de Cardiología. Las sugerencias diagnósticas o terapéuticas, como elección de productos, dosificación y métodos de empleo corresponden a la experiencia y al criterio de los autores.

La Revista Colombiana de Cardiología es una publicación bimestral de la Sociedad Colombiana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular.

Tarifa Postal Reducida No. 919 de la Administración Postal Nacional - ISSN 0120-5633

Todos los textos incluidos en la Revista Colombiana de Cardiología están protegidos por derechos de autor. Ninguna parte de esta publicación puede ser producida por cualquier medio, mecánico o electrónico, sin el permiso escrito del Editor.

SOCIEDAD COLOMBIANA DE CARDIOLOGÍA Y CIRUGÍA CARDIOVASCULAR

JUNTA DIRECTIVA 2006-2008

Presidente:	Fernando Manzur Jattin, MD.
Primer Vicepresidente:	Fernando Rosas Andrade, MD.
Segundo Vicepresidente:	Alexis Llamas Jiménez, MD.
Secretario:	Manuel Urina Triana, MD.
Tesorero:	Pablo Guerra León, MD.
Fiscal:	Néstor Sandoval Reyes, MD.
Seccional Antioquia:	Carlos Eusse Gómez, MD.
Seccional Atlántico:	Nazario Hani Abugattas, MD.
Seccional Bolívar:	Carlos Óliver Espinosa, MD.
Seccional Central:	Ricardo Bohórquez Rodríguez, MD.
Seccional Eje Cafetero:	Carlos Alberto Buendía Azaath, MD.
Seccional Magdalena Grande:	Guillermo Trout Guardiola, MD.
Seccional Morrosquillo:	Domingo Pérez Mazzeo, MD.
Seccional Santanderes:	Federico Saaibi Solano, MD.
Seccional Sur Occidente:	Mauricio Zárate González, MD.

CORRESPONDENCIA:

JORGE LEÓN GALINDO, MD. (Editor)
REVISTA COLOMBIANA DE CARDIOLOGÍA
SOCIEDAD COLOMBIANA DE CARDIOLOGÍA Y CIRUGÍA CARDIOVASCULAR
Avenida 9º No. 126 - 18/30 Of. 201 - 202, Bogotá, DC., Colombia
Teléfonos y Fax: (571) 523 1640 - 523 0012 - 523 1650 - 523 0044
Correo electrónico: publicaciones@scc.org.co

La Revista Colombiana de Cardiología está indexada en:

- PUBLINDEX (Colciencias)
- SciELO Colombia (Scientific Electronic Library Online) - <http://www.scielo.org.co>
- Lilacs (Literatura Latinoamericana en Ciencias de La Salud)*
*http://bases.bvs.br/public/scripts/php/page_show_main.php?home=true&lang=es&form=simple
- Licocs (Literatura Colombiana en Ciencias de La Salud)**
**<http://www.col.ops-oms.org/cgi-bin/wxis.exe/iah/?IstisScript=cgi-bin/iah/iah.xic&base=LICOC&lang=e>



Introducción

Sebastián Vélez P., MD.

187

Prólogo

Fernando Manzur J., MD.

188

Aspectos epidemiológicos

Édgar A. Varela G., MD.

189

Definición - Diagnóstico de la hipertensión arterial

Nubia L. Roa B., MD.

195

Evaluación paraclínica de la hipertensión arterial

Exámenes paraclínicos en hipertensión arterial

Fernando Manzur J., MD.

197

Ecocardiografía en hipertensión arterial

Gina del S. Cuenca M., MD.

200

Monitoreo ambulatorio de presión arterial (MAPA)

Carlos B. Silva G., MD.

206

Tratamiento

Metas del tratamiento de la hipertensión arterial

Ana C. Palacio E., MD.

209

Cambios terapéuticos en el estilo de vida

Sebastián Vélez P., MD.

212

Tratamiento farmacológico

Diuréticos

Ana C. Palacio E., MD.

215

Betabloqueadores

Sebastián Vélez P., MD.

219

Bloqueadores de los canales del calcio

Miguel Urina T., MD.; Jennifer Vergara J., MD.

224

Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina-II (I-ECA)

Armando Gómez O., MD.

232

Bloqueadores de los receptores de angiotensina-II (BRA-II)

Rodrigo Botero L., MD.

238

Bloqueadores alfa

Margarita I. Blanco de E., MD.; Francisco Garrido B., MD.

243

<u>Antihipertensivos de acción central</u>	
Luis F. Tenorio T., MD.	247
<u>Vasodilatadores</u>	
Pilar Peña T., MD.	250
Situaciones especiales	
<u>Hipertensión arterial y diabetes mellitus</u>	
Gustavo A. Márquez S., MD.	253
<u>Prevención primaria y secundaria de la enfermedad cerebrovascular</u>	
Carlos Luengas L., MD.	263
<u>Falla cardíaca</u>	
Diego Sánchez L., MD.	267
<u>El hipertenso con enfermedad renal</u>	
Roberto D'Achiardi R., MD.; Juan C. Urrego R., MD.	272
<u>El hipertenso con enfermedad cardíaca:</u>	
- <u>Hipertrofia ventricular izquierda</u>	
Ricardo Bohórquez R., MD.	279
- <u>Enfermedad coronaria</u>	
José F. Saaibi S., MD.	284
- <u>Disfunción diastólica</u>	
Alfonso Muñoz V., MD.	294
<u>Hipertensión arterial sistólica</u>	
Eduardo Ramírez V., MD.	297
<u>Raza, género y embarazo</u>	
Laura P. Báez P., MD.	301
<u>Urgencias y emergencias hipertensivas</u>	
Alberto Suárez N., MD.	308
<u>Hipertensión secundaria</u>	
Luis M. Otero V., MD.	313



La Revista Colombiana de Cardiología está indexada en:

- PUBLINDEX (Colciencias)
- SciELO Colombia (Scientific Electronic Library Online) - <http://scielo-co.bvs.br>
 - Lilacs (Literatura Latinoamericana en Ciencias de La Salud)*
*http://bases.bvs.br/public/scripts/php/page_show_main.php?home=true&lang=es&form=simple
 - Licocs (Literatura Colombiana en Ciencias de La Salud)**
**<http://www.col.ops-oms.org/cgi-bin/wxis.exe/iah/?IscScript=cgi-bin/iah.iah.xic&base=LICOC&lang=e>

INTRODUCCIÓN

La hipertensión arterial es un problema de salud de particular importancia dada su prevalencia e impacto en la población general. El acercamiento diagnóstico y en especial el tratamiento de la misma, cambian con la aparición de nuevos métodos diagnósticos y nuevos medicamentos, a medida que se reconocen efectos diferentes sobre los órganos blanco, producidos por fármacos de uso corriente. Por la complejidad y la extensión del tema, se hace difícil para muchos médicos tener una idea clara y precisa acerca de la aproximación más recomendable hacia un paciente o situación en particular. Es arduo seguirle la pista a tantas publicaciones que aportan a la resolución de una duda en particular, a veces con resultados contradictorios. Estas guías pretenden ayudar a solucionar esas dificultades.

Debido a la aparición frecuente de estudios clínicos o información relevante que modifica o cambia una recomendación, sobre todo en el campo de la hipertensión arterial, no es posible tener una guía inamovible que permanezca actualizada por largo tiempo; sin embargo, las recomendaciones expresadas permitirán hacer una aproximación razonable a este grupo importante de pacientes. No obstante, de acuerdo con las consideraciones anteriores, una guía no puede ser más que eso. El juicio clínico prudente e informado del médico no puede ser reemplazado por un documento de este tipo.

Esta guía se basa en la evidencia en el sentido de que tiene en cuenta la mejor información disponible, la cual se ha empleado para la redacción de las recomendaciones. Aún así, debido a la metodología empleada, no se ha hecho una graduación de la evidencia como se ha efectuado en otras publicaciones, de acuerdo a como lo requiere la "medicina basada en la evidencia". No por ello dejan de tener valor.

Se convocó a un grupo de reconocidos expertos del país para que revisaran la evidencia disponible acerca de diferentes aspectos relacionados con el tema, y redactaran un documento (no una revisión del tema) en forma de guía, que permitiera tener claridad sobre esta información y la mejor manera de emplearla en la práctica diaria. De estos documentos se hizo una primera revisión a cargo de los editores y se sugirieron modificaciones y correcciones tratando de volverlos lo más homogéneos y completos posible. Posteriormente, se convocó a una reunión a la cual asistió un grupo de estos expertos y allí se discutieron los documentos y las recomendaciones. A los documentos finales presentados por cada autor, se les ha hecho una nueva revisión editorial, respetando el contenido general de los mismos, con algunas modificaciones menores. A pesar de lo completo de la revisión, estas guías no son exhaustivas y quedan algunos temas de importancia que no están comprendidos en las mismas; este será trabajo para un futuro. El reto está en lograr que las guías se actualicen con frecuencia, a medida que se obtenga información nueva que implique un cambio en la recomendación.

Debo agradecer a todos los participantes su aporte y dedicación al desarrollo de este proyecto. De igual forma, debo un reconocimiento especial a Bayer Colombia, que generosamente ha contribuido haciendo posibles la reunión de discusión y la publicación de las guías; este patrocinio ha sido completamente imparcial y no ha influido en lo más mínimo en las recomendaciones consignadas en este documento.

Sebastián Vélez Peláez, MD.
Editor

PRÓLOGO

La cardiología ha avanzado de manera vertiginosa y empieza a beneficiarse de la genética y de nuevas técnicas que permiten estudiar las enfermedades cardiovasculares. Sin embargo, se ha fracasado en un aspecto vital de las enfermedades cardiovasculares: la prevención y el alcance de metas de tratamiento, lo cual demanda un cambio radical en su enfoque.

La sociedad moderna logra prolongar la vida, pero la mayoría de la población aún muere a causa de problemas cardiovasculares. Se ha avanzado pero al mismo tiempo algo falla.

¿Por qué no se logra reducir la mortalidad cardiovascular pese a las campañas realizadas en los últimos años? ¿Por qué los cardiólogos se sienten tan frustrados? La respuesta es difícil. La prevención no logra alcanzar la eficacia esperada y eso es responsabilidad tanto de los que trabajan en salud, como de los pacientes. "Ha de cambiarse el modelo de prevención y de empezar a prevenir desde antes de nacer". Se ha prolongado la vida pero "la prevalencia y la incidencia de la enfermedad hipertensiva están en aumento porque no se previene lo suficiente".

Los cardiólogos alertan sobre el preocupante aumento de la hipertensión y de los efectos de la misma en las enfermedades cardiovasculares, así como del tabaquismo y de la obesidad. A esto se le añade la poca práctica de deporte y el vivir con más estrés. Éstas son las cuatro principales causas de las cardiopatías. En muy poco tiempo el índice de masa corporal que mide la obesidad ha aumentado muchísimo, y no unas décimas, sino un punto entero. La obesidad aparece cada vez a edades más tempranas, de los 4 a los 11 años, y provocará un aumento de diabetes, hipertensión y enfermedad cardiovascular.

Por ello, uno de los objetivos primarios del gran Simposio Internacional de Hipertensión y Riesgo Cardiovascular, llevado a cabo en Medellín, ciudad de la eterna primavera, es lograr conseguir con sus evidencias un cambio y un modo de actuar frente a la prevención y al cumplimiento terapéutico de la hipertensión arterial.

El lanzamiento de las "Guías colombianas para el diagnóstico y tratamiento de la hipertensión arterial", es un gran aporte a la hipertensión de nuestro país. Éstas constituyen la primera guía de diagnóstico, evaluación y tratamiento de la hipertensión arterial de la Sociedad Colombiana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular.

La práctica clínica basada en la evidencia resta importancia a la intuición; la experiencia clínica sistemática y la fisiopatología racional, constituyen una base suficiente para la toma de decisiones clínicas y hacen énfasis en el examen de evidencias para la investigación clínica.

La comprensión de ciertas reglas es necesaria para la correcta interpretación de la literatura en cuanto a causas, pruebas diagnósticas y estrategias de tratamiento.

Fernando Manzur Jattin, MD. FACC.
Presidente Sociedad Colombiana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular

Aspectos epidemiológicos

Édgar A. Varela G., MD.

La hipertensión arterial es una enfermedad de alta prevalencia en algunas comunidades; de hecho, se han descrito prevalencias entre 10% y 73%.

Es, además, la primera causa de enfermedad coronaria, falla cardíaca y evento cerebrovascular, y la segunda causa de falla renal. Es así como en el 35% de los eventos cardiovasculares y en el 49% de las fallas cardíacas, se encuentra hipertensión arterial.

La asociación entre hipertensión arterial y enfermedad cardiovascular es fuerte, continua, consistente, independiente y plausible.

La hipertensión arterial aumenta con la edad tanto en hombres como en mujeres.

Se asocia con industrialización, migración, primer grado de consanguinidad y características psicosociales como ingreso económico, hábitat y rasgos de personalidad.

La interacción de los factores de riesgo que con frecuencia se concentran en los pacientes con hipertensión arterial, modifica el pronóstico en forma individual.

Los aumentos en la presión arterial sistólica, diastólica y de pulso determinan incrementos en la mortalidad por enfermedad cardiovascular. Los aumentos de 10 mm Hg en la presión de pulso, representan el 20% de incremento del riesgo de sufrir enfermedad cardiovascular. De otra parte, los aumentos de 5 a 6 mm Hg de la presión arterial, incrementan en 20% a 25% el riesgo relativo de enfermedad coronaria.

La incidencia de enfermedad cardiovascular por presión arterial sistólica, es de 3% en mujeres entre los 45 a 54 años y aumenta a 78% en los hombres entre 65 a 74 años.

El riesgo atribuible poblacional de hipertensión arterial para enfermedad coronaria, es de 70% para mujeres y de 60% para hombres.

La mortalidad coronaria por presión arterial sistólica ajustada para la edad, es de 11,6% en presiones arteriales sistólicas menores de 120 mm Hg y aumenta a 82,6% si la presión sistólica es mayor a 210 mm Hg.

Hasta el 90% de las personas de 55 años de edad sin hipertensión arterial, pueden desarrollar esta condición con su expectativa de vida.

Introducción

La hipertensión arterial continúa siendo un factor de riesgo importante en el desarrollo de enfermedad cardio-vascular ya que produce una gran carga en morbilidad y mortalidad. En este capítulo se describen algunos conceptos básicos de la epidemiología de la hipertensión arterial, y se hace una reseña del comportamiento epidemiológico de la enfermedad con respecto a edad, género, raza, condición socio-económica y otros factores. De igual forma, se revisan algunos estudios que describen cambios tempranos de la enfermedad y se inquieta al lector acerca del uso de marcadores de exposición y al uso de la visión de la enfermedad que entrega la epidemiología social y la epidemiología de los ciclos de vida.

Historia natural de la hipertensión arterial

En 1913, Janeway analizó 212 pacientes hipertensos fallecidos, y encontró que en el 33% la muerte se debió a enfermedad cardíaca, en 24% a accidente cerebrovascular y en 23% a uremia (1). En el análisis de los nueve principales estudios observacionales que suman 420.000 personas seguidas en un promedio de 10 años con un rango de 6 a 25 años, se hallaron 843 accidentes cerebrovasculares y 4.856 eventos relacionados con enfermedad coronaria (2).

El seguimiento de la cohorte de Framingham que comenzó en 1948, continúa hasta la fecha evaluando una comunidad a través de los registros médicos, contabiliza la aparición de casos incidentes de hipertensión y enfermedad coronaria y estudia su relación con variables

epidemiológicas como edad y género entre otras, con lo cual brinda aportes al conocimiento epidemiológico de la hipertensión.

Desde 1956, se realiza en los Estados Unidos la Encuesta Nacional de Salud (NHANES) que muestra, en general, que por lo menos uno de cada tres adultos sufre de hipertensión arterial. De 1988 a 1991, la encuesta mostró un descenso del 40% en la tasa de hipertensión arterial al compararla con la del período 1976 a 1980. Esta diferencia puede explicarse por diferencias metodológicas y por un cambio en el estilo de vida de esta comunidad (3).

En 1958, el Estudio de los Siete Países examinó 16 comunidades en diferentes partes del mundo con un seguimiento de 25 años, en el que se evaluó el impacto de la hipertensión arterial, así como su riesgo y letalidad a través del desarrollo de accidente cardiovascular y enfermedad coronaria (4).

La hipertensión arterial es un problema de salud pública dada su alta prevalencia y la carga en salud que representa tanto por su morbilidad como por su letalidad.

Prevalencia

La hipertensión arterial es una enfermedad de alta prevalencia en todo el mundo y es la más sobresaliente entre las enfermedades cardiovasculares.

Estudios de corte transversal muestran que el 20% de la población general, puede sufrir hipertensión arterial. Sobre los 50 años de edad, la prevalencia es de 50% en mayores de 80 años es del 65% (5, 6).

La NHANES III, examinó 19.661 individuos mayores de 18 años de edad y encontró prevalencias más bajas independientemente de la edad en los hombres y mujeres de raza blanca y en los mejicanos americanos en comparación con los afro-americanos. En todas las razas la prevalencia aumentó con la edad; la más baja fue de 1,0% en mujeres de raza blanca entre los 18 a 29 años y la más alta en mujeres afro-americanas con 73,9%. La prevalencia ajustada para la edad fue de 34% en afro-americanos, de 25,4% en sujetos de raza blanca y de 23,2% en mejicanos americanos, para hombres y mujeres de 31%, 21% y 21,6% respectivamente para los mismos grupos raciales (7-9).

Una encuesta de salud del corazón realizada en Canadá, mostró una prevalencia de hipertensión arterial del

22% (10). El estudio MONICA, mostró una prevalencia mayor en Europa del Este que en el resto del continente (11). Así mismo, una encuesta con 235 médicos generales desarrollada en Francia, evaluó 12.351 pacientes mayores de 18 años y encontró 41% de prevalencia de hipertensión arterial (12).

En Colombia, el estudio nacional de factores de riesgo de enfermedades crónicas -ENFREC II- realizado en 1999, arrojó una prevalencia de hipertensión arterial de 12,3% (13).

En la tabla 1 se muestra la prevalencia registrada en diferentes regiones.

Tabla 1
PORCENTAJE DE PREVALENCIA
DE HIPERTENSIÓN ARTERIAL EN DIFERENTES
COMUNIDADES

Lugar		Porcentaje
Colombia	(13)	12,3
Estados Unidos	(41)	28,7
Canadá	(10)	22
Valencia	(42)	29
Ecuador (Borbón)	(43)	36

Incidencia

La incidencia bienal en hombres entre los 30 y los 39 años, es de 3,3% y aumenta a 6,2% entre los 70 y los 79 años; de otro lado, en las mujeres para estos mismos grupos etéreos, es de 1,5% y 8,6%.

En 5.209 adultos pertenecientes al estudio del corazón de Framingham, quienes tuvieron un seguimiento por 30 años, se observó que dos tercios de los evaluados desarrollaron hipertensión arterial, con mayor probabilidad de desarrollar la enfermedad entre quienes tenían cifras normales altas, obesidad y deterioro de la tolerancia a la glucosa (7, 14).

El estudio de Framingham determinó la incidencia de casos de hipertensión diastólica en 22% en hombres y en 16% en mujeres, en un seguimiento a 8 años (15).

El séptimo informe del Comité Conjunto de Prevención, Evaluación y Tratamiento de la hipertensión arterial, propone una clasificación que incluye estado normal, prehipertensivo y estadios 1 y 2 de hipertensión arterial (16). Los pacientes que se clasifican en el estado prehipertensivo, tienen un riesgo dos veces mayor de desarrollar

hipertensión arterial que aquellos con cifras normales de presión arterial.

Riesgo

La hipertensión arterial está presente en el 35% de todos los eventos cardiovasculares ateroscleróticos y en el 49% de todos los casos de falla cardíaca (17) e incrementa el riesgo de eventos cerebro-vasculares (18).

En el Estudio de los Siete Países, se encontró un incremento que duplicaba el riesgo por cada 10 mm Hg de aumento en la presión arterial media de la población (4). El ensayo de intervención de múltiples factores de riesgo (MRFIT), reseña esta misma relación directa entre la cifra de presión arterial diastólica y sistólica y un aumento en la mortalidad por enfermedad coronaria (7).

La hipertensión arterial es la primera causa de enfermedad coronaria isquémica, de enfermedad cerebro-vascular y de falla cardíaca, y es la segunda causa de enfermedad renal terminal. La relación entre la hiper-tensión arterial y la enfermedad cardiovascular es fuerte, continua (equiparable a relación de dosis efecto), consistente a través de los diferentes estudios, independiente y plausible con el conocimiento actual de la biología.

Los pacientes con hipertensión arterial esencial que no presentan un descenso promedio de más de 10 mm Hg en la noche, tienen mayor riesgo de desarrollar lesión de órgano blanco y mayor morbilidad y mortalidad (19).

El pronóstico para cada paciente es diferente y se debe a la interacción de los factores de riesgo presentes (17, 20). Por ejemplo, en el estudio INTERHEART, el efecto acumulativo de la coexistencia de factores de riesgo, mostró un riesgo relativo indirecto de infarto de miocardio de 13,01 (99% IC: 10,69-15,83) para la asociación de tabaquismo, hipertensión arterial y diabetes, y esta asociación representa un riesgo atribuible poblacional del 53% (21).

Exceso de riesgo

Los aumentos de 5 a 6 mm Hg en la presión arterial, incrementan el riesgo de 20% a 25%. El riesgo relativo de enfermedad coronaria para una cifra de presión arterial sistólica de 140 a 149 mm Hg, es de 2,35; en tanto que para una cifra mayor de 180 mm Hg es de 5,65 (22).

El estudio de MRFIT, analiza el riesgo aislado por hipertensión arterial sistólica y diastólica. Si la presión arterial diastólica aumenta a más de 100 mm Hg, el riesgo incrementa a 3,23; si la presión arterial sistólica aumenta sobre 160 mm Hg, el riesgo se eleva a 4,19, y si aumentan las presiones arteriales sistólica y diastólica, el riesgo llega a 4,57 (22). El estudio de Framingham ha evaluado el impacto de la presión de pulso y ha hallado que los aumentos de 10 mm Hg incrementan el riesgo de eventos cardiovasculares en 20% (23).

Riesgo atribuible poblacional

Varios estudios demuestran la relación entre el aumento de la presión arterial y el riesgo cardiovascular. El riesgo atribuible de hipertensión arterial para enfermedad coronaria, es de 70% en mujeres y de 60% en hombres.

El estudio de MRFIT muestra un riesgo atribuible poblacional para enfermedad coronaria de 25,6% para el estadio 1 de hipertensión arterial, de 13,5% para el estadio 2, de 5,8% para el estadio 3 y de 2,3% para el estadio 4; y para accidente cerebrovascular para los mismos estadios de hipertensión arterial, muestra un riesgo de 40,0%, 29,5%, 12,8% y 6,8%, según la clasificación propuesta por el Sexto Comité Conjunto de hipertensión arterial (7). El meta-análisis realizado por el *Prospective Studies Collaboration* que evaluó un millón de personas, encontró 56.000 muertes por causa vascular relacionadas con la hipertensión arterial. Los incrementos de 10 mm Hg de la presión arterial diastólica o de 20 mm Hg de la presión arterial sistólica, se traducen en un doble riesgo de evento cerebrovascular (24).

Control en la población

En la cohorte ARIC, se encontró mayor prevalencia de hipertensión en la raza negra y más prevalencia de la enfermedad a mayor edad. El 84% de los encuestados tenían conocimiento de la enfermedad y cerca del 50% tenían sus cifras controladas (25, 26).

La NHANES III, mostró que el 47% de los hipertensos no recibe tratamiento y que del 53% que sí lo hace, el 45% está bien controlado (8).

El estudio de Canadá mostró cómo sólo el 59% de las personas con hipertensión arterial, sabían que sufrían la enfermedad. De ellos, 16% recibían tratamiento y

tenían un control adecuado, 24% recibían tratamiento pero su control no era adecuado y 19% no recibían tratamiento hipotensor (10). Un estudio en Francia mostró que el 41% de los pacientes con hipertensión arterial, no recibían tratamiento y que de los que sí lo recibían, sólo el 24% tenía un adecuado control de sus cifras de presión arterial (12).

En el estudio nacional de factores de riesgo de enfermedades crónicas realizado en Colombia, el 24,5% de los pacientes con diagnóstico recibe medicamento hipotensor (13).

Factores asociados

A continuación se describe el impacto que poseen las diferentes variables epidemiológicas clásicas sobre la presión arterial.

Industrialización

En las comunidades industrializadas la presión arterial tiende a aumentar con la edad. Esta tendencia se ha atribuido al nivel de ingestión de sal, pero sin duda están involucrados otros factores aún ocultos a nuestro entendimiento (14, 27). En las regiones no industrializadas, el promedio de presión arterial no tiende a elevarse con la edad e incluso en algunas de ellas tiende a declinar. Habitar en una zona rural no confiere por sí mismo una protección contra la hipertensión arterial y sus efectos. Asociado a la industrialización puede presentarse un modo de vida con mayor nivel de estrés, consumo de productos procesados con altos porcentajes de grasa, carbohidratos y azúcares refinados, una vida más sedentaria y un mayor nivel de contaminación sonora.

Edad y género

En las mujeres, luego de los 50 años de edad la presión arterial aumenta más que en los hombres y continúa aumentando hasta los 80 años. Desde la adolescencia los hombres cursan con cifras más elevadas de presión arterial que las mujeres. La presión arterial sistólica en los hombres aumenta progresivamente hasta los 70 años. La velocidad de incremento de la presión arterial diastólica, disminuye tanto en hombres como en mujeres luego de los 55 a 60 años (6, 7, 22). Una persona entre los 55 y 65 años de edad, tiene un riesgo de desarrollar hipertensión del 90% durante el resto de su vida (28).

Es por esta diferencia de comportamiento en la presión arterial, que las personas de mayor edad están

expuestas a aumentos de presión de pulso y de hipertensión arterial sistólica aislada. Tanto en hombres como en mujeres, el aumento de la presión arterial de pulso incrementa el riesgo de eventos cardiovasculares. Aunque el estudio de Framingham demuestra cómo la presión arterial sistólica es el mejor predictor de morbi-mortalidad cardiovascular (9, 14, 29), lo es también para eventos cerebro-vasculares (18).

Etnia

Diversos estudios han demostrado niveles más altos de presión arterial en la etnia negra. Estos cambios se relacionan con el hecho de que la raza negra en algunas comunidades tenga mayor prevalencia y diferente comportamiento de la enfermedad (30). En algunas comunidades indígenas como entre los Yanomamo del Amazonas y en comunidades de Kalahari y Botswana, entre otras, prevalecen estadios de presión arterial normal o bajos. En algunas etnias de África, la presión arterial no aumenta con la edad. Por su parte, en los Estados Unidos la enfermedad hipertensiva es más frecuente en individuos afro-americanos (27).

Migraciones

Como ya se anotó, cuando las poblaciones migran de un hábitat natural a uno industrializado, aumentan el consumo de alimentos procesados, la ingestión de grasa de origen animal, de sal, azúcar y azúcares refinados, llevan una vida sedentaria y se exponen a contaminación ambiental, incluida la sonora, todos factores asociados con la hipertensión arterial. Los inmigrantes adquieren los hábitos de los lugareños y con ello los factores de riesgo y enfermedad que ellos poseen. Del estudio de estas poblaciones emigrantes, comparándolas con quienes permanecen en sus lugares de origen, se evidencia que aumentan el índice de masa corporal y desarrollan cifras elevadas de presión arterial sistólica y diastólica (22).

Herencia y desarrollo

La historia de hipertensión arterial en familiares de primer grado de consanguinidad, es un factor de riesgo para el desarrollo de enfermedad hipertensiva (22).

Variables como desarrollo fetal, peso placentario, bajo peso al nacer, bajo perímetro cefálico y ganancia acelerada de peso durante el primer año de vida, se han relacionado con un mayor riesgo de sufrir hipertensión arterial. Aunque las adaptaciones post-natales pueden

ser las responsables de este comportamiento (27, 31, 32), incluso otros factores que pueden actuar en edades entre los 16 y 25 años, modifican la respuesta hipertensiva hacia los 50 años de edad o favorecen la aparición de complicaciones cardiovasculares (33).

Otros

Varios factores psicosociales y socioculturales, han mostrado asociación con la hipertensión arterial. Se han estudiado el nivel educativo, la ocupación y el nivel de ingresos económicos, el lugar de habitación y su vecindario, entre otros. El nivel de educación alcanzado se relaciona en forma inversa, lo que quizá involucre la facilidad al acceso de atención médica y/o a condiciones de concentración familiares de hábitos de riesgo (26, 34, 35). También se sabe que pertenecer al tipo de personalidad A, se ha asociado con un mayor riesgo de desarrollar hipertensión arterial (36).

A través de estudios ecológicos se ha pretendido describir patrones en áreas geográficas que permitan establecer asociaciones entre el lugar de residencia y el riesgo de hipertensión arterial (37). Factores como el consumo de alcohol, la ingestión de sodio, la obesidad y el aumento de peso, y la resistencia a la insulina también se han relacionado con el riesgo de hipertensión arterial (7, 22, 38, 39).

La hipertrofia del ventrículo izquierdo se ha considerado como una complicación de la enfermedad hipertensiva y, de hecho, es un hallazgo frecuente en la enfermedad. Los estudios epidemiológicos demuestran que el aumento de la masa ventricular es un factor de riesgo independiente que incrementa la probabilidad de sufrir infarto agudo del miocardio, insuficiencia cardíaca, arritmias ventriculares, muerte súbita o eventos cerebro-vasculares.

En el estudio de Framingham, Singh y colaboradores evaluaron la respuesta de la presión arterial durante la prueba de esfuerzo en 1.026 hombres y 1.284 mujeres con edad promedio de 42 ± 10 años con un rango entre 20 y 69 años. El análisis multivariado ajustado para edad, encontró que un cambio exagerado en la presión arterial diastólica en la segunda fase de ejercicio, constituía un alto predictor de casos incidentes de hipertensión arterial en hombres con un OR de 4,16 con intervalos de confianza al 95% de 2,15 a 8,05 y en mujeres con un OR de 2,17 e intervalos de 1,19 a 3,96 (15).

A nivel molecular, la hipertensión arterial se ha asociado con proteínas de inflamación como la proteína C reactiva ultrasensible, el fibrinógeno y la interleukina 6, y con moléculas de adhesión intercelular (40).

Resumen

A través de los estudios epidemiológicos de cohorte y transversales y de algunos meta-análisis de estudios des-criptivos, se sabe de la alta prevalencia de la enfermedad y de la relación entre la hipertensión arterial y la enfermedad cardiovascular. Este mismo conocimiento permite tomar decisiones acerca de la importancia de controlar las cifras de presión arterial y del impacto que se espera con las diferentes medidas terapéuticas.

Nota del editor

Sebastián Vélez Peláez

La hipertensión arterial es el factor de riesgo más común para morbi-mortalidad cardiovascular en el mundo. En la actualidad, se estima que el 25% de la población mundial es hipertensa, y ello podría llegar al 29% para el año 2025 (44). En general, a pesar de los avances en el diagnóstico y el tratamiento, menos de la tercera parte de los pacientes hipertensos están adecuadamente controlados, y un porcentaje significativo de éstos aún presenta riesgo aumentado de futuros eventos comparados con la población de no hipertensos. A medida que se mejora el desarrollo socioeconómico de los países, la prevalencia de hipertensión arterial aumentará, tendencia que podría cambiarse instaurando modificaciones del estilo de vida en estas poblaciones (45).

En Colombia, la prevalencia de hipertensión en algunas zonas urbanas es de 14,1% (46). La mortalidad proporcional (datos de 1999) de la enfermedad hipertensiva, es de 9,7% en hombres y 12,2% en mujeres, en relación con la mortalidad cardiovascular general (la cual es de 23,4% y 33,5% respectivamente). La tasa estandarizada de muerte por enfermedad hipertensiva (en 1994) era de 27,59 en hombres y de 27,34 en mujeres (por cada 100.000) (47). La prevalencia de la hipertensión arterial ajustada por edad aumenta con los años, similar a lo que se observa en la población de los Estados Unidos (46).

Bibliografía

1. Janeway TC. Citado en: Dustan HP. History of clinical hypertension: from 1827 to 1970. In: Hypertension. Oparil S y Weber M. St. Louis: Ed. Saunders; 2000. p. 1-3.

2. MacMahon S, Peto R, Cutler J, et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 1. Prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. *Lancet* 1990; 335: 765-774.
3. Wright J, Hammonds V. Hypertension: epidemiology and contemporary management strategies. In: Wong N, Black H y Gardin J. New York: McGraw-Hill; 2000. p. 133-137.
4. van den Hoogen PC, Feskens EJ, Nagelkerke NJ, et al. The relation between blood pressure and mortality due to coronary heart disease among men in different parts of the world. Seven Countries Study Research Group. *N Engl J Med* 2000; 342: 1-8.
5. Wilson PW. An epidemiologic perspective of systemic hypertension, ischemic heart disease and heart failure. *Am J Cardiol* 1997; 80: 3J-8J.
6. Hanes DS, Weir MR, Sowers JR. Gender considerations in hypertension pathophysiology and treatment. *Am J Med* 1996; 101 (suppl 3 A): 10S-21S.
7. He J, Muntner P, Chen J, Roccella EJ, Streiffer RH, Whelton PK. Factors associated with hypertension control in the general population of the United States. *Arch Intern Med* 2002; 162: 1051-1058.
8. Mulrow P. Detection and control of hypertension in the population: The United States experience. *Am J Hypertens* 1998; 11: 744-746.
9. Franklin S. New Interpretations of blood pressure: The importance of pulse pressure. In: *Hypertension*. Oparil S y Weber M. St. Louis: Ed. Saunders; 2000. p. 227-234.
10. Chockalingam A, Fodor JG. Treatment of raised pressure in the population. The Canadian experience. *Am J Hypertens* 1998; 11 (6 Part 1): 747-749.
11. Strasser T. Hypertension: the east European experience. *Am J Hypertens* 1998; 11 (6 Part 1): 756-758.
12. Chamontin B, Poggi L, Lang T, et al. Prevalence, treatment and control of hypertension in the french population: data from a survey on high blood pressure in general practice, 1994. *Am J Hypertens* 1998; 11 (6 Part 1): 759-762.
13. El Estudio Nacional de Factores de Riesgo de Enfermedades Crónicas. ENFRECC II. Tomo III. Serie de Documentos Técnicos 007. Colombia: Ministerio de Salud; 1999. p. 32-38.
14. Kannel W. Hypertension. Epidemiological appraisal. In: Robinson K. Preventive cardiology. Futura Publishing; 1998. p. 1-14.
15. Singh JP, Larson MG, Manolio TA, et al. Blood pressure response during treadmill testing as a risk factor for new-onset hypertension. The Framingham Heart Study. *Circulation* 1999; 99: 1831-1836.
16. Chobanian A, Bakris G, Black HR, et al, and the 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: 2560-2572.
17. Padwal R, Straus SE, McAlister FA. Cardiovascular risk factors and their effects on the decision to treat hypertension: evidence based review. *BMJ* 2001; 322: 977-980.
18. Qureshi AI, Suri MF, Mohammad Y, Guterman LR, Hopkins LN. Isolated and borderline isolated systolic hypertension relative to long-term risk and type of stroke: a 20-year follow-up of the national health and nutrition survey. *Stroke* 2002; 33: 2781-2788.
19. McAlister FA, Straus SE. Evidence based treatment of hypertension. measurement of blood pressure: an evidence based review. *BMJ* 2001; 322: 908-911.
20. Pignone M, Mulrow CD. Evidence based management of hypertension: Using cardiovascular risk profiles to individualise hypertensive treatment. *BMJ* 2001; 322: 1164-1166.
21. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, et al. INTERHEART Study Investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004; 364: 937-952.
22. Whelton PK. Epidemiology of hypertension. *Lancet* 1994; 344: 101-106.
23. Kannel WB. Hypertensive risk assessment: cardiovascular risk factors and hypertension. *J Clin Hypertens* 2004; 6: 393-399.
24. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R. Prospective studies collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002; 360: 1903-13.
25. Nieto FJ, Alonso J, Chambless LE, et al. Population awareness and control of hypertension and hypercholesterolemia: The Atherosclerosis Risk in Communities study. *Arch Intern Med* 1995; 155: 677-684.
26. Diez Roux AV, Chambless LE, Merkin SS, et al. Socioeconomic disadvantage and change in blood pressure associated with aging. *Circulation* 2002; 106: 703-710.
27. Hansson L, Kilandre L, Öhrvall M. Epidemiology of hypertension. En: *Hypertension*. Oparil S y Weber M. St. Louis: Ed. Saunders; 2000. p. 4-19.
28. Vasan RS, Beiser A, Seshadri S, et al. Residual lifetime risk for developing hypertension in middle-aged women and men: The Framingham Heart Study. *JAMA* 2002; 287: 1003-1010.
29. Alderman MH, Cohen H, Madhavan S. Epidemiology of risk in hypertensive. Experience in treated patients. *Am J Hypertens* 1998; 11: 874-876.
30. Nardo CJ, Chambless LE, Light KC, et al. Descriptive epidemiology of blood pressure response to change in body position. The ARIC study. *Hypertension* 1999; 33: 1123-1129.
31. Law CM, Shiell AW, Newsome CA, et al. Fetal, infant, and childhood growth and adult blood pressure: a longitudinal study from birth to 22 years of age. *Circulation* 2002; 105: 1088-1092.
32. Law CM, de Swiet M, Osmond C, et al. Initiation of hypertension in utero and its amplification throughout life. *BMJ* 1993; 306: 24-27.
33. McCarron P, Okasha M, McEwen J, Smith GD. Changes in blood pressure among students attending Glasgow University between 1948 and 1968: analyses of cross sectional surveys. *BMJ* 2001; 322: 885-889.
34. Levenstein S, Smith MW, Kaplan GA. Psychosocial predictors of hypertension in men and women. *Arch Intern Med* 2001; 161: 1341-1346.
35. Galobardes B, Morabia A. Measuring the habitat as an indicator of socioeconomic position: methodology and its association with hypertension. *J Epidemiol Community Health* 2003; 57: 248-253.
36. Williams RB, Barefoot JC, Schneiderman N. Psychosocial risk factors for cardiovascular disease: more than one culprit at work. *JAMA* 2003; 29: 2190-2192.
37. Gillum RF, Mussolino ME, Madans JH. Relation between region of residence in the United States and hypertension incidence. The NHANES I epidemiologic follow-up study. *J Natl Med Assoc* 2004; 96: 625-634.
38. Havas S, Roccella EJ, Lenfant C. Reducing the public health burden from elevated blood pressure levels in the United States by lowering intake of dietary sodium. *Am J Public Health* 2004; 94: 19-22.
39. Goff DC Jr, Zaccaro DJ, Haffner SM, Saad MF. Insulin Resistance Atherosclerosis Study. Insulin sensitivity and the risk of incident hypertension: insights from the Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Diabetes Care* 2003; 26: 805-809.
40. Muir KW. Inflammation, blood pressure and stroke: an opportunity to target primary prevention? *Stroke* 2002; 33: 2732-2733.
41. Hajjar I, Kotchen TA. Trends in prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in the United States, 1988-2000. *JAMA* 2003; 290: 199-206.
42. Grima Serrano A, Alegría Ezquerro E, Jover Estellés P. Prevalencia de los factores de riesgo cardiovascular clásicos en una población laboral mediterránea de 4996 varones. *Rev Esp Cardiol* 1999; 52: 910-918.
43. Anselmi M, Avanzini F, Moreira JF, et al. Treatment and control of arterial hypertension in a rural community in Ecuador. *Lancet* 2003; 361: 1186-1187.
44. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Muntner P, Whelton PK, He J. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet* 2005; 365: 217-223.
45. Kaplan NM, Opie LH. Controversies in Cardiology 2. Controversies in hypertension. *Lancet* 2006; 367: 168-176.
46. Cubillos-Garzón LA, Casas JP, Morillo CA, Bautista LE. Congestive heart failure in Latin America: the next epidemic. *Am Heart J* 2004; 147: 412-417.
47. Datos tomados de Global Cardiovascular Infobase, www.cvdinfobase.ca, accedido abril 13 de 2006.

Definición - Diagnóstico de la hipertensión arterial

Nubia L. Roa B., MD.

La hipertensión podría definirse como aquellas cifras de presión arterial que llevan a complicaciones cardiovasculares en un individuo, de acuerdo con su perfil de riesgo (factores de riesgo cardiovascular, compromiso de órgano blanco, y posiblemente presencia de marcadores tempranos de enfermedad).

El esquema de clasificación en estadios utilizado, debe tener en cuenta el riesgo cardiovascular de cada individuo.

Hace 30 años, Rose (1) dijo que "la hipertensión debe definirse como aquellos niveles sobre los cuales la investigación y el tratamiento hacen más bien que daño" y que se deberían usar límites numéricos flexibles, relacionados con otros factores de riesgo. Esta definición es absolutamente vigente y en últimas es lo que se busca en la investigación: ¿Cuáles son los límites numéricos en los que no hay lesión en órganos blanco, en que no aumenta el riesgo cardiovascular? Y ¿cuáles son los límites en que se debe instaurar tratamiento no farmacológico o farmacológico?

En los consensos americano y europeo, hay acuerdo respecto al hecho de que cualquier valoración de la presión arterial, se debe hacer en relación con la estimación del riesgo cardiovascular total de cada individuo.

El Consenso Europeo aún utiliza la clasificación dada por la Organización Mundial de la Salud y el Sexto Comité Conjunto, la misma que se usó en el Primer Consenso Colombiano de Hipertensión Arterial. El consenso americano hizo algunas modificaciones, que están consignadas en la tabla 1, entre las que se introduce el criterio de prehipertensión. Los pacientes que tienen estas cifras, poseen hasta dos veces más riesgo de convertirse en hipertensos, lo cual alerta a los médicos tratantes a hacer un seguimiento más juicioso.

Tabla 1
CLASIFICACIÓN DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL(2)

Presión arterial	Sistólica (mm Hg)		Diastólica (mm Hg)
Normal	<120	y	<80
Pre-hipertensión	120-139	u	80-89
Estadio I	140-159	ó	90-99
Estadio II	≥160	ó	≥100

Nota del editor

Sebastián Vélez Peláez

Aunque usualmente se acepta que una presión arterial inferior a 140/90 mm Hg es normal en la población general, esta cifra puede no ser adecuada para un número de individuos con patologías asociadas o múltiples factores de riesgo. Se hace énfasis en la necesidad de estimar el riesgo cardiovascular al hacer una clasificación del grado de hipertensión.

Se ha decidido adoptar la clasificación propuesta por el JNC 7, considerando que es la más conocida y empleada en el medio y, a pesar de las dificultades que se presentan con el término de "prehipertensión", es de utilidad clínica para el manejo usual de los pacientes.

Las guías europeas (3) siguen la clasificación de la Organización Médica Mundial/Sociedad Internacional de Hipertensión de 1999.

Más recientemente, se ha planteado una nueva definición y clasificación de la hipertensión arterial (Tabla 2) (4). La importancia de esta proposición radica en el reconocimiento de que la clasificación no debe hacerse solamente con base en las cifras de presión arterial, sino que incluye la evaluación de los factores de riesgo cardiovascular y la presencia de compromiso de órganos blanco.

Tabla 2
CLASIFICACIÓN DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL (GRUPO DE TRABAJO DE LA SOCIEDAD AMERICANA DE HIPERTENSIÓN)

Clasificación	Elevaciones de presión arterial	Enfermedad cardiovascular	Factores de riesgo cardiovascular	Marcadores tempranos de enfermedad	Daño de órgano blanco
Normal	Normal o rara	o Ninguna	Ninguna o pocas	Ninguno	Ninguno
Hipertensión					
Estadio 1	Ocasional o intermitente	o Temprana	Varios	Usualmente presente	Ninguno
Estadio 2	Sostenida	o Progresiva	Muchos	Abiertamente presente	Signos tempranos presentes
Estadio 3	Marcada y sostenida	o Avanzada	Muchos	Abiertamente presente con progresión	Abiertamente presente con o sin eventos cardiovasculares

Bibliografía

1. Evans JG, Rose G. Hypertension. Br Med Bull 1971; 27: 37-42 (citado en las guías ESH/ESC 2003).
2. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al, and the 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: 2560-2572.
3. Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension – European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. J Hypertens 2003; 21: 1011-1053.
4. Giles TD, Berk BC, Black BC, et al. Expanding the definition and classification of hypertension. J Clin Hypertens (Greenwich) 2005; 7 (9): 505-512.

EVALUACIÓN PARACLÍNICA DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL

Exámenes paraclínicos en hipertensión arterial

Fernando Manzur J., MD.

La evaluación inicial del paciente hipertenso debe incluir una historia clínica completa (interrogatorio y examen físico) antes de ordenar exámenes adicionales o definir un tratamiento.

La evaluación inicial del paciente hipertenso debe confirmar el diagnóstico (si aún no se ha hecho), así como establecer la severidad de la misma y el compromiso de órgano blanco.

En la evaluación inicial se debe establecer el perfil de riesgo del paciente y además deben buscarse los indicios que sugieran la presencia de hipertensión secundaria.

Los datos que se obtengan permitirán determinar el mejor tratamiento inicial del paciente hipertenso.

Es fundamental la interacción con el paciente que garantice que éste comprenda la naturaleza crónica de la hipertensión arterial y la importancia del adecuado control de la misma, con el objetivo de lograr una adecuada adherencia al tratamiento.

En el estudio, la evaluación y el tratamiento de la hipertensión arterial son de suma importancia los procedimientos paraclínicos complementarios. En primer lugar, éstos son útiles para confirmar la etiología que se trate de una hipertensión esencial ya sospechada por la clínica y/o descartar una causa secundaria, así como para determinar la presencia de daño a órganos diana para elegir el tratamiento más adecuado para el paciente.

Exámenes paraclínicos

- Hemograma y velocidad de eritrosedimentación, glicemia, creatinina, ácido úrico, potasio sérico, perfil lipídico, microalbuminuria, electrocardiograma y test de captopril.

- Perfil lipídico (colesterol-T < 200 mg/dL; LDL < 100 mg/dL; HDL en 40 y 60 mg/dL).

- Microalbuminuria (< 30 mg/24 h – Orina: hematuria, proteinuria).
- Cortisol libre en orina (< 200 mcg/24 h).
- Renina plasmática (de 3 a 19 mcg/dL).
- Aldosterona plasmática (normal entre 5 y 20 ng/dL).
- Péptidos natriuréticos.
- Electrocardiograma.
- Test de captopril: absorción normal del radionúclido.

Otros procedimientos paraclínicos importantes para estudiar la etiología secundaria o la lesión a órganos blanco son:

- Ecografía renal y de glándulas suprarrenales.
- Ecocardiograma Doppler color.

Cuando se sospeche hipertensión renovascular, son de utilidad el test de captopril, la gammagrafía renal con Tc 99, la dosificación de renina plasmática y la arte-riografía renal.

Para estratificar al paciente hipertenso con vistas a la escogencia de su tratamiento, se debe tener en cuenta:

- Daño o lesión a órganos diana (Tabla 1).
- Enfermedad cardiovascular asociada.

El Séptimo Comité Conjunto usa los siguientes parámetros:

Factores de alto riesgo

- Hábito de fumar, dislipidemia, edad mayor a 55 años, género (hombres y mujeres post-menopáusicas).

- Historia familiar de enfermedad cardiovascular (en mujeres por debajo de 65 años u hombres por debajo de 55 años).

Tabla 1
MANIFESTACIONES DE ENFERMEDAD
DE ÓRGANOS DIANA (JNC-7).

Órgano diana	Manifestaciones, síntomas y signos
Corazón	Evidencia clínica, electrocardiográfica o radiológica de enfermedad coronaria Hipertrofia ventricular izquierda por electrocardiograma o hipertrofia ventricular izquierda por ecocardiografía Disfunción ventricular izquierda Insuficiencia cardíaca
Cerebro-vascular	Accidente isquémico transitorio Trombosis o hemorragia cerebral
Vascular periférico	Ausencia de uno o más pulsos mayores en las extremidades (excepto la dorsal del pie), con o sin claudicación intermitente Aneurisma
Riñón	Creatinina sérica igual o mayor a 130 mmol/L (1,5 mg/dL) Proteinuria (1 + o más) Microalbuminuria, ácido úrico
Retina	Hemorragias o exudados, con o sin papiledema

- Daño a órganos diana /enfermedad cardiovascular.

- Enfermedad del corazón: hipertrofia ventricular izquierda, angina o previo infarto del miocardio, revascularización quirúrgica coronaria previa e insuficiencia cardíaca.

- Enfermedad cerebro-vascular o isquemia cerebral transitoria.

- Nefropatía.

- Enfermedad arterial periférica.

- Retinopatía.

Las guías de la Organización Mundial de la Salud y del Séptimo Comité Conjunto de hipertensión, utilizan los mismos parámetros paraclínicos mencionados, pero además plantean otros factores que influyen de modo adverso sobre el pronóstico. Éstos son (describiendo valores): colesterol total mayor de 6,4 mmol/L (200 mg/dL), colesterol HDL disminuido, menor de 35 mg/dL, colesterol LDL aumentado por encima de 100 mg/dL, microalbuminuria, diabetes mellitus,

tolerancia a la glucosa alterada, obesidad (índice de masa corporal mayor de 24), estilo de vida sedentario, fibrinógeno elevado, grupo socioeconómico de alto riesgo, grupo étnico de alto riesgo, región geográfica de alto riesgo.

Electrocardiograma de superficie

Se evaluará la presencia de hipertrofia ventricular izquierda así como las alteraciones del ritmo, de la conducción o de la repolarización.

- Hipertrofia de ventrículo izquierdo:

- Criterios de Cornell:

R en AVL + S en V3 > 28 mm (hombres)

R en AVL + S en V3 > 20 mm (mujeres)

- Criterios de Sokolow: S en V1 + R en V5 ó V6 \geq 35 mm.

Para el diagnóstico de hipertrofia ventricular izquierda se recomienda utilizar simultáneamente dos criterios, si bien la presencia de uno solo de ellos es suficiente.

- Fondo de ojo: exploración obligatoria en los pacientes con hipertensión arterial y diabetes mellitus.

- Radiografía de tórax: si hay datos clínicos que la justifiquen (insuficiencia cardíaca, soplos o sospecha de coartación aórtica).

Ecografía abdominal

Sólo estaría indicada en:

- Sospecha de hipertensión arterial de origen renal o vascular renal.

- Hipertensión arterial + patología nefro-urológica asociada.

- Auscultación de soplos abdominales o lumbares.

- Hipertensión arterial severa de aparición brusca.

Ecocardiografía

Está indicada en:

- Hipertensión arterial + sospecha de cardiopatía.

- Hipertensión arterial + evidencia clínica de disfunción cardíaca.

- Seguimiento del tamaño y función ventricular izquierda en pacientes con disfunción ventricular izquierda, cuando se ha observado algún cambio en la situación clínica o para ayuda en la terapia médica.

- Ecocardiograma con signos severos de hipertrofia ventricular izquierda y sobrecarga ventricular.

- Ecocardiograma sospechoso pero no diagnóstico de hipertrofia ventricular izquierda.

- Ecocardiograma negativo para hipertrofia ventricular izquierda en pacientes que planteen dudas sobre la ins-tauración o modificación del tratamiento farmacológico (por ejemplo, hipertensión arterial en estadio I sin fac-tores de riesgo cardiovascular ni afectación de órganos diana).

- Hipertensión arterial resistente al tratamiento en ausencia de afectación de órganos diana.

Lecturas recomendadas

1. The sixth report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. Arch Int Med 1997; 157: 2413-2446.
2. National Center for Health Statistics. Health. United States, 1996. Hyattsville, MD: US Public Health Service; 1997.
3. The fifth report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (JNC V). Arch Int Med 1993; 153: 154-183.
4. Messerli FH. Occasional notes: This day 50 years ago. N Eng J Med 1995; 332: 1038-1039.
5. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al, and the 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: 2560-2572.
6. Report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. A cooperative study. JAMA 1977; 237: 255-261.
7. Zanchetti A. The New WHO Expert Committee Report on Hypertension Control, 1996. Instituto di Clinica Medica Generale e Terapia Medica and Centro di Fisiologia Clinica e Ipertensione Università di Milano: Milan, Italy.
8. Guidelines for the management of mild hypertension: memorandum from a World Health Organization/International Society of Hypertension meeting. Guidelines Sub-Committee. J Hypertens 1993; 11: 905-18.
9. National High Blood Pressure Education Program Working Group Report on Hypertension in the Elderly. National High Blood Pressure Education Program Working Group. Hypertension 1994; 23: 275-285.
10. Sundstrom J, Sullivan L, D'Agostino RB, Levy D, Kannel WB, Vasan RS. Relations of serum uric acid to longitudinal blood pressure tracking and hypertension incidence. Hypertension 2005; 45: 28-33.

Nota del editor

Sebastián Vélez Peláez

La obtención de una historia clínica completa (interrogatorio y examen físico) es fundamental antes de ordenar exámenes adicionales o iniciar el tratamiento. En la evaluación inicial del paciente hipertenso, debe confirmarse el diagnóstico de hipertensión arterial si ello no se ha hecho aún. Así mismo, debe establecerse la severidad de la hipertensión y evaluarse el perfil de riesgo del individuo ya que esto permitirá tomar una decisión acerca de la necesidad de tratamiento, y cuál puede ser el mejor para iniciar.

Algunos indicios encontrados en la evaluación inicial, pueden hacer sospechar la presencia de hipertensión secundaria, y en ese caso se ordenarán los exámenes confirmatorios pertinentes. A pesar de la baja frecuencia de casos de hipertensión secundaria, la identificación de estos individuos se hace necesaria ya que muchas de sus causas son corregibles.

La evaluación paraclínica inicial del paciente hipertenso, no debe ser muy exhaustiva ni costosa. Todo paciente hipertenso debe ser evaluado con una determinación de lípidos séricos (colesterol total, colesterol HDL y triglicéridos -el colesterol LDL puede calcularse acertada-mente con estos datos en la mayoría de los pacientes)(1), creatinina sérica, glicemia basal, ácido úrico, calcio sérico, potasio sérico (y probablemente sodio sérico), citoquímico de orina y hemograma. Adicionalmente, debe tomarse un electrocardiograma.

Otras determinaciones o pruebas hormonales, así como la radiografía del tórax y la evaluación ecográfica (general o cardíaca), no se indican como evaluación de rutina del paciente hipertenso.

Durante el seguimiento deben ordenarse aquellos exámenes que aporten información adicional (diagnóstica) o permitan una evaluación de la modificación de los factores intervenidos.

Bibliografía

1. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. Clin Chem 1972; 18: 499-502.

EVALUACIÓN PARACLÍNICA DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL

Ecocardiografía en hipertensión arterial

Gina del S. Cuenca M., MD.

La ecocardiografía es un excelente método para la evaluación de los pacientes hipertensos.

Ésta permite evaluar el estado del paciente hipertenso y la presencia de hipertrofia ventricular izquierda cuando se sospecha pero no se demuestra en el electrocardiograma, con alta especificidad. Además, permite clasificar el tipo de hipertrofia presente, de valor pronóstico demostrado.

Permite evaluar no sólo la función sistólica sino también la función diastólica.

Es un método excelente para evaluar la presencia de complicaciones asociadas a la hipertensión arterial.

En este momento la hipertensión arterial es uno de los mayores determinantes en la aparición de hipertrofia ventricular izquierda y ésta a su vez se asocia directamente con disfunción ventricular sistólica y mayor riesgo de mortalidad cardiovascular (1).

El ecocardiograma es un método diagnóstico, no invasivo, fácil de hacer y reproducir, altamente preciso, que brinda gran cantidad de información objetiva útil en este grupo de pacientes. No sólo permite detectar la hipertrofia ventricular por medio del cálculo de masa ventricular, sino que además deja valorar de manera temprana la disfunción diastólica y sistólica.

Estimación de la masa ventricular

Es bien conocido que la hipertrofia ventricular izquierda se asocia con aumento en la morbilidad y mortalidad cardiovascular, todas las causas de mortalidad y mayor incidencia de muerte súbita. Estas afirmaciones son ciertas cuando se ajustan por otros factores de riesgo mayores, incluyendo la diabetes (2).

El significado clínico de la hipertrofia ventricular izquierda, tiene implicaciones tanto en los pacientes hipertensos como en los no hipertensos, así como también la regresión

de la misma con las diferentes terapias; el estudio LIFE demostró claramente una disminución en la mortalidad en pacientes con hipertrofia ventricular izquierda, con intervención en especial si eran diabéticos (3).

Aunque los criterios electrocardiográficos han sido seleccionados para identificar pacientes con hipertrofia ventricular izquierda, se sabe que éstos son muy pobres al lado de los criterios ecocardiográficos; lo cierto es que la magnitud de los riesgos atribuidos a la hipertrofia, son similares tanto en los que tienen criterios eléctricos de hipertrofia ventricular izquierda como en aquellos que tienen hipertrofia ventricular por criterios ecocardiográficos.

Así mismo, los beneficios de la regresión de la hipertrofia ventricular izquierda se ven tanto en los pacientes con criterios eléctricos como en aquellos con criterios ecocardiográficos.

Se ha encontrado, por ejemplo, que la frecuencia de hallazgo de hipertrofia ventricular izquierda por ecocardiografía, es 32% mayor que la detectada sólo por electrocardiografía (4). La detección de hipertrofia por ecocardiografía lleva a un cambio en la estratificación de riesgo, sobre todo en los pacientes que inicialmente se clasifican como de bajo riesgo o moderado riesgo, grupo en el cual hasta 40% se reclasifican como de alto riesgo, por la información ecocardiográfica. Esto sugiere que el ecocardiograma puede prestar una ayuda muy importante en la clasificación de riesgo en quienes no se ha podido demostrar presencia de daño de órgano blanco.

De igual forma, la regresión cuantificada por ecocardiografía tiene mayor implicación en la reducción del riesgo cardiovascular en pacientes hipertensos, especialmente diabéticos, aún después del ajuste por criterios electrocardiográficos. También se ha demostrado que los criterios eléctricos y ecocardiográficos predicen independientemente la mortalidad (5). Se ha visto, por ejemplo, en seguimiento de pacientes hipertensos a diez años, que la incidencia de eventos cardiovasculares puede ser hasta de 30%, sobre todo en los que tienen hipertrofia de tipo concéntrico. También existe una correlación con arritmias complejas,

precursoras de muerte súbita aún en pacientes sin evidencia de enfermedad coronaria concomitante (6).

La detección temprana de hipertrofia es de particular importancia por muchas razones, entre ellas porque indica la necesidad de un manejo más agresivo. Sin embargo, la utilización rutinaria de ecocardiograma en todos los pacientes hipertensos, es cuestionada todavía por los altos costos que genera. Por ello se hace necesaria la realización de mayor número de estudios que permitan un concienzudo análisis costo-beneficio.

Los hallazgos patológicos en hipertensión arterial incluyen alteraciones como aumento del peso cardíaco, fibrosis perivascular y miocárdica junto con aumento del diámetro de los miocitos (7). El desarrollo de insuficiencia cardíaca congestiva como tal en estos pacientes, dependerá en gran medida del grado de fibrosis que desarrollen así como del grado de rigidez miocárdica.

Las técnicas de armónicas han mejorado también la estimación de los cálculos de masa ventricular, incluso comparadas con las medidas que se obtienen por resonancia nuclear magnética (8).

En estos pacientes se encuentra en forma más frecuente hipertrofia de tipo concéntrico, en la cual hay aumento simétrico del grosor tanto del *septum* inter-ventricular como de la pared posterior, con disminución notoria de la cavidad ventricular como tal. Este engrosamiento de paredes lleva a un reposicionamiento de los sarcómeros en paralelo, lo que puede causar también aumento en la refringencia de las paredes (9).

La prevalencia de hipertrofia en hipertensión arterial, varía de 20% a 49% dependiendo de las características demográficas y hemodinámicas. El patrón geométrico también varía, siendo la hipertrofia excéntrica más común en los pacientes jóvenes con sobrecarga de volumen.

En los pacientes de mayor edad la hipertrofia excéntrica va pasando a concéntrica por el aumento de la resistencia vascular periférica. Los negros también tienen mayor proporción de hipertrofia concéntrica que los blancos. Así mismo, es más común la hipertrofia concéntrica en las mujeres.

En cuanto a los cálculos de masa, los que más utilidad muestran son los cálculos de masa corregidos por m^2 de superficie corporal teniendo en cuenta que en los pacientes normales se consideran valores limítrofes hasta 140 g/m^2 de superficie corporal en hombres y 112 g/m^2 de superficie corporal en mujeres (10).

Función sistólica

En los estadios iniciales de la hipertensión arterial, generalmente se tiende a preservar la función sistólica, entendiéndose los cambios en la masa ventricular y en los volúmenes, cambios adaptativos a la sobrecarga de presión (11).

En un punto determinado esta hipertrofia se convierte en un factor negativo en contra de la adaptación y comienzan a ocurrir cambios en la función sistólica que pueden detectarse. Estas alteraciones pueden ser isquemia subendocárdica, disminución del flujo de reserva coronaria y aumento de la resistencia vascular.

También se ha observado que algunos pacientes tienen ventrículo hiperdinámico, el cual es producto de baja post-carga resultado de la disminución del estrés por un aumento del grosor de las paredes (12).

Se ha demostrado alteración en el desarrollo de fuerza de los miocitos, alteraciones en el acortamiento fraccional y en la velocidad, así como también en el acortamiento circunferencial. Se ha visto que en aquellos pacientes que pudieran tener función sistólica totalmente normal en reposo, al inducirlos al estrés se podrían detectar estas anomalías en las fibras.

Función diastólica

Se ha demostrado, sobre todo en modelos animales y aun en humanos, que los pacientes hipertensos pueden tener disfunción diastólica sin haberse hallado otra causa para la misma. Igualmente, se han encontrado alteraciones a nivel de la relajación y de la "compliance" ventricular (13).

Los experimentos también han demostrado alteraciones en la retoma de calcio dentro del retículo sarcoplasmático de estos pacientes, lo que podría explicar en parte los trastornos de la relajación. En estos pacientes la disfunción diastólica se puede manifestar como prolongación del tiempo de relajación isovolumétrica, reducción en el tiempo de llenado ventricular y aumento de la contracción auricular.

Se pueden presentar diferentes patrones de disfunción diastólica (Figura 1).

Cuando se detectan estas anomalías en pacientes diabéticos también se observa menor capacidad y tolerancia del ejercicio.

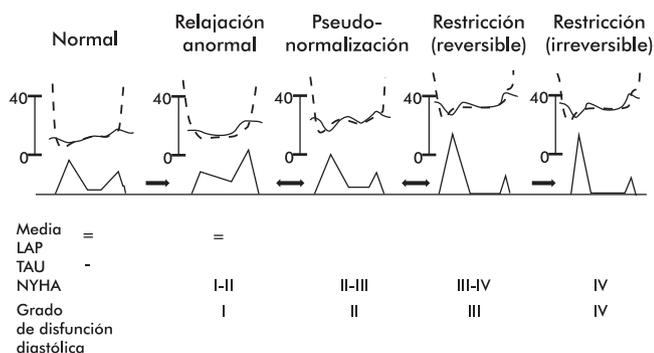


Figura 1.

Estos cambios pueden suceder hasta en el 30% de pacientes asintomáticos, jóvenes diabéticos sin enfermedad isquémica, hipertensión o enfermedad valvular. Las anomalías en el llenado diastólico pueden ser enmascaradas en reposo y salir a la luz, por ejemplo, con estímulos de estrés, "handgrip".

Las alteraciones en la función diastólica detectadas en estos pacientes, pueden predecir el desarrollo de falla cardíaca (14).

Los estudios han mostrado que los cambios en la función diastólica son los que se detectan más temprano y que preceden al desarrollo de hipertrofia ventricular (15). Incluso, se ha visto que estos cambios son inversamente proporcionales al grado de hipertrofia o masa ventricular (16).

Se ha visto también que a mayor grado de disfunción diastólica mayor incremento en la fibrosis a nivel del miocardio y aumento en el número de fibras musculares (17).

Los efectos sobre el tamaño de la aurícula izquierda también son importantes pues se ha visto que a mayor disfunción diastólica, menor distensibilidad del ventrículo y mayor fuerza de contracción auricular, lo que va llevando en forma paulatina a un aumento del tamaño auricular, tanto en área como en volumen. Al mismo tiempo, este aumento del tamaño auricular incrementa el riesgo de desarrollar fibrilación auricular, así como el riesgo de eventos cardiovasculares embólicos y desarrollo de falla cardíaca (18).

El tamaño auricular izquierdo también se correlaciona con el grado de presión sistólica y la masa ventricular, aunque muchas veces puede explicarse más por el grado de hipertrofia ventricular, sobre todo en pacientes que además son obesos.

Se ha visto que los pacientes sometidos a tratamiento antihipertensivo, pueden revertir los cambios observados tanto en la función diastólica como en el tamaño auricular izquierdo (19).

Doppler tisular

Una de las técnicas precoces de ecocardiografía para detectar de manera oportuna disfunción de las fibras longitudinales del anillo, es el Doppler tisular, el cual puede ser de gran utilidad aunque requiere de tecnología más avanzada y no todos los equipos cuentan con la posibilidad de realizar estos métodos (20).

El Doppler tisular es una técnica sencilla en la cual se pueden utilizar transductores de 3,5 a 4 MHz ajustando los controles a un límite de Nyquist de 15 a 20 cm/seg, utilizando una mínima ganancia. El volumen de muestra se localiza en diferentes regiones del miocardio: el septum basal y medio, los segmentos basal y medio de la pared lateral, y los segmentos basal y mesial de la pared posterior.

El patrón de Doppler tisular se caracteriza por una onda sistólica S y dos ondas diastólicas temprana o de llenado rápido, onda E, y de contracción auricular, onda A. Con esta metodología se puede estimar la función diastólica regional. La velocidad pico y la integral sistólica se estima por índices sistólicos. Las velocidades pico Em y Am son análogas a la fracción transmitral de llenado. Se miden las velocidades sistólicas tanto en pico como en integral de velocidad y el tiempo de desaceleración en mseg.

Estos métodos tienen la ventaja de ser reproducibles y tener una baja variabilidad inter e intraobservador con coeficientes de regresión mayores al 0,85 (21).

Los pacientes con hipertensión tienen mayor riesgo de desarrollar falla cardíaca y una vez la desarrollan, tienen mayor mortalidad.

Los pacientes con hipertensión tienen alteración en la función diastólica así como disminución en la función sistólica de las fibras longitudinales (22).

Otras medidas más refinadas derivadas del Doppler tisular que miden el desplazamiento objetivo del anillo mitral permiten, por medio del *tissue tracking*, una mirada rápida de la dinámica cardíaca. Permite medir en forma objetiva y en proyección apical, el desplazamiento del anillo mitral hacia el ápex graduando siete bandas

de colores diferentes. Aunque las fibras longi-tudinales componen menos del 15% de las fibras totales, en numerosos estudios se ha observado que son de vital importancia ya que son las que primero sufren alteraciones en situaciones como hipertensión o isquemia miocárdica (23).

"Strain rate"

Es una medida de la tasa de deformación o velocidad a la cual ocurre la deformación de las fibras. Esta medición da una idea de la rigidez de la pared ventricular expresada en 1/seg. Mirsky y Parmley introdujeron el concepto de "strain" como una medida de la mecánica ventricular. Es el índice de cambio de la longitud de la fibra miocárdica como respuesta a una fuerza aplicada (24).

Strain rate es la definición de la velocidad a la cual ocurre esta deformación. La medida resulta en unidades 1/seg; aunque en efecto esto es lo mismo que Hz, y se deriva de la fórmula que aparece en la figura 2.

$$SR = \frac{V_2 - V_1}{\Delta x}$$

Figura 2.

Mide los componentes de la velocidad longitudinal de cada punto del músculo cardíaco derivado de las velocidades del Doppler tisular. Puede expresarse por las diferencias de velocidad en dos puntos V_1 y V_2 , definido como los puntos finales de un objeto y la longitud inicial medida por el gradiente de velocidad. Esta medida puede tener limitaciones técnicas como por ejemplo el movimiento de traslación.

Cuando se miden velocidades de tejidos se dan datos a un punto definido. Estos resultados deben analizarse para saber si corresponden a traslación, estiramiento, contracción, deformación o a los cuatro a la vez. Cuando se mide el "strain" se evalúan cambios en la velocidad que ocurren comparando dos puntos definidos. Se está mirando un cambio local. La diferencia en la medida de velocidad mide el gradiente de velocidad espacial. Es una medida de la tasa de compresión miocárdica ocurrida en sístole o la expansión ocurrida en diástole independiente de los movimientos de traslación del corazón.

El componente de cine ofrece una selección de promedio de tres imágenes consecutivas relacionadas con el complejo QRS.

La compresión debe utilizarse adaptando el color de acuerdo con el nivel de compresión que el usuario determine, así como de la intensidad del rango de grises. El mapa de colores se escoge entre un mapa de colores azules y rojos que permitan su identificación e interpretación.

El "strain" es la medida de la cantidad de deformación local de un objeto causada por una fuerza aplicada expresada en porcentaje. Está limitada a los conceptos de alargamiento o acortamiento. Se considera la deformación relativa a la superficie original.

Los valores de deformación positiva se refieren a alargamiento mientras que los valores negativos indican acortamiento. Esta medida es tridimensional y relaciona longitud/transmural y circunferencial.

La mayoría de las fibras musculares miocárdicas están distribuidas en forma longitudinal. La medición del "strain" compara el grosor de final de sístole con el relativo fijo de fin de diástole, lo que mide la deformación en una dimensión.

$$\epsilon = (L - L_0) / L_0$$

La L define la longitud después de la deformación y L_0 es la longitud original basal. El cambio relativo es el "strain".

El músculo cardíaco es un objeto incompresible y por lo tanto conserva su contracción durante la sístole en una dirección longitudinal; luego, el músculo necesita expandirse en otra dirección.

Se ha demostrado que el pico sistólico de velocidad de gradiente mitral es menor en los pacientes hipertensos y también en miocardiopatías dilatadas, y fue un indicador más específico porque es independiente de la pre-carga (25).

Esta medida también es capaz de diferenciar la hipertrofia de la hipertensión de, por ejemplo, la hipertrofia encontrada en el corazón de atleta. El gradiente sistólico de velocidad es menor en pacientes con miocardiopatía hipertrófica que en pacientes hipertensos o control.

Impacto del ecocardiograma en las decisiones clínicas en hipertensión

El valor del ecocardiograma dentro de la patología de la hipertensión arterial, depende de su capacidad de afectar las decisiones con las medidas o informes que se den, y también en la capacidad de identificar pacientes que con otro método no hubieran sido detectados como sujetos de riesgo que se beneficiarían con una terapéutica determinada.

Pero el eco no sólo debe tener como método diagnóstico este valor predictivo sino también demostrar que con su uso se puede beneficiar el curso clínico de la enfermedad de estos pacientes.

Hay pocos estudios enfocados hacia esa demostración que no sean los hechos únicamente con masa ventricular. El ecocardiograma no sólo se limita a la información cuantitativa del espesor de paredes y masa ventricular, sino que también puede dar otra información como la geometría, el grado de remodelación, la función diastólica y el estado de las fibras longitudinales con el "strain rate".

En determinado momento, el ecocardiograma también puede ayudar a tomar una decisión terapéutica que implique el inicio de terapia farmacológica como es el caso de la hipertensión reactiva o de bata blanca; en quien se encuentre hipertrofia ventricular implicaría inmediatamente el uso de tratamiento, mientras que en aquel paciente que no se identifique hipertrofia, se podría dejar en observación y con medidas no farmacológicas. También en el caso de ventrículos hiperdinámicos se podría optar mejor por manejo con betabloqueadores o bloqueadores de los canales del calcio, mientras que aquellos que tuvieran bajo gasto se beneficiarían de un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina.

Sin embargo, todavía no hay suficientes estudios que hayan observado directamente el impacto de la información obtenida por ecocardiografía sobre la conducta de los médicos tratantes.

Nota del editor

Sebastián Vélez Peláez

La ecocardiografía es un excelente método complementario para la evaluación del paciente hipertenso. Permite evaluar el estado del paciente y detectar

complicaciones. Es de utilidad para el diagnóstico de hipertrofia ventricular izquierda y permite clasificar el patrón presente (concéntrica, excéntrica), lo cual tiene valor pronóstico establecido (ver capítulo sobre hipertrofia ventricular).

Puede ser de utilidad cuando se sospecha hipertrofia ventricular pero el electrocardiograma no es diagnóstico o existen dudas.

Permite evaluar tanto la función sistólica como la diastólica, de beneficio para el tratamiento, y es de gran utilidad para evaluar condiciones clínicas asociadas (como enfermedad valvular).

Se aconseja realizar ecocardiografía cuando se requiera confirmación adicional de posible compromiso cardíaco; cuando se sospeche la presencia de compromiso adicional (enfermedad valvular), en niños o adolescentes con hipertensión leve, cuando se requiere definir la etiología y la importancia de soplos cardíacos presentes, en casos de hipertensión con el ejercicio y en casos de disnea de causa no establecida (26).

El papel de la ecocardiografía limitada o focalizada (aquella dirigida a evaluar sólo la presencia de hipertrofia ventricular -y tal vez la función sisto-diastólica) está discutido y no es de aceptación general.

Al considerar a la ecocardiografía como método diagnóstico en hipertensión arterial, debe tenerse en cuenta su costo.

Bibliografía

1. Devereux RB, Bella JN, Palmieri V, et al. Left ventricular systolic dysfunction in a biracial sample of hypertensive adults. The Hypertension Genetic Epidemiology Network (HyperGEN) Study. *Hypertension* 2001; 38: 417-423.
2. Levy D, Garinon RJ, Savage DD. Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study. *N Engl J Med* 1990; 322: 1561-1566.
3. Dahlof B, Devereux RB, Kjeldsen S, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomized trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359: 995-1003.
4. Martinez MA, Sancho T, Armada E, et al. Prevalence of left ventricular hypertrophy in patients with mild hypertension in primary care: impact of echocardiography on cardiovascular risk stratification. *Am J Hypertens* 2003; 16: 556-563.
5. Sundstrom J, Lind L, Arnlov J, Zethelius B, Andren B, Lithell HO. Echocardiographic and electrocardiographic diagnoses of left ventricular hypertrophy predict mortality independently of each other in a population of elderly men. *Circulation* 2001; 103: 2346-2351.
6. Koren MJ, Devereux RB, Casale PN, Savage DD, Laragh JH. Relation of left ventricular mass and geometry to morbidity and mortality in uncomplicated essential hypertension. *Ann Intern Med* 1991; 114: 345-352.
7. Ciulla M, Palliotti R, Hess DB, et al. Echocardiographic patterns of myocardial fibrosis in hypertensive patients: endomyocardial biopsy versus ultrasonic tissue characterization. *J Am Soc Echocardiogr* 1997; 10: 657-664.

8. Spratt JC, Leslie SJ, White A, Fenn L, Turnbull C, Northridge DB. Harmonic imaging improves estimation of left ventricular mass. *Int J Cardiovasc Imaging* 2004; 20: 107-111.
9. Ganau A, Devereux RB, Roman MJ, et al. Patterns of left ventricular hypertrophy and geometric remodeling in essential hypertension. *J Am Coll Cardiol* 1992; 19: 1550-1558.
10. Gardin JM, Savage DD. Effect on age, sex and body surface area on left ventricular mass in normal subjects. *Hypertension* 1987; 9: 36-39.
11. Grossman W. Cardiac hypertrophy: useful adaptation or pathologic process? *Am J Med* 1980; 69: 576-584.
12. Blake J, Devereux RB, Herrold EM, et al. Relation of concentric left ventricular hypertrophy and extracardiac target organ damage to supranormal left ventricular performance in established essential hypertension. *Am J Cardiol* 1988; 62: 246-252.
13. Papademetriou V, Gottdiener JS, Fletcher RD, Freis ED. Echocardiographic assessment by computer-assisted analysis of diastolic left ventricular function and hypertrophy in borderline or mild systemic hypertension. *Am J Cardiol* 1985; 56: 546-550.
14. Aurigemma GP, Gottdiener JS, Shemanski L, Gardin J, Kitzman D. Predictive value of systolic and diastolic function for incident congestive heart failure in the elderly: the cardiovascular health study. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 1042-1048.
15. Smith VE, Schulman P, Karimeddini MK, White WB, Meeran MK, Katz AM. Rapid ventricular filling in left ventricular hypertrophy: II. Pathologic hypertrophy. *J Am Coll Cardiol* 1985; 5: 869-874.
16. Phillips RA, Coplan NL, Krakoff LR, et al. Doppler echocardiographic analysis of left ventricular filling in treated hypertensive patients. *J Am Coll Cardiol* 1987; 9: 317-322.
17. Doering CW, Jalil JE, Janicki JS, et al. Collagen network remodelling and diastolic stiffness of the rat left ventricle with pressure overload hypertrophy. *Cardiovasc Res* 1988; 22: 686-695.
18. Predictors of thromboembolism in atrial fibrillation: II. Echocardiographic features of patients at risk. The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. *Ann Intern Med* 1992; 116: 6-12.
19. Thomas JD, Weyman AE. Echocardiographic Doppler evaluation of left ventricular diastolic function. Physics and physiology. *Circulation* 1991; 84: 977-990.
20. Marwick TH. Tissue Doppler imaging for evaluation of myocardial function in patients with diabetes mellitus. *Curr Opin Cardiol* 2004; 19: 442-446.
21. Caso P, Galderisi M, Cioppa C, et al. Regional diastolic function in normotensive versus hypertensive subjects; comparison using Doppler myocardial imaging. *G Ital Cardiol* 1997; 27: 901-907.
22. Andersen NH, Poulsen SH. Evaluation of the longitudinal contraction of the left ventricle in normal subjects by Doppler tissue tracking and strain rate. *J Am Soc Echocardiogr* 2003; 16: 716-723.
23. Simonson JS, Schiller NB. Descent of the base of the left ventricle: an echocardiographic index of left ventricular function. *J Am Soc Echocardiogr* 1989; 2: 25-35.
24. Mirsky I, Parmley WW. Assessment of passive elastic stiffness for isolated heart muscle and the intact heart. *Circ Res* 1973; 33: 233-243.
25. Shimizu Y, Uematsu M, Shimizu H, Nakamura K, Yamagishi M, Miyatake K. Peak negative myocardial velocity gradient in early diastole as a noninvasive indicator of left ventricular diastolic function: comparison with transmitral flow velocity indices. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 1418-1425.
26. Shub C. Cardiac imaging techniques. En: Izzo JL, Black HR. *Hypertension primer*, 3rd. ed., American Heart Association; 2003. p. 342-343.

EVALUACIÓN PARACLÍNICA DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL

Monitoreo ambulatorio de la presión arterial (MAPA)

Carlos B. Silva G., MD.

El daño de órgano blanco asociado con la hipertensión arterial, se correlaciona mejor con el monitoreo ambulatorio de la presión arterial que con la medición casual o en el consultorio.

Para su medición debe emplearse una técnica adecuada en un dispositivo validado.

En el adulto, los valores normales aceptados son < 130/80 mm Hg durante las 24 horas, con valores < 130/85 mm Hg en el día, y < 120/75 mm Hg durante la noche.

El monitoreo ambulatorio de la presión arterial, no ha sido validado como un método para el diagnóstico de la hipertensión arterial en la población general.

Las indicaciones más usuales para el monitoreo ambulatorio de presión arterial son:

- *Excluir hipertensión de "bata blanca".*
- *En pacientes con hipertensión arterial lábil.*
- *En pacientes con síncope recurrente y/o sospecha de hipotensión ortostática.*
- *Para mejorar el esquema terapéutico en pacientes inadecuadamente controlados con el tratamiento.*
- *Para mejorar el tratamiento en pacientes que requieren un control estricto de la presión arterial por riesgo cardiovascular elevado.*
- *Evaluar variaciones circadianas en la presión arterial (ej. picos matutinos de presión arterial, descenso nocturno insuficiente).*
- *Disfunción autonómica o hipertensión nocturna.*
- *Pacientes aparentemente no hipertensos o hipertensos controlados con compromiso de órgano blanco.*
- *Hipertensión arterial en el anciano.*
- *Hipertensión en la mujer embarazada.*

La variación de la presión arterial, incluso en cortos períodos de tiempo, es un hecho en nuestra práctica clínica. La medición en el consultorio (presión arterial "casual") se correlaciona bastante bien con la morbilidad cardiovascular. Sin embargo, su reemplazo por la presión arterial "usual", definida como el promedio de múltiples mediciones en varias oportunidades, mejora dicha correlación en forma significativa.

Si bien es cierto que medir la presión arterial en múltiples y variadas ocasiones en el consultorio es más o menos equivalente a la realización de un monitoreo ambulatorio de presión arterial para evaluar los valores de presión arterial usual y el riesgo cardiovascular del paciente, este último método es mucho más práctico y brinda resultados en un solo día. Además, éste ha demostrado ser superior a la medición convencional de la presión arterial en una variedad de situaciones clínicas.

Para justificar la implementación del monitoreo ambulatorio de presión arterial en la práctica clínica rutinaria, debe analizarse la evidencia actual que confirme que esta técnica brinda información más valiosa que las mediciones convencionales en consulta. En este sentido, varios estudios recientes han mostrado que no solo la lesión de órganos blanco sino el riesgo de desarrollar complicaciones cardiovasculares, se correlacionan mucho mejor con el monitoreo ambulatorio de la presión arterial que con la presión arterial medida en consulta. El mejor parámetro en la predicción del pronóstico a largo plazo, es la medición de la presión arterial nocturna. Ésta debe caer 10% a 20% durante la noche. La pérdida de este descenso nocturno se asocia con mayor riesgo de eventos cardiovasculares.

Esta técnica también ayuda a evaluar el grado de descenso de la presión arterial inducida por el tratamiento, debido a la ausencia del efecto "bata blanca" y placebo. Se entiende por "fenómeno de bata blanca" cuando la diferencia de presión arterial sistólica/presión arterial diastólica entre la observada en consulta y la

ambulatoria, es mayor de 20/10 mm Hg respectivamente. La diferencia absoluta es lo que se llama efecto de bata blanca, el cual puede ser la causa de que se considere como hipertensos a individuos que fuera de la consulta se comportarían como normotensos (hipertensión de bata blanca), o de que se sobrevalore el grado real de hipertensión en pacientes que presentan cifras elevadas de presión arterial tanto en consulta como fuera de ella. El efecto de bata blanca se encuentra en 20% a 35% de los pacientes con diagnóstico de hipertensión.

Además, el monitoreo ambulatorio de la presión arterial también ha demostrado su utilidad en la identificación de un subgrupo de pacientes que en la consulta tienen cifras normales de presión arterial pero en forma ambulatoria presentan hipertensión.

Por todo lo expuesto, hoy en día se espera que este método gane más aceptación en la práctica clínica y disminuya la resistencia que desde un inicio se observó en su utilización.

Los monitores utilizados (oscilométricos, ultrasonido) para el monitoreo ambulatorio de la presión arterial, deben calibrarse periódicamente. Su programación se hace de la siguiente manera:

- Período diurno: 6:00 AM-10:00 PM con registros cada 20 minutos.
- Período nocturno: 10:00 PM-6:00 AM con registros cada 30 minutos.

Durante el examen se debe llevar un registro de síntomas y su relación con actividad o consumo de licor, cigarrillo, medicamentos, etc.

El informe debe incluir, además de la información básica, número de registros válidos, promedio de presión diurna y nocturna, cargas diurnas y nocturnas, y presencia o no de descenso nocturno de la presión y la frecuencia cardíaca.

Se define como carga de hipertensión el porcentaje de tomas de presión por encima de un nivel previamente establecido. Las cifras de presión arterial en el monitoreo ambulatorio de presión arterial, son algunos mm Hg menores a las que se obtienen en el consultorio. Se considera que una cifra de 140/90 mm Hg en el consultorio, corresponde a un promedio de 125/80 mm Hg en el monitoreo ambulatorio de la presión arterial.

Debe considerarse hipertensión cuando en la mañana hay cifras mayores de 135/85 mm Hg y mayores de 120/75 mm Hg durante el sueño.

Las situaciones clínicas en las cuales puede ser útil el monitoreo ambulatorio de la presión arterial, incluyen:

1. Sospecha de hipertensión de bata blanca en pacientes con hipertensión sin compromiso de órgano blanco.
2. Aparente resistencia al tratamiento.
3. Hipotensión sintomática atribuida al tratamiento.
4. Hipertensión episódica.
5. Disfunción autonómica.

Finalmente, en los últimos años se ha venido incrementando la "automedida" de la presión arterial por parte del paciente, al considerarse un método simple y costo-efectivo para obtener un buen número de determinaciones de la presión arterial en su entorno habitual. Sin embargo, un proceso adecuado de validación de los dispositivos de automedida, la ansiedad del paciente, la falsificación de datos, entre otros, constituyen desventajas de este método. Estudios recientes han demostrado que en el mejor de los casos, las diferencias entre la presión arterial diastólica medida en casa o en el consultorio, oscilaban entre 4 y 7 mm Hg. Estudios prospectivos han demostrado que una disminución de 5 a 6 mm Hg en la presión arterial diastólica, se asocia con 35% a 40% menos riesgo de accidente cerebro-vascular y 20% a 25% menos de enfermedad coronaria.

Por lo tanto, aunque la automedición en casa ofrecería beneficios potenciales, la determinación de la presión arterial en el consultorio y el monitoreo ambulatorio de la presión arterial, son indispensables para asegurar que el paciente recibe la suficiente medicación y, por ende, el adecuado control de su presión arterial.

Lecturas recomendadas

1. Guidelines Sub-Committee. 1999 World Health Organization-International Society of Hypertension guidelines for the management of hypertension. *J Hypertens* 1999; 17: 151-183.
2. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR et al, and the 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: 2560-2572.

3. Staessen JA, Den Hond E, Celis H, et al for the treatment of hypertension based on home or office blood pressure (THOP) trial investigators. Antihypertensive treatment based on blood pressure measurement at home or in the physician's office: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291: 955-964.
4. European Society of Hypertension-European Society of Cardiology Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2003; 21: 1011-1053.
5. Mancia G, Parati G. Ambulatory blood pressure monitoring and organ damage. *Hypertension* 2000; 36: 894-900.
6. Stergiou GS, Skea II, Baibas NM, Kalkana CB, Roussias LG, Moutokalakis TD. Diagnosis of hypertension using home or ambulatory blood pressure monitoring: comparison with the conventional strategy based on repeated clinic blood pressure measurements. *J Hypertens* 2000; 18: 1745-1751.
7. Verdecchia P, Clement D, Faggard R, Palatini P, Parati G. Blood pressure monitoring. Task force III: Target-organ damage, morbidity and mortality. *Blood Press Monit* 1999; 4: 303-317.
8. White WB. Ambulatory blood pressure monitoring: dippers compared with non-dippers. *Blood Press Monit* 2000; 5 (Suppl 1): S17-23.
9. Mallion JM, Bague J, Siche JP, Tremel F, De Gaudemaris R. Clinical value of ambulatory blood pressure monitoring. *J Hypertens* 1999; 17: 585-595.
10. Verdecchia P. Prognostic value of ambulatory blood pressure: current evidence and clinical implications. *Hypertension* 2000; 35: 844-851.
11. Verdecchia P, Staessen JA, White WB, Imai Y, O'Brien ET. Properly defining white coat hypertension. *Eur Heart J* 2002; 23: 106-109.
12. Pickering TG, Coats A, Mallion JM, Mancia G, Verdecchia P. Blood pressure monitoring. Task force V: White-coat hypertension. *Blood Press Monit* 1999; 4: 333-341.
13. Moser M. Clinical management of hypertension. Fifth Edition. Yale; 2001.

Nota del editor

Sebastián Vélez Peláez

Aunque el monitoreo ambulatorio de la presión arterial se ha venido desarrollando desde 1962, su uso sólo se ha generalizado en los últimos años.

La mayoría de estudios realizados con el monitoreo ambulatorio de la presión arterial, muestran mejor correlación con el daño de órgano blanco asociado con hipertensión arterial, en especial con hipertrofia ventricular izquierda (1), aunque también con enfermedad cere-brovascular hipertensiva, enfermedad renal y retinopatía.

Los monitores utilizados toman la presión arterial por método auscultatorio (micrófono colocado sobre la arteria, distal al manguito compresor que detecta los sonidos de Korotkoff), o por oscilometría (bien sea de-TECTANDO oscilaciones del manguito de presión, o volumétrica, que detecta volumen de pulsación debajo

del manguito). Los dispositivos auscultatorios pueden subestimar la presión sistólica; los oscilométricos la pueden sobreestimar. Los dispositivos a emplear deben estar validados de acuerdo con estándares internacionales (Sociedad Británica de Hipertensión -BHS- (2, 3), Asociación Americana para el Avance de la Instrumentación Médica -AAMI-) (4). Adicional al dispositivo, para un adecuado estudio deben tenerse en cuenta factores como el costo de los mismos, la facilidad para el uso, el número de mediciones que puede tomar, la compatibilidad informática, el soporte técnico y la garantía, entre otros.

Las indicaciones corrientes para el uso del monitoreo ambulatorio de presión arterial, se enumeraron al principio del documento (5, 6, 7).

Comentario adicional merece el autocontrol de la presión arterial, el cual también debe hacerse con un dispositivo adecuadamente validado o un tensiómetro aneroide. Los dispositivos automáticos o semiautomáticos pueden ser más fáciles de usar que los tensiómetros aneroideos o de columna de mercurio. Permite también ayudar en la evaluación de la hipertensión de "bata blanca" y a evaluar la respuesta al tratamiento antihiper-tensivo. Tiene la ventaja adicional de que mejora la adherencia del paciente al tratamiento. Es importante que el paciente anote todas las mediciones que haya realizado, especialmente cuando los valores están elevados.

Bibliografía

1. Verdecchia P, Clement D, Faggard R, et al. Blood pressure monitoring. Task force III. Target organ damage, morbidity and mortality. *Blood Press Monit* 1999; 4: 303-317.
2. O'Brien E, Petrie J, Littler WA, et al. The British Hypertension Society protocol for the evaluation of blood pressure measuring devices. *J Hypertens* 1993; 11: S43-S63.
3. O'Brien E, Waeber B, Parati G, et al. Blood pressure measuring devices: recommendations of the European Society of Hypertension. *BMJ* 2001; 322: 531-536.
4. Listado de dispositivos aprobados. Disponible en: www.dableducational.com
5. Pickering T, for the American Society of Hypertension Ad-hoc Panel. Recommendations for the use of home (self) and ambulatory blood pressure monitoring. *Am J Hypertens* 1996; 9: 1-11.
6. Myers MG, Haynes RB, Rabkin SW. Canadian Hypertension Society guidelines for ambulatory blood pressure monitoring. *Am J Hypertens* 1999; 12: 1149-1157.
7. O'Brien E, Cotas A, Owens P, et al. Use and interpretation of ambulatory blood pressure monitoring: recommendations of the British Hypertension Society. *BMJ* 2000; 320: 1128-1134.

TRATAMIENTO

Metas del tratamiento de la hipertensión arterial

Ana C. Palacio E., MD.

En la población general de hipertensos, la meta de presión arterial es menor a 140/90; en pacientes con eventos cardiovasculares previos o compromiso de órgano blanco, la meta debe ser inferior y debe tener en cuenta el riesgo cardiovascular global de los pacientes.

En sujetos con diabetes mellitus (y probablemente también en pacientes con síndrome metabólico), las cifras de presión arterial deben ser menores a 130/80 mm Hg.

En pacientes con nefropatía, la meta de presión arterial es menor a 135/85 mm Hg. En presencia de proteinuria mayor de 1 g, la meta es menor a 125/75 mm Hg.

En pacientes con hipertensión arterial sistólica aislada, la meta de presión arterial sistólica debe ser menor a 130 mm Hg, siempre y cuando la tolerancia del paciente lo permita.

Si el efecto del tratamiento de la hipertensión arterial se basa en datos de monitoreo ambulatorio, debe tenerse en cuenta que las cifras por este método son 5-15 mm Hg menores para presión arterial sistólica y 5-10 mm Hg para presión arterial diastólica.

La enfermedad cardiovascular es la principal causa de muerte en los países industrializados y probablemente en los que están en desarrollo, puesto que éstos asumen estilos de vida semejantes a los primeros, que constituyen factores de riesgo para el incremento de la enfermedad.

Los estudios epidemiológicos han asociado los niveles de presión sanguínea con diferentes factores como edad, género, raza, estado socio-económico, niveles de presión sanguínea previos al desarrollo de hipertensión, nutrición, consumo de alcohol, actividad física y exposición a varios agentes ambientales, e identifican una importante e independiente relación de riesgo entre presión sanguínea alta y varios desórdenes que incluyen

enfermedad coronaria, enfermedad cerebrovascular, falla cardíaca e insuficiencia renal.

En los países occidentales, la presión sanguínea promedio al nacimiento es de 70 mm Hg para la presión arterial sistólica y de 50 mm Hg para la diastólica. En la mayoría de los estudios la presión arterial sistólica incrementa progresivamente con la edad hasta alcanzar un promedio de 140 mm Hg después de la sexta década de la vida. La presión diastólica también tiende a incrementarse con la edad, pero es menos escalonada que la sistólica, y el valor promedio tiende a declinar alrededor de la quinta década; por lo tanto, la presión de pulso se amplía y los incrementos aislados de la presión sistólica llegan a ser más comunes con la edad avanzada (1).

En estudios prospectivos observacionales llevados a cabo en la década de los años 80, con seguimiento de 10 años, aunque hubo un rango estrecho entre límites superiores e inferiores de presión (105 mm Hg y 76 mm Hg respectivamente), el riesgo de enfermedad coronaria fue cinco veces mayor y el riesgo de enfermedad cerebrovascular fue diez veces mayor para el rango superior que para aquellos en el límite más bajo. Los datos sugieren que una disminución en 5 ó 6 mm Hg en la presión diastólica, se asocia con 20% a 25% de disminución en el riesgo de enfermedad coronaria (1). Igualmente, se ha encontrado relación entre niveles mayores de hipertensión y el desarrollo de falla cardíaca e insuficiencia renal.

La relación entre enfermedad cardiovascular y presión sanguínea, ha sido consistente en estudios conducidos en hombres y mujeres con diferentes factores culturales, geográficos y étnicos.

En todos los estudios, tanto la presión arterial sistólica como la diastólica han sido predictores independientes de riesgo, pero la presión sistólica ha tenido mayor importancia asociada con riesgo más alto para enfermedad cardiovascular y renal.

Las revisiones sistemáticas de los estudios, muestran que una reducción en la presión sanguínea sistólica de

10-12 mm Hg y de 5-6 mm Hg en la diastólica, confiere reducción relativa del riesgo de enfermedad cerebrovascular de 38% y del riesgo de enfermedad coronaria de 16% (2, 3).

En el estudio de Framingham, en seguimiento por 34 años, el riesgo de falla cardíaca fue dos a cuatro veces mayor para los individuos en el rango más alto de presión. En el *Multiple Risk Factor Intervention Trial* (MRFIT), los pacientes con mayor presión tuvieron un riesgo relativo mayor para desarrollar enfermedad coronaria y enfermedad renal terminal (4).

Múltiples estudios han demostrado la importancia del tratamiento farmacológico, pero es más importante el nivel de presión que se alcance, que el esquema que se use para ello, siempre teniendo en cuenta que la base del tratamiento es la modificación de los hábitos de vida.

Las recomendaciones internacionales indican como meta disminuir y mantener la presión arterial por debajo de 140/90 mm Hg para la mayoría de la población hipertensa. Esta cifra, de cierta forma arbitraria, se aplicaba a toda la población incluso a los ancianos con presión sistólica aislada; en años más recientes se han cambiado las recomendaciones en pacientes con compromiso de órgano blanco, por ejemplo diabetes y enfermedad renal (5).

El séptimo informe del *Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure* (JNC 7), estableció que la presión sistólica mayor de 140 mm Hg, es un factor de riesgo para enfermedad cardiovascular, siendo más importante que la presión diastólica. El riesgo de enfermedad cerebrovascular comienza a partir de 115/75 mm Hg y se duplica con cada incremento de 20/10 mm Hg. Los individuos normotensos mayores de 55 años, tienen 90% de probabilidad de riesgo de desarrollar hipertensión arterial. Propone como normal la presión menor de 120/80 mm Hg. De otra parte, los pacientes con presiones entre 120 y 139 mm Hg para la sistólica y entre 80 y 89 mm Hg para la diastólica, deben considerarse como prehipertensos. Las presiones sistólicas entre 140 y 159 mm Hg y diastólicas entre 90 y 99 mm Hg, se consideran como estadio 1 y las mayores a estas cifras, se ubicarían en estadio 2 (6).

Aunque las guías europeas difieren en la clasificación, establecen como óptimas las cifras de 120 / 80 mm Hg (7).

Hay grupos especiales en quienes las recomendaciones pueden variar o ser más exigentes. En la población anciana se han demostrado los beneficios de la reducción de la presión arterial por debajo de 140/90 mm Hg. Aunque esta meta no se logre, los eventos cardiovasculares disminuyen al bajar las cifras de presión arterial lo más cerca posible de ésta. Sin embargo, debe recomendarse un cuidadoso seguimiento ya que la disminución marcada de presión puede causar efectos secundarios no deseables que alteren la calidad de vida del paciente (5, 8).

En enfermedad renal, los estudios MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) (9) y AASK (The African American Study of Kidney Disease and Hypertension) (10), demostraron menor progresión de la enfermedad con presiones menores de 125/75 mm Hg; mientras más baja la presión, mejores son los resultados (8).

En diabetes, los estudios UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study Group) (11) y HOT (Hypertension Optimal Treatment) (12), demostraron disminución del riesgo de complicaciones cardiovasculares, especialmente en enfermedad cerebrovascular, con las cifras más cercanas a 80 mm Hg de presión diastólica. En el estudio HOT en pacientes diabéticos, la diferencia de 4 mm Hg (85 y 81 mm Hg), representó una diferencia estadísticamente significativa (7, 13). Análisis epidemiológicos muestran que las presiones sanguíneas mayores o iguales a 120/70 mm Hg, se asocian con incremento de eventos cardiovasculares y mortalidad en personas con diabetes. Por lo tanto, lograr una presión menor de 130/80 mm Hg es deseable si se logra alcanzar esta meta.

No hay valor umbral para la presión sanguínea. El riesgo continúa disminuyendo al lograr niveles más bajos; según el estudio HOT, mientras más bajo, mejor (13). Queda por establecer qué tanto se debe bajar la presión sanguínea. Es claro que debe lograrse una cifra lo más cercana posible a la presión definida como óptima, pero hay que tener en cuenta los costos que esto implica y los efectos secundarios que puede traer, lo cual es especialmente cierto en pacientes con hipertensión sistólica aislada.

En conclusión, la presión óptima es la más cercana a 120/80 mm Hg. En pacientes hipertensos sin enfermedad cardio-cerebrovascular, enfermedad renal o diabetes la meta es mantener las cifras por debajo de 140/90 mm Hg; en pacientes con enfermedad cardiovascular, la presión debe mantenerse por debajo de 135/85 mm Hg.

En aquellos con enfermedad renal la presión, idealmente, debe estar en niveles por debajo de 125/75 mm Hg; en pacientes con diabetes deben mantenerse presiones por debajo de 130/80 mm Hg e idealmente por debajo de 120/70 mm Hg.

Nota del editor

Sebastián Vélez Peláez

Las metas para el tratamiento de la hipertensión arterial están claramente definidas, de acuerdo con los estudios clínicos en la población general y en subgrupos con comorbilidades o situaciones especiales. En el tratamiento de la hipertensión arterial, la finalidad debe ser tratar de llegar a estas metas, tarea nada fácil según lo demuestran los estudios clínicos disponibles; un porcentaje significativo de pacientes incluidos en los ensayos clínicos, no llega a las cifras de presión arterial a las cuales debería hacerlo (14). También es más difícil de lograr la meta de presión arterial sistólica que la de presión arterial diastólica (15). Una recomendación clínica práctica, es tratar de llevar al paciente a la meta de presión arterial sistólica adecuada para él; si se llega a esta meta, casi con seguridad la presión arterial diastólica también va a estar dentro del rango óptimo. En algunos pacientes, como en los ancianos, es posible que la presión arterial sistólica no pueda llevarse al rango óptimo debido a efectos secundarios notorios como hipotensión ortostática. La meta de presión arterial adecuada para cada individuo, debe ser la prioridad del tratamiento antihipertensivo, independientemente del medicamento empleado, aunque en algunos casos, en especial en presencia de comorbilidades o compromiso de órgano blanco, se hace necesaria la utilización de un medicamento específico.

Bibliografía

1. Whelton PK. Epidemiology of hypertension. *Lancet* 1994; 344: 101-106.
2. MacMahon S, Peto R, Cuttler J, et al. Blood pressure, stroke and coronary heart disease. Part I, prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. *Lancet* 1990; 335: 765-774.
3. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other blood-pressure-lowering drugs: results of prospectively designed overviews of randomized trials. *Lancet* 2000; 356: 1955-1964.
4. Lip GYH, Beevers DG. Morbidity and mortality in hypertension. In: Kaplan N, Schachter M. *New Frontiers in Hypertension*. Lippincott Williams and Wilkins; 2002. p. 33-44.
5. Kaplan NM. What can we expect from new guidelines? *Med Clin North Am* 2004; 88: 141-148.
6. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al, and the 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: 2560-2572.
7. European Society of Hypertension-European Society of Cardiology Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2003; 21: 1011-1053.
8. Moser M. Guidelines and goals in the management of hypertension. *Medscape Cardiology* 2003; 7 (1). Disponible en: www.medscape.com.
9. Klahr S, Levey AS, Beck GJ, et al. For the Modification of Diet in Renal Disease Study Group. The effects of dietary protein restriction and blood-pressure control on the progression of chronic renal disease. *N Engl J Med* 1994; 330: 877-884.
10. Wright JT, Bakris G, Greene T, et al. African American Study of Kidney Disease and Hypertension Study Group. Effect of blood pressure lowering and antihypertensive drug class on progression of hypertensive kidney disease. Results from the AASK trial. *JAMA* 2002; 288: 2421-2431.
11. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ* 1998; 317: 703-713.
12. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, et al. Effects of intensive blood pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomized trial. *Lancet* 1998; 351: 1755-1762.
13. American Diabetes Association. Treatment of hypertension in adults with diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26 (Suppl 1): 580-582.
14. Mancia G, Grassi G. Systolic and diastolic blood pressure control in antihypertensive drug trials. *J Hypertens* 2002; 20: 1461-1464.
15. Whyte JL, Lapuerta P, L'Italien GJ, Franklin SS. The Challenge of Controlling Systolic Blood Pressure: Data from the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III), 1988-1994. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2001; 3: 211-216.

TRATAMIENTO

Cambios terapéuticos en el estilo de vida

Sebastián Vélez P., MD.

Los cambios terapéuticos en el estilo de vida ayudan al control de la presión arterial de los hipertensos y disminuyen el riesgo cardiovascular. Deben recomendarse en todos los individuos, con o sin tratamiento farmacológico asociado.

La pérdida de peso en el hipertenso obeso puede ser la intervención más importante para el control de la presión arterial. Los individuos obesos deben tratar de llegar a un índice de masa corporal menor a 25 kilos/m²; los individuos sin sobrepeso deben mantenerse por debajo de este valor.

Se recomienda instaurar una dieta tipo DASH en todos los pacientes hipertensos o prehipertensos: baja en grasa y colesterol, y rica en fruta, vegetales, derivados lácteos bajos en grasa y fibra; incluye granos enteros, aves, pescado, nueces, pocas cantidades de carnes rojas, dulces y bebidas azucaradas.

El consumo de sal debe restringirse hacia los 2,4 g de sodio al día (alrededor de 6 g de sal), o menos.

Todos los hipertensos deben restringir el consumo de alcohol a máximo dos tragos al día en hombres y uno en mujeres.

Todos los individuos hipertensos deben ser estimulados a realizar actividad física regular, idealmente 30 a 45 minutos de ejercicio aeróbico la mayoría de días de la semana (teniendo en cuenta su estado cardiovascular y demás factores limitantes).

A todos los pacientes hipertensos (y no hipertensos) se les debe recomendar la abstención completa del cigarrillo.

El término cambios terapéuticos en el estilo de vida, hace referencia a las modificaciones en los hábitos de los individuos que llevan a una disminución en los factores de riesgo y se acompañan de una disminución en el riesgo cardiovascular. Existe amplia evidencia que indica que estos cambios son de utilidad en el tratamiento de los

pacientes hipertensos, ya que retardan la utilización de medicamentos o permiten una disminución en las dosis (1). En pacientes sin hipertensión arterial establecida (pre-hipertensos), retardan la aparición de la misma.

Entre las intervenciones más importantes se encuentran la dieta y el control del peso, el consumo de sodio y alcohol, el ejercicio, y el cese del consumo de tabaco.

Estos cambios deben recomendarse en todos los individuos hipertensos, con o sin tratamiento farmacológico, y deben tratarse siempre que sean seguidos por tiempo indefinido (2). Es probable que para que sean efectivos, estos cambios deban involucrar, en mayor o menor grado, a los demás miembros de la familia o el entorno del paciente. La implementación de estos cambios en la población general puede tener un impacto significativo en la aparición de la hipertensión arterial (3). Estudios recientes han demostrado la factibilidad de sostener estas modificaciones durante un tiempo prolongado, incidiendo en el control de la hipertensión arterial (4). Como los factores de riesgo tienden a agruparse en los individuos hipertensos, la aproximación terapéutica debe basarse en el riesgo global, y los cambios deben orientarse hacia un control de todos los factores de riesgo presentes, de acuerdo con las diferentes guías disponibles para su tratamiento.

Control del peso y dieta

De todos los cambios terapéuticos en el estilo de vida, probablemente el que mayor impacto tiene en la prevención y el tratamiento de la hipertensión arterial es la reducción de peso en individuos con índice de masa corporal mayor a 25 kilos/m². En individuos sin sobrepeso, debe tratar de mantenerse un peso por debajo de este valor.

Existe evidencia clara que demuestra que hay una relación directa entre el peso (y el índice de masa corporal) y la presión arterial (5, 6). Se ha estimado, según datos derivados del estudio de Framingham, que por cada 10% de incremento en el peso relativo, la presión sistólica aumentará 6,5 mm Hg. El aumento del peso

en la población mundial tiene gran importancia en el desarrollo futuro de la hipertensión arterial, y los esfuerzos encaminados hacia el control de esta tendencia se verán reflejados en una disminución en la aparición de la hipertensión arterial.

La reducción de peso debe buscarse en todo paciente hipertenso obeso o con sobrepeso. Ésta se acompaña de una disminución en las cifras de presión arterial, incluso antes de llegar al peso ideal, lo cual ha sido consistentemente reproducido en la mayoría de estudios clínicos y confirmado por meta-análisis (7- 10).

La disminución en el peso se logra mediante una dieta hipocalórica acompañada de un programa de ejercicio físico; otros cambios terapéuticos en el estilo de vida deben instaurarse como un programa global de control, buscando la forma de que permanezcan en el tiempo. Sin embargo, es clara la dificultad en lograr que la disminución en el peso se conserve en el largo plazo.

Con respecto a la dieta, el estudio más importante que demostró el impacto de la misma en la modificación de la hipertensión arterial fue el DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension) (11), en una población compuesta por pre-hipertensos (presión arterial normal y normal-alta) e hipertensos estadio I, con un porcentaje importante de afro-americanos (60%). Esta dieta es baja en grasa y colesterol, y rica en fruta, vegetales, derivados lácteos bajos en grasa y fibra; incluye granos enteros, aves, pescado, nueces, pocas cantidades de carnes rojas, dulces y bebidas azucaradas. La dieta DASH se acompañó de una disminución significativa de 5,5 mm Hg de presión arterial sistólica y 3 mm Hg de presión arterial diastólica al cabo de las ocho semanas de intervención. Se observó una disminución especialmente notoria en la población negra y en los hipertensos; en éstos (29% del grupo), el efecto antihipertensivo (disminución de 11,4/5,5 mm Hg en presiones sistólica y diastólica) fue similar al del tratamiento farmacológico con monoterapia. Para llegar a la dieta DASH, se recomienda iniciar lentamente con cambios graduales en los hábitos alimenticios, centrandose en las comidas en los carbohidratos (pasta, arroz, vegetales) en lugar de hacerlo en la carne, y emplear las frutas y alimentos de bajas calorías como postre (12). Cuando la dieta DASH se asocia con reducción en el consumo de sodio, el efecto sobre la presión arterial es aún mayor (13).

Una de las ventajas importantes de la dieta DASH es que es asequible a la población general y puede tener efectos saludables diferentes al beneficio cardiovascular

(14). Se ha encontrado que es posible lograr adecuada adherencia a este tipo de dieta con una selección apropiada y buena motivación (15).

Reducción en la ingestión de sal

La relación entre ingestión elevada de sodio e hipertensión arterial, se conoce de larga data. Existe una relación directa entre el consumo de sodio, la edad y la presión arterial (16, 17). A pesar de algunas dificultades metodológicas y variaciones en los resultados de estudios individuales, éstos muestran que la disminución en el consumo de sal se acompaña de una reducción modesta pero consistente en las cifras de presión arterial (18-20). A todos los pacientes hipertensos se les debe insistir en reducir la ingestión diaria de sal, para lo cual se recomienda limitar la ingestión de sodio dietario a $\leq 2,4$ g por día (equivalente a 6 g de cloruro de sodio) (21); para lograrlo, se recomienda escoger alimentos bajos en sal y reducir la sal adicional en la mesa. La disminución general en el consumo de sal podría representar una disminución de 14% en las muertes por enfermedad cerebrovascular y de 9% por enfermedad coronaria en hipertensos (17).

Reducción en el consumo de alcohol

Desde el punto de vista epidemiológico, la asociación entre consumo de alcohol e hipertensión arterial es fuerte. En grupos poblacionales variados se demuestra un incremento progresivo en la presión arterial a medida que la cantidad de alcohol consumido aumenta por encima de dos tragos diarios (un trago se define como 14 g de etanol, contenidos en 12 onzas de cerveza, 5 onzas de vino de mesa, 1,5 onzas de licores destilados -40% de alcohol) (22). La relación depende más de la cantidad de alcohol que se consume que del tipo de licor ingerido.

De igual forma, una reducción en el consumo de alcohol se acompaña de una disminución significativa en las cifras de presión arterial, 3,3 mm Hg de presión sistólica y 2 mm Hg de presión diastólica (23). Se recomienda moderar el consumo de alcohol en todos aquellos hipertensos que lo ingieren, permitiéndose no más de dos tragos al día en hombres y un trago al día en mujeres (19).

Ejercicio físico

El sedentarismo se asocia con aumento del riesgo cardiovascular general. La realización regular de ejercicio

físico es parte fundamental de un plan de vida integral saludable y en particular de todo paciente hipertenso (24, 25). El ejercicio regular se acompaña, independientemente del efecto de otras intervenciones como disminución de peso, de una reducción en las cifras de presión arterial en los pacientes hipertensos, de 4 mm Hg de la presión sistólica (26) (pero puede ser mayor -hasta 10 mm Hg de presión sistólica y 8 mm Hg de presión diastólica). Se recomienda un plan de ejercicio aeróbico regular de moderada intensidad, de al menos 30 a 45 minutos, la mayoría de los días de la semana.

Tabaquismo

No existe nivel mínimo seguro de consumo de cigarrillo. A todos los individuos se les debe recomendar una abstinencia total en el consumo del mismo (27).

Otras intervenciones

Consumo de potasio

El aumento en el consumo de potasio se acompaña de una disminución en las cifras de presión arterial (28). Sin embargo, a pesar de que el aumento en el consumo de potasio puede lograrse por medio de suplementos, se corre el riesgo de producir hiperkalemia si los niveles sanguíneos del ión no son monitoreados periódicamente, en especial en individuos con compromiso de la función renal o en quienes toman medicamentos que, por su mecanismo de acción, pueden aumentar los niveles sanguíneos. Las dietas recomendadas para los pacientes hipertensos (tipo DASH), se acompañan de cantidades de potasio que garantizan la ingestión recomendada (> 100 mmol/día), además de proveer otros nutrientes (calcio, magnesio, vitaminas) que también pueden tener algún efecto benéfico sobre la salud o la presión arterial.

Bibliografía

- Burke V, Beilin LJ, Cutt HE, Mansour J, Wilson A, Mori TA. Effects of a lifestyle programme on ambulatory blood pressure and drug dosage in treated hypertensive patients: a randomized controlled trial. *J Hypertens* 2005; 23: 1241-1249.
- Miller ER Jr, Erlinger TP, Young DR, Prokopowicz GP, Appel LJ. Lifestyle changes that reduce blood pressure: implementation in clinical practice. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 1999; 1: 191-198.
- Stamler R. Implications of the INTERSALT study. *Hypertension* 1991; 17 (Suppl 1): 1-16-1-20.
- Elmer PJ, Obarzanek E, Vollmer WM, et al; for the PREMIER Collaborative Research Group. Effects of comprehensive lifestyle modification on diet, weight, physical fitness, and blood pressure control: 18 month results of a randomized trial. *Ann Intern Med* 2006; 144: 485-495.
- Garrison RJ, Kannel WB, Stokes J III, et al. Incidence and precursors of hypertension in young adults: The Framingham Offspring Study. *Prev Med* 1987; 16: 235-251.
- Brown CD, Higgins M, Donato KA, et al. Body mass index and the prevalence of hypertension and dyslipidemia. *Obes Res* 2000; 8: 605-619.
- Stamler R, Stamler J, Grimm R, et al. Nutritional therapy for high blood pressure. Final report of a four-year randomized controlled trial - The Hypertension Control Program. *JAMA* 1987; 257: 1484-1491.
- Hypertension Prevention Trial Research Group. The Hypertension Prevention Trial: Three-year effects of dietary changes on blood pressure. *Arch Intern Med* 1990; 150: 153-162.
- Trials of Hypertension Prevention Collaborative Research Group. Effects of weight loss and sodium reduction intervention on blood pressure and hypertension incidence in overweight people with high-normal blood pressure. The Trials of Hypertension Prevention phase II. *Arch Intern Med* 1997; 157: 657-667.
- Meter 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.
- Appel LJ, Moore TJ, Obarzanek E, et al. The effect of dietary patterns on blood pressure: Results from the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) clinical trial. *N Engl J Med* 1997; 336: 1117-1124.
- Blackburn GL. Functional foods in the prevention and treatment of disease: significance of the Dietary Approaches to Stop Hypertension Study. *Am J Clin Nutr* 1997; 66: 1067-1071.
- Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM, et al; for the DASH-Sodium Collaborative Research Group. Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet: DASH-Sodium Collaborative Research Group. *N Engl J Med* 2001; 344: 3-10.
- Champagne CM. Dietary interventions on blood pressure: the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) trials. *Nutr Rev* 2006; 64 (2 Pt 2): S53-S56.
- Windhauser MM, Evans MA, McCullough ML, et al. Dietary adherence in the Dietary Approaches to Stop Hypertension trial. *DASH Collaborative Research Group. J Am Diet Assoc* 1999 (8 Suppl): S76-S83.
- Forte JG, Miguel JM, Miguel MJ, de Padua F, Rose G. Salt and blood pressure: a community trial. *J Hum Hypertens* 1989; 3: 179-184.
- INTERSALT Cooperative Research Group. INTERSALT: An international study of electrolyte excretion and blood pressure: Results for 24-hour urinary sodium and potassium excretion. *BMJ* 1988; 297: 319-328.
- Graudal NA, Galloe AM, Garred P. Effect of sodium restriction on blood pressure, renin, aldosterone, catecholamines, cholesterol and triglycerides: a meta-analysis. *JAMA* 1998; 279: 1383-1391.
- He FJ, MacGregor GA. Effect of modest salt reduction on blood pressure: a meta-analysis of randomized trials: implications for public health. *J Hum Hypertens* 2002; 16: 761-770.
- He FE, MacGregor GA. Effect of longer-term modest salt reduction on blood pressure. *Cochrane Database Syst Rev* 2004 (3): CD004937.
- Appel LJ, Brands MW, Daniels SR, Naranja N, Elmer PJ, Sacks FM. Dietary approaches to prevent and treat hypertension: A scientific statement from the American Heart Association. *Hypertension* 2006; 47: 296-308.
- Marmot MG, Elliott P, Shipley MJ, et al. Alcohol and blood pressure: the INTERSALT study. *BMJ* 1994; 308: 1263-1267.
- Xin X, He J, Frontini MG, Ogden LG, Motsamai OI, Whelton PK. Effects of alcohol reduction on blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Hypertension* 2001; 38: 1112-1117.
- NIH Consensus Development Panel on Physical Activity and Cardiovascular Health. Physical activity and cardiovascular health. *JAMA* 1996; 276: 241-246.
- Pate RR, Pratt M, Blair SN, et al. Physical activity and public health. A recommendation from the Centers for Disease Control and Prevention and the American College of Sports Medicine. *JAMA* 1995; 273: 402-407.
- Whelton SP, Chin A, Xin X, He J. Effect of aerobic exercise on blood pressure: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med* 2002; 136: 493-503.
- De Backer G, Ambrosioni E, Borch-Johnsen K, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Third Joint Task Force of European and other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. *Eur Heart J* 2003; 24: 1601-1610.
- Whelton PK, He J, Cutler JA, et al. Effects of oral potassium on blood pressure. Meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *JAMA* 1997; 277: 1624-1632.

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

Diuréticos

Ana C. Palacio E., MD.

Los diuréticos tienen vigencia como terapia importante en la hipertensión arterial.

Los nuevos medicamentos antihipertensivos no han demostrado ser superiores a los diuréticos en el control de la presión arterial, pero pueden ser útiles en pacientes con comorbilidades.

En pacientes que requieran más de dos medicamentos para el control de la presión arterial, uno de ellos deberá ser un diurético.

El uso de diuréticos es seguro pero puede causar desequilibrio en el estado metabólico, por lo que es recomendable su control periódico.

En individuos con síndrome metabólico o en riesgo de desarrollar diabetes, el empleo de diuréticos para el tratamiento de la hipertensión arterial debe analizarse cuidadosamente; en este grupo de pacientes, debe evitarse la combinación con betablo-queadores.

Numerosos estudios han demostrado que la disminución de la presión arterial con medicamentos antihipertensivos, reduce el riesgo de enfermedad cardiovascular, incluyendo mortalidad total y mortalidad de origen cardiovascular (1-7).

Los diuréticos se usan para el tratamiento de la hipertensión desde 1957 y desde entonces varios estudios han demostrado su efectividad en la reducción de la morbilidad y mortalidad del paciente hipertenso (1, 5, 6, 8).

Los diuréticos útiles en hipertensión se dividen en cuatro grupos según el sitio de acción en el túbulo renal:

- Agentes que actúan sobre el túbulo proximal, como los inhibidores de la anhidrasa carbónica, que tienen efectividad antihipertensiva limitada.

- Diuréticos que actúan inhibiendo la reabsorción de sodio en el asa de Henle, como furosemida, ácido etacrínico, bumetanide, son de acción rápida pero menos efectivos como antihipertensivos; se emplean preferiblemente en pacientes con deterioro de la función renal o en falla cardíaca.

- Diuréticos tipo tiazida que incluyen hidroclorotiazida y clortalidona, inhiben la reabsorción de sodio en el túbulo distal; se usan preferentemente en pacientes con función renal normal.

- Agentes ahorradores de potasio que actúan en el túbulo distal e incluyen espironolactona, amiloride, triamtereno y eplerenone. Amiloride y triamtereno, con acción diurética débil, inhiben directamente la secreción de potasio y son efectivos en mantener el balance de éste. La espironolactona y el eplerenone, inhibidores de la aldosterona, conservan el potasio y tienen propiedades antihipertensivas.

Inicialmente, de acuerdo con su mecanismo de acción, los diuréticos incrementan la excreción de sodio y reducen el volumen plasmático, el volumen extracelular, el gasto cardíaco y la presión arterial. Estos volúmenes regresan a lo normal en seis a ocho semanas, pero la presión arterial continúa controlada, lo cual está relacionado con la disminución de la resistencia periférica, debido probablemente a efectos sobre el flujo iónico a través de las células del músculo liso arterial. Con la disminución del volumen sanguíneo y de la presión arterial, hay disminución de la perfusión renal lo que estimula el sistema renina-angiotensina-aldosterona, manteniéndose el balance de los fluidos; con el uso de antihipertensivos que actúan sobre estos sistemas, se mantiene el efecto antihipertensivo de los diuréticos.

Efectos secundarios de los diuréticos como hipomagnesemia, hipotensión postural, hiperuricemia, hipercalcemia, hipocalcemia y disminución de la tolerancia a la glucosa no han mostrado incidencia sobre los resultados finales en los estudios aleatorizados controlados (1, 2, 9, 10).

Los diuréticos más usados en los estudios clínicos han sido los tiazídicos o de acción semejante, intercambiando hidroclorotiazida y clortalidona, al considerarlos equi-potentes. En una búsqueda de la literatura se examinaron los estudios realizados entre 1960 y 2003 que evaluaban la farmacocinética y los efectos de estos diuréticos en la disminución de la presión arterial, y se llegó a la conclusión de que estos medicamentos son diferentes compuestos. No hay claridad sobre qué tanto influyen estas diferencias en el resultado de los estudios clínicos (11, 12). Los más grandes estudios han usado clortalidona como terapia inicial y han mostrado más consistencia en la reducción de eventos cardiovasculares que los estudios realizados con hidroclorotiazida como terapia inicial (6, 11). A pesar de esto, no hay clara evidencia científica para preferir alguno, como tampoco hay un estudio aleatorizado que pruebe las diferencias entre estos diuréticos, y probablemente no se haga nunca. Lo que sí es evidente es que debe usarse uno de los dos en el tratamiento de la hipertensión, iniciando hidroclorotiazida 12,5 mg con lo que responderán la mayoría de pacientes, en especial los de mayor edad y hasta 50 mg/día en pacientes resistentes. Con clortalidona la dosis inicial debe ser 6,25 mg/día hasta un máximo de 25 mg/día, si es necesario (11, 13, 14).

El estudio ALLHAT (The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial) (13), usó clortalidona basado en la mayor duración de su efecto y en que ya había mostrado disminución de la mortalidad cardiovascular en otros estudios. En éste, un calcioantagonista (amlodipino) y un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (lisinopril), no fueron superiores al diurético en prevenir eventos cardiovasculares mayores o aumentar la sobrevivencia. El uso del diurético mostró tener menos eventos de falla cardíaca en comparación con el calcioantagonista, y fue mejor que el inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina en prevenir eventos cardiovasculares agregados, especialmente enfermedad cerebrovascular, falla cardíaca, angina y revascularización coronaria. Por el contrario, el estudio ANBP2 (Australian National Blood Pressure Study Group) que usó hidroclorotiazida, mostró mayor reducción en morbilidad y mortalidad combinadas, usando un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina comparado con el diurético, en hombres pero no en mujeres (65 a 84 años de edad) (11, 13, 14).

Los estudios realizados antes de 1995, evaluaron el uso de diuréticos y betabloqueadores; posteriormente

se han centrado en otras clases de antihipertensivos, sin que hasta el momento alguno de ellos haya probado total superioridad sobre los diuréticos. Los meta-análisis de datos de estudios aleatorizados controlados, no han mostrado diferencias significativas en eventos cardio-vasculares mayores entre tratamientos basados en diuréticos, inhibidores de la enzima convertidora de angio-tensina, calcioantagonistas y betabloqueadores (15, 16). Hasta ahora, ningún estudio ha comparado diuréticos con BRA-II.

Se han mostrado diferencias en los estudios para poblaciones específicas, como pacientes con falla cardíaca, diabéticos y afro-americanos (10, 15, 17) en los que tienen alguna ventaja los medicamentos más nuevos sobre el uso de diuréticos como medicación única. Pero, aún en estas poblaciones los diuréticos se usan como coadyuvantes ya que por lo general se necesitan varios medicamentos para el control de la presión.

En los pacientes mayores, el uso de diuréticos en hipertensión sistólica aislada, ha demostrado efectividad y no ha sido superado por los otros grupos de medicamentos. Por lo tanto, para los pacientes en general parece más importante la reducción de la presión arterial que la elección del antihipertensivo (2, 5-8, 10, 15, 18).

Un meta-análisis de 17 estudios controlados, mostró que los pacientes tratados con diuréticos o con éstos y betabloqueadores, tuvieron 52% de disminución de falla cardíaca, 38% de disminución en morbilidad y mortalidad por eventos cerebro-vasculares, 35% de disminución de hipertrofia ventricular izquierda, 21% de disminución de mortalidad por enfermedad cardio-vascular y 16% de disminución de eventos coronarios comparados con placebo (19).

El *Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure* (JNC 7 Report) (3), recomienda, para la mayoría de los pacientes, el uso de diuréticos tiazídicos solos o en combinación con otras clases de antihipertensivos (inhibidores de la enzima convertidora de angio-tensina, bloqueadores de los receptores de angiotensina-II, betabloqueadores o calcioantagonistas) que han mostrado ser benéficos en estudios controlados, aleatorizados (3). Aunque la razón para recomendar el uso de los diuréticos es controvertida, es el resultado favorable en el control de la presión arterial demostrada en varios estudios, entre los que se incluyen el ALLHAT (13, 20, 21).

Para personas con presión arterial 20/10 mm Hg por encima de lo normal, que son de alto riesgo, recomienda iniciar tratamiento con dos medicamentos, usualmente uno de ellos un diurético tiazídico ya que estudios aleatorizados, controlados, han mostrado que en estos pacientes el tratamiento con una sola medicación no alcanza las metas propuestas, especialmente en aquellos con hipertensión sistólica.

En pacientes con comorbilidad (diabetes, enfermedad coronaria establecida), recomienda el uso de varios medicamentos que hayan mostrado ser útiles en estudios clínicos (2, 3, 13, 22).

El estudio ALLHAT que incluyó 33.357 pacientes, evaluó el uso de un inhibidor alfa representado por doxazosina, un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina representado por lisinopril y un calcio-antagonista representado por amlodipino, cada uno comparado con un diurético (clortalidona), en la disminución de la incidencia de enfermedad coronaria o de enfermedad cardiovascular. En este estudio se observó que en el grupo del diurético hubo menos eventos de enfermedad cardiovascular total y menos eventos cardiovasculares y falla cardíaca que con las otras medicaciones, dejando como recomendación que sean usados como medicación de primera línea en todos los pacientes con hipertensión.

Otra razón para recomendar el uso de diuréticos, es el hecho de que éstos aumentan la eficacia antihipertensiva de los otros medicamentos empleados, además de que la sobrecarga de volumen debida a la inadecuada o no utilización de diuréticos, puede ser causa de resistencia en el tratamiento de la hipertensión. Otra razón para recomendar el uso de los diuréticos como primera línea en el tratamiento de la hipertensión, es el bajo costo y el impacto sobre el gasto en salud (13).

Las Guías Europeas no hacen tanto énfasis en la recomendación de un tratamiento específico, y por el contrario, dejan la elección del tratamiento a criterio del médico tratante ya que consideran que diversos regímenes han mostrado tener buenos resultados en el control de la presión arterial y la prevención de la patología cardiovascular (4).

A pesar de la evidencia y las recomendaciones, los diuréticos aún se subutilizan. En pacientes mayores en especial, el uso de diuréticos para el control de la presión arterial, sobre todo de la presión sistólica (15), es una importante intervención en salud para evitar las

complicaciones devastadoras de la hipertensión (evento cerebro-vascular, infarto de miocardio y falla cardíaca) (1, 6, 7, 23-25).

Con la evidencia actual, los diuréticos, en especial los tiazídicos o relacionados con éstos, deberían ser ampliamente usados como antihipertensivos de primera línea al iniciar fármacos en el tratamiento de la presión arterial, como monoterapia o como coadyuvante de otras medicaciones en pacientes con presión arterial aislada o en pacientes con comorbilidad (12, 16). En pacientes con falla cardíaca, enfermedad renal y diabéticos debe tenerse en cuenta la patología de base y el equilibrio electrolítico, y en éstos es posible que sea necesario usar diurético de asa o la combinación de cualquiera (tiazídico o de asa) más un ahorrador de potasio. En pacientes con falla cardíaca, se recomienda el uso de antagonistas de la aldosterona (10, 12).

Aunque los diuréticos tienen efectos secundarios conocidos, éstos no influyen en los resultados clínicos y deben manejarse de manera adecuada con terapias concomitantes.

Estos medicamentos son de bajo costo, lo que tiene grandes implicaciones económicas para el sistema de salud en general y para el paciente en particular, ya que permiten la adherencia al tratamiento, algo bastante importante para evitar las consecuencias de la hipertensión arterial sobre el sistema vascular.

Nota del editor

Sebastián Vélez Peláez

Los diuréticos siguen siendo medicamentos indispensables para el tratamiento de la hipertensión arterial. Los efectos iniciales (primeros días), dependen de la contracción del volumen de líquido extracelular, mientras los efectos más tardíos y perdurables, se deben a un efecto de disminución de la resistencia vascular periférica.

En un meta-análisis de 18 estudios con 48.220 pacientes, se encontró que los diuréticos a dosis bajas redujeron los eventos de enfermedad cerebrovascular en 34%, la enfermedad coronaria en 28%, la aparición de falla cardíaca en 42%, la mortalidad total en 10% y la mortalidad cardiovascular en 24%. Los diuréticos en dosis altas disminuyeron la enfermedad cerebrovascular (en 51%) y la falla cardíaca (en 83%), sin efecto sobre la mortalidad total (21). Para el tratamiento de la hipertensión arterial, los diuréticos deben emplearse en dosis bajas.

Los diuréticos deben usarse acompañados de restricción en la ingestión de sal, la cual no tiene que ser muy estricta; evitar los alimentos con alto contenido de sodio y el uso de sal adicional en la mesa puede ser suficiente, pero en algunos casos pueden ser necesarias restricciones más severas. Puede ser de utilidad un aumento en la ingestión de potasio (los niveles de potasio deben vigilarse cuando se administran diuréticos ahorradores de potasio).

Son particularmente útiles en el tratamiento de hipertensos de raza negra, en ancianos y en obesos. En los demás grupos, la combinación con otros medicamentos antihipertensivos es de gran utilidad, particularmente cuando se combinan con inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona.

La combinación de diuréticos puede ser efectiva, especialmente en pacientes con hipertensión refractaria; la asociación de bloqueadores de la aldosterona (espironolactona o eplerenone) al tratamiento con tiazidas y otros antihipertensivos, puede ayudar a obtener un control adecuado. La combinación fija de una tiazida con un diurético ahorrador de potasio, también puede ser de utilidad en casos seleccionados.

Las tiazidas pueden utilizarse en dosis única en la mayoría de los pacientes. Existe discusión acerca de la equivalencia entre clortalidona e hidroclorotiazida y las demás (11, 26, 27). Para el tratamiento de la hipertensión arterial, los diuréticos de asa no deben emplearse como terapia de primera línea. Son de mayor utilidad en casos de retención hídrica importante o cuando se encuentra comprometida la función renal (creatinina > 2,5 mg/dL). A excepción de la torasemida (la cual tiene un tiempo de acción prolongado), deben utilizarse en varias dosis al día.

Bibliografía

- Moser M, Setaro J. Continued importance of diuretics and beta-adrenergic blockers in the management of hypertension. *Med Clin North Am* 2004; 88: 167-187.
- Franco V, Oparil S, Carretero OA. Hypertensive therapy: Part II. *Circulation* 2004; 109: 3081-3088.
- Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al, and the 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: 2560-2572.
- European Society of Hypertension-European Society of Cardiology Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2003; 21: 1011-1053.
- Neal B, MacMahon S, Chapman N. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other blood-pressure-lowering drugs: results of prospectively designed overviews of randomised trials. *Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Lancet* 2000; 356: 1955-1964.
- SHEP Cooperative Research Group. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension: final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). *JAMA* 1991; 265: 3255-64.
- Hansson L, Lindholm LH, Ekblom T, et al. Randomised trial of old and new antihypertensive drugs in elderly patients: cardiovascular mortality and morbidity in the Swedish Trial of Old Patients with Hypertension-2 Study (STOP-2). *Lancet* 1999; 354: 1751-56.
- Turnbull F; Blood Pressuring Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively designed overviews of randomized trials. *Lancet* 2003; 362: 1527-1535.
- Kaplan NM. Systemic Hipertensión: Therapy. En: Braunwald E, Zipes D, Libby P, ed. *Heart disease*, volume 1: 6th edition; 2001. p. 981-983.
- Moser M. Diuretics and new onset diabetes: is it a problem? *J Hypertens* 2005; 23: 666-668.
- Carter BL, Ernst ME, Cohen JD. Hydrochlorothiazide versus chlorthalidone: evidence supporting their interchangeability. *Hypertension* 2004; 43: 4-9.
- Krakoff L. Diuretics for hypertension *Circulation* 2005; 112: e127-129.
- 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. *JAMA* 2002; 288: 2981-2997.
- Wing LM, Reid CM, Ryan P, et al. Second australian national blood pressure study group. A comparison of outcomes with angiotensin-converting-enzyme inhibitors and diuretics for hypertension in the elderly. *N Engl J Med* 2003; 348: 583-592.
- Moser M. Hypertension treatment and the prevention of coronary heart disease in the elderly. *Am Fam Physician* 1999; 59: 1248-1256.
- Fretheim A. Back to thiazide-diuretics for hypertension: reflections after a decade of irrational prescribing. *BMC Fam Pract* 2003; 4: 19.
- Neaton JD, Kuller LH. Diuretics are color blind. *JAMA* 2005; 293: 1663-1666.
- Arauz-Pacheco C, Parrot MA, Raskin P; American Diabetes Association. Treatment of hypertension in adults with diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26 (Suppl 1): S80-S82.
- Moser M, Hebert P. Prevention of disease progression, left ventricular hypertrophy and congestive heart failure in hypertension treatment trials. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 1214-1218.
- Psaty BM, Smith NL, Siscovick DS, et al. Health outcomes associated with antihypertensive therapies used as first-line agents. A systematic review and meta-analysis. *JAMA* 1997; 277: 739-745.
- Psaty BM, Lumley T, Furberg CD, et al. Health outcomes associated with various antihypertensive therapies used as first-line agents: a network meta-analysis. *JAMA* 2003; 289: 2534-2544.
- Kjeldsen SE, Dahlöf B, Devereux RB, et al. Effects of losartan on cardiovascular morbidity and mortality in patients with isolated systolic hypertension and left ventricular hypertrophy: a Losartan Intervention for Endpoint Reduction (LIFE) substudy. *JAMA* 2002; 288: 1491-1498.
- Moser M. Why are physicians not prescribing diuretics more frequently in the management of hypertension? *JAMA* 1998; 279: 1813-1816.
- Psaty BM, Manolio TA, Smith NL, et al. Cardiovascular Health Study. Time trends in high blood pressure control and the use of antihypertensive medications in older adults: the Cardiovascular Health Study. *Arch Intern Med* 2002; 162: 2325-2332.
- Hunt SA, Baker DW, Chin MH, et al. ACC/AHA guidelines for the evaluation and management of chronic heart failure in the adult: executive summary. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to revise the 1995 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure). *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 2101-2113.
- Psaty BM, Lumley T, Furberg CD. Meta-analysis of health outcomes of chlorthalidone-based vs. nonchlorthalidone-based low-dose diuretic therapies. *JAMA* 2004; 292: 43-44.
- Choi KL, Chua D, Elliott WJ. Chlorthalidone vs. other low-dose diuretics. *JAMA* 2004; 292: 1816-1817.

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

Betabloqueadores

Sebastián Vélez P., MD.

La utilización de los betabloqueadores como medicamentos de primera línea, está en discusión al no haber demostrado una disminución consistente en la morbimortalidad cardiovascular.

En el tratamiento de la hipertensión arterial, los betabloqueadores están indicados en pacientes con patologías asociadas en las cuales su utilización ha demostrado disminución en la morbimortalidad cardiovascular. En pacientes que requieren un betabloqueador por patologías asociadas, éstos no deben discontinuarse.

Están indicados en pacientes blancos jóvenes, en aquellos con taquicardia en reposo o componente adrenérgico asociado, en el hipertenso con angina o antecedente de infarto del miocardio y en presencia de falla cardíaca (con o sin hipertensión arterial).

No se aconseja su utilización en pacientes ancianos.

Deben evitarse o emplearse con precaución en pacientes en riesgo de desarrollar diabetes, como en pacientes obesos, con alteraciones de la glicemia basal o con síndrome metabólico.

El efecto principal por el cual los betabloqueadores disminuyen la presión arterial, se ha atribuido a una disminución en el gasto cardíaco. Existen mecanismos adicionales por medio de los cuales producen descenso en las cifras de presión arterial, aunque éstos han estado sometidos a discusión. El efecto del bloqueo beta-adrenérgico sobre la producción de A-II y la actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona, es particularmente importante y con frecuencia menospreciado.

En todo el mundo se usan alrededor de 20 a 30 beta-bloqueadores, los cuales tienen estructura química similar, aunque diferencias farmacológicas múltiples, de importancia variable. Entre estas características están el efecto estabilizador de membrana, el antagonismo

del receptor- α y, más recientemente, las propiedades vasodilatadores directas; presentan además algunas diferencias farmacocinéticas. Existen diferencias raciales en la respuesta a los betabloqueadores, tal vez secundarias a la magnitud del metabolismo hepático. Con carvedilol y labetalol se obtiene una mejor respuesta antihipertensiva en individuos de raza negra, en quienes el efecto general de los betabloqueadores no es tan bueno como en pacientes de raza blanca. Los medicamentos concomitantes también pueden modificar la respuesta individual a los betabloqueadores.

Las diferencias más importantes, que no afectan la eficacia antihipertensiva, tienen relación con la liposolubilidad, la cual determina la duración y constancia del efecto, la cardioselectividad y el efecto agonista parcial o actividad simpaticomimética intrínseca (ISA de la sigla inglesa), las cuales son responsables del patrón de efectos secundarios.

A pesar de las diferencias en el metabolismo, la mayoría de los betabloqueadores pueden emplearse como antihipertensivos en una sola dosis diaria. Desde el punto de vista clínico, todos los betabloqueadores tienen efecto antihipertensivo y su uso estará determinado más por la presencia de efectos secundarios, la tolerabilidad y la duración del efecto.

A dosis más bajas, los betabloqueadores cardioselectivos (inhibición predominante de receptores β_1) no presentan tanta influencia sobre las células musculares lisas bronquiales y vasculares; sin embargo, a dosis mayores, los receptores β_2 también son bloqueados. A pesar de ello, no parecen existir diferencias significativas en su efecto antihipertensivo. El efecto metabólico de los betabloqueadores cardioselectivos parece ser menor que el de los no selectivos; carvedilol y nebivolol también tienen menores efectos metabólicos (tanto sobre glucosa como sobre lípidos). La forma de liberación prolongada del metoprolol (succinato), permite el bloqueo selectivo β_1 durante las 24 horas, minimizando la pérdida de la selectividad asociada con concentraciones plasmáticas mayores.

Algunos betabloqueadores tienen, además, un efecto de bloqueo del receptor alfa (labetalol y carvedilol) (1, 2) con efecto vasodilatador directo, manteniendo un gasto cardíaco un poco mayor. El carvedilol tiene también un potente efecto antiproliferativo y antioxidante. De otra parte, el nebivolol produce vasodilatación mediada por óxido nítrico (3, 4).

El efecto antihipertensivo de los betabloqueadores es más o menos similar a las dosis empleadas. La curva dosis-respuesta es relativamente plana para todos los betabloqueadores, de tal forma que no hay un incremento importante en el efecto antihipertensivo al aumentar la dosis (Tabla 1). El efecto de los betabloqueadores puede variar dependiendo del grado de hiperadrenergia presente.

Tabla 1
CARACTERÍSTICAS Y RANGO DE DOSIS DE LOS BETABLOQUEADORES

Medicamento	Liposolubilidad	Selectividad β_1 relativa	ISA	Rango de dosis (frecuencia/día)
Acebutolol	++	+	+	200-800 mg (1)
Atenolol [§]	-	++	0	25-100 mg (1)
Betaxolol	-	++	0	5-20 mg (1)
Bisoprolol [§]	++	++	0	2,5-10 mg (1)
Carteolol	-	-	+	2,5-10 mg (1)
Carvedilol [§]	++	-	0	12,5-50 mg (2)
Celiprolol	-	++	+	200-400 mg (1)
Labetalol [§]	+++	-	+?	200-1.200 mg (2)
Metoprolol [§]	++	++	0	50-200 mg (1,2)*
Nadolol [§]	-	-	0	40-320 mg (1)
Nebivolol [§]	+++	++	0	2,5-5 mg (1)
Penbutolol	+++	-	+	10-20 mg (1)
Pindolol	++	-	+++	10-60 mg (2)
Propranolol [§]	+++	-	0	40-480 mg (1-3)*
Timolol	+++	-	0	20-60 mg (2)

ISA (actividad simpático-mimética intrínseca).

*Las formulaciones de liberación prolongada pueden emplearse una vez al día.

§ Disponibles en Colombia para uso sistémico.

Los betabloqueadores reducen la presión arterial, tanto sistólica como diastólica combinada en pacientes hipertensos, o en aquellos con hipertensión sistólica aislada. En pacientes con aterosclerosis aórtica severa, pueden producir un efecto paradójico de elevación de la presión sistólica, secundario al aumento en el volumen latido. Aunque es difícil predecir la respuesta antihipertensiva con el tratamiento de un betabloqueador, cuando se encuentra una presión de pulso elevada generalmente hay disminuciones significativas de la presión arterial. Los individuos con renina baja tienden a presentar respuestas bajas al empleo de betabloqueadores como monoterapia; la combinación con un diurético, usualmente se acompaña de una disminución importante de la presión arterial. Los individuos en los cuales la hipertensión arterial cursa con niveles altos de catecolaminas (hipertensión arterial asociada a síndromes ansiosos, hipertensión post-operatoria), generalmente responden bien a los betabloqueadores.

Varios estudios con betabloqueadores, como el MRC (5, 6) (Medical Research Council Study –hipertensos leves

tratados con diuréticos o betabloqueadores versus placebo- o el estudio en ancianos -MRC Research Council trial of treatment of hypertension in older adults (7), el HAPPHY (8) (Heart Attack Primary Prevention in Hypertension Trial -diuréticos tiazídicos versus beta-bloqueadores) y el MAPHY (9-11) (Metoprolol Atherosclerosis Prevention in Hypertensives Study –metoprolol versus diuréticos tiazídicos) establecieron la utilidad de éstos en el tratamiento antihipertensivo y mostraron algunas de sus limitaciones.

Estudios más recientes que comparan el tratamiento antihipertensivo con betabloqueadores versus otros medicamentos más nuevos como los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina-II y los bloqueadores de canales del calcio, no lograron establecer una clara superioridad de éstos (estudio STOP-Hypertension-2) (14).

Los betabloqueadores se utilizan para el tratamiento de la hipertensión arterial desde hace mucho tiempo. Desde la década de los 80 (Joint National Committee-

JNC- III) (12), se recomendaron para el tratamiento de la hipertensión arterial y desde entonces, las diferentes guías los han incluido como medicamentos de primera línea, junto con los diuréticos. Aunque su efectividad antihipertensiva es comparable a la de medicamentos de otros grupos (13-15) y sus efectos de protección cardiovascular en prevención secundaria los hacía candidatos a llevar a una disminución significativa en la morbimortalidad cardiovascular al ser empleados como agentes antihipertensivos, los estudios no han confirmado esta hipótesis. Por esta razón, su utilización como medicamentos de primera línea ha estado sometida a intensa discusión (16, 17). En particular, la utilidad del atenolol ha estado cuestionada, y un meta-análisis de 9 estudios (cuatro contra placebo y cinco contra otros antihipertensivos), encontró desventajas en el uso de este medicamento, en términos de mortalidad, comparado con los demás, a pesar de descensos similares en la presión arterial (18). Un meta-análisis posterior de 16 estudios con varios betabloqueadores (propranolol, oxprenolol, atenolol, metoprolol, pindolol), indica que el riesgo de enfermedad cerebrovascular es 16% mayor con éstos que con otros tratamientos, y no encontró diferencia en el riesgo de infarto del miocardio (19). Este efecto podría ser diferente con otros betabloqueadores en personas de menor edad.

El efecto de los betabloqueadores sobre la hipertrofia ventricular izquierda no es tan marcado como el que se obtiene con otros fármacos, aunque también llevan a disminución en la masa y el grosor de la pared ventricular, entre el 6% y el 9% (20-22).

En pacientes ancianos, se ha cuestionado el tratamiento de la hipertensión arterial con betabloqueadores, debido a la falta de resultados en prevención de eventos (23, 24). Una posible explicación radica en el efecto de los betabloqueadores en el hipertenso anciano, en quien disminuye el gasto cardíaco sin modificación (a veces incluso con aumento) en la resistencia vascular periférica (al menos en el caso de los betabloqueadores no vasodilatadores), y en el aumento en la presión de pulso (asociado a la bradicardia). Los pacientes ancianos tienden a presentar menor sensibilidad a la estimulación y al bloqueo adrenérgicos. Adicionalmente, los betabloqueadores pueden ser menos bien tolerados por los pacientes ancianos que por pacientes más jóvenes. La mayor incidencia de comorbilidades en los pacientes ancianos, también puede dificultar la utilización de los betabloqueadores en este grupo de hipertensos.

En el grupo de pacientes que han tenido un infarto del miocardio, el tratamiento con betabloqueadores (en estos casos se han evaluado aquellos betabloqueadores sin ISA) ha demostrado una disminución significativa en el reinfarto y la mortalidad global en pacientes tanto de bajo como de alto riesgo (25). Estudios más recientes muestran que el efecto de los betabloqueadores en este grupo de pacientes, es independiente del que se obtiene con tratamientos actuales (inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, etc.). La suspensión brusca de los betabloqueadores puede precipitar un cuadro anginoso en pacientes con enfermedad coronaria, por lo cual, cuando sea necesario, se recomienda descontinuarlos de manera gradual.

En pacientes con falla cardíaca, con o sin hipertensión arterial, el tratamiento con betabloqueadores ha demostrado producir un gran impacto en la morbimortalidad cuando se asocian a terapia de base con diuréticos e inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (26-28). Los betabloqueadores aceptados para esta indicación son metoprolol (succinato únicamente), bisoprolol, carvedilol y nebivolol.

Aunque los betabloqueadores no son el tratamiento de elección en el diabético hipertenso, en la actualidad ésta ya no se considera una contraindicación para su uso, aunque deben emplearse con precaución, pues pueden enmascarar los síntomas de la hipoglicemia. En el caso de los pacientes predispuestos a hipoglicemia, pueden preferirse los betabloqueadores cardioselectivos. Los pacientes diabéticos que se benefician de un betabloqueador (por ejemplo, aquellos con previo infarto de miocardio o enfermedad coronaria) deben recibir tratamiento con estos medicamentos. Los betabloqueadores selectivos disminuyen la sensibilidad a la insulina en aproximadamente un 25%, menor en los betabloqueadores con ISA (con pindolol este efecto es de alrededor del 17%) (29).

Es posible que los betabloqueadores predispongan a la aparición de diabetes mellitus en los pacientes hipertensos tratados con éstos, por lo cual su uso debe ser individualizado (30). El impacto de evitar la combinación diurético-betabloqueador en el tratamiento de la hipertensión arterial, puede ser tan importante como evitar $5,6 \pm 2,3$ nuevos casos por 1.000 pacientes por año (31). Dado el efecto perjudicial de la aparición precoz de diabetes (32, 33), en aquellos individuos en riesgo de desarrollarla (obesos, pacientes con tolerancia anormal a la glucosa, pacientes con síndrome metabóli-

co) los betabloqueadores deben evitarse en lo posible, especialmente si se emplean asociados a diuréticos tiazídicos, prefiriéndose otros medicamentos.

Para su empleo como antihipertensivos deben tenerse en cuenta las contraindicaciones y precauciones usuales (Tabla 2).

Tabla 2

CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES EN EL MANEJO DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL CON BETABLOQUEADORES

Condición	Observaciones
Cardíacas	
Bloqueo AV de alto grado	Contraindicados Bradicardia
Angina, post-infarto del miocardio	Precaución - Usar betabloqueadores con ISA
Falla cardíaca descompensada	Iniciar cuando la falla cardíaca esté estable
Enfermedad vascular periférica	
	Betabloqueador cardioselectivo – ISA
Pulmonares	
Broncoespasmo inducible	Contraindicados
Sistema nervioso central	
Insomnio y fatiga	No liposolubles, cardioselectivos
Migraña	No cardioselectivos
Diabetes mellitus	
	Cardioselectivos
Trastornos lipídicos	
	Con ISA
Enfermedad hepática	
	No liposolubles
Enfermedad renal	
	No liposolubles

En conclusión, el uso de betabloqueadores se recomienda en pacientes con patologías asociadas en las cuales su utilización ha demostrado disminución en la morbimortalidad cardiovascular. Los betabloqueadores están particularmente indicados en pacientes blancos jóvenes, en aquellos con taquicardia en reposo o componente adrenérgico asociado importante, en el hiper-tenso con angina o antecedente de infarto del miocardio y en falla cardíaca (asociado a inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina o bloqueadores de los receptores de angiotensina-II, diuréticos), independientemente de la presencia de hipertensión arterial. En la mayoría de los casos el tratamiento de la hipertensión arterial con betabloqueadores es bien tolerado (34): asma y broncoespasmo inducible, en los cuales en general nunca deben usarse; alteraciones

en la conducción cardíaca (bloqueo AV de segundo o tercer grado, nodo sinusal enfermo), enfermedad arterial periférica con claudicación severa, alteraciones metabólicas y falla cardíaca descompensada. En pacientes con bradicardia o alteraciones en la conducción que requieran necesariamente del uso de un betabloqueador, deben preferirse aquellos que tienen mayor ISA, así como en aquellos con claudicación, en los cuales además podrían usarse aquellos que tienen efecto bloqueador alfa asociado. Los betabloqueadores con ISA (así como carvedilol y nebivolol) producen menores alteraciones metabólicas (elevación a largo plazo de los valores de triglicéridos y disminución en los niveles de colesterol de alta densidad –HDL), por lo cual podrían preferirse cuando se considere que este efecto es relevante. Los betabloqueadores no liposolubles pueden preferirse cuando se presenten síntomas importantes asociados a efectos secundarios sobre el sistema nervioso central. La combinación betabloqueador/diurético, es particularmente efectiva para el tratamiento de la hipertensión arterial, y existen varias alternativas en el mercado para su utilización como medicamento de primera línea. Los betabloqueadores pueden emplearse con precaución en el manejo de la hipertensión arterial asociada al embarazo. Para el manejo parenteral de las emergencias y urgencias hipertensivas, el labetalol es el único betabloqueador aprobado; también es útil para el tratamiento de la hipertensión arterial intra y post-operatoria.

Bibliografía

1. Frishman WH. Carvedilol. *N Engl J Med* 1998; 339: 1759-1765.
2. Hansson L, Himmelmann A. Carvedilol in the treatment of hypertension – A review of the clinical data base. *Scand Cardiovasc J* 1998; 47 (Suppl): 67-80.
3. McNeely W, Goa KL. Nebivolol in the management of essential hypertension. *Drugs* 1999; 57: 633-651.
4. Cockcroft J. Nebivolol: a review. *Expert Opin Pharmacother* 2004; 5: 893-899.
5. The MRC working party. MRC trial of treatment of mild hypertension: principal results. *Br Med J* 1985; 291: 97-104.
6. Peart S. Results of the MRC (UK) trial of drug therapy for mild hypertension. *Clin Invest Med* 1987; 10: 616-620.
7. The MRC working party. Medical Research Council trial of treatment of hypertension in older adults: principal results. *Br Med J* 1992; 304: 405-412.
8. Wilhelmsen L, Berglund G, Elmfeldt D, et al. Beta-blockers versus diuretics in hypertensive men: main results from the HAPPHY trial. *J Hypertens* 1987; 5: 561-572.
9. Wikstrand J, Warnold I, Olsson G, Tuomilehto J, Elmfeldt D, Berglund G. Primary prevention with metoprolol in patients with hypertension. Mortality results from the MAPHY study. *JAMA* 1988; 259: 1976-1982.
10. Wikstrand J, Warnold I, Tuomilehto J, et al. Metoprolol versus thiazide diuretics in hypertension. Morbidity results from the MAPHY study. *Hypertension* 1991; 17: 579-588.
11. Olsson G, Tuomilehto J, Berglund G, et al. Primary prevention of sudden cardiovascular death in hypertensive patients. Mortality results from the MAPHY study. *Am J Hypertens* 1991; 4: 151-158.

12. Dustan HP, Gifford RW, Frohlich ED, et al. The Third Report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Arch Intern Med* 1984; 144: 1045-1057.
13. Wikstrand J, Westergren G, Berglund G, et al. Antihypertensive treatment with metoprolol or hydrochlorothiazide in patients aged 60 to 75 years. Report from a double-blind international multicenter study. *JAMA* 1986; 255: 1304-1310.
14. Hansson L, Lindholm LH, Ekblom T, et al. Randomised trial of old and new antihypertensive drugs in elderly patients: cardiovascular mortality and morbidity. The Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2 study. *Lancet* 1999; 354: 1751-1756.
15. Neaton JD, Grimm RH Jr, Prineas RJ et al. Treatment of mild hypertension study. Final results. *JAMA* 1993; 270: 713-724.
16. Messerli FH, Beevers DG, Franklin SS, Pickering TG. Beta-blockers in hypertension: the emperor has no clothes – an open letter to present and prospective drafters of new guidelines for the treatment of hypertension. *Am J Hypertens* 2003; 16: 870-873.
17. Beevers DG. The end of β blockers for uncomplicated hypertension? *Lancet* 2005; 366: 1510-1512.
18. Carlberg B, Samuelsson O, Lindholm LH. Atenolol in hypertension: is it a wise choice? *Lancet* 2004; 364: 1684-1689.
19. Lindholm LH, Carlberg B, Samuelsson O. Should β blockers remain the first choice in the treatment of primary hypertension? A meta-analysis. *Lancet* 2005; 366: 1545-1553.
20. Dahlöf B, Pennert K, Hansson L. Reversal of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients: a metaanalysis of 109 treatment studies. *Am J Hypertens* 1992; 5: 95-110.
21. Devereux RB. Do antihypertensive drugs differ in their ability to regress left ventricular hypertrophy? *Circulation* 1997; 95: 1983-1985.
22. Klingbeil AU, Schneider M, Martus P, Messerli FH, Schmieder RE. A meta-analysis of the effects of treatment on left ventricular mass in essential hypertension. *Am J Medicine* 2003; 115: 41-47.
23. Psaty BM, Smith NL, Siscovick DS, et al. Health outcomes associated with antihypertensive therapies used as first-line agents: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 1997; 277: 739-745.
24. Messerli FH, Grossman E, Goldbourt U. Are α -blockers efficacious as first-line therapy for hypertension in the elderly?: a systematic review. *JAMA* 1998; 279: 1903-1907.
25. Goldstein S. α -blockers in hypertensive and coronary heart disease. *Arch Intern Med* 1996; 156: 1267-1276.
26. Packer M, Bristow MR, Cohn JN, et al. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. *N Engl J Med* 1996; 334: 1349-1355.
27. MERIT-HF Study Group. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL randomized intervention trial in congestive heart failure (MERIT-HF). *Lancet* 1999; 353: 2001-2007.
28. CIBIS II Investigators and Committees. The cardiac insufficiency study II (CIBIS-II): a randomized trial. *Lancet* 1999; 353: 9-13.
29. Lithell HOL. Effect of antihypertensive drugs on insulin, glucose and lipid metabolism. *Diabetes Care* 1991; 14: 203-209.
30. Lindholm LH, Ibsen H, Dahlof B, Devereux RB, Beevers G, de Faire U, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertensive study (LIFE): a randomized trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359: 1004-1010.
31. Mancia G, Grassi G, Zanchetti A. New-onset diabetes and antihypertensive drugs. *J Hypertens* 2006; 24: 3-10.
32. Alderman MH, Cohen H, Madhavan S. Diabetes and cardiovascular events in hypertensive patients. *Hypertension* 1999; 33: 1130-1134.
33. Dunder K, Lind L, Zethelius B, Berglund L, Lithell H. Increase in blood glucose concentration during antihypertensive treatment as a predictor of myocardial infarction: population based cohort study. *Br Med J* 2003; 326: 681.
34. Philipp T, Anlauf M, Distler A, Holzgreve H, Michaelis J, Wellek S. Randomized, double blind, multicentre comparison of hydrochlorothiazide, atenolol, nitrendipine, and enalapril in antihypertensive treatment: results of the HANE study. *Br Med J* 1997; 315: 154-159.

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

Bloqueadores de los canales del calcio

Miguel Urina T., MD. Jennifer Vergara J., MD.

“Calcium antagonists, or calcium channel blockers, have acquired and maintained an important position in the drug treatment of hypertension, angina pectoris, and other cardiovascular diseases. In addition, calcium antagonists have proven to be of great value in fundamental research, thus enhancing our present detailed knowledge of calcium homeostasis and how this can be influenced by drugs.”

Fuente: Calcium channel blockers. T. Godfraind, Birkhauser, Basel, Switzerland; 2004.

Los bloqueadores de los canales del calcio, son un grupo heterogéneo de medicamentos antihipertensivos que comparten un mecanismo de acción similar, con estructuras y características farmacológicas diversas.

Son potentes agentes antihipertensivos en los cuales un aumento en la dosis se acompaña de un efecto adicional en la disminución de cifras de presión arterial, aunque a expensas de mayores efectos secundarios.

La seguridad de estos medicamentos ha quedado establecida en los últimos estudios clínicos.

Debido a su efecto metabólico neutro, son de utilidad en el tratamiento de pacientes con hiperglicemia, síndrome metabólico o resistencia a la insulina, y dislipidemia.

Son de gran utilidad en terapia de combinación con cualquier otro antihipertensivo, incluso con diuréticos.

Son de especial importancia en la prevención de la enfermedad cerebrovascular o en el tratamiento de pacientes hipertensos de raza negra; son menos eficaces que otros antihipertensivos en disminuir la aparición de falla cardíaca.

Introducción

Desde su introducción hace dos décadas, los bloqueadores de los canales de calcio han demostrado ser muy efectivos en el control de la presión sanguínea y de la angina de pecho. Últimos estudios como el INSIGHT, el ALLHAT, el INVEST y el CONVINCENCE (1 - 4) han tratado de demostrar el uso de los calcio-antagonistas de larga acción como medicamentos antihipertensivos seguros de primera línea y también conocer el impacto que tienen sobre la mortalidad y morbilidad cardiovascular en pacientes con angina estable, como lo que realizó el estudio ACTION (5).

Indicaciones

En la tabla 1 se muestran las indicaciones aceptadas para la utilización de calcio-antagonistas en el tratamiento de la hipertensión arterial en pacientes con alto riesgo de enfermedad coronaria y diabetes según el VII Comité Conjunto para la Prevención, Detección, Evaluación y Manejo de la Hipertensión Arterial (6).

Los bloqueadores de los canales del calcio se han revisado en forma amplia y desde hace varios años es de interés la comparación de sus diferentes subtipos (7).

Propiedades farmacológicas y clasificación

Aunque su acción sea similar sobre los canales de calcio, los bloqueadores de los canales del calcio son una clase heterogénea de fármacos; cada subclase tiene una forma de unión en una locación única (8, 9). Se clasifican como dihidropiridínicos (ej.: amlodipino, nifedipino, felodipino, nicardipino) y no-dihidropiridínicos (ej.: verapamilo, diltiazem). Ofrecen su efectividad de acuerdo con la interacción en el sitio específico asociado con la proteína de clase tipo-L del canal de calcio disparado por voltaje. Se les denomina de primera generación (verapamilo, nifedipino y diltiazem); de segunda generación (amlodipino, felodipino, isradipino,

Tabla 1
INDICACIONES ACEPTADAS SEGÚN EL SÉPTIMO
COMITÉ CONJUNTO PARA LA PREVENCIÓN, DETECCIÓN,
EVALUACIÓN Y MANEJO DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL

	Fármacos de elección	Ensayos clínicos
Insuficiencia cardíaca congestiva	Tiazídicos, BB, IECA, ARA-II, antagonistas de la aldosterona	ACC/AHA Heart Failure Guideline, MERIT-HF, COPERNICUS, CIBIS, SOLVD, AIRE, TRACE, ValHEFT, RALES
Post-infarto de miocardio	BB, IECA, antagonistas de la aldosterona	ACC/AHA Post-MI Guideline, BHAT, SAVE, Capricorn, EPHEBUS
Alto riesgo de enfermedad coronaria	Tiazídicos, BB, IECA, calcioantagonistas	ALLHAT, HOPE, ANBP2, LIFE, CONVINCENCE
Diabetes	Tiazídicos, BB, IECA, ARA-II, calcioantagonistas	NKF-ADA Guideline, UKPDS, ALLHAT
Enfermedad renal crónica	IECA, ARA-II	NKF Guideline, Captopril Trial, RENAAL, IDNT, REIN, AASK
Prevención de ictus recurrente	Tiazídicos, IECA	PROGRESS

Tomada de: Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al, and the 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: 2560-2572.

nicardipino, nimodipino, nitrendipino, nisoldipino) y de tercera generación (lacidipino, lerca-nidipino) (10). Su potencia vasodilatadora y sus efectos inotrópicos, cronotrópicos y dromotrópicos se comparan en la tabla 2. Los bloqueadores de los canales del calcio de corta acción, llevan a una activación neuro-hormonal refleja del sistema nervioso simpático (11, 12), caracterizada por taquicardia e incremento del gasto cardíaco y de las catecolaminas plasmáticas, y actividad de la renina plasmática. Con la terapia sostenida, la frecuencia cardíaca y los niveles de epinefrina disminuyen, especialmente con los no dihidropiridínicos.

Existe suficiente evidencia que indica que las diferencias farmacocinéticas y farmacodinámicas son muy significativas entre diversos derivados y formulaciones, lo cual sugiere que la sustitución directa e incontrolada de productos, es completamente inadecuada. La evidencia de ensayos clínicos con bloqueadores de los canales del calcio de larga acción, específicos, de administración diaria, no se puede extrapolar a otro agente (a menos

que se haya demostrado que su perfil farmacocinético sea muy similar). La publicación reciente de los hallazgos de los resultados clínicos principales en el ALLHAT (2), junto con los resultados previamente publicados en el INSIGHT (1), apoya claramente el uso de bloqueadores de los canales del calcio dihidropiridínicos de larga acción y de administración diaria, en el manejo de la hipertensión arterial.

Tabla 2
POTENCIA VASODILATADORA Y EFECTOS INOTRÓPICOS,
CRONOTRÓPICOS Y DROMOTRÓPICOS DE LOS
BLOQUEADORES DE LOS CANALES
DEL CALCIO EN EL CORAZÓN

	Amlodipino	Diltiazem	Nifedipino	Verapamilo
Frecuencia cardíaca	↑/∅	↓	↑	↓
Conducción sino-auricular	∅	↓↓	∅	↓
Conducción aurículo-ventricular	∅	↓	∅	↓
Contractilidad miocárdica	↓/∅	↓	↓/∅	↓↓
Activación neuro-hormonal	↑/∅	↑	↑	↑
Dilatación vascular	↑↑	↑	↑↑	↑
Flujo coronario	↑	↑	↑	↑

↓ = disminuye ∅ = sin cambio ↑ = aumenta

Adaptada de: Abernethy DR. Pharmacologic and pharmacokinetic profile of mibefradil, a T- and L-type calcium channel antagonist. Am J Cardiol 1997; 80: 4C-11C.

Eventos adversos y contraindicaciones

Los eventos adversos son relativamente infrecuentes (9 -12); se han divulgado aproximadamente en el 17% de pacientes con nifedipino, en el 9% de pacientes con verapamilo y en el 4% de pacientes con diltiazem (11). Los efectos secundarios más comunes son rinorrea, dolor de cabeza, hipotensión y edema de los pies; el estreñimiento es común con el verapamilo. Debido a sus efectos inotrópicos negativos, la mayoría de los bloqueadores de los canales del calcio, en especial los no dihidropiridínicos, están contraindicados en pacientes con falla cardíaca. Sin embargo, estudios recientes sugieren que ciertos bloqueadores de los canales del calcio pueden utilizarse con seguridad en pacientes con falla cardíaca cuando estén clínicamente

indicados (13-18). Por otra parte, la conducción nodal sino-auricular y aurículo-ventricular, se retarda con el uso de los no dihidro-piridínicos, que pueden producir bradicardia o bloqueo cardíaco.

Asociación con el riesgo de acontecimientos cardiovasculares

La controversia más importante con respecto a los bloqueadores de los canales del calcio, es si aumentan el riesgo de eventos cardiovasculares, y al respecto hay varios estudios que tratan esta pregunta (Tablas 3-7) (7).

En pacientes hipertensos sin enfermedad coronaria conocida, estudios preliminares sugieren una asociación entre bloqueadores de los canales del calcio y la ocurrencia de acontecimientos cardiovasculares adversos. Los efectos inotrópicos negativos pueden conducir a una reducción en el volumen cardíaco y flujo coronario.

Algunos bloqueadores de los canales del calcio tienen efectos proarrítmicos o prohemorrágicos, y también pueden conducir a un fenómeno de «robo coronario» por el cual la sangre se desvía de zonas isquémicas a las áreas bien perfundidas del miocardio.

Sin embargo, otros estudios no demostraron ninguna asociación con la mortalidad cardiovascular (28, 29). En un esfuerzo por reconsiderar estos resultados discrepantes, se presumió que la asociación entre los bloqueadores de los canales del calcio y los acontecimientos cardiovasculares, solamente estaba presente con los primeros agentes de corta acción (Tabla 6) y no con las nuevas formulaciones de larga acción (Tabla 7). También se sugirió que actualmente los bloqueadores de los canales del calcio en uso, no son iguales a aquellos probados en los estudios anteriores (30, 31).

Recientemente, ALLHAT intentó comprobar la seguridad de los bloqueadores de los canales del calcio (2). Este ensayo doble ciego involucró 33.357 sujetos de

Tabla 3
CARACTERÍSTICAS SELECCIONADAS DE ENSAYOS
CON BLOQUEADORES DE LOS CANALES DEL CALCIO (7)

Estudio (referencia)	Agentes usados	n	Características de los pacientes
ALLHAT (2)	Amlodipino vs. clortalidona vs. lisinopril	33.357	Hipertensión y un factor de riesgo para enfermedad arterial coronaria
INVEST (3)	Verapamilo liberación lenta ± trandolapril ± hidroclorotiazida vs. atenolol ± trandolapril ± hidroclorotiazida	22.576	Hipertensión y enfermedad arterial coronaria
CONVINCE (4)	Verapamilo liberación extendida vs. atenolol o hidroclorotiazida	16.602	Hipertensión y un factor de riesgo para enfermedad arterial coronaria
NORDIL (19)	Diltiazem vs. diuréticos ± betabloqueadores	10.881	Hipertensión
STOP-2 (20)	Felodipino o isradipino vs. agentes convencionales	6.614	Hipertensión
INSIGHT (21)	Nifedipino recubierto vs. hidroclorotiazida ± amilorida	6.321	Hipertensión y un factor de riesgo para enfermedad arterial coronaria
VHAS (22)	Verapamilo vs. clortalidona	1.414	Hipertensión
MIDAS (23)	Isradipino vs. hidroclorotiazida	883	Hipertensión
ABCD (24)	Nisoldipino vs. enalapril	470	Hipertensión y diabetes
NICS-EH (25)	Nicardipino vs. triclormetazida	429	Hipertensión y edad > 60 años
FACET (26)	Amlodipino vs. fosinopril	380	Hipertensión y diabetes
CASTEL (27)	Nifedipino vs. clonidina o atenolol + clortalidona	351	Hipertensión y edad > 65 años

Tabla 4
DIHIDROPIRIDÍNICOS VS. OTROS MEDICAMENTOS ANTIHIPERTENSIVOS Y RIESGO DE EVENTO CARDIOVASCULAR MAYOR (7)
Evento cardiovascular mayor ψ

Estudio	Calcioantagonistas		Otro agente antihipertensivo		Riesgo relativo (IC 95%)
ALLHAT (2)	1466/9048	(16,2)	2.451/15.255	(16,1)	1,00 (0,94–1,07)
STOP-2 (20)	636/2196	(28,9)	1.223/4.418	(27,7)	1,07 (0,95–1,19)
INSIGHT (21)	200/3157	(6,3)	182/3.164	(5,7)	1,11 (0,90–1,36)
MIDAS (23)	17/442	(3,8)	11/441	(2,5)	1,56 (0,72–3,38)
ABCD (24)	47/235	(20,0)	29/235	(12,3)	1,78 (1,07–2,94)
NICS-EH (25)	9/215	(4,2)	13/214	(6,1)	0,68 (0,28–1,62)
FACET (26)	23/191	(12,0)	14/189	(7,4)	1,71 (0,85–3,44)
CASTEL (27)	32/146	(21,9)	26/205	(12,7)	1,93 (1,09–3,41)
Total	2430/15630	(15,5)	3.949/24.121	(16,4)	1,05 (0,99–1,11)

ψ Incluye infarto agudo del miocardio, insuficiencia cardíaca congestiva, accidente cerebro-vascular y mortalidad cardiovascular, excepto en ALLHAT, donde los eventos incluyen muerte por enfermedad coronaria, infarto de miocardio no-fatal, revascularización coronaria y angina que requirió de hospitalización.

Tabla 5
NO DIHIDROPIRIDÍNICOS VS. OTROS FÁRMACOS ANTIHIPERTENSIVOS Y RIESGO DE EVENTO CARDIOVASCULAR MAYOR (7)
Evento cardiovascular mayor ψ

Estudio	Calcioantagonistas		Otro agente antihipertensivo		Riesgo relativo (IC 95%)
INVEST (3)	514/11.267	(4,6)	534/11.309	(4,7)	0,98 (0,90–1,06)
CONVINCE (4)	364/8.241	(4,5)	365/8.361	(4,4)	1,02 (0,88–1,18)
NORDIL (19)	466/5.410	(8,6)	453/5.471	(8,3)	1,04 (0,91–1,20)
VHAS (22)	15/707	(2,1)	13/707	(1,8)	1,16 (0,55–2,45)
Total	1.359/25.625	(5,3)	1.365/25.848	(5,3)	1,00 (0,93–1,09)

ψ Incluye infarto agudo del miocardio, insuficiencia cardíaca congestiva, accidente cerebro-vascular y mortalidad cardiovascular, excepto en INVEST, donde la consecuencia primaria fue mortalidad cardiovascular.

Tabla 6
CALCIOANTAGONISTAS DE CORTA ACCIÓN VS. OTROS MEDICAMENTOS ANTIHIPERTENSIVOS Y RIESGO DE EVENTO CARDIOVASCULAR MAYOR (7)
Evento cardiovascular mayor ψ

Estudio	Calcioantagonistas		Otro agente antihipertensivo		Riesgo relativo (IC 95%)
NORDIL (19)	466/5.410	(8,6)	453/5.471	(8,3)	1,04 (0,91–1,20)
STOP-2 (20)	636/2.196	(28,9)	1.223/4.418	(27,7)	1,07 (0,95–1,19)
VHAS (22)	15/707	(2,1)	13/707	(1,8)	1,16 (0,55–2,45)
MIDAS (23)	17/442	(3,8)	11/441	(2,5)	1,56 (0,72–3,38)
ABCD (24)	47/235	(20,0)	29/235	(12,3)	1,78 (1,07–2,94)
NICS-EH (25)	9/215	(4,2)	13/214	(6,1)	0,68 (0,28–1,62)
CASTEL (27)	32/146	(21,9)	26/205	(12,7)	1,93 (1,09–3,41)
Total	1.222/9.351	(13,1)	1.768/11.691	(15,1)	1,09 (1,00–1,18)

ψ Incluye infarto agudo del miocardio, insuficiencia cardíaca congestiva, accidente cerebro-vascular y mortalidad cardiovascular.

Tabla 7
CALCIOANTAGONISTAS DE LARGA ACCIÓN VS. OTROS MEDICAMENTOS ANTIHIPERTENSIVOS Y RIESGO DE EVENTO CARDIOVASCULAR MAYOR (7)
Evento cardiovascular mayor ψ

Estudio	Calcioantagonistas		Otro agente antihipertensivo		Riesgo relativo (IC 95%)
ALLHAT (2)	1.466/9.048	(16,2)	2.451/15.255	(16,1)	1,00 (0,94–1,07)
INVEST (3)	514/11.267	(4,6)	534/11.309	(4,7)	0,98 (0,90–1,06)
CONVINCE (4)	364/8.241	(4,5)	365/8.361	(4,4)	1,02 (0,88–1,18)
INSIGHT (21)	200/3.157	(6,3)	182/3.164	(5,7)	1,11 (0,90–1,36)
FACET (26)	23/191	(12,0)	14/189	(7,4)	1,71 (0,85–3,44)
Total	2.567/31.904	(8)	3.546/38.278	(9,3)	1,01 (0,96–1,07)

ψ Incluye infarto agudo del miocardio, insuficiencia cardíaca congestiva, accidente cerebro-vascular y mortalidad cardiovascular, excepto en ALLHAT, donde los eventos incluyen muerte por enfermedad coronaria, infarto del miocardio no-fatal, revascularización coronaria y angina que requirió hospitalización, y en INVEST, donde la consecuencia primaria fue mortalidad cardiovascular.

55 años o mayores, con hipertensión arterial y por lo menos un factor de riesgo para enfermedad coronaria, seleccionados al azar. Los participantes fueron asignados de manera aleatoria a recibir un diurético (clortalidona, 12,5 a 25 mg/dL; $n = 15.255$), un dihidropiridínico de larga acción (amlodipino, 2,5 a 10 mg/dL; $n = 9.048$), o un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (lisinopril, 10 a 40 mg/dL; $n = 9.054$). Los sujetos fueron seguidos 4,9 años en promedio.

La consecuencia primaria era un compuesto de enfermedad coronaria fatal e infarto del miocardio no fatal. Las consecuencias secundarias abarcaron mortalidad por toda causa, accidente cerebrovascular y otros eventos cardiovasculares. No se observó diferencia significativa entre el grupo con amlodipino y el grupo con clortalidona en lo que respecta a la consecuencia primaria (RR = 0,98; IC 95%: 0,90 a 1,07), así como las consecuencias secundarias, a excepción de una tasa mayor de falla cardíaca a 6 años con el amlodipino (10,2% vs. 7,7%; Rr = 1,38; IC 95%: 1,25 a 1,52). El ALLHAT permitió concluir que como terapia antihipertensiva de primera línea se prefiere el diurético tiazídico (2). En los pacientes que no pueden tomar el diurético, los dihidropiridínicos pueden utilizarse como agentes de segunda línea mientras se tengan presentes sus efectos a largo plazo en la ocurrencia de falla cardíaca (32).

Recientemente se estudiaron en el estudio INVEST los efectos de otro calcioantagonista de larga acción, el verapamilo de liberación lenta (3). En este ensayo, asignaron 22.576 pacientes con hipertensión arterial y enfermedad coronaria a tratamiento con verapamilo de liberación lenta o atenolol. Si el control de la presión arterial no se alcanzaba con monoterapia, se aumentaba la dosis o se agregaba un segundo fármaco (trandolapril en el grupo del verapamilo e hidroclorotiazida en el grupo del atenolol). Si aun así la presión arterial no se controlaba adecuadamente, se adicionaba un tercer medicamento (hidroclorotiazida en el grupo del verapamilo y trandolapril en el grupo del atenolol). Los pacientes fueron sometidos a un seguimiento de 2,7 años en promedio. Las consecuencias primarias eran muerte, accidente cerebrovascular no fatal e infarto del miocardio no fatal. No se encontró ninguna diferencia entre el grupo verapamilo de liberación lenta y los brazos del atenolol, en lo que respecta a la muerte global (7,53% vs. 7,62%, $p = 0,64$), muerte cardiovascular (4,56% vs. 4,72%, $p = 0,68$) e infarto del miocardio no fatal (1,27% vs. 1,34%, $p = 0,62$).

En el ensayo CONVINCENCE (4), que enlistó a 16.602 pacientes que tenían hipertensión arterial y por lo menos un factor de riesgo adicional para enfermedad cardio-

vascular, los participantes se asignaron aleatoriamente a recibir verapamilo de liberación sostenida, atenolol o hidroclorotiazida. Si eran necesarios otros medicamentos tales como diuréticos o inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, se podían agregar en una secuencia predefinida. Los resultados primarios incluyeron accidente cerebrovascular fatal y no fatal, infarto de miocardio fatal y no fatal, y otras muertes cardiovasculares. No hubo diferencia significativa en el grupo de resultados primarios entre los dos brazos del tratamiento (4,5% para el grupo del verapamilo vs. 4,4% para el grupo de atenolol/hidroclorotiazida, $p = 0,77$). La mortalidad total también fue similar (4,1% vs. 3,8%, $p = 0,32$). A pesar de estos resultados, los investigadores concluyeron que no podían demostrar equivalencia de un régimen antihipertensivo que incluyó verapamilo de liberación sostenida y otro comenzando con un diurético o un betabloqueador. Por otra parte, el patrocinador detuvo el estudio después de un seguimiento promedio de tres años, durante los que ocurrió menos de la tercera parte de los acontecimientos previstos, lo cual limitó la capacidad del ensayo para dar conclusiones a largo plazo.

Estos ensayos clínicos grandes recientes, demuestran que no existe asociación entre los bloqueadores de los canales del calcio de larga acción y un alto riesgo de acontecimientos cardiovasculares. Por lo tanto, los bloqueadores de los canales del calcio pueden utilizarse con seguridad en pacientes con hipertensión y angina.

Forma de prescripción

Los bloqueadores de los canales del calcio de primera generación (diltiazem, nifedipino y verapamilo), que son agentes de corta acción, con vida media de 1,5 a 7 horas, se deben administrar cada 6 a 8 horas. Éstos se asocian con amplias oscilaciones en los niveles plasmáticos y, por lo tanto, en presión arterial y frecuencia cardíaca (33). En contraste, los bloqueadores de los canales del calcio de larga acción, tienen vida media de 35 a 45 horas, que permite su administración una vez al día. Tales agentes incluyen amlodipino, nifedipino de forma de liberación GI sostenida (GITS) y verapamilo de liberación extendida.

Características antihipertensivas y antianginosas

Todos los bloqueadores de los canales del calcio son eficaces en la reducción de la presión arterial sistólica y diastólica y, a su vez, disminuyen la resistencia vascular periférica (34, 35). Todos los bloqueadores de los canales

del calcio mejoran el aporte del oxígeno miocárdico al vasodilatar las arterias coronarias. Además, los no dihidropiridínicos reducen el ritmo cardíaco y la contractilidad miocárdica, disminuyendo la demanda de oxígeno (36-38).

¿Existe un papel para los bloqueadores de los canales del calcio en subgrupos de pacientes con hipertensión arterial?

Se ha sugerido que los bloqueadores de los canales del calcio están más o menos contraindicados en ciertos grupos de pacientes, particularmente los diabéticos, en estudios como el AASK (18), el ABCD (39) y el STOP-2 (40); sin embargo, el Séptimo Comité Conjunto lo incluye como terapia de elección en los diabéticos (6). Los bloqueadores de los canales del calcio están indicados en otros subgrupos tales como los pacientes de raza negra (41). Otros estudios han mostrado que el verapamilo actúa de manera sinérgica con el trandolapril para disminuir la proteinuria en pacientes diabéticos con nefropatía (42).

Bloqueadores de los canales del calcio como el nifedipino, se usan para aliviar los síntomas de la angina de pecho, pero existían dudas sobre su seguridad a largo plazo. El estudio ACTION provee nueva información acerca del uso de este fármaco a largo plazo (5). La mitad de los pacientes que reclutó este ensayo clínico, tenían un infarto agudo del miocardio previo. Los objetivos primarios del estudio incluyeron muerte por cualquier causa, infarto agudo del miocardio y accidente cerebrovascular, y los objetivos secundarios, evento cardiovascular y evento vascular, entre otros. El estudio incluyó cerca de 7.500 pacientes aleatorizados de 19 países, a quienes se les administró nifedipino GITS o placebo. Tuvieron un seguimiento de 5 años que mostró índices de mortalidad similares entre ambos grupos, aunque la incidencia de falla cardíaca e intervenciones coronarias fue la tercera parte en el grupo que recibió nifedipino GITS con respecto a placebo.

Recientemente, se han desarrollado estudios con los antihipertensivos y los agentes antianginosos para aprovechar las variaciones circadianas en la presión arterial y la frecuencia cardíaca (43). La presión arterial y el ritmo cardíaco son más altos durante la primera parte del día (a partir de las 6 a.m. hasta el mediodía) y más bajos entre las 2 y las 4 a.m. En lo que respecta a la isquemia del miocardio, se ha observado un patrón similar. Los episodios isquémicos ocurren con más frecuencia entre las 6 a.m. y el mediodía que entre medianoche a las 6

a.m. El verapamilo de liberación extendida se desarrolló considerando dicha variación. Esta medicación tiene efectos mínimos en el ritmo cardíaco y la presión arterial entre la medianoche y las 4 a.m. y efectos mayores entre 6 y 8 a.m. (43-45).

En 2005, el análisis realizado dentro del estudio ACTION mostró que la adición de nifedipino GITS al tratamiento básico de pacientes sintomáticos con enfermedad coronaria y con coexistencia de hipertensión arterial sistémica, mostraba una reducción significativa de la morbilidad cardiovascular (46, 47).

Permanece en expectativa si este tipo de formulación tiene algún beneficio clínico más que cualquiera de las formulaciones tradicionales.

Conclusión y recomendaciones

1. Los bloqueadores de los canales del calcio son un grupo estructural y funcionalmente heterogéneo de las medicaciones, que se utilizan con frecuencia para tratar pacientes con hipertensión o angina. Como clase, son bien tolerados y exhiben un perfil bajo de efectos secundarios.

2. A pesar de las preocupaciones con respecto a su seguridad, los ensayos clínicos grandes recientes no han encontrado ninguna asociación entre los bloqueadores de los canales del calcio de larga acción y eventos cardiovasculares adversos. Incluso, el uso de los bloqueadores de los canales del calcio se ha asociado a un mayor riesgo de falla cardíaca.

3. A la luz de estos resultados, se concluye que los bloqueadores de los canales del calcio de larga acción, pueden utilizarse con seguridad en el manejo de la hipertensión y de la angina. Sin embargo, como clase, no son tan protectores como otros agentes antihipertensivos contra la falla cardíaca.

Nota del editor

Sebastián Vélez Peláez

Los bloqueadores de los canales del calcio, son un grupo heterogéneo de medicamentos con mecanismo de acción similar, pero con diferencias farmacológicas importantes entre los miembros, de manera que tendrán indicaciones, contraindicaciones e interacciones diferentes. Como grupo, poseen potente efecto antihipertensivo (su efecto antihipertensivo es similar a dosis comparables), bien sea cuando se emplean como monoterapia

(donde alcanzan respuestas hasta del 50% en estadios I y II) o combinados con otros agentes. Tienen la ventaja de que su efecto antihipertensivo aumenta cuando se combinan con otro medicamento antihipertensivo de cualquier grupo, incluyendo diuréticos (especialmente cuando el bloqueador de los canales del calcio se agrega al tratamiento ya establecido con diuréticos); la combinación de un bloqueador de los canales del calcio con un inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina-II, es de particular utilidad, ya que disminuye los efectos secundarios asociados a los bloqueadores de los canales del calcio (varias combinaciones fijadas de esta mezcla están disponibles comercialmente). También pueden emplearse combinaciones de bloqueadores de los canales del calcio de diferente clase, con efecto antihipertensivo aditivo.

Son efectivos en cualquier rango de ingestión de sal, por lo cual son de utilidad en pacientes en quienes la hipertensión arterial no es dependiente del sodio; su efecto antihipertensivo no aumenta en condiciones de restricción de sodio. Son útiles para el tratamiento de ancianos, diabéticos (no como monoterapia), y en pacientes de raza negra. Pueden recomendarse como terapia de primera línea en pacientes mayores de 55 años (junto con los diuréticos) o en pacientes de raza negra de cualquier edad (48). También son de particular utilidad en pacientes con hipertensión arterial sistólica aislada y en prevención de enfermedad cerebrovascular (en el estudio SYST-EUR se disminuyó en 40% la aparición de enfermedad cerebrovascular) (49, 50). No deben emplearse como monoterapia (especialmente los dihidropiridínicos) en pacientes con proteinuria o disfunción renal.

Las consideraciones de seguridad que surgieron hace algunos años, quedaron resueltas a favor de los bloqueadores de los canales del calcio en estudios recientes como el ACTION (51, 52) y el ASCOT-BPLA (53).

En comparación con otros antihipertensivos, los bloqueadores de los canales del calcio proveen mayor reducción en el riesgo de enfermedad cerebrovascular, aunque menor reducción en el riesgo de infarto del miocardio (54). Además, en comparación con diuréticos, betabloqueadores e inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina tienen menor beneficio en la prevención de la falla cardíaca (55).

Se desaconseja de manera enfática la utilización de bloqueadores de los canales del calcio de acción corta en el tratamiento agudo o crónico de los pacientes hipertensos.

El principal problema con su uso son los efectos secundarios (en particular el edema periférico), los cuales en parte dependen de la dosis empleada, y pueden variar de un medicamento a otro.

Los efectos adicionales de los medicamentos antihipertensivos, además del control de la presión arterial en términos numéricos, podrían ser importantes en el desarrollo de complicaciones o eventos futuros. Unos de ellos es la aparición de nuevos casos de diabetes; el retardo en su aparición puede ser una ventaja para el grupo de medicamentos que lo logre. Sin embargo, hasta el momento, la evidencia en señalar una ventaja específica de un grupo en particular ha sido discutible, en parte debido a que no ha sido un punto final de los estudios, tal vez por deficiencias metodológicas. La incidencia de diabetes mellitus tipo 2 puede no cambiar o mejorar con el tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, bloqueadores de los canales del calcio o bloqueadores de los receptores de angiotensina-II, y puede no cambiar o empeorar con la utilización de diuréticos y betabloqueadores (56, 57). Mientras tanto, el perfil metabólico neutro de los bloqueadores de los canales del calcio, es una ventaja para su utilización en grupos de pacientes en alto riesgo de desarrollar diabetes.

Bibliografía

1. Brown MJ, Palmer CR, Castaigne A, et al. Morbidity and mortality in patients randomised to double-blind treatment with a long-acting calcium-channel blocker or diuretic in the international nifedipine GITS study: Intervention as a Goal in Hypertension Treatment (INSIGHT). *Lancet* 2000; 356: 366-372.
2. The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomised 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.
3. Pepine CJ, Handberg EM, Cooper-DeHoff RM, et al; for the INVEST Investigators. A calcium antagonist versus a non-calcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease. The International Verapamil-Trandolapril Study (INVEST): a randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 290: 2805-2816.
4. Black HR, Elliott WJ, Grandits G, et al. Principal results of the Controlled Onset Verapamil Investigation of Cardiovascular End Points (CONVINCE) Trial. *JAMA* 2003; 289: 2073-2082.
5. Poole-Wilson PA, Lubsen J, Kirwan BA, et al. A Coronary disease Trial Investigating Outcome with Nifedipine gastrointestinal therapeutic system investigators. Effect of long-acting nifedipine on mortality and cardiovascular morbidity in patients with stable angina requiring treatment (ACTION trial): randomised controlled trial. *Lancet* 2004; 364: 849-857.
6. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al, and the 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: 2560-2572.
7. Eisenberg MJ, Brox A, Bestawros AN. Calcium channel blockers: an update. *Am J Med* 2004; 116: 35-43.
8. Vetovec GW. Hemodynamic and electrophysiologic effects of first- and second-generation calcium antagonists. *Am J Cardiol* 1994; 73: 34A-38A.
9. Opie LH. Calcium channel antagonists in the treatment of coronary artery disease: fundamental pharmacological properties relevant to clinical use. *Prog Cardiovasc Dis* 1996; 38: 273-290.

10. Triggle D. Mechanisms of Action of Calcium –Antagonists. In: Epstein M. Calcium Antagonists in Clinical Medicine. 3^a Edition. Philadelphia: Hanley and Belfus; 2002.
11. Abernethy DR. Pharmacologic and pharmacokinetic profile of mibefradil, a T- and L-type calcium channel antagonist. *Am J Cardiol* 1997; 80: 4C-11C.
12. Weiner DA. Calcium channel blockers. *Med Clin North Am* 1988; 72: 83-115.
13. Cohn JN, Ziesche S, Smith S, et al. Effect of the calcium antagonist felodipine as supplementary vasodilator therapy in patients with chronic heart failure treated with enalapril: V-HeFT III. Vasodilator-Heart Failure Trial (V-HeFT) Study Group. *Circulation* 1997; 96: 856-863.
14. O'Connor CM, Carson PE, Miller AB, et al. Effect of amlodipine on mode of death among patients with advanced heart failure in the PRAISE trial. Prospective Randomized Amlodipine Survival Evaluation. *Am J Cardiol* 1998; 82: 881-887.
15. Packer M, O'Connor CM, Ghaliati JK, et al. Effect of amlodipine on morbidity and mortality in severe chronic heart failure. Prospective Randomized Amlodipine Survival Evaluation Study Group. *N Engl J Med* 1996; 335: 1107-1114.
16. Thackray S, Witte K, Clark AL, Cleland JGF. Clinical trials update: OPTIME-CHF, PRAISE-2, ALLHAT. *Eur J Heart Fail* 2000; 2: 209-212.
17. Opie LH. Calcium channel blockers in hypertension: reappraisal after new trials and major meta-analyses. *Am J Hypertens* 2001; 14: 1074-1081.
18. Sica DA, Douglas JG. The African American Study of Kidney Disease and Hypertension (AASK): new findings. *J Clin Hypertens* 2001; 3: 244-251.
19. Hansson L, Hedner T, Lund-Johansen P, et al. Randomised trial of effects of calcium antagonists compared with diuretics and beta-blockers on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Nordic Diltiazem (NORDIL) study. *Lancet* 2000; 356: 359-365.
20. Hansson L, Lindholm LH, Ekblom T, et al. Randomised trial of old and new antihypertensive drugs in elderly patients: cardiovascular mortality and morbidity the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2 study. *Lancet* 1999; 354: 1751-1756.
21. Brown MJ, Palmer CR, Castaigne A, et al. Morbidity and mortality in patients randomised to double-blind treatment with a long-acting calcium-channel blocker or diuretic in the International Nifedipine GITS study: Intervention as a Goal in Hypertension Treatment (INSIGHT). *Lancet* 2000; 356: 366-372.
22. Rosei EA, Dal Palu C, Leonetti G, et al. Clinical results of the Verapamil in Hypertension and Atherosclerosis Study. *J Hypertens* 1997; 15: 1337-1344.
23. Borhani NO, Mercuri M, Borhani PA, et al. Final outcome results of the Multicenter Isradipine Diuretic Atherosclerosis Study (MIDAS): a randomized controlled trial. *JAMA* 1996; 276: 785-791.
24. Estacio RO, Jeffers BW, Hiatt WR, et al. The effect of nisoldipine as compared with enalapril on cardiovascular events in patients with non-insulin-dependent diabetes and hypertension. *N Engl J Med* 1998; 338: 645-652.
25. National Intervention Cooperative Study in Elderly Hypertensives Study Group. Randomized double-blind comparison of a calcium antagonist and a diuretic in elderly hypertensives. *Hypertension* 1999; 34: 1129-1133.
26. Tatti P, Pahor M, Byington RP, et al. Outcome results of the Fosinopril versus Amlodipine Cardiovascular Events randomized Trial in patients with hypertension and NIDDM. *Diabetes Care* 1998; 21: 597-603.
27. Casiglia E, Spolaore P, Mazz A, et al. Effect of two different therapeutic approaches on total and cardiovascular mortality in a Cardiovascular Study in the Elderly (CASTEL). *Jpn Heart J* 1994; 35: 589-600.
28. Abascal VM, Larson MG, Evans JC, et al. Calcium antagonists and mortality risk in men and women with hypertension in the Framingham Heart Study. *Arch Intern Med* 1998; 158: 1882-1886.
29. Staessen JA, Fagard R, Thijs L, et al. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. The Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. *Lancet* 1997; 350: 757-764.
30. Epstein M. Calcium antagonists should continue to be used for first-line treatment of hypertension. *Arch Intern Med* 1995; 155: 2150-2156.
31. Epstein M. Calcium antagonists: still appropriate as first line antihypertensive agents. *Am J Hypertens* 1996; 9: 110-121.
32. Salvetti A, Ghiadoni L. Guidelines for antihypertensive treatment: an update after ALLHAT study. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: S51-S54.
33. Epstein M. The calcium antagonist controversy: the emerging importance of drug formulation as a determinant of risk. *Am J Cardiol* 1997; 79: 9-19.
34. Materson BJ, Reda DJ, Cushman WC, 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: 914-921.
35. Frishman WH, Brobyn R, Brown RD, et al. Amlodipine versus atenolol in essential hypertension. *Am J Cardiol* 1994; 73: 50A-54A.
36. Yeghiazarians Y, Braunstein JB, Askari A, Stone PH. Unstable angina pectoris. *N Engl J Med* 2000; 342: 101-114.
37. Frishman WH, Michaelson MD. Use of calcium antagonists in patients with ischemic heart disease and systemic hypertension. *Am J Cardiol* 1997; 79: 33-38.
38. Pine MB, Citron PD, Bailly DJ, et al. Verapamil versus placebo in relieving stable angina pectoris. *Circulation* 1982; 65: 17-22.
39. Schrier RW, Estacio RO. Additional follow-up from the ABCD trial in patients with type 2 diabetes and hypertension. *N Engl J Med* 2000; 343: 1969-1973.
40. Lindholm LH, Hansson L, Ekblom T, et al. Comparison of antihypertensive treatments in preventing cardiovascular events in elderly diabetic patients: results from the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2. STOP Hypertension-2 Study Group. *J Hypertens* 2000; 18: 1671-1675.
41. Sareli P, Radevski IV, Valtchanova ZP, et al. Efficacy of different drug classes used to initiate antihypertensive treatment in black subjects: results of a randomized trial in Johannesburg, South Africa. *Arch Intern Med* 2001; 161: 965-971.
42. Bakris GL, Weir MR, DeQuattro V, McMahon FG. Effects of an ACE inhibitor/calcium antagonist combination on proteinuria in diabetic nephropathy. *Kidney Int* 1998; 54: 1283-1289.
43. Smolensky MH, Portaluppi F. Chronopharmacology and chronotherapy of cardiovascular medications: relevance to prevention and treatment of coronary heart disease. *Am Heart J* 1999; 137 (suppl): S14-S24.
44. White WB, Anders RJ, MacIntyre JM, et al. Nocturnal dosing of a novel delivery system of verapamil for systemic hypertension. *Am J Cardiol* 1995; 76: 375-380.
45. Neutel JM, Alderman M, Anders RJ, Weber MA. Novel delivery system for verapamil designed to achieve maximal blood pressure control during the early morning. *Am Heart J* 1996; 132: 1202-1206.
46. Lubsen J, Wagener G, Kirwan BA, de Brouwer S, Poole-Wilson PA. ACTION (A Coronary disease Trial Investigating Outcome with Nifedipine GITS) investigators. Effect of long acting nifedipine on mortality and cardiovascular morbidity in patients with symptomatic stable angina and hypertension: the ACTION trial. *J Hypertens* 2005; 23: 641-648.
47. Fagard R. Benefits and safety of long-acting calcium antagonists in coronary artery disease: the ACTION trial. *J Hypertens* 2005; 23: 489-491.
48. National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Hypertension: management of hypertension in adults in primary care: partial update. London: Royal College of Physicians; 2006.
49. Staessen JA, Fagard R, Thijs L, et al. Randomized double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension (Syst-Eur). *Lancet* 1997; 350: 757-764.
50. Wang JG, Staessen JA, Gong L, Liu L. Chinese trial on isolated systolic hypertension in the elderly. Systolic Hypertension in China (Syst-China) Collaborative Group. *Arch Intern Med* 2000; 160: 211-220.
51. Lubsen J, Wagener G, Kirwan BA, de Brouwer S, Poole-Wilson PA. ACTION (A Coronary disease Trial Investigating Outcome with Nifedipine GITS) investigators. Effect of long acting nifedipine on mortality and cardiovascular morbidity in patients with symptomatic stable angina and hypertension: the ACTION trial. *J Hypertens* 2005; 23: 641-648.
52. Fagard R. Benefits and safety of long-acting calcium antagonists in coronary artery disease: the ACTION trial. *J Hypertens* 2005; 23: 489-491.
53. ASCOT
54. Staessen JA, Wang JG, Thijs L, et al. Cardiovascular protection and blood pressure reduction: a meta-analysis. *Lancet* 2001; 358: 1305-1315.
55. Turnbull F, for the 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.
56. Padwal R, Laupacis A. Antihypertensive therapy and incidence of type 2 diabetes: a systematic review. *Diabetes Care* 2004; 27: 247-255.
57. Mancia G, Gras G, Zanchetti A. New-onset diabetes and antihypertensive drugs. *J Hypertens* 2006; 24: 3-10.

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina-II (I-ECA)

Armando Gómez O., MD.

Los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina-II, tienen efecto antihipertensivo adecuado, similar al de otros grupos de medicamentos. Este efecto está modificado por el origen étnico y la ingestión de sodio (los hipertensos de raza negra en general responden menos a los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina cuando se usan como monoterapia).

El efecto antihipertensivo de los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, aumenta de manera significativa cuando se combinan con diuréticos.

A dosis equivalentes y empleados con el intervalo de dosificación apropiado, no hay diferencias significativas en cuanto a la eficacia antihipertensiva de los integrantes del grupo, pero sí se presentan diferencias en cuanto a los tiempos de inicio y duración del efecto antihipertensivo.

Permiten utilizarse en combinación con los demás grupos de antihipertensivos.

Son de uso obligatorio (en ausencia de contraindicaciones) en pacientes con disfunción ventricular (sintomática o asintomática), disfunción renal (cualquier grado de proteinuria, disminución de la filtración glomerular), diabéticos (especialmente con compromiso renal), post-infarto de miocardio, individuos con historia de enfermedad cerebrovascular o personas con riesgo cardiovascular elevado.

Son de utilidad en el manejo del hipertenso con alteraciones metabólicas dado su perfil neutro. Su utilización puede retardar la aparición de diabetes en individuos en riesgo de desarrollarla.

Durante su utilización y especialmente durante las primeras semanas, debe hacerse seguimiento a los niveles de creatinina y potasio séricos.

Están contraindicados durante el embarazo, en individuos con hipersensibilidad (edema angionefrótico), y en presencia de estenosis bilateral de la arteria renal.

Efectos secundarios como la tos (efecto de clase), pueden limitar su utilidad.

Los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, ejercen su principal efecto en la enfermedad hipertensiva, al bloquear el sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), evitar la producción de angiotensina-II y aldosterona, disminuir la acción vasoconstrictora y favorecer la natriuresis. Adicionalmente, tienen otros mecanismos de acción que se relacionan con la modulación indirecta del sistema adrenérgico, aumento en la actividad de bradiquininas al disminuir su inactivación, regulación de la función endotelial mediada por óxido nítrico, vasodilatación renal específica y mejoría en la resistencia a la insulina. Ejercen un efecto nefroprotector con reducción de la presión intraglomerular, microalbuminuria y proteinuria (1).

El impacto en la reducción de hipertrofia ventricular izquierda, se demostró en el meta-análisis de Schmieder que documentó disminución de la hipertrofia ventricular izquierda en 13% (IC 95%: 9,9-16,8), comparado con bloqueadores de los canales del calcio en 9% (IC 95%: 5,5-13,1), beta-bloqueadores en 6% (IC 95%: 2,3-8,6) y diurético en 7% (IC 95%: 3-10,7) (2). Igualmente, en 1992 Dahlof y colaboradores, publicaron otro meta-análisis de 109 estudios, en el que encontraron una reducción de la masa ventricular izquierda de 11,9% (IC 95%: 10,1-13,7) paralelo a la reducción de la presión arterial media de 14,9% (IC 95%: 14-15,8) (3).

Si se evalúan las indicaciones sugeridas para el empleo de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina en hipertensión arterial por el VII Comité Nacional Conjunto de Norteamérica (JNC 7) (4) y las Guías de

la Sociedad Europea de Hipertensión y de la Organización Mundial de la Salud (5, 6), las recomendaciones especiales se hacen para pacientes que aparte de su hipertensión tienen comorbilidad asociada por lesión en órgano blanco o como entidad coexistente:

1. Disfunción ventricular izquierda con o sin cuadro manifiesto de insuficiencia cardíaca congestiva.
2. Cardiopatía isquémica: post-infarto agudo del miocardio y en alto riesgo de enfermedad coronaria.
3. Diabetes mellitus con nefropatía diabética. Especialmente en diabetes tipo I.
4. Proteinuria y nefropatía no diabética.
5. Pacientes con antecedente de accidente cerebral vascular.

En este sentido, vale la pena revisar la evidencia de soporte al empleo de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina en cada una de estas situaciones.

Comorbilidades en enfermedad hipertensiva

Evidencia sobre el empleo de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina.

Disfunción ventricular izquierda

En pacientes post-infarto de miocardio con insuficiencia cardíaca congestiva, los betabloqueadores, los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y los compuestos anti-aldosterona han demostrado disminuir la morbimortalidad.

El estudio SOLVD (Studies Of Left Ventricular Dysfunction) evaluó enalapril (2,5 mg) vs. placebo (20 mg) en la supervivencia de pacientes hipertensos con disfunción ventricular izquierda, con y sin enfermedad coronaria agregada y demostró una reducción del 16% del riesgo en mortalidad (IC 95%: 5-26%), especialmente muertes atribuidas a insuficiencia cardíaca congestiva. Se apreció también reducción significativa del 37% en el riesgo de desarrollar insuficiencia cardíaca congestiva agregada, con evidencia de reducción en la masa ventricular izquierda, la dilatación ventricular y la hospitalización por insuficiencia cardíaca congestiva en el grupo de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (7).

El estudio AIRE (Acute Infarction Ramipril Efficacy Study), comparó los efectos del ramipril (1,25-5 mg/día) vs. placebo en la mortalidad de pacientes sobrevivientes de infarto agudo del miocardio con evidencia temprana de insuficiencia cardíaca congestiva no severa. La mortalidad por todas las causas fue 27% menos en pacientes con ramipril (IC 95%: 11%-40%) con reducción significativa en la progresión de insuficiencia cardíaca congestiva a severa o resistente en 19% ($p=0,008$)(8).

El estudio TRACE (Trandolapril Cardiac Evaluation Study) comparó trandolapril 1-4 mg versus placebo en pacientes post-infarto agudo con fracción de eyección menor del 35%, y obtuvo resultados similares en cuanto a mortalidad por todas las causas en 22% (IC 95%: 9%-33%) (9).

Los estudios SOLVD, AIRE y TRACE fundamentan la recomendación del JNC 7 sobre el empleo de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva.

Cardiopatía isquémica

El estudio SAVE (Survival And Ventricular Enlargement trial) evaluó la eficacia de captopril administrado de manera temprana (3-16 días) post-infarto agudo del miocardio versus placebo, en pacientes con fracción de eyección menor al 40%. Se apreció mejoría de la supervivencia y prevención en el deterioro de la función ventricular izquierda; así mismo, se halló reducción de la mortalidad en 19% en el grupo de captopril (IC 95%: 3%-32%), con disminución en la incidencia de eventos fatales y no fatales en forma consistente (10).

En el estudio HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation study) en pacientes mayores de 55 años con diabetes o enfermedad cardiovascular, el 80% tenía enfermedad coronaria y el ramipril 10 mg/día durante 5 años redujo significativamente los eventos cardiovasculares y la mortalidad en comparación con placebo (11).

El estudio EUROPA (The European trial on Reduction Of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease investigators), empleó perindopril en una población de bajo riesgo, con enfermedad coronaria estable y sin insuficiencia cardíaca aparente, y se apreció que el grupo de perindopril redujo en 20% el riesgo relativo de sufrir eventos cardiovasculares graves (IC del 95%: 9-29, $p=0,0003$) versus placebo (12).

El estudio VALIANT (Valsartan in acute myocardial infarction) indica, con dos comparadores activos, que los bloqueadores de los receptores de angiotensina-II tienen eficacia similar a los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina en pacientes con enfermedad coronaria y disfunción ventricular izquierda post-infarto agudo del miocardio con relación a la disminución en mortalidad (13).

Los estudios descritos sustentan la recomendación del JNC 7 con relación a cardiopatía isquémica e hipertensión arterial:

- En síndromes coronarios agudos como angina inestable o infarto agudo del miocardio, la hipertensión arterial debe tratarse inicialmente con betabloqueadores e inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina.
- En post-infarto agudo del miocardio los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, los bloqueadores de los receptores de angiotensina-II, los beta-bloqueadores y la antialdosterona han demostrado beneficios.

Diabetes mellitus

En el estudio prospectivo de diabetes tipo 2 en el Reino Unido UKPDS-HDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study-Hypertension in Diabetes Study), el control estricto (presión arterial menor de 150/85 mm Hg) iniciando con captopril o atenolol versus control menos estricto (presión arterial menor de 180/105 mm Hg) mostró, en seguimiento a 8,4 años, eficacia comparable pero significativa con relación a la disminución en morbilidad cardiovascular en el grupo de control más estricto (14). EL UKPDS 36 que asocia presión arterial sistólica con complicaciones micro y macrovasculares en diabetes tipo 2, demuestra que la inhibición de la enzima convertidora de la angiotensina confiere mayor protección cardiovascular en diabéticos con hipertensión (15).

En un subanálisis del estudio CAPPP (CAPtopril Prevention Project) se demostró reducción en morbilidad y mortalidad cardiovascular en diabéticos hipertensos con el empleo de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina como terapia de primera línea, en comparación con un régimen de diurético y betabloqueador. Adicionalmente, la incidencia de diabetes *de novo* (entre quienes no la tenían al inicio del estudio), se redujo en 20% en el grupo que recibió captopril (16).

El estudio HOPE, que comparó ramipril con placebo en pacientes con diabetes o enfermedad cardiovascular,

sugiere propiedades de los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina que posiblemente van más allá del control de la presión arterial, relacionadas con disminución de la morbi-mortalidad cardiovascular en el grupo tratado con estos medicamentos. Se apreciaron reducciones significativas del riesgo en: infarto del miocardio 22% (IC 95%: 14%-30%), accidente cerebro-vascular 32% (IC 95%: 16%-44%), y muerte cardiovascular 26% (IC 95%: 13%-36%) (11).

La combinación farmacológica de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina con bloqueadores de los canales de calcio dihidropiridínicos (amlodipino), es una buena estrategia para llevar la presión arterial a cifras menores de 140/90 mm Hg en pacientes diabéticos con miras a disminuir el riesgo de eventos cardiovasculares, como se observó en el estudio FACET (Fosinopril versus Amlodipine Cardiovascular Events randomized Trial), en el cual el grupo de tratamiento con fosinopril o fosinopril y amlodipino, tuvo un riesgo significativamente menor en el punto primario combinado de accidente cerebro-vascular, infarto del miocardio y hospitalización por angina: 51% de reducción de riesgo relativo (IC 95%: 5%-74%) comparado con el grupo de amlodipino solo (17).

En un estudio recientemente publicado, se hace énfasis en el significado pronóstico adverso de desarrollar diabetes *de novo* durante el tratamiento antihipertensivo. Como se observó en este estudio, en 795 pacientes hipertensos tratados y seguidos por un promedio de seis años, el riesgo de eventos cardiovasculares se incrementa de manera significativa en pacientes hipertensos con diabetes establecida, en forma similar a los pacientes que la inician *de novo*. Fue casi tres veces mayor que el riesgo para aquellos pacientes sin diabetes (18).

Este estudio refuerza el valor predictivo de la diabetes para enfermedad cardiovascular y la necesidad de prevenir su desarrollo *de novo*, particularmente en aquellos pacientes con hipertensión. Por ello se ha planteado el concepto de la relación entre el régimen de medicamento antihipertensivo y la aparición de diabetes mellitus *de novo*; así se tendrían unos medicamentos que retardan la aparición, como los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina o los bloqueadores de los receptores de angiotensina-II; otros medicamentos considerados metabólicamente neutros como los bloqueadores de los canales de calcio, y otros medicamentos que empleados en pacientes con síndrome metabólico, podrían favorecer el desarrollo de diabetes, como la monoterapia con diuréticos o betabloqueadores convencionales.

En la diabetes tipo 2 el bloqueo del SRAA es fundamental para disminuir la morbi-mortalidad cardiovascular y prevenir la aparición de nuevos casos de diabetes relacionados con resistencia a la insulina en el hipertenso (19).

Dislipidemia

El estudio ASCOT, publicado recientemente, es un estudio 2 x 2 factorial que comparó dos estrategias para el control de la presión arterial: régimen basado en atenolol más diurético y régimen basado en amlodipino más inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (perindopril) sobre los resultados cardiovasculares en 19.257 hipertensos en seguimiento casi a seis años (20). Adicionalmente, entre 10.305 de estos sujetos con cifras de colesterol iguales o mayores a 250 mg/dL, se evaluó el efecto de atorvastatina 10 mg en los eventos cardio-vasculares comparados con placebo. El tratamiento activo con estatina resultó en reducciones significativas del punto primario (infarto de miocardio no fatal y enfermedad coronaria fatal) del 36%, accidente cerebro-vascular en 27% y todos los eventos coronarios en 29% (21). En el brazo de los regímenes antihipertensivos, la combinación amlodipino/perindopril, comparado con atenolol/tiazida, resultó en una disminución de la mortalidad por todas las causas del 15% ($p < 0,005$); para todos los eventos coronarios una reducción significativa del 15% ($p < 0,005$), para todos los accidentes cerebro-vasculares fatales y no-fatales del 25% ($p < 0,001$), para mortalidad cardiovascular del 25% ($p < 0,005$) y para aparición de diabetes de *novo*, del 30% ($p < 0,001$) (20). Este estudio trae a consideración un concepto interesante y novedoso sobre la consideración de la hipertensión y la dislipidemia como una sola entidad que tiene un fondo inflamatorio aterosclerótico común a nivel vascular (22).

Enfermedad renal

Además de disminuir la hipertensión glomerular, los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina pueden influir selectivamente a nivel del mesangio, reduciendo la entrada de macromoléculas, la proteinuria y la formación local de endotelina y varias citoquinas (factor de crecimiento derivado de plaquetas y transformante beta). Se ha demostrado que el tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, previene o reduce el desarrollo de microalbuminuria, estabiliza la tasa de filtración glomerular y retarda la transición de nefropatía incipiente a manifiesta (23). En pacientes con enfermedad renal no diabética un meta-análisis de 11 estudios que comparó tratamientos

antihipertensivos, incluyendo o excluyendo un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina, demostró progresión más lenta de la nefropatía cuando se logró una presión arterial de 139/85 mm Hg, en contraste con los que lograron 144/89 mm Hg (24).

Parece ser que en pacientes con enfermedad renal no diabética, el uso de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina puede ser más importante que la reducción agresiva de la presión arterial, mientras que en los diabéticos el control agresivo de la presión arterial puede ser tan importante como el bloqueo del SRAA.

En diabetes tipo 1 hasta ahora no hay evidencia de si el efecto nefroprotector de los bloqueadores de los receptores de angiotensina-II es superior al de los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina. Mientras tanto, aunque parece que la nefroprotección ocurre con ambos, los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina son recomendación para diabéticos tipo 1 con nefropatía.

En contraste, los estudios realizados con bloqueadores de los receptores de angiotensina-II, como el IDNT y RENAAL, demostraron protección en progresión de la enfermedad renal y reducción en la necesidad de diálisis en pacientes con diabetes tipo 2 (25, 26). Así pues, en presencia de diabetes tipo 2 y nefropatía, las evidencias apoyan más el tratamiento con bloqueadores de los receptores de angiotensina-II.

Accidente cerebral vascular recurrente

Las manifestaciones de enfermedad vascular cerebral en el hipertenso, son clásicamente los cambios de tipo deterioro cognitivo relacionados con multi-infartos (posiblemente relacionados con disfunción endotelial) y accidente cerebro-vascular (relacionado con el evento agudo trombótico) que está en el extremo del espectro.

El estudio PROGRESS, de protección con perindopril frente al accidente cerebro-vascular recurrente, se diseñó para determinar los efectos del tratamiento antihipertensivo en pacientes hipertensos y no hipertensos con antecedentes de accidente cerebro-vascular o ataque isquémico transitorio en condiciones clínicas estables, y demostró que el tratamiento con perindopril con adición de indapamida, redujo la recurrencia de accidente cerebro-vascular en 28% (IC 95%: 17%-38%) en el grupo de hipertensos y no hipertensos (27).

Por ello se sustenta el empleo de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y tiazidas en prevención de recurrencia de accidente cerebro-vascular.

Conclusiones sobre la eficacia global de los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina

El meta-análisis realizado por el *Blood Pressure Lowering Treatment Trialists Collaboration* (BPLTTC), evaluó estudios de tratamiento antihipertensivo con placebo, tratamientos activos entre sí, y estudios que comparan diferentes grados de control de la presión arterial (28, 29). Concluyó que al compilar los resultados de los estudios de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina contra placebo, se consiguen las siguientes reducciones del riesgo: 30% en accidente cerebro-vascular, 20% en enfermedad coronaria, 21% en eventos cardiovasculares mayores y 26% en muerte de origen cardiovascular. Al revisar los estudios que comparan inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina frente a diuréticos y betabloqueadores, no hubo diferencias en reducción del riesgo de accidente cerebro-vascular, enfermedad coronaria, insuficiencia cardíaca congestiva, eventos cardiovasculares mayores ni mortalidad cardiovascular, entre los dos grupos. Al comparar estudios con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y bloqueadores de los canales de calcio, hubo reducción significativa de 19% (IC 95%: 3-32) en el riesgo de enfermedad coronaria en el grupo de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (28).

El estudio ASCOT, que comparó el régimen basado en bloqueadores de los canales de calcio más inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina versus beta-bloqueador más diurético, demostró por primera vez reducciones significativas en el desarrollo de eventos cardiovasculares a nivel coronario y vascular cerebral y en mortalidad cardiovascular y por todas las causas (20).

Nota del editor

Sebastián Vélez Peláez

Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina tienen buen efecto antihipertensivo, similar al de otros medicamentos, con efectividad entre el 40% y el 70% en pacientes en estadios I o II. Su efecto está modificado por la ingestión de sodio y diferencias étnicas: en general, los hipertensos de raza negra y los pacientes con renina baja, responden de manera menos favorable al tratamiento, aunque se observan importantes variaciones en la práctica; la respuesta antihipertensiva de éstos mejora cuando se combinan con diuréticos. La

variabilidad en la respuesta antihipertensiva a los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina dada por determinantes genéticos (como el polimorfismo del gen de la enzima convertidora de la angiotensina), no es de utilidad clínica común en el momento (30).

Son de utilidad en pacientes con predominio de hipertensión sistólica por su efecto sobre la distensibilidad vascular. También son de utilidad en el tratamiento de hipertensos de edad (quienes tienen renina baja por disminución en la producción, y no por expansión de volumen).

Son de empleo obligatorio (en ausencia de contraindicaciones), en pacientes con disfunción ventricular (sintomática o asintomática), en diabéticos (con o sin proteinuria), en presencia de enfermedad renal crónica, en post-infarto de miocardio y en individuos con historia de accidente cerebro-vascular. Su utilización (ramipril) en individuos de alto riesgo cardiovascular ha demostrado disminuir este: en el estudio HOPE se observó una disminución del riesgo relativo de 22% en el grupo de ramipril (este efecto se observó en pacientes tratados con dosis mayores -10 mg-, no en aquellos tratados con dosis bajas -2,5 mg-) (11).

Son de utilidad en combinación con otros medicamentos, especialmente diuréticos (incluso en dosis bajas) y bloqueadores de los canales de calcio. La combinación de un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina con un bloqueador de los canales de calcio, puede disminuir el edema producido por éstos. La combinación con bloqueadores de los receptores de angiotensina-II puede ser de utilidad, pero todavía no hay información completa sobre las indicaciones de esta mezcla (31).

En este documento se describió la utilidad de los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina en el tratamiento de pacientes con alteraciones metabólicas; así mismo, su potencial para disminuir o retardar la aparición de diabetes mellitus, es de particular importancia (32).

Bibliografía

1. Lonn EM, Yusuf S, Jha P, et al. Emerging role of angiotensin-converting enzyme inhibitors in cardiac and vascular protection. *Circulation* 1994; 90: 2056-2069.
2. Schmieder R. Reversal of left ventricular hypertrophy in essential hypertension: A meta-analysis of randomized double blind studies. *JAMA* 1991; 275: 1507-1513.
3. Dahlof B. Reversal of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients: A meta-analysis of 109 treatment studies. *Am J Hypertens* 1992; 5: 95-110.
4. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al, and the 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: 2560-2572.
5. European Society of Hypertension-European Society of Cardiology Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2003; 21: 1011-1053.
 6. World Health Organization-International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension. Guidelines Subcommittee. *J Hypertens* 1999; 17: 151-183.
 7. The SOLVD investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991; 325: 293-302.
 8. The Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) Study investigators. Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. *Lancet* 1993; 342: 821-828.
 9. Kober L, Torp-Pedersen C, Carlsen J, et al. A clinical trial of the angiotensin-converting-enzyme inhibitortrandolapril in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1995; 333: 1670-1676.
 10. Pfeffer MA, Braunwald E, Moyé LA, et al. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the Survival And Ventricular Enlargement trial. *N Engl J Med* 1992; 327: 669-677.
 11. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, et al. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 2000; 342: 145-153.
 12. The European trial on Reduction Of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease Investigators (The EUROPA Study). *Lancet* 2003; 362: 782-788.
 13. Pfeffer MA, Mc Murray J, Velásquez EJ, et al. Valsartan, captopril or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction or both. *N Engl J Med* 2003; 349: 1893-1906.
 14. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ* 1998; 317: 703-713.
 15. Adler AI, Stratton IM, Neil HA, et al. Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36): prospective observational study. *BMJ* 2000; 321: 412-419.
 16. Niskanen L, Hedner T, Hansson L, Lanke J, Niklason A. CAPP Study Group. Reduced cardiovascular morbidity and mortality in hypertensive diabetic patients on first-line therapy with an ACE inhibitor compared with a diuretic/beta-blocker-based treatment regimen: A subanalysis of the Captopril Prevention Project. *Diabetes Care* 2001; 24: 2091-2096.
 17. Tatti P, Pahor M, Byington RP, et al. Outcome results of the Fosinopril versus Amlodipine Cardiovascular Events randomized Trial (FACET) in patients with hypertension and NIDDM. *Diabetes Care* 1998; 21: 597-603.
 18. Verdecchia P, Reboldi G, Angeli F, et al. Adverse prognostic significance of new diabetes in treated hypertensive subjects. *Hypertension* 2004; 43: 963-969.
 19. Staessen JA, Wang J, Thijs L. Cardiovascular prevention and blood pressure reduction; a qualitative overview updated until 1 March 2003. *J Hypertens* 2003; 21:1055-1076.
 20. Dahlof B, Sever PS, Poulter NR, et al, for the ASCOT Investigators. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): A multicentre randomized controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 895-906.
 21. Sever PS, Dahlof B, Pulter NR, et al; for the ASCOT Investigators. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial—Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 1149-1158.
 22. Libby P. The forgotten majority: Unfinished business in cardiovascular risk reduction. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 1225-1228.
 23. Bakris GL, Bhandaru S, Akerstrom V, Re RN. ACE inhibitor mediated attenuation of mesangial cell growth. A role for endothelin. *Am J Hypertens* 1994; 7: 583-590.
 24. Jafar TH, Schmid CH, Landa M, et al. Angiotensin-converting-enzyme inhibitors and progression of nondiabetic renal disease. A meta-analysis of patient-level data. *Ann Intern Med* 2001; 135: 73-87.
 25. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001; 345: 851-860.
 26. Brenner B, Cooper M, De Zeeuw D, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001; 345: 861-869.
 27. PROGRESS Collaborative Study Group. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet* 2001; 358: 1033-1041.
 28. Neal B, MacMahon S, Chapman N. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other blood-pressure-lowering drugs: results of prospectively designed overviews of randomised trials. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. *Lancet* 2000; 356: 1955-1964.
 29. Márquez G, Sierra ID, Mendivil CO. Present status of the converting enzyme inhibitors as anti-hypertensive medications. *Acta Med Col* 2004; 29: 88-94.
 30. Arnett DK, Davis BR, Ford CE, et al. Pharmacogenetic association of the angiotensin-converting enzyme insertion/deletion polymorphism on blood pressure and cardiovascular risk in relation to antihypertensive treatment: the Genetics of Hypertension-Associated Treatment (GenHAT) study. *Circulation* 2005; 111: 3374-3383.
 31. Doulton TWR, He FJ, MacGregor GA. Systematic review of combined angiotensin-converting enzyme inhibition and angiotensin receptor blockade in hypertension. *Hypertension* 2005; 45: 880-886.
 32. Jandeleit-Dahm KA, Tikellis C, Reid CM, Johnston CI, Cooper ME. Why blockade of the renin-angiotensin system reduces the incidence of new-onset diabetes. *J Hypertens* 2005; 23: 463-473.

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

Bloqueadores de los receptores de angiotensina-II (BRA-II)

Rodrigo Botero L., MD.

Los bloqueadores de los receptores de la angiotensina-II (BRA-II) presentan eficacia antihipertensiva similar a la de otros medicamentos y proveen protección para la aparición de enfermedad cerebro-vascular.

La utilización de dosis en el rango más alto, se ha acompañado de mejores desenlaces en los estudios clínicos (en diferentes patologías).

Su eficacia antihipertensiva aumenta cuando se combinan con diuréticos. También pueden combinarse con bloqueadores de los canales del calcio para obtener buenos resultados.

Su perfil metabólico neutro permite su utilización en pacientes con alteraciones metabólicas, como obesos, diabéticos o en presencia de síndrome metabólico.

Su empleo se asocia con menor desarrollo de nuevos casos de diabetes, en comparación con otros fármacos antihipertensivos (y similar a los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina).

Se consideran de elección en el manejo del diabético tipo 2, hipertenso con nefropatía.

La ausencia casi total de efectos secundarios asociados a su utilización, es la mayor ventaja de este grupo de medicamentos.

Los bloqueadores de los receptores de angiotensina-II (BRA-II), son en la actualidad una excelente opción terapéutica en el manejo de la hipertensión arterial, especialmente en aquellos pacientes que tienen co-morbilidades como síndrome metabólico, diabetes mellitus tipo 2, falla cardíaca, hipertrofia ventricular izquierda, enfermedad coronaria y enfermedad renal.

Dichos medicamentos reducen los eventos cardiovasculares mayores en una forma similar a otros antihipertensivos tales como los inhibidores de la enzima

convertidora de la angiotensina, los betabloqueadores, los bloqueadores de los canales de calcio y los diuréticos, lo cual se demostró en el meta-análisis de los trialistas (1) y se probó de manera repetida en estudios clínicos aleatorizados, doble ciego, en pacientes hipertensos (LIFE, RENAAL, STOP2, INSIGHT, VALUE, VALIANT, Val-HEFT, DETAIL, PRIME, CHARM, SCOPE). En estos estudios se evidencian beneficios sobre puntos finales primarios "duros" como infarto de miocardio, falla cardíaca, enfermedad renal, morbilidad cerebrovascular, etc.

Su perfil de seguridad ofrece ventajas competitivas ya que en la mayoría de estudios clínicos los efectos adversos son similares al placebo.

En Colombia se dispone de combinaciones fijas con hidroclorotiazida 12,5 y 25 mg, lo cual ofrece mayor acción antihipertensiva, mejora el cumplimiento de metas terapéuticas y favorece la adherencia al tratamiento.

En esta revisión se hará énfasis en los aspectos metabólicos que acompañan a la hipertensión arterial, de alta prevalencia en el mundo, y los probables beneficios que tienen los BRA-II como primera línea de tratamiento en esta enfermedad.

La prevalencia de obesidad y síndrome metabólico así como la aparición de diabetes mellitus 2, se ha doblado en los Estados Unidos en la última década; en la actualidad, más del 60% de los adultos y aproximadamente el 30% de los niños se clasifican en sobrepeso u obesidad (2). De éstos, el 50% tiene aumento en la resistencia a la insulina lo que parece ser un actor principal en el síndrome metabólico, en el cual coexisten además: hipertensión arterial, hiperlipidemias, hiper-coagulabilidad, inflamación y aterosclerosis, que aceleran la aparición de la enfermedad cardiovascular. Los BRA-II son muy efectivos en reducir la inflamación así como la disfunción endotelial por el bloqueo selectivo del receptor AT1 y la estimulación del AT2 y ello podría explicar los efectos clínicos encontrados en los diferentes estudios.

Desde hace más de 20 años se conoce, por estudios pioneros como los de Colin Dollery, que los diuréticos utilizados como tratamiento por largo tiempo, particularmente cuando se combinan con betabloqueadores, disminuyen la tolerancia a la glucosa, aumentan la resistencia a la insulina e incrementan el riesgo de aparición de diabetes mellitus 2 (3). Las implicaciones clínicas de esta premisa se evidenciaron en el estudio ASCOT, en el cual se incluyeron un total de 19.257 pacientes hipertensos con mínimo otros tres factores de riesgo cardio-vascular. Estos pacientes recibieron atenolol-bendro-flumetiazida versus amlodipino-perindopril, y fueron estudiados durante 5,5 años. Uno de los resultados más importantes de este estudio incluye una reducción del 32% en la aparición de diabetes en el grupo de pacientes que recibieron amlodipino-perindopril (IC 95% 0,60-0,77 $p < 0,0001$) (4).

Un reciente meta-análisis presentado por Opie que incluyó siete estudios y más de 60.000 pacientes demostró que, comparadas con las terapias antiguas (diuréticos y betabloqueadores), los medicamentos bloqueadores del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) disminuyeron la aparición de diabetes mellitus 2 en 20% ($p < 0,001$) y los bloqueadores de los canales de calcio en 16% ($p < 0,001$) respectivamente (5). Debe considerarse que la aparición de diabetes mellitus 2 no fue un punto pre-especificado en los estudios incluidos y por ello se esperan análisis de estudios más recientes en los que la aparición de diabetes mellitus 2 se haya considerado como punto final.

La aparición de nueva diabetes es un importante problema clínico que se presenta en el 2% de los pacientes con hipertensión arterial por año de tratamiento y que incrementa en forma importante (tres veces) el riesgo de enfermedad cardiovascular. Por ello, los pacientes que tengan elevado el nivel de glucosa en sangre o reciban diuréticos, deben ser monitorizados con frecuencia para prevenir la aparición de diabetes mellitus 2 (6).

Posterior al reporte del Séptimo Comité Nacional Conjunto (JNC 7) (7), se publicó el estudio VALUE que comparó el efecto de amlodipino vs. valsartán en pacientes hipertensos con alto riesgo cardiovascular (8). Este estudio demostró beneficio similar en casi todos los puntos finales con ambos medicamentos, a pesar de que se obtuvo mayor descenso de la presión arterial en los primeros meses del estudio en el grupo de pacientes asignado al amlodipino y se correlacionó con menor cantidad de eventos clínicos en ese período de

tiempo. Esto recuerda lo importante que es el control adecuado de las cifras de presión arterial, especialmente en el grupo de pacientes de alto riesgo cardiovascular. Debe mencionarse que se presentó 23% menos diabetes mellitus 2 en el grupo de pacientes asignados a valsartán, resultado que también se halló en estudios clínicos anteriores en los que se compararon diferentes medicamentos antihipertensivos con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y BRA-II: HOPE, LIFE, ALLHAT, SCOPE y ALPINE (9-13).

El estudio ALPINE, de reciente publicación, se diseñó para comparar los efectos de los diferentes antihipertensivos en el metabolismo de la glucosa en cerca de 400 pacientes con hipertensión no complicada, quienes no habían recibido tratamiento previo. Éstos fueron aleatorizados en dos brazos: el primer grupo recibió un BRA-II más la adición de un bloqueador de los canales de calcio, si era requerido, y al segundo grupo le fue administrado un diurético tiazídico más un beta-bloqueador, si era necesario para cumplir con las metas de control de presión arterial previamente especificadas en el estudio (13). Después de solamente un año de seguimiento, 18 pacientes en el grupo de diurético cumplían criterios de síndrome metabólico y nueve presentaron diabetes mellitus 2 *de novo*, mientras que en el grupo de BRA-II sólo cinco tenían criterios de síndrome metabólico y uno presentó diabetes mellitus 2. Ello sugiere que los medicamentos que actúan sobre el SRAA retardan la aparición de diabetes en el paciente con hipertensión arterial y que posiblemente otros medicamentos como los diuréticos y los betabloqueadores aceleran este proceso. La evidencia aún no es suficientemente sólida y se esperan los resultados de otros estudios clínicos en desarrollo.

La aparición de nuevos BRA-II capaces de disminuir la resistencia a la insulina, mejorar la dislipidemia y garantizar un efecto antihipertensivo de mínimo 24 horas podría proveer mejor protección de órgano blanco y disminuir así el riesgo cardiovascular en pacientes con hipertensión arterial, diabetes mellitus 2 o ambos. Los pacientes con proteinuria y nefropatía no diabética presentan un beneficio mayor cuando se usan BRA-II en combinación con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (14).

Es importante resaltar que al menos uno de los BRA-II actualmente en uso, telmisartán, muestra alta lipofilidad y una estructura similar a la de la pioglitazona, lo cual le permite estimular parcialmente los

PPAR-gamma mejorando la sensibilidad a la insulina, sin producir los efectos deletéreos de esta glitazona (edema periférico, aumento de peso y asociación con falla cardíaca) (15). El modelo experimental anterior se llevó a cabo en animales, y el beneficio clínico en pacientes diabéticos o con resistencia a la insulina aún está por definirse.

NAVIGATOR, un estudio clínico, doble ciego, multicéntrico, aleatorizado, actualmente en desarrollo, en el cual participa Colombia, incluye más de 9.000 personas con alteración de la tolerancia a la glucosa y fue diseñado para evaluar el beneficio de valsartán, nateglinide o placebo en este grupo. Las personas, una vez aleatorizadas en el estudio, fueron incluidas en uno de cuatro brazos: placebo, nateglinide 60 mg, valsartán 160 mg o la combinación de nateglinide y valsartán; los puntos finales incluyen progresión a diabetes mellitus y aparición de eventos cardiovasculares (16). Este estudio proveerá información muy importante sobre el impacto de la inhibición del SRAA con BRA-II (valsartán) en el tratamiento de pacientes intolerantes a la glucosa o con síndrome metabólico.

ONTARGET es un mega-estudio (25.600 pacientes), en curso, que incluyó solamente pacientes de alto riesgo cardiovascular (80% con enfermedad coronaria, 68% con hipertensión y 20% con diabetes mellitus 2). Busca responder cuál es la mejor alternativa terapéutica: un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (ramipril), un BRA-II (telmisartán) o la combinación de ambos medicamentos. Sus puntos finales son mortalidad cardiovascular, infarto agudo del miocardio, enfermedad cerebrovascular y hospitalización por falla cardíaca (17).

Combinaciones fijas

El uso de combinaciones fijas de BRA-II + hidrocloro-tiazida, potencia los aspectos positivos de cada medicamento; los diuréticos tiazídicos son más efectivos en pacientes con hipertensión sal-sensible por ello la concentración de volumen asociada a su uso, incrementa la actividad del SRAA ya que es un potente estímulo para la producción de renina y adicionalmente el bloqueo selectivo del receptor AT1 evita los efectos deletéreos de la angiotensina II y permite que ésta estimule el receptor AT2 con los beneficios que ello produce a nivel endotelial. De otro lado, la tendencia de los BRA-II a elevar los niveles de potasio es contrarrestada por la hipokalemia asociada al uso de hidroclorotiazida. Debe

recordarse que la hipokalemia puede jugar un papel en la intolerancia a la glucosa por inhibir la conversión de proinsulina a insulina (18).

Las combinaciones fijas de BRA-II + hidroclorotiazida se indican en el manejo inicial de aquellos pacientes con hipertensión arterial estadio 2 (>160/100 mm Hg) (19) ya que en la mayoría de los estudios clínicos publicados en el último quinquenio, más de dos terceras partes de los pacientes requirieron, como mínimo, la combinación de dos medicamentos para obtener el cumplimiento de las metas.

El uso de estos medicamentos (BRA-II, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina) se contraindica absolutamente en embarazo, depleción severa de volumen intravascular y en pacientes con estenosis bilateral de la arteria renal.

Conclusión

A la fecha, es claro que la prioridad en el tratamiento de la hipertensión arterial es el cumplimiento de las metas exigidas en las diferentes guías de manejo. Deben considerarse las enfermedades coexistentes con la hipertensión para elegir el medicamento inicial y tener siempre en mente que un alto porcentaje de hipertensos requiere combinar dos o tres medicamentos para el control adecuado de su presión arterial.

Nota del editor

Sebastián Vélez Peláez

Los BRA-II poseen efecto antihipertensivo similar al de medicamentos de otros grupos farmacológicos, entre el 40% y el 70% en estadios I y II. Como los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, su efecto antihipertensivo está modificado por el origen étnico y la ingestión de sodio. Su efecto también se relaciona con el estado de activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona, sin que pueda predecirse de manera acertada la respuesta. Su efecto aumenta significativamente cuando se combinan con diuréticos. La curva de respuesta antihipertensiva es similar a la de los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, pendiente a dosis más bajas y aplanada a dosis mayores, por lo cual el aumento de dosis en los rangos más altos no se acompaña de una respuesta antihipertensiva proporcional. Las dosis mayores se acompañan de un mayor bloqueo del efecto de la angiotensina-II (más que aumentar el efecto antihipertensivo a dosis muy altas se extiende el efecto por más horas).

Además de los diuréticos, también se obtiene mayor efecto antihipertensivo cuando se combinan con bloqueadores de los canales de calcio o un bloqueador de los receptores de la aldosterona (debe hacerse seguimiento cuidadoso de esta combinación por el riesgo de hiperkalemia). La combinación con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina puede ser de utilidad, pero todavía no hay información completa sobre las indicaciones de esta mezcla (20).

Se han realizado tres estudios controlados en pacientes hipertensos utilizando BRA-II: LIFE (Losartan Intervention for Endpoint reduction in hypertension)(21), SCOPE (Study on Cognition and Prognosis in the Elderly)(12) y VALUE (Valsartan Antihypertensive Long-Term Use Evaluation) (8).

En el estudio LIFE se evaluaron 9.193 pacientes hipertensos entre los 55 y los 80 años, con hipertrofia ventricular izquierda (por EKG), tratados con losartán 50 o atenolol, seguidos por un mínimo de cuatro años. A pesar de una reducción similar en las cifras de presión arterial, los pacientes tratados con losartán tuvieron una reducción del 13% en el riesgo relativo (punto final primario compuesto de mortalidad cardiovascular, enfermedad cerebrovascular e infarto de miocardio); se presentó una disminución de 25% en el riesgo de enfermedad cerebrovascular. Hubo menos casos nuevos de diabetes en el grupo de pacientes tratados con losartán que en aquellos tratados con atenolol (21).

En el estudio SCOPE, se trataron 4.964 pacientes hipertensos entre 70 y 89 años con candesartán o placebo adicional a tratamiento antihipertensivo abierto (a necesidad), y se siguieron por un promedio de 3,7 años. No hubo diferencia estadísticamente significativa entre los dos grupos en el punto final primario (combinación de muerte cardiovascular, enfermedad cerebrovascular e infarto del miocardio). Aunque hubo una diferencia significativa (disminución de 27,8%) en la aparición de enfermedad cerebrovascular no fatal, se notaron diferencias marcadas en las cifras de presión arterial alcanzadas, más bajas con candesartán (12).

El estudio VALUE comparó los efectos del tratamiento con amlodipino o valsartán en 15.245 pacientes hipertensos mayores de 50 años (8). No se observaron diferencias significativas en la aparición de eventos cardiovasculares, aunque se presentaron diferencias en las cifras de presión arterial alcanzadas, a favor de amlodipino, especialmente en los primeros meses de

tratamiento. En el grupo de pacientes tratados con valsartán se desarrollaron menos casos nuevos de diabetes que en los tratados con amlodipino (8).

El efecto de los BRA-II sobre la enfermedad renal en pacientes hipertensos, también se ha evaluado en varios estudios.

El estudio RENAAL (Reduction of Endpoints in NIDDM with the Angiotensin II Antagonist Losartan) evaluó el efecto del tratamiento con losartán (versus placebo) en 1.513 pacientes con diabetes mellitus 2 y nefropatía. Se encontró una disminución del 16% ($p=0,02$) en el punto final primario (compuesto de duplicación de la creatinina, aparición de insuficiencia renal terminal o ambas) en los pacientes tratados con losartán, luego de un seguimiento promedio de 3,4 años. El losartán redujo la proteinuria en 35% ($p<0,001$) (22).

En el estudio IDNT (Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial), se trataron 1.715 pacientes diabéticos hipertensos con irbesartán 150 mg ó 300 mg, o amlodipino (hasta 10 mg/día) durante tres años. A pesar de una disminución similar en las cifras de presión arterial en los tres grupos, los pacientes tratados con irbesartán tuvieron una disminución del punto final primario (similar al de RENAAL) de 20% comparado con tratamiento convencional y de 23% comparado con amlodipino ($p=0,006$) (23). En IRMA II (Irbesartan in patients with type 2 diabetes and microalbuminuria study II), el tratamiento con irbesartán de pacientes hipertensos con diabetes y micro-albuminuria durante dos años, llevó a una disminución en la progresión hacia la nefropatía franca (en aquellos tratados con irbesartán 300 mg, no con 150 mg) (24).

En el estudio DETAIL, el telmisartán no fue inferior al enalapril en la nefroprotección (prevención del deterioro de la filtración glomerular) en diabéticos hipertensos con nefropatía temprana tratados durante cinco años (25). En ambos grupos se presentaron menos eventos cardio-vasculares de lo esperado para este grupo de alto riesgo. A raíz de estos resultados, se consideran de elección en el tratamiento del diabético (tipo 2), hipertenso con nefropatía.

La ausencia de efectos secundarios asociados con el uso de los BRA-II, ayuda a la adherencia al tratamiento, aunque su mayor costo es una limitante.

Las contraindicaciones para su utilización son similares a las de los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, aunque se presentan menos casos de edema angionefrótico con los BRA-II.

Bibliografía

- Turnbull F, Neal B, Algert C, et al. 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.
- Getting a handle on obesity (editorial). *Lancet* 2002; 359: 1955.
- Murphy MB, Lewis PJ, Kohner E, Schumer B, Dollery CT. Glucose intolerance in hypertensive patients treated with diuretics: a 14-year follow-up. *Lancet* 1982; 2: 1293-1295.
- Dahlöf B, Sever P, Poulter N, et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA). *Lancet* 2005; 366: 895-906.
- Opie LH. Old antihypertensives and new diabetes. *J Hypertens* 2004; 22: 1453-1458.
- Verdecchia P, Reboldi G, Angeli F, et al. Adverse prognostic significance of new diabetes in treated hypertensive subjects. *Hypertension* 2004; 43: 963-969.
- Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al, and the 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: 2560-2572.
- Julius PS, Kjeldsen PS, Weber M, et al. VALUE trial group. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial. *Lancet* 2004; 363: 2022-2031.
- Yusuf S, Gerstein H, Hoogwerf B, et al. For the HOPE Study Investigators. Ramipril and the development of diabetes. *JAMA* 2001; 286: 1882-1885.
- Lindholm LH, Ibsen H, Dahlöf B, Devereux RB, Beffers G, de Faire U, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359: 1004-1010.
- Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker versus diuretic: the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2002; 288: 2981-2990.
- Lithell H, Hansson L, Skoog I, et al. The Study on COgnition and Prognosis in the Elderly (SCOPE): principal results of a randomized double-blind intervention trial. *J Hypertens* 2003; 21: 875-886.
- Lindholm LH, Persson M, Alaupovic P, Carlberg B, Svensson A, Samuelsson O. Metabolic outcome during 1 year in newly detected hypertensives: results of the Antihypertensive Treatment and Lipid Profile in a North of Sweden Efficacy Evaluation (ALPINE study). *J Hypertens* 2003; 21: 1563-1574.
- Nakao N, Yoshimura A, Morita H, Takada M, Kayano T, Ideura T. Combination treatment of angiotensin-II receptor blocker and angiotensin-converting-enzyme inhibitor in non-diabetic renal disease (COOPERATE): a randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 117-124.
- Schupp M, Janke J, Clasen R, et al. Angiotensin type 1 receptor blockers induce peroxisome proliferator-activated receptor- γ activity. *Circulation* 2004; 109: 2054-7.
- Prasad A, Quyyumi AA. Renin-angiotensin system and angiotensin receptor blockers in the metabolic syndrome. *Circulation* 2004; 110: 1507-1512.
- Teo K, Yusuf S, Sleight P, et al; ONTARGET/TRANSCEND Investigators. Rationale, design, and baseline characteristics of 2 large, simple, randomized trials evaluating telmisartan, ramipril, and their combination in high-risk patients: the Ongoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial/Telmisartan Randomized Assessment Study in ACE Intolerant Subjects with Cardiovascular Disease (ONTARGET/TRANSCEND) trials. *Am Heart J* 2004; 148: 52-61.
- Weiner IM, Mudge GH. Diuretics and other agents employed in the mobilization of edema fluid. In: Gilman AG, Goodman LS, Rall TW, et al., editors. *Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics*. New York: Macmillan Publishing Co.; 1985. p. 895.
- Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. National Heart, Lung, and Blood Institute; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension* 2003; 42: 1206-1252.
- Doulton TWR, He FJ, MacGregor GA. Systematic review of combined angiotensin-converting enzyme inhibition and angiotensin receptor blockade in hypertension. *Hypertension* 2005; 45: 880-886.
- Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen S, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomized trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359: 995-1003.
- Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001; 345: 861-869.
- Lewis EJ, Hunsicker LG, Clark WR, et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001; 345: 851-860.
- Parving H-H, Lehnert H, Bröchner-Mortensen J, et al. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001; 345: 870-878.

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

Bloqueadores alfa

Margarita I. Blanco de E., MD.; Francisco Garrido B., MD.

Los alfabloqueadores son agentes antihipertensivos efectivos, más útiles en terapia de combinación cuando no se logra llegar a la meta.

Aunque el gasto cardíaco permanece estable o cambia poco con el tratamiento, puede acompañarse de hipotensión ortostática, especialmente cuando se asocia a diuréticos, de importancia en el tratamiento de pacientes ancianos.

Su principal utilidad puede ser en el tratamiento de pacientes hipertensos con hiperplasia prostática benigna asociada.

El efecto antihipertensivo de los alfabloqueadores selectivos, no varía sustancialmente con la edad, la raza o el género de los pacientes.

Los bloqueadores alfa adrenérgicos o alfabloqueadores, pueden ser alfa 1 selectivos (prazosín, doxazosín, terazosín), alfa 2 selectivos (yohimbina), alfa no selectivos (fentolamina -inhibidor competitivo-, fenoxibenzamina -inhibidor no competitivo-) o tener acción bloqueadora alfa y beta (labetalol, carvedilol) (1). En esta sección se revisarán los alfa-bloqueadores selectivos y no selectivos.

Los alfabloqueadores ejercen su acción antihipertensiva mediante ocupación de los receptores alfa 1 post-sinápticos, responsables en gran parte de la regulación del tono de las arterias de pequeño calibre y arteriolas; dicho bloqueo evita su activación por catecolaminas y agonistas relacionados. El efecto depende de la actividad simpática y la volemia del paciente, siendo mayor en estado de deshidratación (1). Los alfabloqueadores pueden ser reversibles (prazosín) o irreversibles (fenoxibenzamina).

Dentro de este grupo el medicamento más utilizado como antihipertensivo es el prazosín por ser antagonista alfa 1 altamente selectivo, con muy baja afinidad por receptores alfa 2, lo que explica la ausencia de taquicardia y otros efectos secundarios, comparado con otros alfa-

bloqueadores como fentolamina (1). En algunos casos puede presentarse el "efecto de la primera dosis" con manifestaciones como adinamia, disnea, palpitaciones, mareo, ortostatismo e incluso síncope. En general son bien tolerados y además mejoran la sensibilidad a la insulina, no afectan la función renal y son los únicos antihipertensivos que mejoran el perfil lipídico. La efectividad antihipertensiva de los alfabloqueadores es similar a la de otros agentes y su efecto es independiente de la raza y el género (2). En pacientes con área de superficie corporal alta, las dosis requeridas de prazosín, doxazosín y terazosín pueden ser mayores.

Los alfabloqueadores disponibles en la actualidad y las dosis correspondientes, pueden verse en la tabla 1 (1).

Tabla 1
LOS ALFABLOQUEADORES Y SUS DOSIS

Medicamento	Dosis (mg/día)
Prazosín	1-10
Terazosín	1-10
Alfuzosín	5-20
Fenoxibenzamina	10-20
Doxazosín	1-8
Tamsulosina	0,4-0,8
Fentolamina	0,05-0,1/kg

Hay pocos estudios disponibles con medicina basada en la evidencia, que den soporte a su uso en hipertensión; los más importantes son el TOMHS (Treatment of Mild Hypertension Study) y el ALLHAT (Antihypertensive and Lipid Lowering study to prevent Heart Attack) (3, 4). Ambos son estudios clínicos doble ciego, aleatorizados, multicéntricos, con seguimientos mayores a tres años.

El estudio TOMHS comparó la eficacia relativa y la seguridad de la combinación de uno de cinco antihipertensivos (clortalidona, acebutolol, doxazosín, amlodipino y enalapril), más una intervención higiénica-nutricional, contra una intervención higiénica-nutricional sola, para controlar la hipertensión "leve" en 902 pacientes de edad media. Se obtuvo reducción de la presión sanguínea en los seis grupos, con disminuciones mayores en el grupo de tratamiento farmacológico que en el grupo

placebo. La frecuencia de muertes, eventos cardio-vasculares fatales o no fatales y la mejoría en la calidad de vida fue mayor en el grupo de tratamiento farmacológico que en el grupo placebo. El doxazosín fue más efectivo que el enalapril y el acebutolol para el control de la hipertensión arterial. Además, se demostró un efecto neutro sobre los lípidos (3).

El estudio ALLHAT (una rama del mismo), analizó 24.335 pacientes en quienes comparó doxazosín con clortalidona. Los resultados no mostraron ninguna diferencia en el desarrollo de enfermedad coronaria (RR: 1,02; IC 95% 0,92-1,15) ni de cualquier enfermedad cardiovascular (RR: 1,03; IC 95% 0,94-1,13). Sin embargo, el desenlace secundario, enfermedad cardiovascular combinada (a los cuatro años de seguimiento), presentó mayor riesgo de producirse en el grupo de doxazosín versus clortalidona (25,45% versus 21,76%; RR: 1,25; IC 95% 1,17-1,33; $p < 0,001$), por lo cual se suspendió esta rama del estudio (5).

No hay evidencia que dé soporte el uso de alfabloqueadores en hipertensión como medicamento de primera línea.

El Séptimo Comité Conjunto los incluye como medicamentos de segunda línea para pacientes con patologías concomitantes como hiperplasia prostática benigna, dislipidemia, hipertrofia ventricular izquierda y trastorno de sensibilidad a la insulina (6).

Indicaciones

En trastornos de sensibilidad a la insulina

En el estudio de Lithell (7), el efecto de diversos antihipertensivos sobre la sensibilidad a la insulina demostró que los alfabloqueadores la mejoran en 20% a 25%, en contraste con los betabloqueadores y las tiazidas que la disminuyen en un rango de 15% a 30%, y los bloqueadores de los canales de calcio que tienen un efecto neutro.

El uso de doxazosín por tres meses en pacientes diabéticos no insulino-requirientes, mostró incremento en la sensibilidad a la insulina en contraste con captopril o nifedipino que no tuvo ningún efecto (8).

Lo anterior permite recomendar a los alfabloqueadores como una alternativa para pacientes diabéticos tipo 2, especialmente como terapia coadyuvante.

En dislipidemia

La dislipidemia es una comorbilidad frecuente en el paciente hipertenso. Los alfabloqueadores tienen la ventaja potencial de reducir el colesterol y los triglicéridos, y aumentar el colesterol HDL (9-11).

El estudio ALLHAT mostró reducción de los niveles séricos de lípidos en el brazo de pacientes con doxazosín (4).

En otro estudio en el que se comparó prazosín con hidroclorotiazida como terapia antihipertensiva inicial, en un seguimiento de 40 semanas, se encontró control de la presión arterial similar, pero disminución mayor de los niveles séricos de LDL en el brazo de prazosín (12).

Un estudio doble ciego, aleatorizado, comparó doxazosín y atenolol en 131 pacientes con hipertensión leve a moderada, durante un seguimiento de 24 meses, y encontró respuesta antihipertensiva similar, pero disminución de colesterol HDL y aumento de triglicéridos y lipoproteínas de muy baja densidad en el grupo de atenolol comparado con el grupo de doxazosín (13).

Un estudio abierto multicéntrico, comparó doxazosín con captopril en 224 pacientes hipertensos dislipidémicos, sin encontrar diferencias en el control de la presión arterial ni en los niveles séricos de lípidos (14).

Un meta-análisis de 474 estudios clínicos en los cuales se evaluaron 65.000 pacientes, mostró que los betabloqueadores y los diuréticos tenían efecto negativo sobre los niveles séricos de lípidos, los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y los bloqueadores de los canales del calcio no tenían ningún efecto y los alfa-bloqueadores mostraron efectos benéficos (15).

Los estudios sobre alfabloqueadores y niveles de lípidos, muestran una reducción significativa en el riesgo cardiovascular a 10 años según Framingham.

Por los datos anteriores, el uso de alfabloqueadores en pacientes hipertensos con dislipidemia es una buena alternativa, especialmente como terapia coadyuvante.

En hipertrofia ventricular izquierda

Los alfabloqueadores tienen evidencia en regresión de hipertrofia ventricular izquierda.

Venkata demostró no sólo reducción de la presión arterial sistólica y diastólica en 20 pacientes con hiper-

tensión arterial severa, sino también reducción significativa de la masa ventricular izquierda con el uso de prazosín (16). Con el uso de terazosín y doxazosín, se obtuvieron hallazgos similares (17, 18).

Por los datos anteriores, el uso de alfabloqueadores en pacientes hipertensos con hipertrofia ventricular izquierda, es una alternativa, especialmente como terapia coadyuvante.

En hiperplasia prostática benigna

En la actualidad, esta es la mayor indicación para los alfabloqueadores. Se calcula que la proporción de hombres que sufren hipertensión arterial e hiperplasia prostática benigna en forma simultánea, es del 12% al 25% (19).

Diversos estudios han demostrado que el uso de doxazosín en pacientes hipertensos con hiperplasia prostática benigna, no sólo mejora los síntomas urinarios sino que además disminuye la presión arterial comparado con el grupo placebo (20).

Por ello, el uso de alfabloqueadores en pacientes hipertensos con hiperplasia prostática benigna, es una alternativa como terapia coadyuvante.

En feocromocitoma

La fentolamina y la fenoxibenzamina están indicadas en hipertensión causada por feocromocitoma, principalmente como preparación para cirugía.

La fentolamina está indicada en caso de suspensión abrupta de clonidina.

Nota del editor

Sebastián Vélez Peláez

Los alfabloqueadores producen disminución en las cifras de presión arterial sin cambios significativos en el gasto cardíaco, debido a su efecto de dilatación arterial y venosa. Pueden ocasionar un efecto de hipotensión ortostática, principalmente después de la primera dosis (puede ser hipotensión severa, aunque el síncope es inusual), el cual va disminuyendo con el tiempo, pero que debe tenerse presente de manera especial en pacientes ancianos (riesgo de caída) o cuando se asocian a diuréticos. Con el tiempo llevan a retención de agua y sodio, aunque en menor grado que los vasodilatadores directos.

Aunque producen regresión de la hipertrofia ventricular izquierda, su utilización no se traduce en disminución de la morbimortalidad. En el estudio ALLHAT, el brazo de tratamiento con doxazosín (comparado con clortalidona), se acompañó de una incidencia de enfermedad cardio-vascular 25% superior y de mayor incidencia de falla cardíaca (razón por la cual este brazo del estudio se discontinuó de forma prematura) (5).

Son de utilidad especial en pacientes hipertensos con hiperplasia prostática asociada. También son de utilidad en terapia de combinación, en pacientes tratados con otros fármacos, cuando no se logra llegar a la meta. Su utilización potencia la acción antihipertensiva de los demás medicamentos: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, bloqueadores de los receptores de angiotensina-II, betabloqueadores, diuréticos y vasodilatadores.

A pesar de que producen mejoría en el perfil de lípidos y mejoran la sensibilidad a la insulina, no tienen indicación especial para el tratamiento de estas comorbilidades.

Cuando están disponibles, los alfabloqueadores no selectivos se indican principalmente en situaciones de urgencia o como preparación para cirugía de pacientes con feocromocitoma; no tienen utilidad para el tratamiento crónico de la hipertensión arterial esencial.

Bibliografía

1. Goodman, Gilman's. The pharmacological basis of therapeutics. Catecholamines, sympaticomimetic drugs and adrenergic receptor antagonists. In: Lee L, Goodman Gilman A, Hardman JG, editors, 10th edition. USA: McGraw Hill; 2001.
2. Wofford M, Anderson D Jr, Brown C, Jones D, Millar M, Hall J. Antihypertensive effect of alpha- and betaadrenergic blockade in obese and lean hypertensive subjects. *Am J Hypertens* 2001; 14694-14698.
3. Treatment of Mild Hypertension Study Research Group. Treatment of Mild Hypertension Study. Final Results. *JAMA* 1993; 270: 713-724.
4. 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.
5. The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major cardiovascular events in hypertensive patients randomized to doxazosin vs. chlorthalidone. *JAMA* 2000; 283: 1967-1975.
6. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al, and the 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: 2560-2572.
7. Berne C, Pollare T, Lithell H. effects of antihypertensive treatment on insulin sensitivity with special reference to ACE inhibitors. *Diabetes Care* 1991; 14 (Suppl 4): 39-47.
8. Giordano M, Matsuda M. Effects of captopril, nifedipine and doxazosin on insulin sensitivity in noninsulin-dependent diabetic hypertensive patients. *Diabetes* 1994; 43: A79-A82.

9. Lardinois CK, Neuman SL. The effects of antihypertensive agents on serum lipids and lipoproteins. *Arch Intern Med* 1988; 148: 1280-1288.
10. Luther R, Glassman H, Estep C, Maurath C, Jordan D. The effects of terazosin on blood pressure and serum lipids. *Am Heart J* 1989; 117: 842-847.
11. Leren TP. Doxazosin increases low density lipoprotein receptor activity. *Acta Pharmacol Toxicol* 1985; 56: 269-272.
12. Stamler R, Stamler J, Gosch FC, Berkson DM, Dyer AR, Hershnow P. Initial antihypertensive drug therapy: Final report of a randomized, controlled trial comparing alpha-blocker and diuretic. *Hypertension* 1988; 12: 574-581.
13. Rabkin SW, Huff MW, Newman C, Sim D, Carruthers SG. Lipids and lipoproteins during antihypertensive drug therapy. Comparison of doxazosin and atenolol in a randomized, double-blind trial: the Alpha Beta Canada Study. *Hypertension* 1994; 24: 241-248.
14. Ferrara LA, Di Marino L, Russo O, Marotta T, Mancini M. Doxazosin and captopril in mildly hypercholesterolemic hypertensive patients. The Doxazosin-Captopril in Hypercholesterolemic Hypertensives Study. *Hypertension* 1993; 21: 97-104.
15. Kasiske B, Ma J, Kalil R, Louis T. Effects of antihypertensive therapy on serum lipids. *Ann Intern Med* 1995; 15: 133-141.
16. Ram C, Gonzalez D, Kulkarni P, Sunderajan P, Corbett J, Taylor A. Regression of left ventricular hypertrophy in hypertension. Effects of prazosin therapy. *Am J Med* 1989; 86: 66-69.
17. Yasumoto K, Takata M, Yoshida K, Mikawa M, Tomoda F, Sasayama S. Reversal of left ventricular hypertrophy by terazosin in hypertensive patients. *J Hum Hypertens* 1990; 4: 13-18.
18. Corral J, Lopez N, Pecorelli A, Rincon L, Teran V. Doxazosin in the treatment of mild or moderate essential hypertension: an echocardiographic study. *Am Heart J* 1991; 121 (1pt 2): 352-356.
19. Kirby R. Profile of doxazosin in the hypertensive man with benign prostatic hyperplasia. *Br J Clin Pract* 1994; (Supl) 74: 18-22.
20. Gillenwater J, Conn R, Chrysant S, et al. Doxazosin for the treatment of benign prostatic hyperplasia in patients with mild to moderate essential hypertension: a double-blind, placebo-controlled, dose-response multicenter study. *J Urol* 1995; 154: 110-115.

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

Antihipertensivos de acción central

Luis F. Tenorio T., MD.

Los antihipertensivos de acción central, tienen probada efectividad en el control de la hipertensión arterial, aunque no hay estudios clínicos que evalúen adecuadamente el impacto sobre la morbimortalidad asociada a esta condición.

Pueden emplearse como monoterapia, pero se aconseja combinarlos con diuréticos.

La alfa-metil-dopa es de particular utilidad en el tratamiento de la hipertensión inducida por el embarazo.

La suspensión brusca de la clonidina, especialmente en dosis altas, puede producir un efecto de rebote, el cual puede ser severo; puede acentuarse si simultáneamente al momento de la suspensión se utilizan betabloqueadores.

Los representantes más antiguos han sido desplazados por otros antihipertensivos debido a sus efectos colaterales.

La nueva generación de estos medicamentos ha mostrado buena tolerabilidad, eficacia y perfil metabólico.

Los antihipertensivos de acción central son medicamentos que modulan la actividad del sistema nervioso simpático a nivel del centro vasomotor ubicado en el área rostral ventrolateral del bulbo raquídeo. Históricamente, sólo se conocían los agonistas de los receptores α_2 -adrenérgicos: α -metildopa y clonidina (la guanabenzina y la guanfacina no están disponibles en el país). En los últimos años, aparecieron dos nuevos tipos de fármacos: rilmenidina y moxonidina (no disponibles en el país), cuya acción depende de la estimulación de los receptores imidazolínicos I_1 ; y urapidil (no disponible en el país), cuya acción depende de la estimulación de los receptores serotoninérgicos $5HT_{1A}$ (1).

Todos los anteriores medicamentos disminuyen el tono simpático, por lo tanto, reducen la resistencia vascular

periférica y los niveles plasmáticos de norepi-nefrina y de renina. Sin embargo, sus diferentes mecanismos de acción marcan diferencias (2).

Agonistas α_2 -adrenérgicos

La α -metildopa (Aldomet®) fue ampliamente utilizada hasta mediados de los años 80 en todo el mundo debido a su eficacia antihipertensiva (3, 4). Sin embargo, los efectos colaterales por su acción central (que hoy día se sabe son mediados por los receptores α_2 -adrenérgicos) como sedación, edema de miembros inferiores, boca seca, impotencia y galactorrea, sumados a los efectos colaterales propios inmunológicos (anemia hemolítica, ANA+) e inflamatorios (hepatitis) relegaron su posición a una segunda línea. Tiene utilidad para el manejo de la hipertensión arterial crónica del embarazo y como antihipertensivo general (5-7). No se recomienda como medicamento de primera línea en otros tipos de hipertensión arterial debido a sus efectos colaterales y a que existen varias alternativas disponibles en el mercado. En Colombia está dentro del listado del Plan Obligatorio de Salud y nuevamente se ha "redescubierto" su eficacia antihipertensiva. Deben vigilarse sus efectos colaterales.

La clonidina (Catapresán®) tiene similar eficacia antihipertensiva y continúa siendo utilizada a nivel mundial, pero igualmente debido a sus efectos colaterales, como sedación y boca seca, no se emplea como medicamento de primera línea (8). No debe suspenderse de manera abrupta porque puede ocasionar "hipertensión de rebote".

Su efecto hipotensor también se debe en parte a tener acción parcial sobre los receptores imidazolínicos I_1 .

La clonidina se ha utilizado en diversas patologías disímiles: "calores" menopáusicos (9), dolor neuropático (10), intestino irritable (11) y además como facilitador para dejar el tabaco y el alcohol entre otras (12). En estas poblaciones específicas, la clonidina podría tener teóricamente mayores beneficios como antihipertensivo.

No se recomienda como medicamento de primera línea debido a sus efectos colaterales y a que existen varias alternativas disponibles en el mercado. En Colombia no está dentro del listado del Plan Obligatorio de Salud.

La presentación de parche dérmico minimiza sus efectos colaterales pero no está disponible en Colombia.

Agonistas receptores imidazolínicos I₁

La rilmenidina (Hyperium®) y la moxonidina (Physio-tens®) son la nueva generación de antihipertensivos de acción central. Su gran ventaja es la desaparición de los efectos colaterales conocidos sin perder su eficacia anti-hipertensiva (13). Además de su efecto central, tienen receptores a nivel renal donde a diferencia de los agonistas α_2 -adrenérgicos, inhiben la bomba Na⁺/H⁺, mejoran la diuresis (14) y no favorecen el aumento de peso (15). Disminuyen la hipertrofia ventricular izquierda, la microalbuminuria en diabéticos y la resistencia a la insulina. Tienen efecto neutro sobre el perfil lipídico (16, 17).

Potencialmente pueden utilizarse como antihipertensivos de primera línea.

Agonistas receptores serotoninérgicos 5HT_{1A}

El urapidil (Elgapidil®) además de su efecto central serotoninérgico tiene una actividad periférica antagonista del receptor α_1 -adrenérgico. Ha demostrado su utilidad principalmente en crisis hipertensivas (18). A diferencia de los agonistas α_2 -adrenérgicos, puede ser una alternativa en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (19). También tiene utilidad en pacientes con pre-eclampsia (20). Inicialmente, pueden presentarse mareos hasta en el 12% de los casos.

Tabla 1

DOSIFICACIÓN DE LOS ANTIHIPERTENSIVOS DE ACCIÓN CENTRAL

Nombre	Dosis usual diaria (mg)
α -metildopa	250-2.000
Clonidina	0,2-1,2
Guanfacina	1-3
Guanabenzina	8-64
Rilmenidina	1-2
Moxonidina	0,2-0,6

Nota del editor

Sebastián Vélez Peláez

Los antihipertensivos de acción central tienen alguna utilidad en el tratamiento de los pacientes hipertensos, especialmente en aquellos con componente hipera-drenérgico (asociado a ansiedad). Su utilización está limitada por los efectos secundarios, frecuentes y molestos; los más comunes son boca seca y somnolencia, y son la razón principal para su suspensión. Se recomienda asociar a un diurético para contrarrestar la retención de sodio y agua.

Al emplear clonidina y suspenderla de manera abrupta, debe tenerse en cuenta la hipertensión de rebote. Este medicamento puede ser un poco más efectivo en pacientes de raza blanca. Además es útil en el manejo de la urgencia hipertensiva, pero se han descrito casos de hipotensión importante y evento cerebro-vascular luego de su utilización en este escenario (21).

Bibliografía

1. Van Zwieten PA. Centrally acting antihipertensives: a renaissance of interest. Mechanisms and haemodynamics. *J Hypertens* 1997; 15 (suppl 1): S3-S8.
2. Robles NR. Central agents in arterial hypertension: back to the future. *Nefrología* 2000; 20: 302-310.
3. Hansen M, Hansen OP, Lindholm J. Controlled clinical study on antihipertensive treatment with a diuretic and methyldopa compared with a beta-blocking agent and hydralazine. *Acta Med Scand* 1977; 202 (5): 385-388.
4. Sermiswan A, Archawarak N. Methyldopa supplement for resistant essential hypertension: a prospective randomized placebo control crossover study. *J Med Assoc Thai* 2003; 86: 1156-1161.
5. Cockburn J, Moar VA, Ounsted M, Redman CW. Final report of study on hypertension during pregnancy: the effect of specific treatment on the growth and development of children. *Lancet* 1982; 1: 647-649.
6. Gregg AR. Hypertension and pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2004; 31: 223-241.
7. Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183: S1-S22.
8. Garret BN, Kaplan NM. Clonidine in the treatment of hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 1980; 2 (Suppl 1): S61-S71.
9. Treatment of menopause-associated vasomotor symptoms: Position statement of The North American Menopause Society. *Menopause* 2004; 11: 11-33.
10. McCleane G. Pharmacologic management of neurophatic pain. *CNS Drugs* 2003; 17: 1031-1043.
11. Mach T. The brain-gut axis in irritable bowel syndrome- clinical aspects. *Medical Science Monitor* 2004; 10: RA125-131.
12. Bayard M, McIntyre J, Hill KR, Woodside J Jr. Alcohol withdrawal syndrome. *Am Fam Physician* 2004; 69 (6): 1443-50.
13. Bousquet P. I₁ receptors, cardiovascular function and metabolism. *Am J Hypertens* 2001; 14: 317S-321S.
14. Mukaddam-Daher S, Gutkowska J. Imidazoline receptors in the heart: a novel target and a novel mechanism of action that involves atrial natriuretic peptides. *Braz J Med Biol Res* 2004; 37: 1239-1245.
15. Abellan J et al. Efficacy of moxonidine in the treatment of hypertension in obese, noncontrolled hypertensive patients. *Kidney Int Suppl* 2005; 93: S20-S24.

16. Anichkov D, Shostak N, Schatsnaya O. Comparison of rilmenidine and lisinopril on ambulatory blood pressure and plasma lipid and glucose levels in hypertensive women with metabolic syndrome. *Curr Med Res Opin* 2005; 21: 113-119.
17. Moxonidine suitable for hypertensive menopausal women with metabolic syndrome. *Cardiovasc J South Afr* 2005; 16: 186.
18. Suwelack B, Welling U, Hohage H. Hypertensive crisis: what to do in emergencies? *Med Klin* 2004; 99: 528-535.
19. Cazzola M. The pharmacologic treatment of uncomplicated arterial hypertension in patients with airway dysfunction. *Chest* 2002; 121: 230-241.
20. Wacker MR et al. Antihypertensive therapy in patients with pre-eclampsia: A prospective randomised multicentre study comparing dihydropyridine with urapidil. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2005 (en prensa).
21. Handler J. Hypertensive urgency. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2006; 8: 61-64.

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

Vasodilatadores

Pilar Peña T., MD.

Los medicamentos vasodilatadores son potentes antihipertensivos, cuya utilidad está limitada por los frecuentes efectos secundarios.

Su uso se restringe casi exclusivamente a pacientes con hipertensión severa o refractaria al tratamiento combinado.

El minoxidil, el medicamento más utilizado para el tratamiento crónico, es de particular utilidad en el hipertenso con insuficiencia renal.

Usualmente, deben utilizarse acompañados de un betabloqueador y un diurético que disminuyan la taquicardia refleja y la retención hídrica.

El nitroprusiato es de gran utilidad para el manejo agudo, transitorio, de la hipertensión arterial.

Los vasodilatadores directos ejercen su efecto generando relajación del músculo liso de los vasos arteriales, con mínimo efecto sobre los lechos de la red venosa. Esta dilatación vascular directa, estimula vasorreceptores que llevan a activación simpática refleja y generan, por consiguiente, taquicardia, incremento del gasto cardíaco, aumento del consumo miocárdico de oxígeno y activación del sistema renina-angiotensina, aumentando la secreción de aldosterona y generando retención hidro-salina (1).

Toda esta respuesta fisiológica genera efectos secundarios muy molestos como cefalea, palpitaciones, edemas, rubor y taquifilaxia, los que, a pesar de su gran efecto hipotensor, limitan su uso.

Ya que en la actualidad se dispone de otros grupos de medicamentos antihipertensivos con un perfil fisiológico superior y con mínimos efectos secundarios, los vasodilatadores directos no están dentro del abanico de anti-hipertensivos de primera elección y su uso ha quedado relegado a casos muy puntuales de hipertensión

de difícil manejo que no ha respondido al manejo convencional, y usualmente relacionado con hipertensión de origen secundario (2).

Hidralazina

Fue uno de los primeros fármacos utilizados en hipertensión arterial. Produce relajación directa del músculo liso arteriolar, posiblemente por inducir liberación de óxido nítrico; también se ha visto que interfiere con la movilización de calcio en el músculo liso vascular al generar hiperpolarización y relajación. Sus efectos son mínimos en el lecho venoso, por lo que no produce hipotensión postural. Algunos efectos secundarios frecuentes son el incremento de la frecuencia cardíaca y el aumento del inotropismo y la actividad de la renina plasmática con subsecuente retención de líquidos.

Su biodisponibilidad sistémica es baja (35%) y disminuye mucho más en acetiladores rápidos. Sus efectos secundarios (cefalea, náuseas, rubor, hipotensión, taqui-cardia, angina, retención hidrosalina y falla cardíaca) suceden por el mismo efecto hipotensor y por reacciones inmunológicas (enfermedad del suero, anemia hemolítica, vasculitis, glomerulonefritis y síndrome lúpico). El síndrome lúpico se ve con mayor frecuencia en tratamientos de más de seis meses continuos y con dosis altas, es más común en mujeres y en blancos, y obliga a suspender el medicamento.

Estos efectos autoinmunes se deben a la inhibición de la metilación del ADN y al aumento de la actividad de las células T inducido por la hidralazina (2).

La hidralazina se indica en hipertensión arterial sistémica en terapia combinada y coadyuvante en pacientes con hipertensión severa de difícil control.

Un grupo de esos pacientes de difícil control son de raza negra; el estudio AASK (African-American Study of kidney Disease) utilizó hidralazina y minoxidil en el cuarto y quinto lugar, como medicamentos asociados a la terapia de base con metoprolol o amlodipino para

conseguir las metas terapéuticas luego de usar furose-mida, doxazosín y clonidina (3).

También se ha utilizado en hipertensión arterial inducida por el embarazo, sobre todo en crisis hipertensivas, y su uso endovenoso y titulado ha mostrado seguridad y eficacia en manos de expertos (4, 5).

Puede emplearse con nitratos en el manejo de la falla cardíaca. El experimento clínico V-HeFT I, evaluó 642 pacientes con insuficiencia cardíaca secundaria a cardiopatía isquémica, quienes fueron aleatorizados a recibir placebo, prazosín o combinación de hidralazina y dinitrato de isosorbide, por un tiempo promedio de 2,3 años; el desenlace primario fue sobrevida y el punto final secundario el desarrollo de eventos cardíacos mayores. La combinación de hidralazina y dinitrato de isosorbide, disminuyó la mortalidad en 25% a 30% ($p=0,09$); prazosín no tuvo efecto sobre la sobrevida.

El V-HeFT II, incluyó 804 pacientes con cardiopatía isquémica o no isquémica con fracción de eyección menor o igual al 45% e insuficiencia cardíaca leve a moderada en tratamiento con digital y diurético, y comparó hidralazina más dinitrato de isosorbide contra enalapril por 2,5 años en promedio. El punto final primario fue mortalidad y los puntos finales secundarios fueron tolerancia al ejercicio y cambios en la fracción de eyección. Se mostró disminución de muerte del 28% en el grupo de enalapril contra los vasodilatadores ($p=0,016$). La capacidad de ejercicio y la fracción de eyección, mejoraron en el grupo de vasodilatadores ($p<0,05$).

La hidralazina no está disponible en el comercio colombiano, aunque en casos especiales puede conseguirse.

Minoxidil

Causa relajación del músculo liso al aumentar la permeabilidad del canal de potasio generando hiperpolarización de la célula. Se activa al metabolizarse en el hígado en sulfato de minoxidil.

Actúa produciendo vasodilatación arterial y aumenta el inotropismo y el gasto por estimulación simpática. Mejora la función renal a pesar de disminuir el flujo sanguíneo; estimula la secreción de renina y se absorbe bien por vía oral. Aunque su vida media es de cuatro horas, su efecto hipotensor se prolonga 24 a 72 horas por su metabolismo activo; la mayoría de su eliminación es hepática. Tiene efectos secundarios a nivel cardiovascular, hipertriosis y por retención de agua y sal.

En el área cardiovascular aumenta el inotropismo, la frecuencia cardíaca, el consumo miocárdico de oxígeno, la presión pulmonar y, al retener agua y sal, puede inducir falla cardíaca en el paciente predispuesto. En el electrocardiograma puede generar ondas T planas o invertidas. También puede generar derrame pericárdico.

La hipertriosis afecta entre el 80% y el 100% de los pacientes tratados, y puede deberse a un mayor flujo sanguíneo cutáneo.

Genera mayor reabsorción a nivel de los túbulos renales, por lo que causa retención de agua y sal, lo cual se puede contrarrestar con el uso de diuréticos de asa.

Son efectos secundarios muy poco frecuentes, los siguientes: rubor, síndrome de Stevens-Johnson, intolerancia a los carbohidratos, trombocitopenia y desarrollo de anticuerpos antinucleares.

Está indicado en la hipertensión de difícil control como medicamento de ayuda y terapia múltiple con otros fármacos; nunca se indica como medicamento de primera elección (3). Dados sus efectos secundarios, se sugiere el uso especializado y asociado a diurético y betabloqueador.

Se consigue en presentación de tabletas de 2, 5 y 10 mg para administración oral; se sugiere iniciar con dosis bajas (1,25 mg) una o dos veces al día y se puede incrementar hasta 40 mg/día.

Diazóxido

Este medicamento, derivado de la benzotiadiazina, se utilizó inicialmente en crisis hipertensivas, pero en la actualidad ha sido reemplazado por el nitroprusiato.

Genera hiperpolarización de la célula muscular lisa al activar los canales de potasio sensibles al ATP, lo que induce relajación del músculo liso.

Sus efectos farmacológicos se deben a la producción de vasodilatación, la cual activa el sistema nervioso central y genera aumento de la frecuencia cardíaca, del inotropismo y del gasto cardíaco. El aumento del tono simpático renal y de la actividad de la renina, genera retención de sal y agua.

Tiene alta toxicidad por vía oral por lo que sólo se administra por vía endovenosa; su vida media oscila entre 20 y 60 horas. El metabolismo es predominantemente hepático y su excreción es renal en 20% a 50%.

Ocasiona múltiples efectos secundarios; se describe hiperglicemia inducida al inhibir la secreción de insulina

por las células beta del páncreas y como se mencionó, produce retención de sal y agua. Otros efectos no deseables son: taquicardia, hipotensión, isquemia por vasodilatación excesiva e hipertriosis. Puede inhibir el trabajo de parto al relajar el músculo liso y el uso endo-venoso requiere de mucho cuidado ya que si el medicamento se infiltra, se genera inflamación local.

Viene en presentación para uso endovenoso, 15 mg/dL; la dosis inicial es de 50 a 100 mg cada 10 a 15 minutos y se puede usar una infusión continua de 15 a 30 mg/min.

Está contraindicado en coartación de aorta, disección de aorta y cortocircuitos arteriovenosos.

En nuestro medio no está disponible fácilmente, y su uso se ha relegado ya que hoy es el nitroprusiato el que se utiliza en crisis hipertensivas.

Nitroprusiato de sodio

Su efecto farmacológico lo genera el óxido nítrico que activa la guanilciclase con subsiguiente incremento del GMP cíclico en las plaquetas y el músculo liso, donde se produce vasodilatación (6, 7).

Este efecto se da sobre lechos arteriales y venosos; la vasodilatación disminuye la precarga y la arteriodilatación disminuye la post-carga. También tiene efecto sobre el lecho capilar pulmonar con disminución de la presión pulmonar. La presión y la filtración glomerular no se modifican, por lo que no se genera retención de agua y sal.

El nitroprusiato es una molécula inestable, motivo por el cual se inactiva en el medio alcalino y al exponerse a la luz.

Su acción inicia a los 30 segundos de administración con un efecto máximo a los dos minutos; al suspender la infusión su efecto cesa a los tres minutos.

Al ser una molécula inestable, el nitroprusiato se disocia en óxido nítrico y cianuro, el cual, por efecto de la rodanasa hepática, se transforma en tiocianato de eliminación renal.

Sus efectos secundarios se observan a corto plazo, y se relacionan con su excesivo efecto vasodilatador, y a largo plazo por la conversión a cianuro y tiocianato. La toxicidad por tiocianato es más frecuente con dosis mayores de 5 mcg/k/min, infusiones por más de 48 horas y falla renal. Se manifiesta por anorexia, náuseas, fatiga, desorientación y psicosis.

En pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica, puede empeorar la hipoxemia por vasodilatación arterial pulmonar y desbalance ventilación-perfusión.

Su supresión abrupta puede generar hipertensión de rebote.

Ocasionalmente, se puede presentar hipotiroidismo tardío debido a que el tiocianato inhibe la captación de yodo por la glándula tiroides.

En la actualidad se indica en crisis hipertensivas, hipertensión arterial con disección aórtica y asociado a betabloqueador. En algunas ocasiones se ha utilizado para generar "hipotensión controlada" en cirugías, para evitar el sangrado excesivo.

Nota del editor

Sebastián Vélez Peláez

El medicamento vasodilatador de mayor utilidad en el tratamiento crónico de la hipertensión arterial, es el minoxidil. Es de particular utilidad en el paciente hipertenso con insuficiencia renal.

Debido a los efectos secundarios asociados, su uso generalmente se limita a pacientes con hipertensión refractaria. Debe acompañarse de betabloqueadores y diuréticos de asa que disminuyan los efectos de aumento de la frecuencia cardíaca y retención hídrica; si está contraindicado, el betabloqueador puede reemplazarse con un simpaticolítico de acción central.

La hipertriosis (más notoria en cara, cuello, hombros y extremidades) se presenta en casi todos los pacientes, lo cual limita su utilización en mujeres.

Bibliografía

1. Opie LH, Chatterjee K, Harrison DC. Vasodilating Drugs. En: Opie LH. *Drugs for the Heart*. 2nd edition. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 1984. p. 131-147.
2. Ram CV. Direct vasodilators. En: Izzo JL Jr, Black HR. *Hypertension Primer: The Essentials of High Blood Pressure*. 2nd edition. Dallas, TX: Lippincott Williams & Wilkins; 1999. p. 385-387.
3. Flack JM, Peters R, Mehra VC, Nasser SA. Hypertension in special populations. *Curr Probl Cardiol* 2003; 28: 194-223.
4. Montan S. Drugs used in hypertensive disease in pregnancy. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2004; 16: 111-115.
5. Churchill D. Hypertension in pregnancy: pre-eclampsia. *Hypertensive Heart Disease* 2003: 4-5.
6. Kaplan NM. Systemic hypertension: therapy. En: Braunwald E, Zipes DP, Libby P. *Heart Disease: A textbook of cardiovascular medicine*. 6th edition. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 2001. p. 972-994.
7. Oates JA. Farmacoterapia de la hipertensión. En: Hardman JG, Limbird LE, Molinoff PB, Ruddon RW, Goodman AG: *Las bases farmacológicas de la terapéutica*. Capítulo 33, 9 ed. México, DF: Mc Graw-Hill Interamericana; 1996; vol 1: 850-6.

TRATAMIENTO - SITUACIONES ESPECIALES

Hipertensión arterial y diabetes mellitus

Gustavo A. Márquez S., MD.

Recomendaciones para el tratamiento del diabético hipertenso

Recomendaciones claramente establecidas

La meta de presión diastólica para diabéticos debe ser < 80 mm Hg.

Los cambios terapéuticos en el estilo de vida son eficaces y hacen parte del tratamiento de todos los pacientes con diabetes e hipertensión desde el inicio.

Todo paciente con presiones $\leq 140/90$ mm Hg debe recibir tratamiento farmacológico sumado a los cambios terapéuticos en el estilo de vida.

Los pacientes con valores entre 130/80 mm Hg y 139/89 mm Hg, podrían esperar un período de tres meses para alcanzar la meta con cambios terapéuticos del estilo de vida siempre y cuando no tengan complicaciones o sean de muy alto riesgo.

En los diabéticos pueden utilizarse la mayoría de los agentes antihipertensivos pero los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, los beta-bloqueadores y los diuréticos deben ser los preferidos para el tratamiento inicial, con la opción de los bloqueadores de los receptores de angiotensina-II en pacientes intolerantes a los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina.

Mientras se hacen comparaciones cabeza a cabeza entre los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y los bloqueadores de los receptores de angiotensina-II, los estudios clínicos demuestran lo siguiente:

- En pacientes con diabetes tipo 1 con microalbuminuria, los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina demoran la progresión de la nefropatía, por lo cual deben ser seleccionados.

- En diabéticos tipo 2 con microalbuminuria, los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y los bloqueadores de los receptores de angiotensina-II, han demostrado retardar la progresión a macroalbuminuria, por ello unos u otros deben ser seleccionados en estos casos.

- En pacientes con diabetes tipo 2, hipertensión, macroalbuminuria, nefropatía o insuficiencia renal, los bloqueadores de los receptores de angiotensina-II son la primera elección.

- En pacientes mayores de 55 años con factores de riesgo cardiovascular diferentes a diabetes e hipertensión, incluida la microalbuminuria, los medicamentos que han probado eficacia incluyen tiazidas, beta-bloqueadores, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, bloqueadores de los receptores de angiotensina-II y bloqueadores de los canales del calcio, pero, de todos, los que alcanzan mayor eficacia global hasta el momento, son los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (1). Por lo tanto, los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina deben encabezar la selección para cubrir el alto riesgo cardiovascular en los mayores de 55 años cuando no hay contraindicaciones para su uso, complicaciones o condiciones específicas que favorezcan el uso de otra clase de antihipertensivo.

Otras recomendaciones

Los pacientes con diabetes pueden tener beneficios al bajar la presión arterial por debajo de la meta de 130/80 mm Hg; el clínico puede buscar cifras más bajas si son seguras y bien toleradas.

Durante el embarazo de diabéticas con hipertensión crónica, la meta de presión sistólica recomendada como razonable es de 110-129 mm Hg y la de presión diastólica es de 65-79 mm Hg. Valores más bajos pueden asociarse con crecimiento fetal inadecuado.

Si el diabético decide consumir alcohol, debe limitarse la ingestión en adultos a dos bebidas diarias en hombres y una en mujeres, definiéndose la cantidad de una bebida como 12 onzas de cerveza, 5 onzas de vino o 1,5 de licor destilado. Para reducir el riesgo de hipoglucemia, debería consumirse con alimentos.

- En pacientes con microalbuminuria o nefropatía manifiesta en quienes los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina o los bloqueadores de los receptores de angiotensina-II no sean bien tolerados, debe considerarse un beta-bloqueador.

- Los medicamentos que bloquean el sistema renina-angiotensina pueden tener beneficios para prevenir la aparición de diabetes. Cuando el paciente tenga un estado prediabético o alto riesgo de aparición de diabetes, pueden considerarse estos medicamentos.

- Debe medirse la presión arterial con el paciente de pie para investigar ortostatismo por la posibilidad de neuropatía autonómica.

- Cuando no se logren las metas de presión usando más de tres medicamentos, incluido un diurético, o cuando el paciente tenga enfermedad renal significativa, éste deberá ser referido a un especialista experimentado en hipertensión.

Los aspectos principales que deben tenerse en cuenta para este grupo de pacientes son:

1. Prevención de la diabetes y medicamentos anti-hipertensivos.

2. Beneficios de la reducción de la presión arterial y nivel óptimo deseable.

3. Efecto de los medicamentos antihipertensivos en la prevención y progresión de las complicaciones de la diabetes.

4. Tratamiento farmacológico del paciente hipertenso. Cómo enfocarlo.

5. Plan nutricional y cambios terapéuticos en el estilo de vida.

Una vez se revisa la evidencia existente en cada punto, se plantean las recomendaciones que de ello se deriven.

Prevención de la diabetes y medicamentos antihipertensivos

Hay evidencia en estudios aleatorios controlados de que los fármacos que interrumpen el sistema renina-angiotensina (SRA) reducen la aparición de diabetes tipo 2. El meta-análisis de la figura 1 incluye importantes ensayos clínicos con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y bloqueadores del receptor AT1 de la angiotensina-II, y en éste se demuestra el beneficio de estas intervenciones para evitar la aparición de nuevos casos de diabetes (2, 3). Los estudios ALLHAT, ALPINE, HOPE, LIFE, CHARM y SOLVD (4-9) fueron los de mayor significancia en demostrar los beneficios de la inhibición del SRA. El estudio VALUE demostró la influencia de valsartán cuando se comparó con amlodipino para reducir en su favor la aparición de nuevos casos de diabetes en 23% (10). En tanto que la asociación de amlodipino y trandolapril redujo la aparición de nuevos casos de diabetes en 32% cuando se comparó con atenolol y bendroflumetazida en el ASCOT- BPLA (11).

En un estudio de reciente publicación los autores presentan los resultados de una revisión sistemática de la literatura para examinar la evidencia de los efectos de las diferentes clases de antihipertensivos en la incidencia de diabetes tipo 2 (12). Utilizaron la información disponible registrada como ensayos clínicos en Cochrane, Medline y Embase en la modalidad estudios de casos y controles, cohorte y controlados aleatorizados. Entre estos últimos quedaron incluidos los estudios: ALLHAT, ALPINE, HOPE, LIFE, CHARM, CAPP, EWPHE, HAPPHY, INSIGHT, NORDIL y SCOPE (4-8, 13-18). Se hace un análisis crítico que resalta las debilidades o deficiencias de cada uno para demostrar el punto de prevención de la diabetes tipo 2 y se concluye que, en términos generales, adolecen de calidad metodológica para sacar conclusiones apropiadas. Los mejores estudios de cohorte y aleatorizados sugirieron que la incidencia de diabetes no se afecta por los diuréticos tiazídicos y los beta-bloqueadores, y cambia poco o se disminuye por los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, los bloqueadores de los receptores de angiotensina-II y los bloqueadores de los canales del calcio. Se destaca que no existe hasta el momento un estudio controlado con placebo para evaluar el efecto de las diferentes clases de antihipertensivos sobre la aparición de diabetes como punto final primario. Muchos estudios se han realizado en pacientes que reciben varias clases

de antihipertensivos, por lo cual los resultados positivos atribuibles a una clase, pueden estar contaminados por efectos negativos de otra clase. Por ejemplo, en el estudio LIFE el beneficio de losartán puede estar influenciado por los efectos metabólicos negativos de atenolol. En varios estudios los pacientes reciben más de dos antihipertensivos y así resulta difícil definir cuál es el que proporciona efectos benéficos.

Adicionalmente, hay varias razones de peso muy bien analizadas y sustentadas que permiten concluir que quizá los nuevos estudios en marcha serán los que puedan aportar mejor evidencia. En este sentido, los estudios DREAM y NAVIGATOR tienen a la aparición de diabetes tipo 2 como punto final primario (19, 20) y los estudios TRANSCEND y ONTARGET la tienen como punto secundario (21). Finalmente, puede decirse que la evidencia disponible es subóptima y limita la posibilidad de conclusiones finales.

Resulta importante hacer referencia a un estudio de cohorte, prospectivo, teniendo como punto final primario la aparición de diabetes tipo 2. Se trata de la cohorte del *Atherosclerosis Risk In Communities (ARIC)* (22) en la cual se incluyeron 3.804 hipertensos que fueron clasificados en cinco categorías de monoterapia antihipertensiva y en una categoría de mayor o igual a dos medicamentos. Se dejaron 1.474 pacientes hipertensos sin tratamiento farmacológico con los cuales se compararon los grupos de tratamiento y hubo un seguimiento de seis años.

En primer lugar, se encontró menor aparición de diabetes en hipertensos que en los 8.746 normotensos de la cohorte. Para saber si este resultado favorable en

hipertensos se debía al beneficio farmacológico de los agentes antihipertensivos, se compararon los que recibieron fármacos con los hipertensos sin tratamiento y se encontró que los que recibían inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, diuréticos tiazídicos o un bloqueador de los canales del calcio no tenían más riesgo de aparición de diabetes en comparación con hipertensos sin tratamiento. Sin embargo, el grupo que recibió beta-bloqueadores tuvo un 28% de mayor riesgo para desarrollar diabetes tipo 2 sobre el de hipertensos sin tratamiento farmacológico. En otros estudios los resultados con beta-bloqueadores han sido variables pero hay varios en los cuales también se encontró efecto desfavorable para la aparición de diabetes tipo 2. La diferencia en resultados puede depender de variaciones en la dosis del medicamento, el tipo de beta-bloqueador utilizado y la duración del tratamiento.

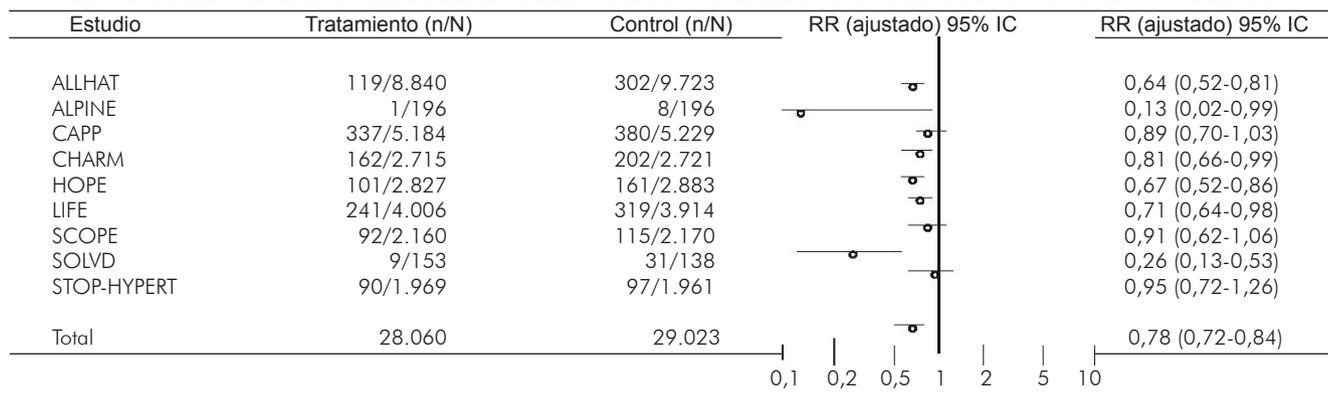
Si resultara finalmente cierto que los beta-bloqueadores aumentan el riesgo de diabetes, este efecto debería sopesarse con el beneficio probado de los mismos en reducir eventos cardiovasculares, el cual supera muchas veces la contraparte negativa.

Beneficios de la reducción de la presión arterial y nivel óptimo deseable

Múltiples estudios demuestran la eficacia del tratamiento antihipertensivo para reducir la morbilidad y mortalidad cardiovascular. Si ser diabético aumenta el riesgo de un evento cardiovascular al doble (23), el ser diabético hipertenso lo cuadruplica. El estudio MRFIT demostró que controlando la hipertensión en los diabéticos se reduce la muerte por enfermedad cardiovascular

Figura 1

ESTUDIOS DE PREVENCIÓN DE DIABETES MELLITUS 2 CON INTERVENCIÓN FARMACOLÓGICA: INHIBICIÓN DEL RAS



Tomado de: Sheen, AJ. Meta-analysis of randomized clinical trials 363-PD June 6/2004.

Favorece el tratamiento Favorece el control

(24). Los beneficios del tratamiento antihipertensivo en diabéticos también se evidencian en los subanálisis de los estudios SYST-EUR, HOT y UKPDS (25-27). En el estudio HOT la menor cantidad de eventos se observó en grupos que alcanzaron presión diastólica entre 85 y 80 mm Hg (promedio: 82,5 mm Hg) pudiendo requerir hasta cuatro agentes: felodipino, inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina, betabloqueador y diurético (26). En el mismo estudio se encontró incremento en la ocurrencia de eventos cardiovasculares y mortalidad en diabéticos con presiones superiores a 120/80 mm Hg (26). En el estudio UKPDS cuando se redujo la presión a valores de 144/82, hubo 24% menos eventos micro y cardiovasculares y el beneficio fue independiente de que se usara captopril o atenolol (27). También se ha demostrado que para obtener la meta de presión arterial diastólica < 80 mm Hg, se requieren tres a cuatro antihipertensivos (28).

Por las consideraciones anteriores, el beneficio de bajar la presión arterial resulta independiente del tipo de antihipertensivo utilizado, de tal manera que las guías europeas incluyen a todos los agentes antihipertensivos bien tolerados como potencialmente utilizables, generalmente en combinación en pacientes diabéticos (29). De manera similar, el VII Comité Nacional Conjunto incluye a los beta-bloqueadores, diuréticos tiazídicos, bloqueadores de los canales del calcio, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y bloqueadores de los receptores de angiotensina-II como capaces de reducir la incidencia de enfermedad cardiovascular y cerebrovascular en los pacientes diabéticos (30).

La meta de presión en < 130/80 mm Hg para diabéticos, fue considerada razonable y posible por el VII Comité Nacional Conjunto y las Sociedades Europeas de Cardiología e Hipertensión, y además fue recomendada en sus Guías. La *American Diabetes Association* se pronunció a favor de esta misma meta (31, 32) aunque reconoce que a la luz del análisis epidemiológico de diferentes estudios, las presiones \leq 120/70 mm Hg se asocian con eventos cardiovasculares y mortalidad en diabéticos. En este sentido se ha visto, por ejemplo, que en pacientes con nefropatía diabética, la tasa de progresión de la enfermedad renal está en continua relación con la reducción de la presión sanguínea a niveles por debajo de 130/70 mm Hg (33). Adicionalmente, en algunas complicaciones como el pie diabético, se ha informado la conveniencia de reducir la presión arterial a \leq 120/70 mm Hg.

La recomendación de meta de presión para diabéticos en < 130/80 mm Hg fue seleccionada no sólo por sus

beneficios demostrados sino por la posibilidad de lograrla y en forma segura, pero una vez conseguida, la presión óptima sería la más baja que se pueda tolerar (29).

Durante el embarazo de diabéticas con hipertensión crónica, la meta de presión sistólica recomendada como razonable es de 110-129 mm Hg y la de presión diastólica de 65-79 mm Hg. Valores más bajos pueden asociarse con crecimiento fetal inadecuado (31).

Efecto de los medicamentos antihipertensivos sobre la prevención y progresión de las complicaciones de la diabetes

No hay grandes ensayos clínicos que evalúen los efectos reductores de la presión sobre la morbilidad y mortalidad cardiovascular en diabéticos tipo 1. Sin embargo, hay buena evidencia de que los diuréticos y los beta-bloqueadores disminuyen la progresión de nefropatía en estos pacientes (34). En pacientes albuminúricos con diabetes tipo 1, la mejor protección contra el deterioro de la función renal está a favor de los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (35). Diversos estudios desarrollados durante los años noventa, demostraron que el tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina previene el desarrollo de microalbuminuria o su reducción, estabiliza la tasa de filtración glomerular y previene la transición de nefropatía incipiente a manifiesta en diabéticos tipo 1 (36-39). Hasta ahora no hay evidencia de que el efecto nefroprotector de los bloqueadores de los receptores de angiotensina-II sea superior al de los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina en diabéticos tipo 1. Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina se han indicado, por lo tanto, para diabéticos tipo 1 con nefropatía. En diabéticos tipo 2 y deterioro funcional renal moderado (GFR > 70 mL/min por 1,73 m² de superficie corporal), la nefroprotección con telmisartán no resultó inferior a enalapril en diabéticos tipo 2 pero tampoco fue ventajosa (40). En contraste, los estudios con bloqueadores de los receptores de angiotensina-II, han aportado resultados definitivos sobre el pronóstico renal de pacientes con diabetes tipo 2 y nefropatía avanzada. Los estudios RENAAL e IDNT han demostrado protección frente a la progresión renal y necesidad de diálisis en diabéticos tipo 2 (41, 42), de tal manera que en presencia de nefropatía avanzada y diabetes tipo 2, las evidencias disponibles favorecen al tratamiento con bloqueadores de los receptores de angiotensina-II.

Con base en las observaciones epidemiológicas, el agente o agentes que se emplean en el tratamiento de pacientes hipertensos con diabetes tipo 2, tienen que ir dirigidos a un espectro más amplio de puntos finales que en los diabéticos tipo 1. Con respecto a este punto los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina reducen el riesgo de complicaciones y muerte en diabéticos tipo 2. La superioridad de los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina para evitar eventos cardiovasculares mayores en diabéticos tipo 2, se encuentra en el estudio CAPP frente a diuréticos y beta-bloqueadores (13) y en otro estudio de Estacio y colaboradores en el cual se encontró superioridad de enalapril frente a nisoldipino (43). En el estudio ALLHAT no se encontró diferencia significativa entre clortalidona, amlodipino y lisinopril (4). En el estudio LIFE hubo reducción significativa de eventos cardiovasculares y mortalidad cardiovascular y total en el grupo que recibió losartán comparado con el que recibió atenolol (7, 44).

Hasta ahora los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina han demostrado reducir eventos cardiovasculares en pacientes de alto riesgo con o sin hipertensión (45, 46). En pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina han demostrado ser un poco mejores que los bloqueadores de los receptores de angiotensina-II, pero estos últimos también han sido benéficos.

Hay evidencia preclínica de que los bloqueadores de los receptores de angiotensina-II tienen efecto agonista parcial de los receptores PPAR γ y que los ahora llamados por algunos investigadores (Kurtz et al) bloqueadores de los receptores de angiotensina-II "bifuncionales" como telmisartán, logran el mayor efecto con los beneficios sobre el control glucémico y la resistencia a la insulina.

Los beta-bloqueadores han demostrado beneficio en pacientes diabéticos hipertensos con enfermedad coronaria. Se pretenden diferencias en el perfil metabólico de los beta-bloqueadores a favor de carvedilol después de los resultados del estudio GEMINI (47).

Se han sugerido diferencias en el efecto de los bloqueadores de los canales del calcio sobre la proteinuria en diabéticos. Los estudios sobre los efectos cardiovasculares y nefroprotectores de los bloqueadores de los canales del calcio, han mostrado resultados contradictorios. En el estudio SYST-EUR la nitrendipina se asoció con reducción significativa de la mortalidad global, los

eventos cardiovasculares y la mortalidad cardiovascular comparada con placebo (25). En el estudio FACET, el fosinopril fue mejor que el amlodipino en la reducción de puntos finales cardiovasculares (48). Los resultados renales no han sido mejores con amlodipino comparado con irbesartán en pacientes diabéticos tipo 2 (42) y comparado con ramipril en no diabéticos (49). La nifedipina de acción prolongada se asoció con incremento de proteinuria en diabéticos tipo 2 hipertensos, proteinúricos y con insuficiencia renal leve. Los resultados con diltiazem mostraron reducción de la proteinuria en el mismo grupo (50). Por lo tanto, no se debe recomendar monoterapia con un bloqueador de los canales del calcio dihidropiridínico en el diabético hipertenso con microalbuminuria o reducción de la tasa de filtración glomerular. Los bloqueadores de los canales del calcio dihidropiridínicos, tampoco han ofrecido ventajas en reducción del infarto y falla cardíaca comparados con los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y los beta-bloqueadores. Por consiguiente, deberán usarse en adición pero no en lugar de los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y los beta-bloqueadores. Hay sugerencia reciente de que verapamilo, siendo un bloqueador de los canales del calcio no dihidropiridínico, es incapaz de prevenir microalbuminuria en diabéticos tipo 2 hipertensos, por lo que tampoco debe usarse como monoterapia (51).

Los diuréticos han mostrado efectos benéficos cuando se usan en dosis bajas en diabéticos hipertensos. La combinación de dosis bajas de clortalidona o hidroclorotiazida con un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina o un bloqueador de los receptores de angiotensina-II, confiere mayor eficacia antihipertensiva. Por encima de 1,8 mg/dL de creatinina, es mejor utilizar un diurético de asa.

El estudio NESTOR mostró que indapamida SR redujo en 35% la microalbuminuria en hipertensos con diabetes tipo 2, en un efecto comparable con enalapril sin diferencia estadísticamente significativa (52).

Los α -bloqueadores podrían utilizarse como tercera o cuarta elección en combinación con otros agentes pero no en monoterapia, debido al incremento de falla cardíaca en el estudio ALLHAT por parte de la doxazosina en el brazo correspondiente, donde hubo diabéticos y no diabéticos (53).

Los pacientes con retinopatía diabética se benefician del mejor control de la presión arterial y la progresión se reduce como se demostró en el UKPDS (54). En el

estudio ABCD no hubo diferencias sobre este punto entre nisoldipino y enalapril (43). En el estudio EUCLID, el tratamiento con lisinopril redujo el desarrollo de retinopatía pero los resultados pudieron deberse a la reducción de la presión arterial en pacientes con hipertensión no detectada (39). Por lo tanto, se requieren estudios confirmatorios para proporcionar mayor evidencia que se refleje en recomendaciones para la práctica clínica.

La tabla 1 ha sido diseñada por Kalantarina y Siragy y se basa en la evidencia de distintos agentes antihipertensivos en la reducción de las complicaciones de la diabetes (55).

Tratamiento farmacológico del paciente hipertenso: ¿cómo enfocarlo?

Los agentes antihipertensivos que comprenden inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, bloqueadores de los receptores de angiotensina-II, beta-bloqueadores, diuréticos y bloqueadores de los canales del calcio pueden ser utilizados para el manejo de la hipertensión arterial en pacientes diabéticos. Los cuatro primeros han demostrado beneficios importantes para reducir el riesgo cardiovascular durante el tratamiento de hipertensión no complicada en pacientes con diabetes y por eso pueden ser considerados como los más recomendables para el tratamiento inicial. Los α -bloqueadores podrán utilizarse como última opción, agregados a una combinación de antihipertensivos que no logren las metas de presión arterial.

Cuando el paciente diabético presenta complicaciones especiales que establecen un perfil clínico, existen situaciones imperativas especiales que deben orientar la selección de los medicamentos para el tratamiento inicial.

En este orden de ideas, para el diabético no complicado, las tiazidas a bajas dosis, los betabloqueadores, los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, los bloqueadores de los receptores de angiotensina-II y los bloqueadores de los canales del calcio pueden ser opciones terapéuticas (NKF-ADA Guideline, UKPDS, ALLHAT (56, 57, 27, 4).

Si se presenta microalbuminuria en pacientes con diabetes tipo 1, los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina han demostrado demorar la progresión de la nefropatía. En esta misma condición, los diabéticos tipo 2 han demostrado beneficios con los bloqueadores de los receptores de angiotensina-II y los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina. Pero si en diabéticos tipo 2 hay nefropatía con macroalbuminuria e insuficiencia renal, los bloqueadores de los receptores de angiotensina-II deben ser la primera elección (NKF Guideline, CAPPP, RENAAL, IDNT (56, 13, 41, 42).

En pacientes con un infarto miocárdico reciente los beta-bloqueadores deben considerarse como parte del tratamiento para reducir la mortalidad. Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y los antagonistas de la aldosterona han demostrado beneficios después del infarto miocárdico por lo cual deben tenerse en cuenta (ACC/AHA post MI- Guideline, BHAT, CAPRICORN, EPHEBUS (58-61).

En pacientes con insuficiencia cardíaca, las tiazidas, los beta-bloqueadores, los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, los bloqueadores de los receptores de angiotensina-II y los antagonistas de la aldosterona han demostrado beneficios importantes (ACC/AHA HF Guidelines, MERIT-HF, COPENI-CUS, CIBIS, SOLVD, AIRE, TRACE, ValHEFT, RALES, CHARM (62-72, 8).

Tabla 1

EVIDENCIA DE LA EFICACIA DE FÁRMACOS ANTIHIPERTENSIVOS PARA REDUCIR COMPLICACIONES DIABÉTICAS

Clase de antihipertensivo	Resistencia a la insulina	Eventos coronarios	ACV	EUA	Avance de la ND
Diuréticos	- ?	+	+	?	?
IECA	+	+	+	+	+ §
BRA-II	+/-N	?	?	+	+††
Beta-bloqueadores	- **	+	+	+	?
BCC DP	-/N	±	+	- Ë	-
BCC NoDP	N	?	?	+ †	?
α -bloqueadores	+	?	¿/-	?	?

* Evidenciado por la duplicación de la creatinina sérica o enfermedad renal en etapa terminal.

† Usar en pacientes intolerantes a un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina o a un bloqueador de los receptores de angiotensina 1.

Ë No usar en monoterapia en pacientes con microalbuminuria o proteinuria.

§ Evidencia sólo disponible en diabetes tipo 1. ? Cuando se usan dosis altas. ** Excepto para aquellos como carvedilol.

†† Evidencia disponible sólo en diabetes tipo 2. ND: nefropatía diabética. EUA: excreción urinaria de albúmina.

En la prevención del accidente cerebro-vascular recurrente, los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y las tiazidas han demostrado efecto favorable (PROGRESS)(73).

En pacientes con alto riesgo cardiovascular, las tiazidas, los beta-bloqueadores, los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y los bloqueadores de los canales del calcio han demostrado beneficios (ALLHAT, HOPE, ANBP2, LIFE y CONVINCENCE (4, 6, 74, 7, 75).

En los pacientes con microalbuminuria o nefropatía manifiesta en quienes los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina o los bloqueadores de los receptores de angiotensina-II no son bien tolerados, un beta-bloqueador debe ser una opción a considerar.

Los bloqueadores de los canales del calcio dihidropiridínicos deben darse en combinación con agentes con los que se haya demostrado un efecto antiproteinúrico. Parece que esta recomendación es aplicable a bloqueadores de los canales del calcio no dihidropiridínicos como verapamilo. En estudios a corto término, diltiazem demostró reducir la excreción de albúmina, pudiendo reducir eventos coronarios; no obstante, falta evidencia en estudios de mayor duración.

Para llegar a las metas de presión arterial deseables, los diabéticos hipertensos usualmente requieren dos, tres o más medicamentos en combinación (UKPDS, ABCD, MDRD y HOT (27, 76, 26), lo cual hace posible incluir los agentes más indicados según su perfil clínico para influir sobre las complicaciones, su aparición y evolución.

La evidencia revisada y la utilización racional de la misma, permite que las consideraciones que se han señalado, permitan su aplicación dentro de la práctica clínica usando los lineamientos del VII Comité Nacional Conjunto, de las últimas Guías Europeas de las Sociedades de Hipertensión y Cardiología y de la ADA (29-32).

El manejo de la hipertensión en el paciente diabético presupone el control de los demás factores de riesgo y comorbilidades existentes. Para el manejo de la dislipidemia se sugiere al lector revisar las recomendaciones del ATP III, incluidas las notas recientes al pie de página y las de la ADA (77, 78).

Plan nutricional y cambios terapéuticos en el estilo de vida

El papel de las dietas muy bajas en calorías y de los agentes farmacológicos que inducen pérdida de peso

en hipertensos diabéticos, no se ha estudiado de manera adecuada. Algunos supresores del apetito pueden ocasionar incrementos de la presión arterial, por lo cual deben utilizarse con cuidado. La reducción de peso que ha sido una medida efectiva en el manejo inicial de la hipertensión leve a moderada, podría extrapolarse a diabéticos hipertensos.

La restricción de sodio no ha sido examinada en la población diabética en estudios clínicos controlados, pero los que se han hecho en hipertensos esenciales han demostrado reducciones de 5 mm Hg de presión sistólica y de 2-3 mm Hg de presión diastólica con restricción de sodio de 2,3 a 4,6 gramos de sodio/día. Se requiere evaluar el impacto de estas medidas en diabéticos con hipertensión.

La ADA recomienda que a todo paciente diabético mayor de 35 años que inicia un programa de ejercicio, se le realice prueba de esfuerzo ergométrica; igual en mayores de 30 años si hay sedentarismo previo y un riesgo calculado de evento cardiovascular a 10 años $\leq 10\%$ y diabetes de más de 10 años de duración. También se requiere la identificación previa de complicaciones microvasculares y de neuropatía autonómica. Se han demostrado los beneficios del ejercicio regular para mejorar el control glucémico, reducir el riesgo cardio-vascular, contribuir a bajar de peso y mejorar la sensación de bienestar. De igual manera, hay beneficio demostrado en la prevención de la diabetes tipo 2 en diferentes estudios clínicos.

El ejercicio regular debe adaptarse a la presencia de complicaciones y se recomienda en todos los pacientes con diabetes capaces de practicarlo (79, 80).

Para los diabéticos se aplican las mismas precauciones que para la población general con el uso de alcohol. Se debe aconsejar abstención a las embarazadas, en quienes han tenido pancreatitis o en quienes tienen hipertrigliceridemia, neuropatía avanzada o historia de abuso de alcohol. En los pacientes en quienes no hay contraindicaciones específicas, no se permiten más de dos bebidas/día en hombres o una bebida/día en mujeres, entendiéndose que una bebida corresponde a 12 onzas de cerveza, 5 onzas de vino o 1,5 gramos de licor destilado. Las bebidas alcohólicas deben considerarse en adición al plan de alimentación habitual ya que su uso sin ingestión alimenticia puede conducir a hipoglucemia en pacientes con medicación antidiabética. La evidencia en consumidores adultos leves a moderados sin diabetes, sugiere que el alcohol puede mejorar la sensibilidad a

la insulina y disminuir el riesgo de diabetes tipo 2 y enfermedad coronaria y cerebrovascular sin elevación de la presión arterial (81). Sin embargo, bajo ninguna circunstancia debe prescribirse alcohol.

Nota del editor

Sebastián Vélez Peláez

Los pacientes diabéticos representan un grupo de especial riesgo cardiovascular, ya que este solo estado implica mayor posibilidad de eventos (82); la asociación con hipertensión arterial aumenta aún más el riesgo. Además, la presencia de hipertensión arterial es más frecuente en individuos con diabetes que en aquellos sin ésta (83).

La aproximación al paciente diabético hipertenso, debe ser más agresiva y más temprana que cuando no está presente. El umbral para el inicio del tratamiento del diabético hipertenso es menor que en el hipertenso no diabético, a pesar de que con frecuencia el tratamiento se inicia de manera tardía (84).

El desarrollo de diabetes en el paciente hipertenso y la prevención de la misma, han sido expuestas claramente en la discusión previa, y se ha presentado el papel de la inhibición del sistema renina-angiotensina (85-87). Los resultados del estudio DREAM han sido publicados recientemente; en este estudio doble ciego, con diseño factorial 2 x 2 (88), se incluyeron 5.269 pacientes sin enfermedad cardiovascular (pero con glucosa en ayunas alterada o alteración en la tolerancia a la glucosa). El punto final del estudio era aparición de diabetes o muerte; los puntos secundarios incluían el compuesto de eventos cardiovasculares y renales, niveles de glucosa y regresión a valores normales de glucemia. Los pacientes fueron aleatorizados a recibir ramipril o placebo (y rosiglitazona o placebo); el ramipril se inició a dosis de 5 mg/día y luego se aumentó a 10 mg/día y 15 mg/día después del primer año. Los pacientes fueron seguidos durante tres años en promedio. No hubo diferencia significativa en el desenlace del punto primario; el análisis de regresión después de corregir para medicamentos con efecto sobre la incidencia no diabetes no modificó el resultado primario. La regresión hacia valores normales de glucosa fue mayor en el grupo de ramipril. Estos resultados indican que ramipril, a dosis de 15 mg/día, no reduce significativamente la aparición de diabetes o de muerte en pacientes no diabéticos sin enfermedad cardiovascular; sin embargo, los pacientes de alto riesgo cardiovascular pueden beneficiarse de un efecto favorable sobre el metabolismo de la glucosa (88).

Bibliografía

- Márquez-Salom GA, Sierra ID, Mendivil CO. Estado actual de los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) como fármacos antihipertensivos. *Acta Med Col* 2004; 29: 88-94.
- Scheen AJ. Prevention of type 2 diabetes by inhibition of the renin-angiotensin system: meta-analysis of randomized clinical trials (Abstract). *Diabetes* 2004; 53 (suppl 2): A85, 363-PD.
- Scheen AJ. Renin-angiotensin system inhibition prevents type 2 diabetes mellitus. Part 1. A meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes Metab* 2004; 30: 487-496.
- 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.
- Lindholm LH, Persson M, Alaupovic P, Carlberg B, Svensson A, Samuelsson O. Metabolic outcome during 1 year in newly detected hypertensives: results of the Antihypertensive Treatment and Lipid Profile in a North of Sweden Efficacy Evaluation (ALPINE study). *J Hypertens* 2003; 21: 1563-1574.
- Yusuf S, Sleight P, Pogue J, et al. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 2000; 342: 145-153.
- Dahlof B, Devereux RB, Kjeldsen S, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomized trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359: 995-1003.
- Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, et al. Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: the CHARM-Overall programme. *Lancet* 2003; 362: 759-766.
- SOLVD.
- Julius S, Kjeldsen SE, Weber M, et al. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial. *Lancet* 2004; 363: 2022-2031.
- Dahlof B, Sever PS, Poulter NR, et al, for the ASCOT Investigators. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 895-906.
- Padwal R, Laupacis A. Antihypertensive therapy and incidence of type 2 diabetes: a systematic review. *Diabetes Care* 2004; 27: 247-255.
- Hansson L, Lindholm LH, Niskanen L, et al. Effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: The Captopril Prevention Project (CAPPP) randomised trial. *Lancet* 1999; 353: 611-616.
- Amery A, Birkenhager W, Brixko P, et al. Mortality and morbidity result from the European Working Party on High Blood Pressure in the Elderly Trial. *Lancet* 1985; 2: 1349-1354.
- Wilhelmsen L, Berglund G, Elmfeldt D, et al. Beta-blockers versus diuretics in hypertensive men: main results from the HAPPHY trial. *J Hypertens* 1987; 5: 561-572.
- Brown MJ, Palmer CR, Castaigne A, et al. Morbidity and mortality in patients randomised to double-blind treatment with a long-acting calcium-channel blocker or diuretic in the international nifedipine GITS study: Intervention as a Goal in Hypertension Treatment (INSIGHT). *Lancet* 2000; 356: 366-372.
- Hansson L, Hedner T, Lund-Johansen P, et al. Randomised trial of effects of calcium antagonists compared with diuretics and beta-blockers on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Nordic Diltiazem (NORDIL) study. *Lancet* 2000; 356: 359-365.
- Lithell H, Hansson L, Skoog I, et al. The Study on COgnition and Prognosis in the Elderly (SCOPE): principal results of a randomized double-blind intervention trial. *J Hypertens* 2003; 21: 875-886.
- Gerstein HC, Yusuf S, Holman R, Bosch J, Pogue J. Rationale, design and recruitment characteristics of a large, simple international trial of diabetes prevention: the DREAM trial. *Diabetol* 2004; 47: 1519-1527.
- Prasad A, Quyyumi AA. Renin-angiotensin system and angiotensin receptor blockers in the metabolic syndrome. *Circulation* 2004; 110: 1507-1512.

21. Teo K, Yusuf S, Sleight P, et al; ONTARGET/TRANSCEND Investigators. Rationale, design, and baseline characteristics of 2 large, simple, randomized trials evaluating telmisartan, ramipril, and their combination in high-risk patients: the Ongoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial/Telmisartan Randomized Assessment Study in ACE Intolerant Subjects with Cardiovascular Disease (ONTARGET/TRANSCEND) trials. *Am Heart J* 2004; 148: 52-61.
22. Gress T, Nieto J, Shahar E, et al, for the Atherosclerosis Risk in Communities Study. Hypertension and antihypertensive therapy as risk factors for type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2000; 342: 905-942.
23. Hypertension in Diabetes Study Group (HDS). Cardiovascular risk increases in hypertensive, type 2 diabetics. *J Hypertens* 1993; 11: 319-325.
24. Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, for the MRFIT Study Group. Diabetes, other risk factors and cardiovascular mortality across 12 years in screened men for MRFIT. *Diabetes Care* 1993; 16: 434-444.
25. Tuomilehto J, Rastenyte D, Birkenhager WH, et al. Effects of calcium-channel blockade in older patients with diabetes and systolic hypertension. Systolic Hypertension in Europe Trial Investigators. *N Engl J Med* 1999; 340: 677-684.
26. Hansson L, Zanchetti A, et al. Effects of intensive blood pressure lowering and low-dose aspirin on patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomized trial: HOT Study Group. *Lancet* 1998; 351: 1755-1762.
27. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ* 1998; 317: 703-713.
28. Vijan S, Hayward RA. Treatment of hypertension in type 2 diabetes mellitus: blood pressure goals, choice of agents, and setting priorities in diabetes care. *Ann Intern Med* 2003; 138: 593-602.
29. European Society of Hypertension-European Society of Cardiology Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2003; 21: 1011-1053.
30. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al, and the 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: 2560-2572.
31. American Diabetes Association. Standards of medical care for patients with DM. *Diabetes Care* 2005; 28: S4-S24.
32. American Diabetes Association. Treatment of hypertension in adults with diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26: S80-82.
33. Dillon JJ. The quantitative relationship between treated blood pressure and progression of diabetic renal disease. *Am J Kidney Dis* 1998; 22: 798-802.
34. Mogensen CE. Long-term antihypertensive treatment inhibiting progression of diabetic nephropathy. *BMJ* 1982; 285: 685-688.
35. Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RD, et al. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. The Collaborative Study Group. *N Engl J Med* 1993; 329: 1456-1462.
36. Viberti G, Mogensen C, Groop L, et al. Effect of Captopril on progression to clinical proteinuria in patients with insulin-dependent diabetes mellitus and micro-albuminuria. European Microalbuminuria Captopril Study Group. *JAMA* 1994; 271: 275-279.
37. Laffel LM, McGill JB, Gans DJ. The beneficial effect of angiotensin converting enzyme inhibition with captopril on diabetes nephropathy in normotensive IDDM patients with microalbuminuria. North American Microalbuminuria Study Group. *Am J Med* 1995; 99: 497-504.
38. Mathiesen ER, Hommel E, Hansen HP, et al. Randomized controlled trial of long term efficacy of captopril on preservation of kidney function in normotensive patients with insulin dependent diabetes and microalbuminuria. *BMJ* 1999; 319: 24-25.
39. The EUCLID Study Group. Randomized placebo-controlled trial of lisinopril in normotensive patients with insulin-dependent diabetes and normoalbuminuria or microalbuminuria. *Lancet* 1997; 349: 1787-1792.
40. Barnett A, Bain S, Benter P, et al. Angiotensin-receptor blockade versus converting enzyme inhibition in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2004; 357: 1952-61.
41. Brenner BM, Cooper ME, De Zeeuw, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001; 345: 851-860.
42. Lewis EJ, Hunsicker LG, et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001; 345: 851-860.
43. Estacio RO, Jeffers BW, Hiatt WR, et al. The effect of nisoldipine as compared with enalapril on cardiovascular outcomes in patients with non insulin independent diabetes and hypertension. *N Engl J Med* 1998; 338: 645-652.
44. Lindholm LH, Ibsen H, Dahlöf B, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359: 1004-1010.
45. Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Study Investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE Study and MICRO-HOPE substudy. *Lancet* 2000; 355: 253-259.
46. PROGRESS Collaborative Study Group. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet* 2001; 358: 1033-1041.
47. Bakris GL, Fonseca V, Katholi RE, et al. Metabolic effects of carvedilol vs metoprolol in patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 292: 2227-2236.
48. Tatti P, Pahor M, Byington RP, et al. Outcome results of Fosinopril versus Amlodipine Cardiovascular Events Randomized Trial (FACET) in patients with hypertension and NIDDM. *Diabetes Care* 1998; 21: 597-603.
49. Agodoa LY, Appel L, Bakris GL, et al. Effect of ramipril vs. amlodipine on renal outcomes in hypertensive nephrosclerosis: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001; 285: 2719-2728.
50. Smith AC, Toto R, Bakris GL. Differential effects of calcium channel blockers on size selectivity of proteinuria in diabetic glomerulopathy. *Kidney Int* 1998; 54: 889-896.
51. Ruggenenti P, Fassi A, Ilieva AP, et al, for the Bergamo Nephrologic Diabetes Complications Trial (BENEDICT) Investigators. Preventing microalbuminuria in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2004; 351: 1941-1951.
52. Marre M, Puig JG, Kokot F, et al. Equivalence of indapamide SR and enalapril on microalbuminuria reduction in hypertensive patients with type 2 diabetes: the NESTOR Study. *J Hypertens* 2004; 22: 1613-1622.
53. 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* 2002; 288: 2981-2997.
54. Matthews DR, Stratton IM, Aldington SJ, Colman RR, Kohner EM; UK Prospective Diabetes Study Group. Risks of progression of retinopathy and vision loss related to tight blood pressure control in type 2 diabetes mellitus: UKPDS 69. *Arch Ophthalmol* 2004; 122: 1631-1640.
55. Kalantarina K, Siragy H. Elección de los fármacos antihipertensivos en pacientes con diabetes. *Angiotensina II y más allá. Current Diabetes Reports, Latin America* 2003; 2: 138-145.
56. American Diabetes Association. Treatment of hypertension in adults with diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26 (Suppl 1): S80-S82.
57. National Kidney Foundation Guideline. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: Kidney Disease Outcome Quality Initiative. *Am J Kidney Dis* 2002; 39 (suppl 2): S1-S246.
58. Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, et al. ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 1366-1374.
59. Å-Blocker Heart Attack Trial Research Group. A randomized trial of propranolol in patients with acute myocardial infarction. I: mortality results. *JAMA* 1982; 247: 1707-1714.
60. The CAPRICORN Investigators. Effect of Carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left ventricular dysfunction: The CAPRICORN randomised trial. *Lancet* 2001; 357: 1385-1390.
61. Pitt B, Remme WJ, Zannad F, et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with severe left ventricular dysfunction following myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003; 348: 1309-1321.
62. Hunt SA, Baker DW, Chin MH, et al. ACC/AHA guidelines for the evaluation and management of chronic heart failure in the adult. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 2101-2113.
63. MERIT-HF Study Group. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: metoprolol CR/XL randomized intervention trial in congestive heart failure (MERIT-HF). *Lancet* 1999; 353: 2001-2007.

64. Packer M, Coats AJ, Fowler MB, et al. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001; 344:1651-1658.
65. CIBIS II Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol study II (CIBIS II): A randomized trial. *Lancet* 1999; 353: 9-13.
66. The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991; 325: 293-302.
67. The Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) Study investigators. Effect of Ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. *Lancet* 1993; 342: 821-828.
68. Kober L, Torp-Pedersen C, Carlsen J, et al. A Clinical trial of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor trandolapril in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1995; 333: 1670-1676.
69. Cohn JN, Tognoni G. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001; 345: 1667-1675.
70. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. The randomized aldactone evaluation study. *N Engl J Med* 1999; 341: 709-717.
71. Granger CB, McMurray JJ, Yusuf S, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left ventricular systolic function intolerant to angiotensin converting enzyme inhibitors: The CHARM-Alternative trial. *Lancet* 2003; 362: 772-776.
72. McMurray JJ, Ostergren J, Swedberg K, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left ventricular systolic function taking angiotensin converting enzyme inhibitors: the CHARM Added trial. *Lancet* 2003; 362: 767-771.
73. PROGRESS Collaborative Study Group. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet* 2001; 358: 1033-1041.
74. Wing LMH, Reid CM, Ryan P, et al, for Second Australian National Blood Pressure Study Group. A comparison of outcomes with angiotensin-converting-enzyme inhibitors and diuretics for hypertension in the elderly. *N Engl J Med* 2003; 348: 583-592.
75. Black HR, Elliott WJ, Grandits G, et al. Principal results of the Controlled Onset Verapamil Investigation of Cardiovascular End Points (CONVINCE) trial. *JAMA* 2003; 289: 2073-2082.
76. Klahr S, Levey AS, Beck GJ, et al, for the Modification of Diet in Renal Disease Study Group. The effects of dietary protein restriction and blood-pressure control on the progression of chronic renal disease. *N Engl J Med* 1994; 330: 877-884.
77. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, et al. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation* 2004; 110: 227-239.
78. Haffner SM; American Diabetes Association. Dyslipidemia management in adults with diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27 (Suppl 1): S68-S71.
79. Zinman B, Ruderman N, Campaigne BN, Devlin JT, Schneider SH; American Diabetes Association. Physical activity/exercise and diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2003; 26 (Suppl 1): S73-S77.
80. Sigal RJ, Kenny GP, Wasserman DH, Castaneda-Sceppa C. Physical activity/exercise and type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27: 2518-2539.
81. American Diabetes Association. Evidence-based nutrition principles and recommendations for the treatment and prevention of diabetes and related complications. *Diabetes Care* 2002; 25: 202-212.
82. Haffner SM, Lehto S, Ronnema T, Pyorala K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998; 339: 229-234.
83. Mancia G. The association of hypertension and diabetes: prevalence, cardiovascular risk and protection by blood pressure reduction. *Acta Diabetol* 2005; 42 (Suppl 1): S17-S25.
84. Hyman DJ, Pavlik VN. Self-reported hypertension treatment practices among primary care physicians: blood pressure thresholds, drug choices, and the role of guidelines and evidence-based medicine. *Arch Intern Med* 2000; 160: 2281-2286.
85. Jandeleit-Dahm KA, Tikellis C, Reid CM, Johnston CI, Cooper ME. Why blockade of the renin-angiotensin system reduces the incidence of new-onset diabetes. *J Hypertens* 2005; 23: 463-473.
86. Mancia G, Grassi G, Zanchetti A. New-onset diabetes and antihypertensive drugs. *J Hypertens* 2006; 24: 3-10.
87. Gillespie EL, White CM, Kardas M, Lindberg M, Coleman CI. The impact of ACE inhibitors or angiotensin II type 1 receptor blockers on the development of new-onset type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28: 2261-2266.
88. Bosch J, Yusuf S, Gerstein HC, et al, for the DREAM Trial Investigators. Effect of ramipril on the incidence of diabetes. *N Engl J Med* 2006; 355: 1551-1562.

TRATAMIENTO - SITUACIONES ESPECIALES

Prevención primaria y secundaria de la enfermedad cerebrovascular

Carlos Luengas L., MD.

La hipertensión arterial es el factor de riesgo modificable más importante para la prevención de la enfermedad cerebro-vascular. Dos tercios de los eventos cerebro-vasculares en el mundo, se atribuyen al control sub-óptimo de la presión arterial.

Existe una correlación lineal entre la presión arterial y el riesgo de enfermedad cerebro-vascular, sin evidencia de una cifra de corte.

El control de la presión arterial se acompaña de reducción lineal en el riesgo de enfermedad cerebro-vascular.

Las variaciones circadianas de la presión arterial, son de gran importancia en la aparición de eventos cerebro-vasculares, más frecuentes en las primeras horas después del despertar.

El descenso adecuado de la presión arterial es el factor protector más importante en la prevención de la ocurrencia o recurrencia de los eventos cerebro-vasculares.

Los bloqueadores de los canales de calcio y los bloqueadores de los receptores de angiotensina, como grupo, pueden ser mejores que los otros medicamentos antihipertensivos en prevenir la recurrencia de eventos cerebro-vasculares.

Estudios de grandes cohortes de poblaciones, muestran de manera consistente una relación continua y fuerte entre los niveles de presión arterial (sistólica y diastólica) y la incidencia de accidente cerebro-vascular, así como también de infarto del miocardio, falla cardíaca, insuficiencia renal, enfermedad vascular periférica, alteraciones cognitivas y mortalidad por todas las causas.

La asociación entre el nivel de la presión arterial y los eventos cardiovasculares es continua, consistente e independiente de otros factores de riesgo. A partir de un

meta-análisis de estudios observacionales que involucró 61 ensayos con un total aproximado de un millón de pacientes, se determinó que para individuos con edad entre 40 y 70 años, por cada incremento de 20 mm Hg de la presión sistólica y 10 mm Hg de la presión diastólica, se duplica el riesgo de eventos cardiovasculares a través de todo el rango de la presión arterial desde 115/75 mm Hg hasta 185/115 mm Hg.

Teniendo en cuenta que el adecuado control de la hipertensión arterial con tratamiento farmacológico se ha asociado con la reducción de la incidencia de accidente cerebro-vascular entre 35% y 40%, la correcta estratificación del riesgo cardiovascular global en el paciente hipertenso, debe incluir siempre la determinación de la existencia de daño en órgano blanco.

Estudios recientes muestran que sin la ayuda del ultrasonido para investigar la presencia de hipertrofia ventricular izquierda y lesiones en la pared vascular (aumento del grosor íntima-media, presencia de placas), los pacientes hipertensos podrían estar erróneamente clasificados en rangos de riesgo cardiovascular más bajos de los reales. Por esta razón, estas pruebas diagnósticas podrían indicarse en pacientes hipertensos en quienes se sospeche, pero no se haya logrado demostrar, lesión en órganos blanco con las pruebas habituales.

Todavía no es claro el riesgo-beneficio de disminuir la presión arterial durante un accidente cerebro-vascular agudo. Es probable que lo más aconsejable sea mantener niveles intermedios de presión arterial, por ejemplo 160/100 mm Hg.

Tratamiento no farmacológico

Numerosas intervenciones no farmacológicas reducen la presión arterial: ejercicio aeróbico, restricción de sal, dieta rica en vegetales y frutas, reducción en el consumo de alcohol, pérdida de peso en obesos y suplementos de potasio; sin embargo, ninguna de éstas ha demostrado,

por sí sola, reducir la incidencia de accidente cerebro-vascular en pacientes hipertensos.

Ejercicio aeróbico

Un meta-análisis de 29 estudios aleatorizados y controlados publicado en 1996, demostró que el ejercicio aeróbico reduce las cifras de presión arterial; no obstante, ninguno de estos estudios analizó el impacto de esta reducción sobre la morbilidad cardiovascular.

Dieta pobre en grasas y rica en vegetales y frutas

Un estudio aleatorizado y controlado encontró que la aplicación de dicha dieta reduce la presión arterial pero, de igual forma, no se analizó el impacto de ésta sobre la reducción de la incidencia de accidente cerebro-vascular.

Consumo de alcohol

Ningún ensayo clínico controlado y aleatorizado ha examinado los efectos de la disminución en la ingestión de alcohol sobre la reducción de la morbimortalidad cardiovascular en pacientes hipertensos. Un estudio analizó el comportamiento de la presión arterial en sujetos hipertensos con alto consumo de alcohol y encontró reducción de las cifras de presión con la disminución del consumo de licor. Si se considera el posible efecto cardioprotector del consumo leve de alcohol, podría ser aconsejable reducir el consumo de licor a dos copas en el día a los hipertensos, en lugar de alcanzar la abstinencia total.

Consumo de sal

Un meta-análisis de ensayos clínicos controlados aleatorizados, demostró que la disminución de sal en la dieta puede conducir a una reducción del nivel de presión arterial y que este beneficio es mayor en personas mayores de 45 años; pese a ello, no hay un ensayo clínico controlado que haya evaluado dicho efecto sobre la incidencia de accidente cerebro-vascular.

Cigarrillo

No hay evidencia directa de que la reducción en el consumo de cigarrillos, disminuya la presión arterial en los individuos hipertensos. Se aconseja dejar de fumar para reducir el riesgo cardiovascular global.

La reducción de peso, el suplemento de potasio y los suplementos de aceite de pescado pueden contribuir a

la reducción de la presión arterial en hipertensos, pero no se tiene ningún ensayo clínico controlado que haya evaluado su efecto sobre la reducción en la incidencia de accidente cerebro-vascular.

A pesar de no tener estudios clínicos dirigidos exclusivamente a investigar el impacto en la reducción de eventos cardiovasculares con la aplicación de las anteriores medidas, su efecto sobre la disminución de los niveles de presión arterial sí tendría un beneficio en los pacientes hipertensos, ya que al lograr un mejor control de la presión arterial, el nivel de riesgo de eventos podría ser menor.

Tratamiento farmacológico

Las guías para el inicio del manejo farmacológico antihipertensivo, se fundamentan en dos condiciones: el nivel de presión sistólica y diastólica y el nivel de riesgo cardiovascular total. Las razones para iniciar tratamiento farmacológico en pacientes con presión arterial de 130–139/85–89 mm Hg (prehipertensos o presión normal alta), se basan en evidencia reciente.

El estudio PROGRESS mostró que los pacientes con accidente cerebro-vascular o accidente isquémico transitorio previos y nivel de presión arterial menor de 140/90 mm Hg, asignados al brazo con placebo, tenían una incidencia de nuevos eventos cardiovasculares de 17% a cuatro años de seguimiento. Ese riesgo podría disminuirse a 24% si se redujeran los niveles de presión arterial con perindopril.

En el estudio HOPE se hicieron observaciones similares en pacientes catalogados como normotensos pero con alto riesgo cardiovascular.

El estudio ABCD en normotensos, mostró que los pacientes diabéticos tipo 2 con presión arterial menor de 140/90 mm Hg, podrían beneficiarse con un manejo más agresivo reduciendo los niveles de presión arterial con menos riesgo de accidente cerebro-vascular y menos progresión de la proteinuria.

El manejo farmacológico antihipertensivo puede disminuir el riesgo de accidente cerebro-vascular en pacientes con hipertensión arterial sistólica y diastólica e hipertensión sistólica aislada del anciano en 42% y 30%, respectivamente.

Recientemente, se analizaron 42 ensayos clínicos, controlados con placebo, control u otro fármaco anti-

hipertensivo, que sumó un total de 192.478 pacientes seguidos por un tiempo entre tres y cuatro años. Se tomaron los seis principales grupos de medicamentos cuando se administraron como medicamentos de primera línea: diuréticos a bajas dosis (12,5 mg a 25 mg de clortalidona o hidroclorotiazida), betabloqueadores, bloqueadores de los canales de calcio, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, bloqueadores de los receptores de angiotensina-II y alfabloqueadores. Al analizar los ensayos de estos medicamentos comparados contra placebo, se observó una reducción significativa para todos los eventos cardiovasculares, en especial accidente cerebro-vascular, con una reducción de 31% en el riesgo relativo (IC 95%, 26 - 36), *p* de heterogeneidad de 0,004.

En este meta-análisis, los diuréticos tiazídicos a bajas dosis comparados contra placebo, redujeron el riesgo de accidente cerebro-vascular en 29%, los betabloqueadores en 21%, los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina en 17%, los bloqueadores de los canales de calcio en 30%, los bloqueadores de los receptores de angiotensina-II en 41% y los alfabloqueadores en 17%.

Cuando se construye un meta-análisis en red y se hace una comparación entre los diuréticos tiazídicos con otros medicamentos, los resultados son:

- Diurético vs. betabloqueador: reducción del riesgo de accidente cerebro-vascular 0,90 (0,76-1,06).
- Diurético vs. inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina: reducción del riesgo de accidente cerebro-vascular 0,86 (0,77-0,97).
- Diurético vs. bloqueador de los canales de calcio: reducción del riesgo de accidente cerebro-vascular 1,02 (0,91-1,14).
- Diurético vs. bloqueador de los receptores de angiotensina-II: reducción del riesgo de accidente cerebro-vascular 1,20 (0,93-1,55).
- Diurético vs. alfabloqueador: reducción del riesgo de accidente cerebro-vascular 0,85 (0,66-1,1).

El riesgo de eventos cardiovasculares y la reducción del riesgo de dichos eventos, difieren con el género para las distintas intervenciones farmacológicas. En un meta-análisis reciente de siete ensayos clínicos controlados,

el grupo de INDANA mostró una reducción del riesgo de accidente cerebro-vascular de 43% en hombres y de 29% en mujeres.

En los últimos cinco años, se han publicado otros meta-análisis que comparan medicamentos tradicionales (diuréticos y beta-bloqueadores) contra nuevos medicamentos como bloqueadores de los canales de calcio, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, bloqueadores de los receptores de angiotensina-II y alfa-bloqueadores.

Los bloqueadores de los canales de calcio mostraron mejor protección contra accidente cerebro-vascular que los medicamentos tradicionales. El *odds ratio* fue de 0,92 con un IC 0,84-1,01, diferencia que logró ser significativa; OR 0,90 con IC de 0,82-0,98, cuando se excluyó el estudio CONVINCE (verapamilo) de este análisis. De otro lado, en este meta-análisis, los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina no demostraron ventaja sobre los medicamentos tradicionales en la prevención de accidente cerebro-vascular.

Los alfabloqueadores no han mostrado beneficio sobre otros medicamentos en la prevención del accidente cerebro-vascular. En el estudio ALLHAT, el brazo con doxazosín (alfa-bloqueador), se suspendió de manera prematura por mayor número de eventos.

Finalmente, dos estudios recientes con bloqueadores de los receptores de angiotensina-II, el estudio LIFE que comparó losartán contra un betabloqueador (atenolol) en pacientes hipertensos con hipertrofia ventricular izquierda, mostró, para igual reducción de niveles de presión arterial, disminución de accidente cerebro-vascular en 25% para el grupo que recibió losartán. El estudio SCOPE, ensayo en ancianos hipertensos que inicialmente comparó candesartán contra placebo, que substituyó este brazo por fármacos activos (diuréticos, betabloqueadores, bloqueadores de los canales de calcio), mostró una reducción del 28% en accidente cerebro-vascular fatal y no fatal.

En conclusión, aunque el beneficio de la terapia antihipertensiva para la prevención de eventos cardiovasculares, particularmente del accidente cerebro-vascular, está dado por la reducción de la presión arterial per se. Existe evidencia de que los medicamentos de clases específicas pueden tener un mayor impacto preventivo, en especial en grupos de pacientes definidos por el nivel de riesgo global.

Lecturas recomendadas

1. Guidelines Sub-Committee. 1999 World Health Organization - International Society of Hypertension guidelines for the management of hypertension. *J Hypertens* 1999; 17:151-163.
2. Collins R, et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. *Lancet* 1990; 335: 827-839.
3. 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(9349):1903-13
4. Kjeldsen SE et al. Stroke is more common than myocardial infarction in hypertension: analysis based on 11 major randomized interventions trials. *Blood Press* 2001; 10: 190-192.
5. Staessen JA et al. Syst-Eur trial Investigator. Randomized double blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. *Lancet* 1997; 350: 757-764.
6. The Seventh Report of the National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. The JNC report. *JAMA* 2003; 289: 2560-2572.
7. Psaty et al. Health outcomes associated with various antihypertensives therapies used as first-line agents. A network meta-analysis. *JAMA* 2003; 289: 2534-2544.
8. PROGRESS Collaborative Study group. Randomized trial of perindopril based blood pressure-lowering regimen among 6108 individuals with previous stroke or transient ischemic attack. *Lancet* 2001; 358: 145-153.
9. Mancia et al. Systolic and diastolic blood pressure control in antihypertensive drugs trials. *J Hypertension* 2002; 20: 1461-1464.
10. The ALLHAT officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative research group. Major outcome in high risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blockers vs diuretic. The antihypertensive and lipids-lowering treatment to prevent Heart Attack trial. *JAMA* 2002; 288: 2981-2997.
11. Lithell H et al. The study on Cognition and prognosis in the Elderly (SCOPE). *J Hypertension* 2003; 21: 875-886.
12. Black HR et al. Principal results of the controlled onset verapamil investigation of cardiovascular endpoints (CONVINCE) trial. *JAMA* 2003; 289: 2073-2082.
13. Staessen JA et al. Cardiovascular prevention and blood pressure reduction: a quantitative overview update until 1 march 2003. *J Hypertension* 2003; 21: 1055-1076.
14. 2003 European Society of Hypertension - European Society Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertension* 2003; 21: 1001-1053.

Nota del editor

Sebastián Vélez Peláez

El accidente cerebro-vascular o enfermedad cerebro-vascular, representa una carga muy importante de enfermedad en todo el mundo y es la segunda causa de

muerte. Tiene una relación lineal con la presión arterial, siendo la hipertensión arterial el factor de riesgo modificable más importante en su presentación (1). Aunque el accidente cerebro-vascular es una enfermedad multifactorial en la cual influyen varios factores de riesgo, hasta el 70% de eventos puede estar asociado a control subóptimo de la presión arterial.

La disminución de la presión arterial, especialmente sistólica, se correlaciona con disminución en los eventos cerebro-vasculares (2). El control adecuado de la hipertensión arterial, se convierte en el factor más importante en la disminución de estos eventos, independientemente del medicamento que se emplee para reducir las cifras. A pesar de ello, los estudios y meta-análisis más recientes sugieren que puede haber alguna ventaja al utilizar algunos medicamentos en el tratamiento de la hipertensión. En un meta-análisis que incluyó 91.893 pacientes, el tratamiento con bloqueadores de los canales del calcio o bloqueadores de los receptores de angiotensina-II, se acompañó de mayor disminución en eventos cerebro-vasculares, comparado con otros tratamientos. Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina son menos efectivos para prevenir la aparición de estos eventos (3).

Bibliografía

1. Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data from one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002; 360: 1903-1913.
2. Turnbull F. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively designed overviews of randomized trials. *Lancet* 2003; 362: 1527-1535.
3. Staessen JA, Li Y, Thijs L, Wang JG. Blood pressure reduction and cardiovascular prevention: an update including the 2003-2004 secondary prevention trials. *Hypertens Res* 2005; 28: 385-407.

TRATAMIENTO - SITUACIONES ESPECIALES

Falla cardíaca

Diego Sánchez L., MD.

Existe una relación directa entre hipertensión arterial y desarrollo de falla cardíaca.

El adecuado tratamiento de la hipertensión arterial disminuye hasta en 50% el desarrollo de falla cardíaca en la población hipertensa.

Todos los pacientes con falla cardíaca sistólica, deben recibir un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (o un bloqueador de los receptores de angiotensina-II si hay intolerancia al primero) y un betabloqueador, a menos que exista una contraindicación para su uso. En caso de retención hídrica, deben recibir además un diurético.

Los pacientes con falla cardíaca sistólica que persisten con cifras elevadas de presión arterial, deben recibir tratamiento adicional que permita llevar las cifras a la meta, al menos 120/80 mm Hg (valores más bajos pueden ser apropiados). Para ello, puede considerarse la adición de amlodipino o felodipino (bloqueador de los canales de calcio con efecto neutro sobre la mortalidad), espironolactona si aún no la reciben (haciendo un seguimiento de los niveles de potasio sérico), o candesartán.

En el continuo cardiovascular, la hipertensión arterial se encuentra en el grupo inicial con los demás factores de riesgo y la falla cardíaca en la zona terminal, más la muerte; sin embargo algunas veces es posible encontrarlas juntas, lo cual es una situación especial a considerar.

Estos pacientes, que van en aumento en países como Colombia, que han mejorado sus expectativas de vida al optimizar el tratamiento de la enfermedad coronaria, las enfermedades valvulares y la misma hipertensión, requieren un control óptimo de la presión arterial pues las cifras elevadas suelen asociarse con progresión de la hipertrofia y remodelación cardíaca, por un lado, y con las descompensaciones agudas, por el otro.

No son sólo cada vez más numerosos sino que constituyen una población muy complicada (edad avanzada y múltiples comorbilidades). Por lo mismo, establecer el tratamiento ideal de la hipertensión suele ser difícil, más si se considera que la mayoría de los estudios clínicos que se han realizado en pacientes con falla cardíaca, tienen interés en puntos duros (como mortalidad o combinación de mortalidad y hospitalización por complicación cardiovascular) y en muy pocos casos se considera el control de las cifras de presión arterial en los análisis.

En este capítulo, al utilizar el término falla cardíaca, se hará referencia a la disfunción sistólica del ventrículo izquierdo sintomática o no; otro grupo lo forman los pacientes con síntomas de falla y fracción de eyección conservada, con características epidemiológicas diferentes, excluidos en muchos de los estudios clínicos controlados que se han realizado sobre falla pero motivo de un nuevo y merecido interés, por lo que se tratarán en una sección aparte: el grupo de disfunción diastólica.

Según las diferentes guías que sobre el tema de hipertensión se generan en el mundo, el paciente con hipertensión y falla cardíaca debe considerarse como de alto riesgo, lo cual significa que las cifras ideales de presión arterial son de 120 y 80 mm Hg (sistólica y diastólica, respectivamente) (1, 2).

Como ocurre en cualquier caso de hipertensión arterial, las medidas no farmacológicas son de gran utilidad y siempre deben promoverse: lograr y mantener el peso adecuado, seguir la dieta DASH, reducir la ingestión de sodio, hacer ejercicio en forma rutinaria y abandonar el hábito de fumar e ingerir licor.

A diferencia de los pacientes sin compromiso de órgano blanco o no complicados, en quienes cualquier medicamento que logre un correcto control de la presión tiene indicación, los estudios en pacientes con falla sistólica sugieren que el bloqueo adecuado de la estimulación

simpática y del eje de renina-angiotensina-aldosterona genera mayores beneficios, aún por encima del solo control de las cifras de presión arterial (3-5).

Disfunción sistólica asintomática

En general, la literatura médica ha asociado la disfunción sistólica asintomática con los pacientes en post-infarto inmediato que cursan con una fracción de eyección menor del 40%.

Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina

Los pacientes con evidencia de compromiso de la función sistólica del ventrículo izquierdo y sin síntomas de falla, deben recibir tratamiento temprano con base en un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina, salvo que exista contraindicación para su uso, ya que éstos han demostrado disminuir la progresión a falla sintomática y las hospitalizaciones por complicación cardiovascular, según recomendaciones de los estudios SOLVD prevention, SAVE y TRACE. En este grupo de pacientes, los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina también reducen la muerte súbita y el riesgo de infarto (3, 6, 7).

Betabloqueadores

Los pacientes con disfunción sistólica y sin síntomas clínicos de falla, se benefician de recibir tratamiento con ciertos betabloqueadores, agregados a la terapia inicial con inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina, si no existe contraindicación para su uso ya que esto disminuye la mortalidad cardiovascular y la progresión a falla sintomática, de acuerdo con datos del estudio CAPRICORN con carvedilol (8).

Antagonistas de los receptores de aldosterona

En el estudio EPHEBUS, un antagonista selectivo de los bloqueadores de aldosterona, el eplerenone, agregado a una terapia combinada previa de inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina y betabloqueador, disminuyó la mortalidad cardiovascular en 15% en pacientes con disfunción sistólica post-infarto temprano; el efecto fue principalmente por reducción en el número de muertes súbitas, por eso, en lo posible, estos pacientes deberían recibirlo (9).

Bloqueadores de los receptores de angiotensina-II

En pacientes con intolerancia a los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y disfunción

sistólica del ventrículo izquierdo en post-infarto, los bloqueadores de los receptores de angiotensina-II son tan efectivos como los primeros pero mejor tolerados. Por lo mismo, sólo deben administrarse si existe evidencia de intolerancia al inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina, en concordancia con recomendaciones obtenidas de los estudios OPTIMAAL y VALIANT (10, 11); este último con más de 14.000 pacientes comparados en dos grupos: uno con captopril y otro con valsartán y seguidos en promedio por 24,7 meses.

La combinación de inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina y bloqueador de los receptores de angiotensina-II en pacientes con falla post-infarto en el estudio VALIANT, no aportó mayor beneficio pero sí se acompañó de más complicaciones.

Disfunción sistólica sintomática

Diuréticos

En los pacientes sintomáticos con falla cardíaca por retención hídrica, el uso temprano de diuréticos, sean de asa o tiazidas, ha sido efectivo en reducir los síntomas y disminuir el tiempo de hospitalización, y se recomienda que se usen para tales objetivos; sin embargo, no se debe olvidar que no existe evidencia que indique algún efecto sobre la mortalidad.

En forma reciente, y probablemente secundario a los buenos resultados de los antagonistas de los bloqueadores de la aldosterona, se han publicado estudios clínicos y experimentales que hablan sobre un probable y favorable bloqueo de la formación de colágeno tipo I en pacientes con falla a causa de los diuréticos de asa (12-14).

Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina

Todo paciente con disfunción sistólica del ventrículo izquierdo y síntomas de falla, debe recibir un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina como parte de su tratamiento, si no hay contraindicación para su uso, y sin importar la clase funcional en la cual se encuentre. Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina mejoran la sobrevida y la capacidad funcional, y disminuyen los síntomas y las hospitalizaciones.

Más de 15.000 pacientes en los estudios SOLVD tratamiento, CONSENSUS y V-HeFT II han sido seguidos hasta por 44 meses demostrando disminución en la mortalidad entre el 16% y el 33% con el uso de

estos medicamentos (5, 15, 16). Se recomienda iniciar la terapia solos si no hay signos de retención hídrica y acompañados de un diurético si existen.

Después del estudio ATLAS (17), queda claro que los mayores beneficios se obtienen a dosis altas. Por tal motivo, las dosis utilizadas por los pacientes deben ser las más altas toleradas, es decir que la titulación debe hacerse por protocolo (Tabla 1) y no guiada por síntomas, si se desean ver los beneficios sobre mortalidad. Su uso implica un cuidado especial en el seguimiento de la función renal y los niveles séricos de potasio.

Tabla 1
DOSIS (mg) INICIALES Y LAS DESEADAS CON LOS INHIBIDORES DE LA ENZIMA CONVERTIDORA DE ANGIOTENSINA EN FALLA CARDÍACA

Medicamento	Dosis inicial	Dosis ideal
Captopril	6,25 tid	50 tid
Enalapril	2,5 día	10 bid
Lisinopril	2,5 día	20 día
Quinapril	2,5 día	10 día
Perindopril	2,0 día	4,0 día
Ramipril	2,5 día	5,0 bid
Cilazapril	0,5 día	2,5 día
Fosinopril	10 día	20 día

Betabloqueadores

Todo paciente con falla cardíaca sintomática por disfunción sistólica, debe recibir un betabloqueador desde el momento que se encuentra estable clínicamente y en forma permanente salvo que exista contraindicación para su uso. El uso de éstos disminuye la mortalidad entre 35% y 64%; así mismo, disminuye los reingresos hospitalarios y mejora la clase funcional y la calidad de vida, si se agrega a un tratamiento previo con inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina y diurético (18).

Son más de 15.000 los pacientes involucrados en los estudios COPERNICUS, US PROGRAM, ANZ, CIBIS II y MERIT HF (19-23). Pero, a diferencia de los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, los betabloqueadores no tienen una acción común como clase farmacológica, y no todos funcionan en falla; de hecho, varios se relacionan con aumento en la mortalidad. Solo estos tres betabloqueadores: carvedilol, bisoprolol y metoprolol tienen evidencia que apoya su beneficio en falla; los otros, por ende, no deberían usarse. Incluso resultados obtenidos del MDC y del CIBIS I (24, 25) demuestran que aún la misma molécula no tiene efectos similares según la dosis utilizada o presentación farma-

céutica, o con el reciente estudio COMET que existen diferencias claras entre los mismos a favor del uso del carvedilol (26).

La iniciación del betabloqueador debe hacerse en el momento en el cual el paciente se encuentre estable, ojalá ya sin diurético endovenoso, y nunca en una fase descompensada; se debe realizar una titulación guiada por protocolo y no por síntomas (al igual que con los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina) para obtener los resultados deseados.

Según la Sociedad Europea de Cardiología, son contraindicaciones para el uso de betabloqueadores el asma bronquial, el bloqueo aurículo-ventricular avanzado y la bradicardia sintomática; a diferencia de la percepción general, los betabloqueadores son muy bien tolerados tal y como quedó confirmado en la presentación inicial del estudio COLA II (27).

Recientemente, se publicó el estudio CIBIS III en el cual en un grupo de pacientes con falla cardíaca se evaluó la estrategia de iniciar el betabloqueador (bisoprolol) antes que el inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (enalapril), comparado con el esquema tradicional: primero el inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina y luego el betabloqueador. Los resultados sugieren que esta aproximación es segura, especialmente en pacientes menos sintomáticos o con falla cardíaca menos severa, y puede ser eficaz en el tratamiento de la misma, aunque pueden presentarse mayores eventos de empeoramiento de la falla con el uso del betabloqueador en primer lugar (28). Hasta el momento los resultados favorecen más el uso combinado de ambas clases farmacológicas, que es más efectivo que la monoterapia (CARMEN) al menos en cuanto a la reducción de la hipertrofia y la remodelación (29).

Antagonistas de los receptores de aldosterona

En los pacientes severamente comprometidos y con clase funcional mala, se debe agregar un antagonista de los receptores de aldosterona a un tratamiento previo con inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina, betabloqueador y diurético para mejorar aún más la sobrevida (estudio RALES) (30).

Bloqueadores de los receptores de angiotensina-II

Los pacientes con falla cardíaca sintomática e intolerantes a los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, deben recibir un bloqueador de los

receptores de angiotensina-II. Hasta el momento no hay evidencia que demuestre su superioridad en comparación con los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, por lo cual deben administrarse únicamente si hay intolerancia (CHARM alternativo, ELITE II y Val-HeFT) (31-33).

La combinación de un bloqueador de los receptores de angiotensina-II con un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina y un betabloqueador no parece ser nociva tal y como se pensaba después del Val-HeFT, pero ante la evidencia actual parece ser más lógico agregar un bloqueador de los receptores de aldosterona a la terapia de inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina, un betabloqueador y un diurético que un bloqueador de los receptores de angiotensina-II a las dosis utilizadas en los estudios VALIANT y CHARM.

Conclusiones

Si bien es cierto que cualquier medicamento antihipertensivo lleva a un control adecuado de las cifras de presión arterial, en los pacientes que se acompañan de falla sistólica del ventrículo izquierdo, deben utilizarse medicamentos que produzcan un bloqueo suficiente del sistema adrenérgico y del eje de renina-angiotensina-aldosterona, con el fin de lograr reducir la mortalidad, la morbilidad y las hospitalizaciones, y mejorar así la calidad de vida. Las recomendaciones anteriores hablan de mantener al paciente en una terapia combinada mínimo con tres medicamentos a dosis plenas (diuréticos, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y betabloqueadores) en forma permanente, y tal vez agregar dosis bajas de antagonistas de la aldosterona, lo que favorece el cumplir con las metas de mantener las cifras por debajo de 120/80 mm Hg, pero aún en ciertos casos puede que esto no suceda y que el paciente continúe descontrolado. Entre las diferentes opciones se puede contar con los bloqueadores de los receptores de angiotensina-II o la utilización de bloqueadores de los canales del calcio tipo dihidropiridinas que ya se saben son seguros y efectivos (PRAISE)(34-37).

Nota del editor

Sebastián Vélez Peláez

La relación entre hipertensión arterial y el desarrollo de falla cardíaca, está claramente establecida por estudios prospectivos (38). El tratamiento antihipertensivo

adecuado puede prevenir la aparición de falla cardíaca asociada a ésta hasta en 50% (39).

El tratamiento farmacológico de los pacientes con falla cardíaca crónica, está totalmente definido en las guías de tratamiento de la entidad, respaldado por multitud de estudios clínicos controlados que dan soporte a la utilización de cada medicamento. Aunque el detalle de este tratamiento escapa al propósito de estas guías, en términos generales todo paciente con falla cardíaca por disfunción sistólica, debe recibir un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina y un beta-bloqueador (a menos que exista una contraindicación), acompañados de diuréticos en caso de retención hídrica, y espironolactona en casos seleccionados (40-42).

En el paciente (no muy frecuente por cierto) con falla cardíaca que recibe un diurético, un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina y un betabloqueador, a dosis adecuadas cada uno, y permanece hipertenso, se hace necesaria la adición de otros medicamentos que permitan llevar las cifras de presión arterial a la meta (usualmente 120/80 mm Hg). La utilización de un bloqueador dihidropiridínico de los canales del calcio, puede ser una opción, pero solo dos han mostrado efecto neutro sobre la mortalidad: amlodipino y felodipino (37, 43). Una alternativa en algunos pacientes puede ser la adición de espironolactona, además de diuréticos de asa si se están empleando, con lo cual se logran disminuir aún más las cifras de presión arterial. El uso de esta combinación debe estar acompañado de un juicioso seguimiento de los niveles de potasio sérico (44). De acuerdo con los resultados del estudio CHARM (34), otra opción es adicionar candesartán al tratamiento de base, con lo cual se puede obtener una disminución adicional en las cifras de presión arterial. Según se indicó, existe controversia acerca de cual de estas dos aproximaciones (espironolactona o candesartán) es mejor y por ello se hace necesario un juicioso análisis clínico en cada paciente.

Bibliografía

1. European Society of Hypertension-European Society of Cardiology Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2003; 21: 1011-1053.
2. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al, and the 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: 2560-2572.

3. The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on mortality and development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med* 1992; 327: 685-691.
4. Packer M, Coats AJS, Fowler MB, et al; for the Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival Study Group. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001; 344: 1651-1658.
5. The CONSENSUS Trial Study Group. Effect of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study. *N Engl J Med* 1987; 316: 1429-1435.
6. Pfeffer MA, Braunwald E, Moye LA, et al. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the survival and ventricular enlargement trial. The SAVE Investigators. *N Engl J Med* 1992; 327: 669-677.
7. Kober L, Torp-Pedersen C, Carlsen JE, et al; for the Trandolapril Cardiac Evaluation (TRACE) Study Group. Effect on mortality by trandolapril after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1995; 333: 1670-1676.
8. The CAPRICORN Investigators. Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left ventricular dysfunction: The CAPRICORN randomised trial. *Lancet* 2001; 357: 1385-1390.
9. Pitt B, Remme WJ, Zannad F, et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with severe left ventricular dysfunction following myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003; 348: 1309-1321.
10. Kenneth D, Kjekshus J, and The OPTIMAAL Steering Committee. Effects of losartan and captopril on mortality and morbidity in high-risk patients after acute myocardial infarction: the OPTIMAAL randomised trial. *Lancet* 2002; 360: 752-760.
11. Pfeffer MA, McMurray JJV, Velasquez E, et al. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. *N Engl J Med* 2003; 349: 1893-1906.
12. Lopez B, Querejeta R, Gonzalez A, et al. Effects of loop diuretics on myocardial fibrosis and collagen type I turnover in chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 2028-2035.
13. Remme WJ, Swedberg K. Task Force for the diagnosis and treatment of chronic heart failure. European Society of Cardiology. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure. *Eur Heart J* 2001; 22: 1527-1560.
14. ACC/AHA Guidelines for the evaluation and management of chronic heart failure in the adult. Executive summary. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 2101-2113.
15. The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991; 325: 293-302.
16. Cohn JN, Tognoni G. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure (Valsartan Heart Failure Trial Investigator). *N Engl J Med* 2001; 345: 1667-1675.
17. Packer M, Poole-Wilson PA, Armstrong PW, et al. Comparative effects of low and high doses of the angiotensin-converting enzyme inhibitor lisinopril on morbidity and mortality in chronic heart failure. ATLAS Study Group. *Circulation* 1999; 100: 2312-2318.
18. McMurray J, Cohen-Solal A, Dietz R, et al. Practical recommendations for the use of ACE inhibitors, beta blockers, aldosterone antagonists and angiotensin receptor blockers in heart failure: putting guidelines into practice. *Eur J Heart Fail* 2005; 7: 710-721.
19. Packer M, Coats AJ, Fowler MB, et al. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001; 344: 1651-1658.
20. Colucci WS, Packer M, Bristow MR, et al. Carvedilol inhibits clinical progression in patients with mild symptoms of heart failure. US Carvedilol Heart Failure Study Group. *Circulation* 1996; 94: 2800-2806.
21. Australia-New Zealand Heart Failure Research Collaborative Group. Randomized, placebo controlled trial of carvedilol in patients with congestive heart failure due to ischaemic heart disease. *Lancet* 1997; 349: 375-380.
22. CIBIS II Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol study II (CIBIS II): A randomized trial. *Lancet* 1999; 353: 9-13.
23. MERIT-HF Study Group. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: metoprolol CR/XL randomized intervention trial in congestive heart failure (MERIT-HF). *Lancet* 1999; 353: 2001-2007.
24. Waagstein F, Bristow MR, Swedberg K, et al. Beneficial effects of metoprolol in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Lancet* 1993; 342: 1441-1446.
25. CIBIS Investigators and Committees. A randomized trial of beta blockade in heart failure. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol study (CIBIS). *Circulation* 1994; 90: 1765-1773.
26. Poole-Wilson PA, Swedberg K, Cleland JGF, et al. Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET): randomized trial. *Lancet* 2003; 362: 7-13.
27. Krum H, Hill J, Fruhwald F, et al. Tolerability of beta-blockers in elderly patients with chronic heart failure: the COLA II study. *Eur J Heart Fail* 2006; 8: 302-307.
28. Willenheimer R, van Veldhuisen DJ, Silke B, et al; CIBIS III Investigators. Effect on survival and hospitalization of initiating treatment for chronic heart failure with bisoprolol followed by enalapril, as compared with the opposite sequence: results of the randomized Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS) III. *Circulation* 200; 112: 2426-2435.
29. Komajda M, Lutiger B, Madeira H, et al. CARMEN investigators and co-ordinators. Tolerability of carvedilol and ACE-inhibition in mild heart failure. Results of CARMEN (Carvedilol ACE-Inhibitor Remodelling Mild CHF EvaluationN). *Eur J Heart Fail* 2004; 6: 467-475.
30. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. The randomized aldactone evaluation study. *N Engl J Med* 1999; 341: 709-717.
31. Granger CB, McMurray JJ, Yusuf S, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left ventricular systolic function intolerant to angiotensin converting enzyme inhibitors: The CHARM-Alternative trial. *Lancet* 2003; 362: 772-776.
32. Pitt B, Poole-Wilson PA, Segal R, et al. Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: randomized trial- The Losartan Heart Failure Survival Study ELITE II. *Lancet* 2000; 355: 1582-1587.
33. Cohn JN, Tognoni G. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001; 345: 1667-1675.
34. McMurray JJ, Ostergren J, Swedberg K, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left ventricular systolic function taking angiotensin converting enzyme inhibitors: the CHARM Added trial. *Lancet* 2003; 362: 767-771.
35. Executive Council of The Heart Failure Society of America. HFSA Position Statement: Implications of recent clinical trials for heart failure performance measures. *J Card Fail* 2004; 10: 4-5.
36. Massie BM. 2003: the year in heart failure. *J Card Fail* 2004; 10: 1-3.
37. Packer M, O'Connor CM, Ghali JK, et al. Effect of amlodipine on morbidity and mortality in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 1996; 335: 1107-1114.
38. Levy D, Larson MG, Vasan RS, Kannel WB, Ho KK. The progression from hypertension to congestive heart failure. *JAMA* 1996; 275: 1557-1562.
39. Moser M, Hebert PR. Prevention of disease progression, left ventricular hypertrophy and congestive heart failure in hypertension treatment trials. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 1214-1218.
40. Heart Failure Society of America. Executive summary: HFSA 2006 Comprehensive heart failure practice guideline. *J Card Fail* 2006; 12: 10-38.
41. Swedberg K, Cleland J, Dargie H, et al; Task force for the diagnosis and treatment of chronic heart failure of the European Society of Cardiology. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: executive summary (update 2005): The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2005; 1115-1140.
42. McMurray J, Swedberg K. Treatment of chronic heart failure: a comparison between the major guidelines. *Eur Heart J* 2006; 27: 1773-1777.
43. Cohn JN, Ziesche S, Smith R, et al. Effect of the calcium antagonist felodipine as supplementary vasodilator therapy in patients with chronic heart failure treated with enalapril: V-HeFT III. Vasodilator-Heart Failure Trial (V-HeFT) Study Group. *Circulation* 1997; 96: 856-863.
44. Juurlink DN, Mamdani MM, Lee DS, et al. Rates of hyperkalemia after publication of the Randomized Aldactone Evaluation Study. *N Engl J Med* 2004; 351: 543-551.

TRATAMIENTO - SITUACIONES ESPECIALES

El hipertenso con enfermedad renal

Roberto D'Achiardi R., MD.; Juan C. Urrego R., MD.

La hipertensión arterial es la segunda causa de enfermedad renal crónica después de la diabetes; es responsable de la tercera parte de casos de enfermedad renal crónica que van a diálisis.

A su vez, la enfermedad renal crónica frecuentemente lleva a elevación de la presión arterial.

La disfunción renal (manifestada como proteinuria menor o mayor- o disminución en la filtración glomerular) es un factor de riesgo para el desarrollo de eventos cardiovasculares.

El tratamiento antihipertensivo de los pacientes con enfermedad renal debe ser intensivo, con metas de presión arterial más bajas (menor de 130/80 mm Hg), en especial en presencia de proteinuria mayor (cuando debe llegarse a cifras por debajo de 125/75 mm Hg).

Para el control de la presión arterial de los pacientes con enfermedad renal crónica, usualmente debe emplearse terapia de combinación, uno de cuyos componentes debe ser un medicamento que bloquee el sistema renina-angiotensina-aldosterona.

Los bloqueadores de los canales del calcio no deben utilizarse como monoterapia en pacientes con enfermedad renal crónica, pero son de utilidad en combinación con los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina o con los bloqueadores de los receptores de angiotensina-II.

Hipertensión arterial y enfermedad renal crónica

La enfermedad renal crónica es un problema de salud pública de considerable magnitud a nivel mundial, que ocasiona gran morbilidad y elevados costos al sistema de salud, y cuya prevalencia va en aumento calculando que se duplicará para el final de esta década (1). La situación en nuestro medio no parece ser diferente.

La hipertensión arterial es a la vez causa y complicación de la enfermedad renal crónica. La hipertensión arterial causa cerca del 25% al 30% de los casos de enfermedad renal crónica que van a diálisis, precedida por la diabetes mellitus. Como complicación, la hipertensión arterial se desarrolla temprano en el curso de la enfermedad renal crónica y se relaciona con deterioro más rápido de la función renal y con desarrollo de enfermedad cardiovascular. La asociación de enfermedad renal crónica con hipertensión arterial, genera un círculo vicioso donde a mayor daño renal se produce más hipertensión arterial y ésta a su vez acelera la progresión del daño renal (1, 2).

La microalbuminuria y la disminución de la filtración glomerular son marcadores de daño renal y cardiovascular, y la proteinuria incrementa aún más la progresión del mismo, especialmente si es mayor de 1 g/día (3). El tratamiento antihipertensivo reduce la presión arterial, disminuye la proteinuria y retarda la progresión de la enfermedad renal crónica independientemente de su causa (4).

Definición de la enfermedad renal crónica

La enfermedad renal crónica se define por la presencia de alteraciones estructurales o funcionales del riñón por más de tres meses, que se manifiestan por lesión histológica renal o por la aparición de marcadores de lesión renal como alteraciones en la composición de la orina o en imágenes diagnósticas, o bien por filtración glomerular $< 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ por más de tres meses.

Clasificación de la enfermedad renal crónica

Según la NKF, la enfermedad renal crónica se clasifica así: la presencia de lesión renal aún con filtración glomerular normal se considera como enfermedad renal crónica estado 1 con filtración glomerular $= 90 \text{ mL/min/1,73 m}^2$, la enfermedad renal crónica estado 2 tiene filtración glomerular entre 60 y $89 \text{ mL/min/1,73 m}^2$, la estado 3 entre 30 y $59 \text{ mL/min/1,73 m}^2$, la estado 4 entre 15 y $29 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ y la enfermedad renal

crónica estado 5 (antes conocida como terminal) con filtración glomerular $< 15 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ o cuando el paciente está en diálisis (1).

La filtración glomerular se calcula con la depuración de inulina (hoy en desuso), la depuración de creatinina y la filtración glomerular con radioisótopos o con iohexol; o bien se estima por medio de la ecuación predictiva del estudio MDRD (Modification of Diet in Renal Diseases) o la de Cockcroft - Gault, esta última más fácil de desarrollar (3).

Hipertensión esencial y nefrosclerosis hipertensiva

El daño renal inducido por la hipertensión arterial esencial, usualmente de larga evolución, se denomina nefrosclerosis hipertensiva. No se conoce con exactitud el riesgo de desarrollarla, aunque se calcula su prevalencia en 2% a 14% (5). Existe duda de que la nefrosclerosis hipertensiva tenga tan alta prevalencia, dado que parte de la evidencia proviene de estudios de enfermedad renal crónica en etapas avanzadas, en que no es posible distinguir si la hipertensión arterial fue la causa o la consecuencia de la enfermedad renal crónica (6).

El diagnóstico de nefrosclerosis hipertensiva se basa en la exclusión de otras enfermedades renales primarias y la sugieren la historia de hipertensión arterial de larga evolución previa al inicio de la enfermedad renal crónica, la historia familiar de hipertensión arterial, la presencia de hipertrofia ventricular izquierda y una proteinuria menor a 500 mg/día. La ecografía renal usualmente muestra riñones disminuidos de tamaño en forma simétrica. En su defecto, siempre se debe descartar enfermedad renal parenquimatosa (7).

Enfermedad parenquimatosa renal e hipertensión

Casi todas las formas de enfermedad parenquimatosa renal pueden causar hipertensión arterial, en especial si existe enfermedad renal crónica asociada. La prevalencia de hipertensión arterial en glomerulonefritis primaria es cercana al 60%, y varía según las diversas glomerulopatías. En cualquier caso, la presencia de hipertensión arterial y/o proteinuria mayor de 1 g/día, acelera la progresión del daño renal (8, 9).

Enfermedad renal crónica y riesgo cardiovascular

La enfermedad renal crónica es un factor independiente de enfermedad cardiovascular. En pacientes con filtración glomerular $\leq 60 \text{ mL/min}$, el Registro Renal de la Kaiser Permanente en población general, mostró que el riesgo de muerte, los eventos cardiovasculares y la hospitalización aumentaron a medida que la filtración glomerular disminuía (10), y en un subestudio del VALIANT (Valsartan in Acute Myocardial Infarction Trial) post infarto de miocardio aumentó el riesgo de muerte o de la combinación de muerte por causas cardiovasculares, reinfarto, insuficiencia cardíaca congestiva, accidente cerebrovascular o resucitación después de paro cardíaco (11).

La microalbuminuria, la filtración glomerular $< 60 \text{ mL/min}$ y la cistatina C elevada, entre otros, son marcadores de riesgo de enfermedad cardiovascular. Con frecuencia el paciente con enfermedad renal crónica no presenta el descenso normal de la presión arterial durante el sueño, lo que les confiere aún mayor riesgo (12).

Por esta razón, es necesario instaurar un tratamiento antihipertensivo óptimo, temprano, con metas de control más agresivas y usar medicación con indicaciones específicas. Según las últimas guías, la meta de presión arterial en enfermedad renal crónica y diabetes mellitus, debe ser $< 130/80 \text{ mm Hg}$ y $< 125/75$ si la proteinuria es $> 1 \text{ g/24 horas}$ (13, 14).

Evaluación del paciente con hipertensión arterial y enfermedad renal crónica

La evaluación inicial del hipertenso tiene tres objetivos principales:

1. Establecer los niveles de presión arterial.
2. Descartar las causas secundarias de hipertensión arterial.
3. Evaluar el riesgo cardiovascular.

La evaluación se lleva a cabo por medio de la historia clínica completa, el examen físico y los estudios de laboratorio. Para excluir enfermedad renal, los paraclínicos deben incluir uroanálisis, creatinina en sangre y filtración glomerular estimada por la ecuación de Cockcroft - Gault y precisarla con depuración de creatinina en orina de 24 horas.

El hallazgo de microalbuminuria con tira reactiva, debe confirmarse con medición directa, en cuyo caso se establecen claramente los parámetros para practicarla en diabetes mellitus tipos 1 y 2 mas no en hipertensión arterial, por lo cual se deja como examen opcional. En casos de franca proteinuria, se debe cuantificar en orina de 24 horas (13, 15). Las evaluaciones adicionales dependen de los hallazgos de la historia clínica y los exámenes paraclínicos. De acuerdo con la sospecha clínica pueden requerirse ecografía renal, Doppler de arterias renales, pruebas inmunológicas e incluso biopsia renal.

Tratamiento de la hipertensión arterial en enfermedad renal crónica

Metas del tratamiento

La presión arterial debe tener un control óptimo, temprano, rápido y ojalá por debajo de las metas tensionales, llevándola a las cifras ya mencionadas. Debe evitarse el paso de microalbuminuria a proteinuria (e idealmente negativizarla), y la proteinuria debe reducirse al mínimo (< 500 mg/24 horas) y ojalá negativizarla. Se deben administrar antihipertensivos que ofrezcan nefroprotección como los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y los bloqueadores de los receptores de angiotensina II (9, 13-15).

Tratamiento no farmacológico

El tratamiento no farmacológico es de vital importancia en el manejo de la hipertensión arterial en enfermedad renal crónica. La restricción de sodio, proteínas, potasio y fósforo se ajusta para el grado de deterioro de la función renal, evitando poner al paciente en riesgo de desnutrición. El control del sobrepeso, el cese del tabaquismo y el control de la dislipidemia, deben hacer parte del manejo integral de la enfermedad renal crónica. El tratamiento multifactorial de la enfermedad renal crónica que incluye todos los factores de riesgo asociados, ha demostrado reducción de la mortalidad por eventos cardiovasculares y retraso en la progresión del daño renal (14-16).

Tratamiento farmacológico

Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina

El control de la presión arterial, independientemente del medicamento utilizado, en estos casos usualmente terapia combinada, retarda la progresión del daño re-

nal y debe ser el objetivo primario. Es evidente que los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y los bloqueadores de los receptores de angiotensina-II, aparte de la reducción de la presión arterial, tienen acción nefroprotectora al evitar la aparición de microalbuminuria, retardar la progresión de microalbuminuria a proteinuria (o regresarla a normoalbuminuria), reducir la magnitud de la proteinuria y retardar la progresión de la enfermedad renal crónica, tanto en nefropatía diabética en la cual existen numerosos estudios con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y bloqueadores de los receptores de angiotensina-II (se trata en otra sección) como en nefropatía no diabética.

En nefropatía no diabética el estudio AIPRI (The Angiotensin-converting-enzyme Inhibition in Progressive Renal Insufficiency Study Group) comparó benazapril con placebo (con terapia convencional de base en ambos grupos) en 583 pacientes con enfermedad renal crónica leve a moderada de diversas causas. En seguimiento a tres años, encontró reducción significativa del riesgo de progresión de la enfermedad renal crónica en el grupo que recibió el inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (17).

El estudio REIN (Ramipril Efficacy In Nephropathy) evaluó el impacto de la proteinuria en la progresión de la enfermedad renal crónica en nefropatía no diabética y el efecto nefroprotector del ramipril en 352 pacientes con proteinuria mayor de 1 g/día, quienes fueron aleatorizados a ramipril o placebo (con terapia convencional de base). Se logró control similar de la presión arterial, pero aquellos con proteinuria ≥ 3 g/24 h que recibieron ramipril, tuvieron menor riesgo de deterioro de la filtración glomerular que los que recibieron placebo (0,53 vs. 0,88). Además, el ramipril redujo la proteinuria, a lo cual se atribuyó el efecto nefroprotector (18). En la fase de extensión del REIN, los pacientes del grupo placebo recibieron ramipril, medicamento que continuaron los que ya lo recibían, y la tasa de deterioro de la filtración glomerular en quienes iniciaron ramipril disminuyó considerablemente, mientras que la de quienes lo recibían desde el comienzo del estudio, tuvo reducción adicional, siempre superior a aquellos que estuvieron con placebo (19); incluso algunos pacientes aumentaron la filtración glomerular (20). En los pacientes del estudio REIN con proteinuria entre 1 y 3 g/día, seguidos por 31 meses, el ramipril se asoció con reducción significativa del riesgo de progresión a enfermedad renal crónica (21).

El meta-análisis AIPRD en 1.860 pacientes con enfermedad renal crónica proteinúrica no diabética, mostró

relación inversa entre la terapia con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y el riesgo de progresión a enfermedad renal crónica (22). Igualmente, otros dos meta-análisis concluyeron que el tratamiento antihipertensivo con esquemas que incluían inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, era más efectivo que otros regímenes para retardar la progresión del daño renal (9, 22).

El estudio AASK (African American Study of Kidney Disease and Hypertension), que evaluó la eficacia de diferentes antihipertensivos sobre la progresión del daño renal en hipertensos de raza negra, mostró que el ramipril redujo de manera significativa el riesgo de progresión a enfermedad renal crónica terminal y muerte al compararlo con amlodipino, razón por la cual este brazo del estudio se suspendió de forma prematura, siendo mayor el beneficio con ramipril en hipertensos con deterioro importante de la función renal (filtración glomerular entre 20 y 40 mL/min) y proteinuria > 300 mg/día (23). El estudio AASK también concluyó que ramipril era más nefroprotector que amlodipino o metoprolol (24).

Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y los bloqueadores de los receptores de angiotensina-II, pueden causar descenso de la filtración glomerular al comienzo del tratamiento, con aumento de la creatinina que debe ser menor del 30% del valor de base en los dos primeros meses de terapia, lo cual se refleja en beneficio sobre la función renal a largo plazo y se presenta especialmente en enfermedad renal crónica en etapas avanzadas. Una vez se inicia el inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina o el bloqueador de los receptores de angiotensina-II, se debe monitorizar la creatinina en tres a cinco días y después de cada incremento de dosis, si el aumento es menor del 30%, seguirlo administrando y reevaluar la creatinina en dos a tres días. Si la creatinina sigue aumentando a más del 30% del basal, se debe suspender el medicamento y reevaluar el paciente en busca de hipovolemia, uso de antiinflamatorios no esteroideos o estenosis de arterias renales. El riesgo de falla renal aguda a causa de los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, es mínimo en pacientes con función renal normal y no justifica controles de creatinina sérica (25, 26).

La administración de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y bloqueadores de los receptores de angiotensina-II, se asocia con hiperpotasemia. Para minimizar la posibilidad de elevación del potasio, se debe suspender cualquier posible fuente de aumento de este

ión. En grandes estudios, los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina se relacionan con elevación del potasio de 0,3 a 0,6 mEq/L, pero un valor ≤ 6 mEq/L que requiera discontinuación de la terapia, rara vez se ve con los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (< 2) y menos con los bloqueadores de los receptores de angiotensina-II. El potasio se debe valorar a los tres a cinco días de comienzo de la terapia y después de cada incremento de dosis. En caso de que el potasio sea mayor de 5,6 mEq/L, se debe suspender el medicamento, tratar la hiperpotasemia y reevaluar al paciente. Si es menor de 5,6 mEq/L, se deben reevaluar los factores que predisponen y controlar el potasio en uno a dos días. Si su valor sigue en aumento, debe suspenderse el medicamento.

El papel nefroprotector de los bloqueadores de los receptores de angiotensina-II ha sido evaluado extensamente en neuropatía diabética pero no existen estudios significativos en nefropatía no diabética; en esta última podría considerarse su uso cuando hay efectos secundarios por los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, como tos. Sin embargo, no hay estudios al respecto.

Existen estudios de combinación de los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y los bloqueadores de los receptores de angiotensina-II, que sugieren mayor efecto antiproteinúrico, en nefropatía diabética y no diabética. En esta última, el estudio COOPERATE (Combination treatment of angiotensin II receptor blocker and angiotensin-converting-enzyme inhibitor in non-diabetic renal disease), comparó losartán con trandolapril o su combinación y mostró que la combinación retrasa la progresión de la enfermedad renal crónica mejor que la monoterapia (27).

Terapia antihipertensiva combinada en enfermedad renal crónica

Por su efecto antihipertensivo y de nefroprotección específica, los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y los bloqueadores de los receptores de angiotensina-II, se recomiendan como medicamentos de primera línea en enfermedad renal crónica, pero usualmente es muy difícil lograr el control de la presión arterial sólo con monoterapia y en la literatura es claro que habitualmente se requieren entre dos y tres anti-hipertensivos para controlarla. A su vez, la presión arterial mejor controlada ofrece mayor protección renal y de órganos blanco.

Los diuréticos potencian el efecto antihipertensivo de los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y pueden considerarse como terapia adjunta de segunda línea para lograr la meta de presión arterial. Si la filtración glomerular es mayor a 30 mL/min se usan tiazidas como la hidroclorotiazida. En enfermedad renal crónica más avanzada, se recomiendan diuréticos de asa como la furosemida. Los diuréticos ahorradores de potasio (espironolactona, amiloride, triamtereno) deben evitarse por el riesgo de hipercalemia.

Los bloqueadores de los canales del calcio dihidropiridínicos, pueden aumentar la proteinuria más que los no dihidropiridínicos y estos últimos incluso pueden reducirla sin afectar de manera adversa la función renal; por ello, no se recomienda usarlos como monoterapia en pacientes con enfermedad renal crónica y proteinuria (18, 23, 28). Sin embargo, al combinarlos con los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina o con los bloqueadores de los receptores de angiotensina-II, no se produce este efecto adverso y por el contrario, ayudan al control de la presión arterial y a la protección de la función renal.

El análisis post-hoc sobre función renal del estudio INSIGHT (International Nifedipine GITS Study Intervention as a Goal in Hypertension Treatment) en pacientes con hipertensión arterial con otros factores de riesgo, comparó nifedipino GITS con la combinación de hidro-clorotiazida – amiloride, y el bloqueador de los canales del calcio produjo mejor preservación de la función renal (29).

El estudio AASK (The African American Study of Kidney Disease and Hypertension) comparó el efecto de los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina versus bloqueadores de los canales del calcio en nefroesclerosis hipertensiva en 1.094 pacientes afroamericanos; el ramipril retardó la progresión de la enfermedad renal en pacientes con proteinuria e incluso ofreció beneficio a los pacientes sin proteinuria al compararlo con amlodipino (25). Pero en un análisis secundario del efecto de dos niveles de control de la presión arterial (bajo versus usual) sobre la función renal, se presentó mayor beneficio del nivel bajo de presión arterial en pacientes asignados a recibir amlodipino (30).

Al dar terapia combinada, la meta es lograr un mejor control de la presión arterial, que a su vez se debería relacionar con mayor protección renal.

En el seguimiento a largo término de 840 pacientes del estudio MDRD, se comparó la obtención de un nivel

usual versus un nivel bajo de presión arterial, mostrando en este último grupo retardo de la progresión de la enfermedad renal crónica en pacientes con filtración glomerular moderada a severamente disminuida, recibiendo el grupo de presión arterial más baja inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina, betabloqueador, bloqueador de los canales del calcio y diuréticos en 51%, 30%, 40% y 50% respectivamente, mientras el grupo de presión arterial usual recibió estos medicamentos en 32%, 30%, 30% y 42% de los casos (31).

El estudio REIN 2 analizó 335 pacientes durante 19 meses y encontró que 23% de los casos asignados al grupo de control intensivo de la presión arterial versus 20% del grupo de control convencional, progresaron a enfermedad renal crónica terminal; el beneficio adicional del mejor control de la presión arterial se obtuvo con felodipino (32).

El estudio WANNTT (The Verapamil versus Amlodipine in Nondiabetic Nephropathies treated with Trandolapril study) mostró que la combinación de trandolapril con verapamilo o con amlodipino, no aumentó la proteinuria y las diferencias entre los grupos no fueron significativas (33).

El estudio ZAFRA (Zanidip en Función Renal Alterada) se realizó en 203 pacientes con enfermedad renal crónica, de los cuales se analizaron finalmente 175, a quienes se les administró lercanidipino. Como punto secundario se tomó su efecto protector renal en pacientes no diabéticos en su mayoría, tratados previamente con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina o bloqueadores de los receptores de angiotensina-II, y se produjo mejoría en la función renal y disminución de la proteinuria después de seis meses (34).

Otros medicamentos como beta-bloqueadores, alfa 2 agonistas de acción central, vasodilatadores directos como minoxidil y antagonistas alfa adrenérgicos de acción periférica son seguros como terapia asociada a los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina en pacientes con enfermedad renal crónica y muchas veces se requiere su uso para controlar la presión arterial.

Conclusión

La hipertensión arterial puede ser causa o consecuencia frecuente de enfermedad renal crónica y a su vez es el principal factor implicado en la progresión del daño renal de cualquier origen. El control de la presión arterial a menos de 130/80 mm Hg, retarda la progresión del

daño renal y reduce el riesgo de padecer eventos cardio-vasculares, así mismo se logra una presión arterial menor de 125/75 mm Hg en enfermedad renal crónica con proteinuria mayor a 1 gramo. Los medicamentos que bloquean el sistema renina-angiotensina son superiores para retrasar la progresión del daño renal. En nefropatía no diabética los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina deben ser la terapia de primera línea en pacientes con enfermedad renal crónica, usados como terapia individual o como parte de una terapia combinada hasta lograr obtener cifras adecuadas de presión arterial.

Nota del editor

Sebastián Vélez Peláez

La enfermedad renal asociada a hipertensión arterial, es un aspecto fundamental a tener en cuenta en el tratamiento de ésta. El riesgo renal asociado a hipertensión arterial, se presenta incluso en pacientes con presión normal alta, quienes tienen doble de riesgo que los individuos con presión óptima (35). El riesgo renal tiene mayor asociación con la presión sistólica que con la diastólica.

A todo paciente hipertenso debe hacerse una estimación de la función renal al principio de la evaluación, y luego periódicamente de acuerdo con su evolución. La medición de la creatinina sérica sola no es suficiente; la filtración glomerular debe estimarse siempre, lo cual puede hacerse empleando las fórmulas de Cockcroft - Gault o MDRD (usualmente no es necesario medirla directamente) (36-38). Ello es de particular importancia en pacientes de edad avanzada, en quienes el deterioro de la función renal puede acompañarse de cifras no muy elevadas de creatinina sérica. El límite inferior aceptado como normal es de 60 mL/min (39).

Fórmula de Cockcroft-Gault

$$\text{Filtración glomerular} = (140 - \text{edad}) \times \text{peso (kg)} / \text{creatinina sérica (mg/dL)} \times 72$$

(multiplicar por 0,85 en mujeres)

Fórmula MDRD simplificada

$$\text{Filtración glomerular (mL/min/1,73 m}^2) = 186 \times \text{creatinina sérica}^{-1.154} \times \text{edad}^{-0,203}$$

(multiplicar por 0,742 en mujeres y por 1,21 en personas de raza negra)

Bibliografía

1. National Kidney Foundation. K/DOQI Clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002; 39: S1-S266.
2. Bidani A, Griffin K. Long term renal consequences of hypertension for normal and diseased kidneys. *Curr Opin Nephrol* 2002; 11: 73-80.
3. Peterson JC, Adler S, Burkart JM, et al. Blood pressure control, proteinuria and the progression of renal disease. The Modification of Diet in Renal Disease Study. *Ann Intern Med* 1995; 123: 754-762.
4. Jafar TH, Schmid CH, Landa M, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and progression of nondiabetic renal disease. A meta-analysis of patient level data. *Ann Intern Med* 2001; 135: 73-87.
5. Segura J, Campo C, Gil P, et al. Development of chronic kidney disease and cardiovascular prognosis in essential hypertensive patients. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 1616-1622.
6. Hsu CY. Does non-malignant hypertension cause renal insufficiency? Evidence-based perspective. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2002; 11: 267-272.
7. Luke G. Hypertensive nephrosclerosis: pathogenesis and prevalence. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 2271-2278.
8. Nolan C, Schrier R. The kidney in hypertension. En: *Renal and Electrolyte Disorders*. Lippincott Williams & Wilkins; 2003. p. 341-400.
9. Jafar TH, Stark P, Schmid CH, et al. Progression of chronic kidney disease: The role of blood pressure control, proteinuria, and angiotensin-converting enzyme inhibition. A patient level meta-analysis. *Ann Intern Med* 2003; 139: 244-252.
10. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events and hospitalization. *N Engl J Med* 2004; 351: 1296-1305.
11. Anavekar NS, McMurray JJ, Velásquez EJ, et al. Relation between renal dysfunction and cardiovascular outcomes after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2004; 351: 1285-1295.
12. Sarnak M, Levey A, Schoolwerth AC, et al. American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. Kidney Disease as a Risk Factor for Development of Cardiovascular Disease: a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. *Circulation* 2003; 108: 2154-2169.
13. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al, and the 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: 2560-2572.
14. European Society of Hypertension-European Society of Cardiology Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2003; 21: 1011-1053.
15. Eknoyan G, Hostetter T, Bakris G, et al. Proteinuria and other markers of chronic kidney disease: a position statement of the national kidney foundation (NKF) and the national institute of diabetes and digestive and kidney disease (NIIDDK). *Am J Kidney Dis* 2003; 42: 617-622.
16. Gaede P, Vedel P, Larsen N, et al. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2003; 348: 383-393.
17. Maschio G, Alberti D, Janin G et al. Effect of the angiotensin-enzyme inhibitor benazepril on the progression of chronic renal insufficiency. *N Engl J Med* 1996; 334: 939-945.
18. The GISEN group (Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia). Randomised placebo-controlled trial of effect of ramipril on decline in glomerular filtration rate and risk of terminal renal failure in proteinuric, non-diabetic nephropathy. *Lancet* 1997; 349: 1857-1863.
19. Ruggenenti P, Perna A, Gherardi G, et al. Renal function and requirement for dialysis in chronic nephropathy patients on long-term ramipril. REIN follow-up trial. Gruppo Italiano di studi epidemiologici in nefrologia (GISEN). Ramipril Efficacy in Nephropathy. *Lancet* 1998; 352: 1252-1256.
20. Ruggenenti P, Perna A, Benini R, et al. In chronic nephropathies prolonged ACE inhibition can induce remission: dynamics of time dependent changes in GFR. Investigators of the GISEN group. Gruppo Italiano di studi epidemiologici in nefrologia. *J Am Soc Nephrology* 1999; 10: 997-1006.

21. Ruggenenti P, Perna A, Gherardi G, et al. Renoprotective properties of ACE-inhibition in non diabetic nephropathies with non nephritic proteinuria. *Lancet* 1999; 354: 359-364.
22. Giatras I, Lau J, Levey AS. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors on the progression of nondiabetic renal disease: a metaanalysis of randomized trials. *Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibition and Progressive Renal Disease Study Group. Ann Intern Med* 1997; 127: 337-345.
23. Agodoa LY, Appel L, Bakris GL, et al. African American Study of Kidney Disease and Hypertension (AASK) Study Group. Effect of ramipril vs. amlodipine on renal outcomes in hypertensive nephrosclerosis: A randomized controlled trial. *JAMA* 2001; 285: 2719-2728.
24. Wright JT Jr, Bakris GL, Greene T, et al. Effect of blood pressure lowering and antihypertensive drug class on progression of hypertensive kidney disease: results from the AASK trial. *JAMA* 2002; 288: 2421-2431.
25. Levey A. Nondiabetic kidney disease. *N Engl J Med* 2002; 347: 1505-1511.
26. Mangrum AJ, Bakris GL. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers in chronic renal disease: safety issues. *Semin Nephrol* 2004; 24: 168-175.
27. Nakao N, Yoshimura A, Morita H, et al. Combination treatment of angiotensin II receptor blocker and angiotensin-converting-enzyme inhibitor in non-diabetic renal disease (COOPERATE): a randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 117-124.
28. Gashti CN, Bakris GL. The role of calcium antagonists in chronic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2004; 13: 155-161.
29. De Leeuw PW, Ruilope LM, Palmer CR, et al. Clinical significance of renal function in hypertensive patients at high risk. Results from the INSIGHT trial. *Arch Intern Med* 2004; 164: 2459-2464.
30. Contreras G, Greene T, Agodoa LY, et al. Blood pressure control, drug therapy, and kidney disease. *Hypertension* 2005; 46: 44-50.
31. Sarnak MJ, Greene T, Wang X, et al. The effect of a lower target blood pressure on the progression of kidney disease: long-term follow-up of the Modification of Diet in Renal Disease Study. *Ann Intern Med* 2005; 142: 342-351.
32. Ruggenenti P, Perna A, Loriga G, et al. Blood pressure control for renoprotection in patients with non-diabetic chronic renal disease (REIN-2): multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 365: 939-946.
33. Boero R, Rollini C, Massara C. The Verapamil versus Amlodipine in nondiabetic nephropathies treated with trandolapril study. *Am J Kidney Dis* 2003; 42: 67-75.
34. Robles NR, Ojon J, Gómez CF, et al. Lercanidipine in patients with chronic renal failure: The ZAFRA Study. *Ren Fail* 2005; 27: 73-80.
35. Klag MJ, Whelton PK, Randall PL, et al. Blood pressure and end-stage renal disease in men. *N Engl J Med* 1996; 334: 13-18.
36. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976; 16: 31-41.
37. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med* 1999; 130: 461-470.
38. Levey AS, Greene T, Kusek J, Beck G. A simplified equation to predict glomerular filtration rate from serum creatinine (abstract). *J Am Soc Nephrol* 2000; 11: 155A.
39. Levey AS, Coresh J, Balk E, et al. National Kidney Foundation practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Ann Intern Med* 2003; 139: 137-147.

TRATAMIENTO - SITUACIONES ESPECIALES - EL HIPERTENSO CON ENFERMEDAD CARDÍACA

Hipertrofia ventricular izquierda

Ricardo Bohórquez R., MD.

La hipertrofia ventricular izquierda constituye un factor de riesgo independiente para morbimortalidad cardiovascular.

El tratamiento antihipertensivo disminuye la hipertrofia ventricular, y con ello el riesgo de eventos cardio-vasculares futuros.

La hipertrofia ventricular izquierda puede identificarse por medio del electrocardiograma o el ecocardiograma, siendo este último método más sensible para su detección.

El patrón de hipertrofia ventricular de tipo concéntrico, se asocia con mayor riesgo.

El compromiso cardíaco asociado a la hipertensión arterial sistémica, es uno de los más importantes y representativos compromisos de órgano blanco ligados a la enfermedad hipertensiva.

Si bien la respuesta de remodelación cardíaca se inicia como un proceso normal adaptativo, éste puede terminar en severo compromiso miocárdico con hipertrofia cardíaca y disfunción diastólica y sistólica, para convertirse en una de las principales y más prevalentes causas de insuficiencia cardíaca.

El espectro de la enfermedad suele ser muy amplio; se inicia con hipertrofia ventricular izquierda, cuya manifestación más patognomónica es la disfunción diastólica, hasta llegar a dilatación ventricular, con disfunción sistólica y falla cardíaca. Se convierte en el sustrato de diferentes puntos finales como arritmias, angina, disfunción ventricular progresiva o muerte súbita, y se suma a otros factores de riesgo asociados como enfermedad coronaria, enfermedad cerebro-vascular y enfermedad vascular periférica. A toda esta gama de fenómenos fisiopatológicos, mecánicos y moleculares con sus respectivas consecuencias cardíacas y periféricas, se le conoce como cardiopatía hipertensiva (1, 2).

Desde hace varios años, los investigadores de Framingham han establecido claramente el valor de la hipertrofia ventricular izquierda como un fuerte factor

de riesgo cardiovascular con morbilidad y mortalidad relacionadas. Por estos datos, se reconoce que la presencia de hipertrofia ventricular aumenta la mortalidad a expensas de muerte súbita arrítmica, y favorece el desarrollo de disfunción diastólica, disfunción sistólica y síndrome de insuficiencia cardíaca. Tradicionalmente, los datos mostraban que la hipertensión arterial sistémica era la primera causa de insuficiencia cardíaca en el mundo, lo cual fue así hasta que los avances en el tratamiento de la hipertensión arterial sistémica permitieron una disminución significativa y ésta pasó a ocupar el segundo lugar por debajo de la cardiopatía isquémica y la enfermedad coronaria (3, 4).

Se estima que la presencia de hipertrofia ventricular izquierda confirmada por la determinación de masa ventricular, ocurre en 15% a 20% de los pacientes hipertensos y que por cada 50 g/m² de SC se incrementa el riesgo de mortalidad en 1,49 veces para hombres y en 1,59 veces para mujeres. Igualmente, todos los riesgos cardiovasculares incrementan de cuatro a siete veces y el riesgo de muerte súbita se eleva de tres a cinco veces cuando se hace manifiesta la hipertrofia ventricular hipertensiva (4-6).

Si bien el grado de hipertensión y el tiempo de exposición son determinantes en la magnitud del compromiso de los órganos blanco, no se debe olvidar que muchas de estas respuestas presentan un patrón individual y pueden ocasionar evoluciones inesperadas antes de detectarlas.

Fisiopatología

En la enfermedad hipertensiva el corazón responde a dos factores fundamentales; el primero está constituido por la sobrecarga inadecuada de presión y el segundo corresponde a un cúmulo de fenómenos neurohumorales y vasomotores como angiotensina II, catecolaminas, factor de crecimiento y eje renina-angiotensina-aldosterona interactuando con una variedad de receptores, entre los cuales sobresalen los AT1 y AT2. En la tabla 1 se enumeran los principales factores que desencadenan hipertrofia ventricular izquierda (7, 8).

Tabla 1

FACTORES PROMOTORES DE HIPERTROFIA CARDÍACA

- Influencia genética
- Fuerzas mecánicas
 - Relacionadas con impedancia
 - Vasoconstricción sistémica
 - Aterosclerosis
 - Relacionadas con precarga
- Factores neurohumorales (factores de crecimiento)
 - Sistema renina-angiotensina
 - Sistema nervioso simpático
 - Insulina y otros factores de crecimiento

El incremento en la masa ventricular es un factor persistente en todos los casos de hipertensión arterial sistémica. El número de miocitos cardíacos no aumenta pero sí se presenta fenómeno de hipertrofia celular al cual se suman cambios significativos en la composición del intersticio con gran proliferación de fibroblastos. Si bien los miocitos constituyen el 70% de la masa ventricular, estos representan solamente el 25% del contenido celular. En el corazón hipertenso el intersticio juega un papel fundamental, ya que se produce un incremento del mismo por mecanismos como hiperplasia, hipertrofia y remodelación. Estos procesos llevan a un aumento de fibroblastos con posterior fibrosis, rigidez progresiva de la pared ventricular e inadecuada relajación (8-11).

El crecimiento de la masa miocárdica conlleva aumento del volumen celular con incremento en los depósitos intercelulares de colágeno, lo cual implica mayores demandas de irrigación y aportes de oxígeno, y ocasiona isquemia relativa con potencial isquemia subendocárdica y subsecuente fibrosis.

En etapas iniciales y en fases agudas la angiotensina II, que actúa sobre los receptores AT1, mantiene la resistencia vascular sistémica y expande el volumen intravascular por su efecto sobre la aldosterona, con retención de sodio. En las fases crónicas se produce el estímulo de crecimiento y la mitosis de fibras miocárdicas; posteriormente, aparece el fenómeno de hipertrofia patológica con fibrosis asociada, la cual se puede encontrar desde fases tempranas, incluso antes de documentar hipertensión arterial sistémica clínicamente significativa.

La actividad de la enzima convertidora de la angiotensina y de su ARNm, está claramente demostrada. Ambos se incrementan y estimulan la síntesis proteica y el crecimiento de miocitos cardíacos y de músculo liso vascular. Dentro del proceso de adaptación cardíaca al fenómeno hipertensivo, interactúan otros factores como aldosterona, endotelina, factor beta de transformación

tisular, óxido nítrico, bradisininas, péptidos natriuréticos y glucocorticoides endógenos.

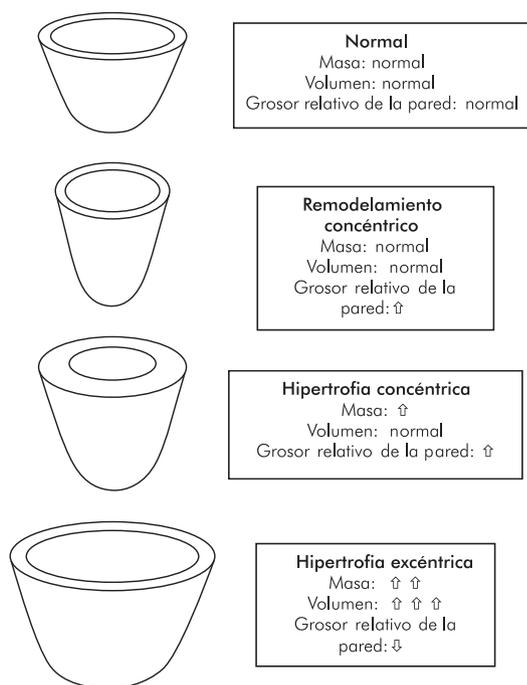
Las alteraciones secundarias de la aurícula y el ventrículo izquierdos, son manifestaciones comunes del daño ocasionado por la hipertensión arterial crónica. Es típico encontrar dilatación auricular izquierda, dilatación de la cámara ventricular izquierda e hipertrofia ventricular. La práctica rutinaria de electrocardiograma y ecocardiograma, permite la determinación relativamente fácil de estas alteraciones. La prevalencia de estas anomalías depende de los criterios que se utilizan para su diagnóstico y de la modalidad diagnóstica empleada. Otros factores que determinan el desarrollo y la progresión de la hipertrofia son la obesidad, el consumo de sal, el género y, obviamente, la severidad y cronicidad de la hipertensión arterial. El ecocardiograma es más sensible que el electrocardiograma y puede detectar hipertrofia ventricular izquierda en el 13% al 24% de los hombres y en el 20% al 45% de las mujeres con hipertensión arterial sistémica leve, en quienes el electrocardiograma todavía no muestra cambios significativos. Con el paso de los años y la edad, el seguimiento mostrará hipertrofia ventricular izquierda en cerca del 90% de los pacientes. Cuando se discrimina específicamente por género, la hipertrofia ventricular izquierda es más prevalente en mujeres. En estudios poblacionales norteamericanos, se ha encontrado hipertrofia ventricular izquierda en 13,3 por 1.000 individuos. Cuando se comparan individuos hipertensos con no hipertensos, la hipertrofia ventricular izquierda detectada por electrocardiograma aumenta hasta 4,7 veces (10-14).

Como respuesta a la hipertensión sistémica sostenida, el corazón, en compensación, genera hipertrofia circunferencial sin dilatación inicial del ventrículo izquierdo con consecuente aumento del espesor sin crecimiento de la cavidad; aumenta la masa ventricular y se altera el índice de grosor relativo. En las etapas de la cardiopatía hipertensiva se producen diferentes patrones de hipertrofia; por ejemplo: hipertrofia concéntrica, hipertrofia excéntrica y remodelamiento concéntrico. El cálculo del índice de grosor relativo de la pared ventricular (IGRPV), se hace con la siguiente fórmula: $IGRPV = 2 \times \text{grosor pared posterior (en mm)} / \text{dimensión interna del ventrículo izquierdo}$ (Figura 1). Si el índice IGRPV es mayor de 0,45, se estará ante la presencia de hipertrofia concéntrica, y si es menor se tratará de hipertrofia excéntrica. Cuando se encuentra aumento en el grosor relativo pero con masa normal, se dice que hay remodelación concéntrica (10).

En el patrón de hipertrofia concéntrica se conserva el diámetro interno del ventrículo izquierdo, con aumento del grosor de las paredes ventriculares. Esta es la respuesta típica de la sobrecarga de presión y al observarse bajo el microscopio corresponde a adición de sarcómeras en paralelo (10-12).

En la hipertrofia excéntrica, la dimensión interna del ventrículo aumenta por dilatación de la cavidad; la medición del grosor relativo generalmente es normal y representa predominio en sobrecarga de volumen con cambios estructurales predominantes por elongación de miofibrillas y aposición de sarcómeras en serie (10-12).

Figura 1
MODELOS BÁSICOS DE CAMBIOS FISIOPATOLÓGICOS
EN LA CARDIOPATÍA HIPERTENSIVA



El electrocardiograma en la hipertrofia ventricular hipertensiva

El electrocardiograma es un examen de bajo costo, ampliamente disponible, de uso rutinario y con significativo aporte en información diagnóstica. Si bien el examen es una herramienta útil en el diagnóstico de la hipertrofia ventricular izquierda, puede tener mucha

variabilidad inter o intra-observador, relacionada con la textura del individuo, las características de los tejidos y la colocación de electrodos (15, 16).

En el diagnóstico particular de hipertrofia ventricular izquierda, el valor diagnóstico del electrocardiograma varía de paciente a paciente según diferentes parámetros como edad, volumen, masa corporal, delgadez, obesidad, raza y conformación del tórax. La sensibilidad del electrocardiograma se encuentra entre 10% y 50% al comparar con otros métodos diagnósticos más precisos de hipertrofia ventricular izquierda como el ecocardiograma. Las características operativas dependen de los criterios diagnósticos utilizados y de los perfiles de la población. Cuando se estudió la población de la cohorte de Framingham en busca de criterios diagnósticos de hipertrofia ventricular izquierda, se revisó la evidencia de 4.684 sujetos y se encontró una sensibilidad de sólo 6,9% pero especificidad de 98,8% al combinar criterios de voltaje y cambios limítrofes y definitivos de repolarización. En la tabla 2 se enumeran los criterios electrocardiográficos más utilizados en el diagnóstico de hipertrofia ventricular izquierda (15-17).

Tabla 2
CRITERIOS COMUNES DE HIPERTROFIA VENTRICULAR
IZQUIERDA EN ELECTROCARDIOGRAMA

Derivaciones precordiales	
Onda R en V5 o V6 mayor de 25 mm	
Onda S en V1 o V2 mayor de 25 mm	
Mayor R de V5 o V6 + mayor S de V1 o V2 superior a 35 mm	
Tiempo de activación ventricular > 0,04 seg.	
Derivaciones de extremidades	
R en aVL mayor de 11 mm	
R en DI mayor de 12 mm	
R en aVF mayor de 20 mm	
R en DI + S en DIII mayor de 25 mm	
R en aVL + S en V3 mayor de 13 mm	
Cambios en repolarización	
<i>Anormalidad leve</i>	
Rectificación y aplanamiento ST-T	
Depresión aislada del segmento ST	
T invertida o bifásica	
<i>Anormalidad severa</i>	
Depresión del segmento ST + T invertida	
Cambios adicionales	
Desviación anormal del eje a la izquierda	
Rotación antihoraria	

Independientemente de las limitantes para el diagnóstico electrocardiográfico de hipertrofia ventricular izquierda, este diagnóstico se reconoce como un claro factor de riesgo de morbimortalidad e incluso de muerte súbita, aún en pacientes asintomáticos y sin diagnóstico

de hipertensión arterial sistémica. Se estima que el riesgo de muerte súbita aumenta hasta en seis veces. No es infrecuente la presencia de bloqueo completo de rama izquierda o desviación anormal del eje a la izquierda en el paciente hipertenso, pero su significado no es claro excepto cuando se asocia con cardiopatía isquémica, situación en la cual empeora el pronóstico.

El cálculo de riesgo independiente asociado con cambios de hipertrofia ventricular izquierda en el electrocardiograma, depende del análisis de varias regresiones logísticas y su aplicación permite tener una adecuada aproximación al cálculo del riesgo cardiovascular global en su relación con el aporte asociado a la hipertrofia ventricular izquierda.

El aporte de otros métodos diagnósticos para la hipertrofia ventricular izquierda como ecocardiograma, resonancia nuclear, tomografía con multidetectores y medicina nuclear no se discutirá en esta sección (18, 19).

Tratamiento

La presencia de hipertrofia ventricular izquierda establecida en el paciente con hipertensión arterial sistémica, confiere peor pronóstico y obliga a adicionar terapia farmacológica; en este sentido los cambios en el estilo de vida se consideran insuficientes. Aunque existen diferencias considerables en los principales grupos de fármacos antihipertensivos, estos medicamentos tienen el potencial de disminuir y regresar la hipertrofia ventricular izquierda y es así como el énfasis debe centrarse más en buscar metas y objetivos claros para mantener un adecuado control de la hipertensión arterial sistémica, que en un tratamiento específico (20).

Estudios observacionales y recientes experimentos clínicos, demuestran detención, reducción y regresión de la hipertrofia ventricular así como de criterios electrocardiográficos con adecuado tratamiento antihipertensivo basado en diferentes moléculas.

Nota del editor

Sebastián Vélez Peláez

La hipertrofia ventricular izquierda se presenta en el 15% al 20% de los hipertensos, y aumenta el riesgo de enfermedad coronaria, disfunción ventricular y falla cardíaca, arritmias ventriculares y muerte súbita, y enfermedad cerebrovascular (21). De igual forma, aumenta cuatro veces el riesgo de muerte en individuos sin enfermedad coronaria (22).

El control de la hipertensión arterial induce la regresión de la hipertrofia ventricular izquierda, con disminución en los eventos cardiovasculares (23).

Todos los fármacos antihipertensivos, a excepción de los vasodilatadores directos, inducen regresión de la hipertrofia ventricular. Los bloqueadores de los receptores de la angiotensina-II, los bloqueadores de los canales del calcio y los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina son los que producen más regresión de la hipertrofia ventricular izquierda (24). El antagonismo del sistema renina-angiotensina-aldosterona por medio de un bloqueador de los receptores de la angiotensina-II o un inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina acompañado de un diurético, puede ser la mejor opción terapéutica en individuos con compromiso cardíaco de este tipo.

Bibliografía

1. MacMahon S. Blood pressure and the risk of cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2000; 342: 50-52.
2. Frohlich ED. State of the art lecture. Risk mechanisms in hypertensive heart disease. *Hypertension* 1999; 34: 782-789.
3. Levy D, Garrison RJ, Savage DD, et al. Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study. *N Engl J Med* 1990; 322: 1561-1566.
4. Cannan CR, Reeder GS, Bailey KR, Melton LJ, Gersh BJ. Natural history of hypertrophic cardiomyopathy: a population based study, 1976 through 1990. *Circulation* 1995; 92: 2488-2495.
5. Khatami RS, Swales JD, Senior R, et al. Racial variation in cardiovascular morbidity and mortality in essential hypertension. *Heart* 2000; 83: 267-271.
6. McMurray JJ, Stewart S. Epidemiology, aetiology, and prognosis of heart failure. *Heart* 2000; 83: 596-602.
7. Galvez A, Ocaranza M, Lavandero S. Prevención precoz de hipertrofia ventricular izquierda en hipertensión experimental y concentraciones de angiotensina II. *Rev Esp Cardiol* 2001; 54: 1287-1294.
8. Cuenca G. Cardiopatía hipertensiva. En: Rozo R, D'Achiardi R, Suárez A, Pineda M, Dennis R, Vélez S. *Hipertensión Arterial*. Primera edición. Bogotá, DC.: Centro Editorial Javeriano; 2002. p. 389-396.
9. Frohlich ED, Apstein C, Chobanian AV, et al. The heart in hypertension. *N Engl J Med* 1992; 327: 998-1008.
10. Krumholz HM, Larson M, Levy D. Prognosis of left ventricular geometric patterns in the Framingham Heart Study. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25: 879-884.
11. Berkin KE, Ball SG. Essential hypertension: The heart and hypertension. *Heart* 2001; 86: 467-475.
12. Dunn FG, Pfeffer MA. Left ventricular hypertrophy in hypertension. *N Engl J Med* 1999; 340: 1279-1280.
13. Topol EJ, Traill TA, Fortuin NJ. Hypertensive hypertrophic cardiomyopathy of the elderly. *N Engl J Med* 1985; 312: 277-283.
14. Mensah GA, Croft J, Giles WH. The heart, kidney and brain as target organs in hypertension. *Cardiol Clin* 2002; 20: 225-247.
15. Pérez MA, Castellano C. Crecimientos ventriculares. En: *Electrocardiografía clínica*. Editorial Mosby/Doyma; 1990. p. 44-56.
16. Schiallaci G, Verdecchia P, Borgioni C, et al. Improved electrocardiographic diagnosis of left ventricular hypertrophy. *Am J Cardiol* 1994; 74: 714-719.
17. Levy D, Labib SB, Anderson KM, et al. Determinants of sensitivity and specificity of electrocardiography criteria for left ventricular hypertrophy. *Circulation* 1990; 81: 815-820.

18. Devereux RB, Alonso DR, Lutas EM, et al. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings. *Am J Cardiol* 1986; 57: 450-458.
19. Park SH, Shub C, Nobrega TP, Bailey KR, Seward JB. Two dimensional echocardiographic calculation of left ventricular mass as recommended by the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 1996; 9: 119-128.
20. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, et al, for the HOT Study Group. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. *Lancet* 1998; 351: 1755-1762.
21. Levy D, Garrison RJ, Savage DD, Kannel WB, Castelli WP. Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study. *N Engl J Med* 1990; 322: 1561-1566.
22. Ghali JK, Liao Y, Simmons B, Castaner A, Cao G, Cooper RS. The prognostic role of left ventricular hypertrophy in patients with or without coronary artery disease. *Ann Intern Med* 1992; 117: 831-836.
23. Koren MJ, Ulin RJ, Koren AT, Laragh JH, Devereux RB. Left ventricular mass change during treatment and outcome in patients with essential hypertension. *Am J Hypertens* 2002; 15: 1021-1028.
24. Klingbeil AU, Schneider M, Martus P, Messerli FH, Schmieder RE. A meta-analysis of the effects of treatment on left ventricular mass in essential hypertension. *Am J Med* 2003; 115: 41-46.

TRATAMIENTO - SITUACIONES ESPECIALES - EL HIPERTENSO CON ENFERMEDAD CARDÍACA

Enfermedad coronaria

José F. Saaibi S., MD.

La hipertensión arterial es un factor de riesgo para el desarrollo de enfermedad coronaria. Sin embargo, el tratamiento de la hipertensión arterial no ha tenido impacto en la aparición de enfermedad coronaria, en parte, probablemente, debido a la naturaleza multi-factorial de ésta.

Los individuos con hipertensión arterial y enfermedad coronaria, tienen un riesgo elevado de morbilidad y mortalidad.

El hipertenso con enfermedad coronaria requiere un tratamiento individualizado que busque llevar las cifras de presión arterial a la meta. Aunque el tratamiento de la hipertensión arterial en el paciente coronario es seguro y benéfico, debe tenerse cuidado especial en evitar descensos de la presión arterial que comprometan el flujo coronario.

En pacientes con eventos coronarios previos, los beta-bloqueadores y los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina son de utilización imperativa, sobre todo en presencia de disfunción ven-tricular.

La enfermedad coronaria es la epidemia del siglo XXI para los países en vía de desarrollo. En Colombia la incidencia de enfermedad coronaria se incrementa en la medida en que la población se hace mayor y la frecuencia de los factores de riesgo para enfermedad coronaria, que incluyen dieta inadecuada y aumento de niveles séricos de lípidos, así como de la prevalencia de diabetes, se hacen más frecuentes.

Los estudios epidemiológicos son contundentes en señalar que la hipertensión continúa siendo un factor de riesgo para todos aquellos que han sufrido un infarto. En el estudio de Flack y colaboradores (1), se encontró inicialmente una asociación entre aumento de la mortalidad en los dos primeros años con las cifras bajas de presión arterial, lo cual puso en evidencia el mayor riesgo que presentan los pacientes con disfunción ventricular. Pero

en el seguimiento a 15 años se demuestra nuevamente el riesgo elevado de reinfracto o de nuevos eventos cardíacos que presentan los pacientes que continúan con cifras elevadas, tanto sistólicas como diastólicas, después de un infarto del miocardio. Este efecto es de igual magnitud en los pacientes quienes como consecuencia del infarto, tienen función cardíaca deteriorada y presentan falla cardíaca. Como se demostró en el ensayo ALLHAT, los pacientes hipertensos tratados con varias combinaciones de medicamentos antihipertensivos, se benefician del control de las cifras de tensión (2).

La mejor evidencia clínica proviene de ensayos efectuados en pacientes con enfermedad coronaria comprobada.

Beta-bloqueadores

Para efectos de su análisis y revisión, se dividirán en tres diferentes estadios de la evolución clínica de la enfermedad: tratamientos durante el infarto agudo del miocardio, tratamiento de pacientes con infarto reciente y pacientes con evidencia de infarto por historia clínica y/o hallazgos en un electrocardiograma de control.

No es el objetivo de la revisión analizar los beneficios de los beta-bloqueadores en los pacientes con falla cardíaca.

Hoy se sabe que estos medicamentos pueden emplearse en un rango muy amplio de pacientes con falla cardíaca moderada y hasta severa, con disminución de la mortalidad y mejoría en la clase funcional (3).

Fase aguda del infarto (primeras 24 horas)

En los enfermos con un cuadro clínico de infarto agudo del miocardio, existe amplia evidencia en la literatura sobre la eficacia y seguridad de administrar medicamentos que controlan la presión arterial (4, 5). Desde la década de los 90 se sabe, gracias a la combinación de estudios con más de 47.000 pacientes incluidos, que con reducciones de 10 a 12 mm Hg de la presión arterial, el riesgo de enfermedad coronaria

disminuye en 16% y el de evento vascular cerebral en 38% (6). Experimentos clínicos bien diseñados y conducidos, demuestran cómo la mortalidad en la fase aguda puede disminuirse de manera significativa con el empleo de beta-bloqueadores orales o intravenosos, y cómo estos resultados se pueden mantener en el tiempo. En ISIS-1 se estudiaron 16.027 pacientes asignados a una dosis inicial de atenolol de 5 a 10 mg y a continuar 100 mg por día versus placebo (7). Se demostró una disminución de la mortalidad general del 15% ($p < 0,04$) que se mantuvo a un año. Otro ensayo clínico de menor tamaño como el MIAMI (Metoprolol In Acute Myocardial Infarction) con 5.778 pacientes asignados en forma aleatoria a recibir placebo o 15 mg de metoprolol intravenoso en las primeras 24 horas seguido por 15 días de tratamiento con 200 mg al día, mostró una diferencia no significativa del 13% a favor del tratamiento activo (8).

Los resultados positivos de esta aproximación continuaron evidenciándose después de la utilización generalizada de fibrinólisis y ácido acetil salicílico para el tratamiento de la fase aguda del infarto. En el estudio TIMI IIB (Thrombolysis in Myocardial Infarction) (9), realizado varios años más tarde, se asignaron 1.434 pacientes a ácido acetil salicílico, activador recombinante de plasminógeno tisular, y metoprolol hasta 15 mg intravenosos en la fase aguda, seguidos de 50 mg por vía oral dos veces al día y, según tolerancia, incrementando hasta 200 mg al día en dos dosis; se encontró una disminución significativa del reinfarcto en los primeros seis días, la cual se tornó no significativa en el día 46. En ambos casos, el tamaño relativamente pequeño de la muestra puede ser el responsable de los resultados. Antes del inicio de la era trombolítica del manejo del infarto de miocardio, en un meta-análisis histórico, los doctores Yusuf y Peto analizaron los resultados de 28 ensayos clínicos publicados que empleaban beta-bloqueadores en la fase aguda del infarto y se confirmó la disminución del 13% en la mortalidad de los pacientes que se sometían a tratamiento temprano (10).

Aunque no se ha estudiado directamente la evidencia de beta-bloqueo en infarto agudo del miocardio después de la era trombolítica, existe evidencia fuerte de su efecto benéfico. En un análisis de los estudios PAMI (Primary Angioplasty in AMI), Stent-PAMI, Air-PAMI y CADILLAC (Controlled Abciximab and Device Investigation to Lower Late Angioplasty Complications) (11-14) se demuestra reducción de la mortalidad cuando se utilizan beta-bloqueadores antes de las intervenciones de reperfusión percutáneas.

Fase tardía del infarto agudo de miocardio

Los efectos del beta-bloqueo se han demostrado también cuando se inicia el tratamiento después de la fase "hiperaguda" del infarto del miocardio. Los beta-bloqueadores iniciados 5 a 28 días después de un episodio agudo de infarto del miocardio, han demostrado resultados igualmente efectivos en la disminución de la mortalidad. En el *Norwegian Multicenter Study*, se aleatorizaron 1.884 pacientes sobrevivientes a un infarto entre los días 7 y 28 de su evolución (15). Se les administró timolol 5 mg cada 12 horas que se incrementaba hasta 10 mg dos veces al día durante 12 a 33 meses versus placebo. Se encontró una reducción importante del 39% de la mortalidad y una disminución del 28% en la tasa de reinfarcto ($p < 0,001$ para ambas variables) en los pacientes tratados. Los beneficios se mantuvieron en la fase abierta del estudio hasta 72 meses. Un estudio similar, el BHAT (Beta-blocker Heart Attack Trial), realizado con propranolol inicialmente a dosis de 20 mg cada 8 horas llevado hasta 80 mg tres veces al día comparado contra placebo en 3.837 pacientes, se terminó temprano, a los 24 meses, al demostrar una disminución de la mortalidad de 28% en el grupo de propranolol (16).

Los ensayos clínicos han arrojado resultados positivos para estudios que comparan propranolol, metoprolol, timolol, acebutolol y carvedilol contra placebo. No se demostró beneficio en ensayos con alprenolol, atenolol, oxprenolol o xamoterol en prevención secundaria (14, 17).

Prevención secundaria (historia de enfermedad coronaria)

En el mismo meta-análisis del doctor Yusuf (10), se encontró que los beta-bloqueadores utilizados después del infarto a las dosis recomendadas, logran una disminución de la mortalidad de hasta 23% ($p < 0,001$). Estos beneficios se han demostrado en un grupo amplio de pacientes que incluyen infartos anteriores, inferiores, con presencia de falla cardíaca. La presencia de efectos colaterales de los medicamentos, se ha reportado ampliamente y se debe tener en cuenta que los pacientes con choque cardiogénico, falla cardíaca severa no controlada, bloqueo avanzado aurículo-ventricular, broncoespasmo severo o enfermedad pulmonar obstructiva crónica fueron excluidos de estos estudios. Es importante resaltar que la mayoría de los trabajos, utilizan dosis altas de medicamentos antihipertensivos; la dosificación exacta de la sustancia se ve influenciada de manera significativa por la bradicardia que producen todos estos medicamentos, y en todos ellos se exige

mantener las cifras de presión arterial por debajo de 140 mm Hg. Dada la polifarmacia que se utiliza hoy en día, es más preocupante no disminuir en forma exagerada las cifras de presión arterial.

Recientemente se ha cuestionado el uso del atenolol en pacientes con hipertensión (18). En una publicación que revisa 17 ensayos clínicos de los cuales se reclutan nueve publicaciones que reúnen los criterios para el meta-análisis, se encuentra que en una población de 6.825 pacientes tratados con atenolol versus placebo, seguidos durante 4,6 años, no hay diferencias estadísticamente significativas en cifras de mortalidad e infarto y es limítrofe con la significancia en la disminución de evento cerebral vascular (0,85, IC 0,72-1,01), a pesar de la disminución adecuada de las cifras de presión arterial reportada como 18/11 en el estudio SHEP (19). El exceso de riesgo de mortalidad de 1,13 (IC del 95% de 1,02-1,25) en los pacientes que tomaron atenolol, es intrigante aunque los resultados pueden explicarse por las particularidades de la molécula, que incluyen un bajo coeficiente de solubilidad en lípidos, pobres propiedades para el manejo de arritmias, o porque no tiene efecto sobre la regresión de la hipertrofia ventricular. Este análisis sólo debe despertar una voz de alarma en los pacientes que utilizan este medicamento como monoterapia.

En conclusión, los estudios SAVE y AIRE (20, 21), muestran que la reducción del riesgo de muerte en los pacientes post-infarto que toman beta-bloqueadores, es adicional a los efectos benéficos de los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, sentando una base firme para proponer el empleo de ambos regímenes de medicamentos en los pacientes. El beneficio de los beta-bloqueadores se mantiene en la era de la fibrinólisis y el ácido acetil salicílico. Este efecto es tan importante como el efecto de otras terapias como hipolipemiantes: el número de pacientes necesarios de tratar durante dos años para evitar una muerte, es de 24 para los fibrinolíticos y el ácido acetil salicílico, 42 para los beta-bloqueadores, 94 para las estatinas y 153 para los antiplaquetarios.

El aspecto en el cual no hay claridad es sobre cuánto tiempo se deben utilizar los beta-bloqueadores. Durante el primer año, la mortalidad se disminuye en 39% con propranolol, como se demostró en el BHAT (22), donde se dio a pacientes sobrevivientes de infarto del miocardio a dosis de 180 a 240 mg día; la protección en los sobrevivientes del infarto continúa por varios años.

Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina

Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, son un grupo de medicamentos que ejercen su efecto antihipertensivo gracias a la inhibición de la enzima que convierte a la angiotensina I en angiotensina II. Adicionalmente, puede aumentar la concentración local de bradiquininas. Su uso se asocia con una disminución en la actividad NADPH vascular y la generación de oxígeno reactivo. Disminuyen la activación de varias vías que influyen sobre la inflamación vascular, disfunción endotelial y progresión de la aterosclerosis. Las acciones sobre el endotelio, que incluyen protección sobre el proceso anti aterosclerótico, mejoría de la función endotelial, modulación de la vasoconstricción endotelial inducida de forma neurohumoral y aumento de fibrinólisis disminuyen la activación de metaloproteinasas y mejoran la estabilidad de la placa aterosclerótica. También disminuyen la hipertrofia del ventrículo izquierdo en forma directa y, por supuesto, por la misma acción antihipertensiva.

Se considera que son medicamentos de primera línea en el tratamiento de la falla cardíaca; su efecto es particularmente notable si está comprometida la función sistólica del ventrículo izquierdo. Los ensayos clínicos muestran su efectividad para disminuir la mortalidad y morbilidad por eventos cardiovasculares nuevos como reinfarto y hospitalizaciones por episodios de falla cardíaca. Estos efectos benéficos también se comprueban en los pacientes con antecedentes de infarto de miocardio con o sin disfunción ventricular; igualmente en diabéticos con perfil de alto riesgo, con disfunción renal (23).

En los pacientes con enfermedad coronaria se han empleado desde hace más de una década. Los resultados de los estudios multicéntricos favorecen a este tipo de intervención. Para efectos de análisis de la evidencia se pueden considerar nuevamente tres tipos de intervenciones estudiadas con ensayos clínicos:

- Intervenciones tempranas en la fase aguda de un infarto del miocardio.
- Experimentos en pacientes con historia de infarto reciente.
- Ensayos de prevención secundaria en pacientes con perfiles de riesgo desfavorable que incluyen historia de enfermedad coronaria documentada.

Fase aguda del infarto del miocardio

Si se considera como intervención temprana después del infarto el inicio de la terapia en las primeras 24 a 36 horas del evento, se puede afirmar que el efecto de los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina parece ser un efecto de clase y no restringido a cada medicamento (24). Sin embargo, por los diferentes coeficientes de solubilidad de los fármacos y la vida media de los mismos, no es posible generalizar completamente los resultados de los estudios clínicos. El efecto benéfico sobre mortalidad es pequeño pero claramente definido (25). En el estudio ISIS 4 con 58.050 pacientes tratados en las primeras ocho horas del infarto, al tratamiento usual que incluía ácido acetil salicílico, fibrinólisis en la mayoría de los pacientes, y betabloqueo en alrededor de la cuarta parte de los pacientes, se adicionó captopril o placebo durante cinco semanas (26). La mortalidad disminuyó de manera significativa de 7,7 a 7,2% (o 4,9 muertes menos por cada 1.000 pacientes tratados). Esta diferencia es más notable en los pacientes con infarto anterior o en los que tienen falla cardíaca previa, confirmando los resultados de un estudio previo, el SMILE (27); no se observó en los que tenían infarto inferior. No se observaron diferencias en la frecuencia de presentación de choque cardiogénico, reinfarto o angina. El estudio chino o CCSI que utilizó un esquema similar de captopril o placebo en 13.634 pacientes, mostró una reducción no significativa de la mortalidad de 9,6% a 9,1% (28).

Estos resultados pueden entenderse como un efecto de clase, puesto que otros estudios con otros inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina como el GISSI-3 con 19.394 pacientes que empleó lisinopril en un grupo de pacientes que se presentaban en las primeras horas de un infarto agudo del miocardio, mostró una disminución de la mortalidad general de 7,1% a 6,3%, diferencia que se mantiene a los seis meses (29). Igualmente, no hay diferencia en la incidencia de angina post-infarto o choque cardiogénico. En el estudio CONSENSUS-2 (30) se aleatorizaron 6.090 pacientes en las primeras 24 horas de un infarto, a recibir una dosis inicial de enalapril en forma endovenosa (en forma de enalaprilat), seguido por enalapril por vía oral versus placebo; se presentó una tendencia al aumento de la mortalidad aunque no fue significativa, y se atribuyó a la hipotensión producida por enalaprilat. Finalmente, el meta-análisis del grupo colaborativo de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina en el infarto que logra una muestra agregada de 100.000 pacientes, mostró que el empleo de estos medicamentos disminuye

la mortalidad medida en el día 30 post-infarto de 7,6% a 7,1% en pacientes ingresados en las primeras horas del infarto del miocardio con el tratamiento usual que incluye fibrinólisis, ácido acetil salicílico y beta-bloqueadores en una buena parte de los pacientes (31). Esto equivale aproximadamente a 5 muertes menos por cada 1.000 pacientes tratados. En el análisis de subgrupos no se observó diferencia para infartos considerados de bajo riesgo como infartos de pared inferior o sin falla cardíaca. La mayor parte de la diferencia se debe a la inclusión de pacientes con infartos de pared anterior o de gran tamaño (30). La presencia de pacientes con diabetes puede explicar la tendencia al beneficio de la utilización de estos medicamentos (32). Es importante anotar que en estos ensayos de pacientes no seleccionados, se reduce la frecuencia de aparición de falla cardíaca no fatal de 15,2% a 14,6%, a expensas de un aumento en la frecuencia de disfunción renal (0,6 versus 1,3). El beneficio se obtiene primordialmente en la primera semana: de un total de 239 vidas salvadas por el tratamiento temprano, 200 se salvan en la primera semana.

Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina tienen pues una clara indicación en las primeras 24 horas de evolución de un infarto. Ver tabla para dosificación de los diferentes medicamentos (31).

Fase tardía del infarto agudo del miocardio

Otro grupo poblacional los constituyen los pacientes con antecedentes de infarto del miocardio, quienes por tradición se considera que están en riesgo alto de progresión hacia la falla cardíaca o a complicaciones mecánicas del ventrículo, que incluyen remodelación negativa del mismo, y adicionalmente están en un grupo de alto riesgo para recurrencia de eventos coronarios y vasculares en general. Los primeros mega-ensayos clínicos con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, en pacientes con falla cardíaca de origen predominantemente coronario, demostraron un impresionante beneficio tanto en la reducción de la mortalidad como en mejoría de la calidad de vida, el cual se extendía hasta varios años después de iniciada la terapia. En el estudio SAVE, se reclutaron 2.230 pacientes con fracción de eyección disminuida entre el día 3 y 16 días después de un infarto, y se aleatorizaron a recibir captopril o placebo (20). A los 42 meses la mortalidad en el grupo de captopril era del 20% comparada contra 25% en el grupo placebo. Adicionalmente, se redujeron los eventos clínicos significativos no fatales en

Tabla 1
ENSAYOS CLÍNICOS CON INHIBIDORES DE LA ENZIMA CONVERTIDORA DE ANGIOTENSINA

	Dosis inicial	Dosis objetivo
CONSENSUS-II enalapril	1 mg i.v. enalaprilat en infusión para 2 h seguido de 2-5 mg cada 12 horas aumentando hasta 20 mg, si se tolera	Hasta 20 mg diarios
GISSI-3 lisinopril	5 mg inicial	Hasta 10 mg diarios
ISIS-4 captopril	6,25 mg iniciales, 12,5 mg en 2 h, 25 mg a las 10-12 h	Hasta 50 mg cada 12 horas
CHINESE captopril	6,25 mg iniciales, 12,5 mg 2 h más tarde, si se tolera	Hasta 12.5 mg cada 8 horas
SMILE2 zofenopril	7,5 mg iniciales, repetidos a las 12 h y repetir el doble de dosis, si se tolera	Hasta 30 mg cada 12 horas
AIRE ramipril	2,5 mg cada 12 horas, aumentar a 5 mg cada 12 horas, si se tolera	Hasta 5 mg cada 12 horas
SAVE captopril	Prueba de 6,25 mg, incrementados según tolerancia a 25 mg cada 8 horas	Hasta 50 mg cada 8 horas
TRACE trandolapril	Prueba de 0,5 mg	Hasta 4 mg al día

Tomada de: Hunt SA, for the Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1995 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure) ACC/AHA Guidelines for the Evaluation and Management of Chronic Heart Failure in the Adult. Disponible en: <http://www.acc.org/clinical/guidelines/failure/>

el grupo tratado, incluyendo el de hospitalización por falla cardíaca o reinfarto. Los beneficios se observaron tanto en los pacientes que habían recibido fibrinólisis y beta-bloqueo como en los que no.

En el estudio TRACE se incluyeron 1.749 pacientes con falla cardíaca con función sistólica severamente comprometida con medición de fracción de eyección, por ecocardiograma o medicina nuclear, menor de 0,35 aunque no tuvieran cuadro de falla cardíaca (33). Se inició tratamiento entre el día 3 y el día 7 post-infarto agudo del miocardio, y se aleatorizaron a recibir 1 mg de trandolapril versus placebo, con seguimiento de 2,2 años. Se encontró una diferencia significativa en la mortalidad del 42,3% en el grupo placebo contra el 34,7% en el grupo control. Igualmente, se comprobó disminución en la frecuencia de progresión a falla cardíaca y en la aparición de muerte súbita, aunque no en la frecuencia de reinfarto. La expectativa de vida promedio aumentó de 4,6 a 6,2 años para los que recibían trandolapril.

El estudio AIRE, un experimento clínico con ramipril, un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina de larga duración, en pacientes desde el día 3 al día 10 después de un infarto del miocardio con elevación del ST con evidencia clínica temprana de falla cardíaca, los aleatorizó a recibir 2,5 a 5 mg de ramipril, durante 6 a 15 meses. La mortalidad disminuyó de 23% a 17%, diferencia que se hizo evidente desde el primer mes de tratamiento (21).

Finalmente, en un meta-análisis de ensayos clínicos post-infarto agudo del miocardio se publicó una reduc-

ción de mortalidad del 29,1% al 23,4% en pacientes tratados con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina en un seguimiento promedio de 2,66 años (34). Se calculó que se necesitaba tratar 18 pacientes durante 2,5 años para evitar una muerte. De igual forma, el riesgo de reinfarto se redujo de 13,2% a 10,8%, y disminuyó la progresión a falla cardíaca de 15,5% a 11,9%.

En el análisis de subgrupos se encontró que el beneficio de los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina cobijaba muchas patologías y espectros de factores de riesgo.

Prevención secundaria (historia de enfermedad coronaria)

Esperanzados por los hallazgos de disminución de la tasa de reinfarto, efecto no relacionado con la acción antihipertensiva comprobada del medicamento, al igual que por el hallazgo de la reducción de arritmias malignas que mostraron algunos de estos ensayos, se diseñaron nuevos mega-estudios dirigidos a un espectro más amplio de pacientes con enfermedad coronaria y quienes además se encontraran recibiendo el tratamiento que se considera contemporáneo de estas patologías.

El estudio HOPE demuestra que en pacientes considerados de alto riesgo cardiovascular por la presencia de enfermedad vascular periférica, antecedentes de enfermedad cerebrovascular, hipertensión arterial y avanzada edad el ramipril reduce la probabilidad de muerte o reinfarto en 21%, sin afectar de manera significativa las cifras de presión arterial (35).

El EUROPA es un estudio de mortalidad en pacientes con enfermedad coronaria conocida, de riesgo usual, un tercio de ellos menores de 55 años, en quienes se utilizó perindopril adicionalmente a los otros medicamentos usuales (36). Sólo el 27% de los pacientes eran hipertensos o recibían medicación antihipertensiva en el momento de inclusión en el estudio. Se ingresaron pacientes con antecedentes de infarto del miocardio después del tercer mes, de angioplastia coronaria, o aquellos con angiografía coronaria que comprobara obstrucciones mayores de un 70% en una arteria coronaria o con angioplastia coronaria previa; se permitió incluir pacientes con prueba de esfuerzo positiva. Se aleatorizaron 12.218 pacientes, los cuales se trataron con perindopril 8 mg una dosis al día versus placebo, más la medicación usual post-infarto agudo del miocardio que incluye beta-bloqueo, hipolipemiantes y antiplaquetarios. La presión arterial se redujo en promedio 5/2 mm Hg (DS 15/9) comparado con placebo, y el análisis de subgrupos mostró que el efecto protector se extendía a los pacientes hipertensos. En los pacientes tratados con perindopril se redujo en 20% el punto compuesto de mortalidad, arresto cardíaco y revascularización. Hay disminución significativa de la incidencia de reinfarto, pero el efecto sobre la mortalidad general no alcanzó significancia. Igualmente, se redujo en forma importante la aparición de falla cardíaca clínica o la necesidad de hospitalización por falla. Esto genera hipótesis interesantes sobre los efectos anti-ateroscleróticos del perindopril y de los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina. Se requiere tratar 50 pacientes durante cuatro años para evitar un evento cardíaco o muerte cardiovascular.

El último de los ensayos clínicos en pacientes con enfermedad coronaria es el estudio PEACE (37). Fue diseñado en 1996 e incluyó 8.290 pacientes con antecedentes de enfermedad coronaria estable definida como infarto antiguo del miocardio o revascularización, y fracción de eyección por encima de 0,40. Fueron aleatorizados a recibir trandolapril 4 mg en promedio por día o placebo durante cuatro años, además de las medicaciones usuales de un paciente post-infarto. Los pacientes tenían una incidencia alta de revascularización por cirugía o por angioplastia, y al momento del ingreso al estudio 40% tenían presiones sistólicas o diastólicas por encima de lo que se considera un nivel adecuado de 140/90 mm Hg. A pesar de ello, la tasa de utilización de beta-bloqueadores, ácido acetil salicílico e hipolipemiantes orales era alta, acorde con la recomendación internacional para el manejo de pacientes en post-infarto

agudo del miocardio. La presión arterial bajó 3,4/4,6 mm Hg (DS: 0,3/0,2) y no mostró ninguna diferencia en los puntos finales pre-especificados de muerte, infarto no fatal o revascularización coronaria en los pacientes tratados con trandolapril.

Con los datos anteriores se puede afirmar que los in-hibidores de la enzima convertidora de angiotensina tienen una indiscutible indicación para el tratamiento de pacientes con infarto del miocardio en evolución, reciente o en los seis meses previos (38). La indicación es independiente de los niveles de presión arterial y de la presencia de otros factores de riesgo incluida la historia previa de hipertensión o el hallazgo de cifras elevadas de presión durante el episodio índice. Todos los pacientes con disfunción ventricular se benefician de recibir dosis adecuadas de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina por un tiempo prolongado. Los beneficios son disminución de la mortalidad y de la probabilidad de aparición de falla cardíaca o de las hospitalizaciones por falla cardíaca sintomática. Así mismo, disminuye la posibilidad de nuevos eventos vasculares en pacientes con perfil epidemiológico de alto riesgo, como en diabéticos, y en aquellos con enfermedad arterial periférica o en diabéticos con proteinuria.

Prevención secundaria en poblaciones de alto riesgo

Los datos de ensayos clínicos en pacientes hipertensos y los resultados del tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina son más complejos de analizar, posiblemente por los efectos de diluir el perfil de riesgo cardiovascular en un grupo grande de enfermos, y por el efecto de mezclar diferentes grados de compromiso vascular. Los datos con medicamentos de primera generación vistos en un meta-análisis que comparó bloqueadores de los canales del calcio, beta-bloqueadores e inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina en 62.605 hipertensos, no demuestra diferencias significativas (34). La mayoría de estos ensayos tiene criterios de inclusión con pacientes con cifras de presión no controladas y con diferentes perfiles de factores de riesgo. Las dosis de los medicamentos se han adecuado para mantener el control de las cifras tensionales y algunos de los estudios fueron calculados con potencia sólo para definir los resultados sobre las cifras de presión arterial, y no tienen suficiente potencia para arrojar luces sobre la mortalidad. Los datos más apropiados a los medicamentos y dosificaciones modernas, proceden de un meta-análisis del grupo colaborador *Blood pressure lowering treatment trialists* (39). En una revisión de cuatro ensayos clínicos con un número

importante de pacientes con enfermedad coronaria, se encontró que controlar las cifras de presión arterial con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, disminuye la incidencia de eventos vasculares cerebrales en 30%, de nuevos eventos coronarios en 20% y de eventos vasculares mayores en 21%.

Es evidente que la comparación entre los diversos tratamientos y las diferentes clases de medicamentos, no produce diferencias que tengan relevancia clínica. Específicamente, al comparar dosis fijas de beta-bloqueo contra inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, para una reducción comparable de presión arterial, no hay diferencias detectables (40). Aunque la comparación entre bloqueadores de los canales del calcio e inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina muestra tendencia a favorecer a los segundos, los resultados no alcanzan significancia estadística.

En resumen, los hipertensos se benefician primordialmente del control adecuado de sus cifras de presión arterial sistólica y diastólica. Sólo subgrupos seleccionados de pacientes, casi siempre los que tienen un perfil muy desfavorable de factores de riesgo cardiovascular, se benefician de tratamientos específicos.

Bloqueadores de los canales del calcio

Tradicionalmente, los bloqueadores de los canales del calcio se han considerado como medicamentos de primera línea para el tratamiento de la hipertensión. Sin embargo, los doctores Furberg y Psaty iniciaron una controversia al publicar estudios observacionales que sugerían que existía un aumento en la mortalidad cardiovascular en hipertensos que toman bloqueadores de los canales del calcio de acción corta como la nifedipina (41). Un meta-análisis publicado posteriormente, analizó 10 estudios clínicos con diferentes bloqueadores de los canales del calcio y encontró que la potencia antihipertensiva de estos medicamentos era comparable, como grupo, a la de los demás medicamentos tradicionales como beta-bloqueadores e inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, combinados o no con diuréticos (42). Sin embargo, se demostró aumento en la incidencia de infarto del miocardio, pero no se documentó aumento en la incidencia de eventos vasculares, ni tampoco aumento de la mortalidad general. Por el diseño de algunos estudios incluidos y por mezclar ensayos con bloqueadores de los canales del calcio del grupo de las dihidropiridinas con los no dihidropiridínicos, se hace difícil concluir que todos los bloqueadores

de los canales del calcio presenten el mismo riesgo y se debe analizar a la luz de otros ensayos.

El estudio ACTION fue diseñado para responder los interrogantes de seguridad de la nifedipina en el manejo de pacientes con enfermedad coronaria comprobada con angiografía (43). Se reclutaron 7.665 pacientes con angina, sin falla cardíaca, con angiografía coronaria anormal, quienes se aleatorizaron a recibir nifedipina en forma de liberación prolongada 30 mg iniciales con aumento hasta 60 mg al día, según tolerancia. Se mostró que no había diferencias significativas en la frecuencia de eventos como mortalidad general, nuevos infartos agudos del miocardio, aparición de falla cardíaca o revascularización por enfermedad periférica; existe, eso sí, un mejor control de los síntomas de angina.

En un meta-análisis de los efectos de los antihipertensivos no se encontró diferencia significativa entre los efectos de beta-bloqueadores, bloqueadores de los canales del calcio e inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, excepto en falla cardíaca. El estudio sugiere que su efecto protector no es independiente del grado de control de las cifras de presión arterial (44). No obstante, los bloqueadores de los canales del calcio no dihidropiridínicos de acción prolongada, se han asociado con aumento en la incidencia de falla cardíaca en algunos estudios. Este hallazgo puede explicarse parcialmente por el efecto colateral de retención hídrica que puede ser tan marcado en algunos pacientes como para desarrollar falla cardíaca (o al menos enmascararla). Esta retención hídrica puede controlarse con la suspensión del medicamento.

En resumen, los bloqueadores de los canales del calcio de acción corta están contraindicados en el manejo de los pacientes con infarto del miocardio reciente; los de acción prolongada o incluso dihidropiridinas en formas de liberación sostenida, no tienen efecto deletéreo sobre la mortalidad. Es posible que este efecto se deba sólo a su capacidad de controlar las cifras tensionales.

Otros medicamentos

Los inhibidores de la aldosterona, como el eplerenone, son efectivos para disminuir la mortalidad en pacientes que han sufrido un infarto y tienen compromiso de la función ventricular izquierda. En el reporte del doctor Pitt, 3.319 pacientes con antecedentes de infarto y compromiso de la función ventricular, recibieron placebo o eplerenone a dosis inicial de 25 mg y posteriormente, según tolerancia, hasta 50 mg al día en una dosis (45).

El estudio se terminó en forma temprana por disminución de la mortalidad de 13,6% en el grupo de placebo a 11,8% en el grupo que tomó el medicamento. Se encontró un aumento significativo de los niveles de potasio. Se requiere entonces tratar 50 pacientes por año para prevenir una muerte; para prevenir una muerte u hospitalización por causa cardíaca, se deben tratar 33 pacientes en un año.

Posiblemente, el diurético más estudiado es la clortalidona, con el estudio ALLHAT. En una muestra grande de pacientes con múltiples factores de riesgo cardiovascular, demostró que no hay diferencia significativa entre la potencia para disminuir la presión arterial, y, lo que es más importante, en una comparación directa con amlodipino e inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina se encontró que no hay diferencia en la mortalidad o en la aparición de nuevos episodios de infarto del miocardio (2).

En conclusión, los diuréticos tienen un nicho importante en el tratamiento de los pacientes hipertensos que va mucho más allá del control sintomático de los edemas. Son, por sí solos, excelentes antihipertensivos, y algunos medicamentos como los antagonistas de la aldosterona pueden, además, reducir la mortalidad. Se consideran indispensables coadyuvantes de casi todos los antihipertensivos para complementar su efecto terapéutico y combatir los edemas que se producen como efectos secundarios.

Finalmente, los bloqueadores alfa no tienen cabida en el tratamiento de los hipertensos con antecedentes de enfermedad coronaria. Las guías para tratamiento de la hipertensión del JNC-7 no los recomiendan, pues la taquicardia refleja puede ser peligrosa en los pacientes con angina (46).

Nota del editor

Sebastián Vélez Peláez

Los individuos hipertensos con enfermedad coronaria tienen un riesgo elevado de morbilidad y mortalidad. La relación entre hipertensión arterial y enfermedad coronaria puede ser vista desde dos ángulos: la hipertensión arterial como factor de riesgo para el desarrollo de enfermedad coronaria (y el impacto del tratamiento de la hipertensión arterial en la aparición de la enfermedad coronaria), y lo que debe ser el tratamiento de la hipertensión arterial en el paciente coronario.

Con respecto al primer punto, es claro que la hipertensión arterial (especialmente la presión arterial sistólica) es un factor de riesgo para el desarrollo de enfermedad coronaria; hasta el 25% de los pacientes coronarios son hipertensos (47). Sin embargo, el tratamiento de la hipertensión arterial no tiene el mismo impacto en la prevención de la aparición de enfermedad coronaria, como el que tiene sobre la enfermedad cerebrovascular, en parte porque la enfermedad coronaria es una entidad más multifactorial que la enfermedad vascular cerebral. La relación entre hipertensión arterial y enfermedad cerebrovascular es más directa que aquella entre hipertensión arterial y enfermedad coronaria (48).

Con respecto al tratamiento del coronario hipertenso, es claro que éstos se benefician de la disminución de las cifras de presión arterial; el tratamiento de la hipertensión arterial en el enfermo coronario debe ser más agresivo que en aquellos individuos sin enfermedad coronaria asociada, y debe hacerse teniendo en cuenta el riesgo global del individuo. En el ACTION (43), un estudio en pacientes con enfermedad coronaria tratados con nifedipina GITS (OROS), el 52% de ellos eran hipertensos, con una presión media de 151/85 mm Hg (versus 122/74 mm Hg en el grupo de normotensos). En el grupo de los hipertensos, el tratamiento adicional con nifedipina OROS (alrededor del 80% de los pacientes recibían beta-bloqueadores) redujo significativamente ($p < 0,05$) la incidencia combinada de mortalidad por toda causa, infarto del miocardio, angina refractaria, falla cardíaca, enfermedad cerebrovascular y revascularización periférica, en 13%. La incidencia de enfermedad cerebrovascular se redujo en 30% y la aparición de falla cardíaca en 38%. La muerte cardiovascular y el infarto del miocardio no se redujeron de manera significativa (49).

Aunque el tratamiento antihipertensivo es seguro en los pacientes con enfermedad coronaria asociada, debe tenerse especial cuidado en no disminuir las cifras de presión arterial por debajo de un nivel en que se comprometa el llenado coronario.

Bibliografía

1. Flack JM, Neaton J, Grimm R, et al. Blood pressure and mortality among men with prior myocardial infarction. *Circulation* 1995; 92: 2437-2445.
2. 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.
3. Remme WJ, Swedberg K. Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure, European Society of Cardiology. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure. *Eur Heart J* 2001; 22: 1527-1560.

4. Van de Werf F, Ardissino D, Betriu A, et al. Task force on the management of acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. The Task Force on the Management of Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2003; 24: 28-66.
5. Hennekens CH, Albert CM, Godfried SL, Gaziano JM, Buring JE. Adjunctive drug therapy of acute myocardial infarction-evidence from clinical trials. *N Engl J Med* 1996; 335: 1660-1667.
6. Neal B, MacMahon S, Chapman N. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other blood-pressure-lowering drugs: results of prospectively designed overviews of randomised trials. *Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Lancet* 2000; 356: 1955-1964.
7. ISIS-1 (First International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. Randomised trial of intravenous atenolol among 16 027 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-1. *Lancet* 1986; 2: 57-66.
8. The MIAMI Trial Research Group. Metoprolol in Acute Myocardial Infarction (MIAMI): a randomised placebo-controlled international trial. *Eur Heart J* 1985; 6: 199-226.
9. Roberts R, Rogers WJ, Mueller HS, et al. Immediate versus deferred beta-blockade following thrombolytic therapy in patients with acute myocardial infarction. Results of the Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) II-B Study. *Circulation* 1991; 83: 422-437.
10. Yusuf S, Peto R, Lewis J, Collins R, Sleight P. Beta-blockade during and after myocardial infarction: an overview of the randomized trials. *Prog Cardiovasc Dis* 1985; 27: 335-371.
11. Harjai KJ, Stone GW, Boura J, et al. Effects of prior beta-blocker therapy on clinical outcomes after primary coronary angioplasty for acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2003; 91: 655-660.
12. Halkin A, Nikolsky E, Aymong E, et al. The survival benefit of periprocedural beta-blockers in patients with acute myocardial infarction undergoing primary angioplasty is determined by use of these drugs before admission. *Am J Cardiol* 2003; 92 (suppl. I): 228L.
13. Kernis SJ, Arguya KJ, Boura J, et al. Does beta-blocker therapy improve clinical outcomes of acute myocardial infarction after successful primary angioplasty? A pooled analysis from the primary angioplasty in myocardial infarction-2 (PAMI-2), no surgery on-site (noSOS), stent PAMI and Air PAMI trials. *Circulation* 2003; 108 (suppl. IV): 416-417.
14. Lopez-Sendon J, Swedberg K, McMurray J, et al. Task Force on Beta-blockers of the European Society of Cardiology. Expert consensus document on beta-adrenergic receptor blockers. *Eur Heart J* 2004; 25: 1341-1362.
15. The Norwegian Multicenter Study Group. Timolol-induced reduction in mortality and reinfarction in patients surviving acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1981; 304: 801-807.
16. Beta-Blocker Heart Attack Trial Research Group. A randomized trial of propranolol in patients with acute myocardial infarction. I. Mortality results. *JAMA* 1982; 247: 1707-1714.
17. Freemantle N, Cleland J, Young P, Mason J, Harrison J. Beta blockade after myocardial infarction: systematic review and meta regression analysis. *BMJ* 1999; 318: 1730-1737.
18. Carlberg B, Samuelsson O, Lindholm LH. Atenolol in hypertension: is it a wise choice? *Lancet* 2004; 364: 1684-1689.
19. SHEP Cooperative Research Group. Prevention of stroke by antihypertensive treatment in older persons with isolated systolic hypertension. Final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). *JAMA* 1991; 265: 3255-3264.
20. Pfeffer MA, Braunwald E, Moya LA, et al. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the survival and ventricular enlargement trial. The SAVE Investigators. *N Engl J Med* 1992; 327: 669-677.
21. The Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) Study investigators. Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. *Lancet* 1993; 342: 821-828.
22. Viscoli CH, Horwitz RJ, Singer BH. Beta-blockers after myocardial infarction: influence of first-year clinical course on long-term effectiveness. *Ann Intern Med* 1993; 118: 99-105.
23. Hunt SA, for the Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1995 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure) ACC/AHA Guidelines for the Evaluation and Management of Chronic Heart Failure in the Adult. Disponible en: <http://www.acc.org/clinical/guidelines/failure/>
24. Van de Werf F, Ardissino D, Betriu A, et al. Task Force on the management of acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. The Task Force on the Management of Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2003; 24: 28-66.
25. Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Management of Acute Myocardial Infarction) ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients With Acute Myocardial Infarction American College of Cardiology; September 1999. Disponible en: www.acc.org.
26. Fourth International Study of Infarct Survival Collaborative Group. ISIS-IV: a randomised factorial trial assessing early oral captopril, oral mononitrate and intravenous magnesium sulphate in 58050 patients with suspected acute myocardial infarction. *Lancet* 1995; 345: 669-685.
27. Ambrosioni E, Borghi C, Magnani B, for the Survival of Myocardial Infarction Long-term Evaluation (SMILE) Study Investigators. The effect of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor on mortality and morbidity after anterior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1995; 332: 80-85.
28. Chinese Cardiac Study Collaborative group. Oral captopril versus placebo among 13,634 patients with suspected acute myocardial infarction: interim report from the Chinese Cardiac Study (CCS-1). *Lancet* 1995; 345: 686-687.
29. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico. GISSI-3. Effects of lisinopril and transdermal glyceryl trinitrate singly and together on 6 week mortality and ventricular function after acute myocardial infarction. *Lancet* 1994; 343: 1115-1122.
30. Swedberg K, Held P, Kjekshus J, Rasmussen K, Ryden L, Wedel H. Effects of early administration of enalapril on mortality in patients with acute myocardial infarction. Results of the Cooperative New Scandinavian Enalapril Survival Study II (CONSENSUS II). *N Engl J Med* 1992; 327: 678-684.
31. ACE Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group. Indications for ACE inhibitors in the early treatment of acute myocardial infarction: systematic overview of individual data from 100 000 patients in randomized trials. *Circulation* 1998; 97: 2202-2212.
32. Gottlieb S, Leor J, Shotan A, et al. Comparison of effectiveness of angiotensin-converting enzyme inhibitors after acute myocardial infarction in diabetic versus nondiabetic patients. *Am J Cardiol* 2003; 92: 1020-1025.
33. Kober L, Torp-Pedersen C, Carlsen JE, et al, for thetrandolapril cardiac evaluation (TRACE) study group. A clinical trial of the angiotensin converting enzyme inhibitortrandolapril in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1995; 33: 1670-1676.
34. Flather MD, Yusuf S, Køber L, et al. Long-term ACE-inhibitor therapy in patients with heart failure or left-ventricular dysfunction: a systematic overview of data from individual patients. ACE-Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group. *Lancet* 2000; 355: 1575-1581.
35. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G. Effect of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 2000; 342: 145-153 [Errata, *N Engl J Med* 2000; 342: 748-1376.]
36. Fox KM. EUROpean trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease Investigators. Efficacy on perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet* 2003; 362: 782-788.
37. Braunwald E, Domanski MJ, Fowler SE, et al. PEACE Trial Investigators. Angiotensin-converting-enzyme inhibition in stable coronary artery disease. *N Engl J Med* 2004; 351: 2058-2068.
38. López-Sendón J, Swedberg K, McMurray J, et al. Task Force on ACE-inhibitors of the European Society of Cardiology. Expert consensus document on angiotensin converting enzyme inhibitors in cardiovascular disease. The Task Force on ACE-inhibitors of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2004; 25: 1454-1470.
39. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other blood-pressure-lowering drugs: results of prospectively designed overviews of randomised trials. *Lancet* 2000; 355: 1955-1964.
40. Staessen JA, Wang JG, Thijs L. Cardiovascular protection and blood pressure reduction: a meta-analysis. *Lancet* 2001; 358: 1305-1315.
41. Furberg CD, Psaty BM, Meyer JV. Nifedipine. Dose-related increase in mortality in patients with coronary heart disease. *Circulation* 1995; 92: 1326-31.

42. Pahor M, Psaty BM, Applegate WB, et al. Health outcomes associated with calcium antagonists compared with other first-line antihypertensive therapies: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet* 2000; 356: 1949-1954.
43. Poole-Wilson PA, Lubsen J, Kirwan BA, et al. A Coronary disease Trial Investigating Outcome with Nifedipine gastrointestinal therapeutic system investigators. Effect of long-acting nifedipine on mortality and cardiovascular morbidity in patients with stable angina requiring treatment (ACTION trial): randomised controlled trial. *Lancet* 2004; 364: 849-857.
44. Turnbull F. 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.
45. Pitt B, Remme W, Zannad F, et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003; 348: 1309-1321.
46. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al, and the 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: 2560-2572.
47. Collins R, McMahon S. Blood pressure, antihypertensive drug treatment and the risks of stroke and of coronary heart disease. *Br Med Bull* 1994; 50: 272-298.
48. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R. Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002; 360: 1903-1913.
49. Lubsen J, Wagener G, Kirwan BA, de Brouwer S, Poole-Wilson PA. ACTION (A Coronary disease Trial Investigating Outcome with Nifedipine GITS) Investigators. Effect of long-acting nifedipine on mortality and cardiovascular morbidity in patients with symptomatic stable angina and hypertension: the ACTION trial. *J Hypertens* 2005; 23: 641-648.

TRATAMIENTO - SITUACIONES ESPECIALES - EL HIPERTENSO CON ENFERMEDAD CARDÍACA

Disfunción diastólica

Alfonso Muñoz V., MD.

La alteración en la función diastólica hace parte, junto con la hipertrofia ventricular izquierda, de la enfermedad cardíaca hipertensiva, y representa compromiso de este órgano blanco en la hipertensión arterial.

La presencia de disfunción diastólica indica un riesgo cardiovascular mayor en el paciente hipertenso.

La ecocardiografía es un adecuado método diagnóstico para evaluar la presencia de disfunción diastólica.

El tratamiento antihipertensivo óptimo es la mejor terapia para la disfunción diastólica.

La importancia de la función diastólica en la hipertensión, se ha probado en varios estudios los cuales han mostrado que mientras la función sistólica se mantiene conservada en la mayoría de pacientes, el llenado ventricular y la relajación ventricular se alteran, con más frecuencia en el paciente de edad mayor (1-4).

En una cohorte de una comunidad de Minnesota, Estados Unidos (n=2.042 sujetos), que utilizó rigurosos criterios ecocardiográficos, un grupo de la Clínica Mayo evaluó el comportamiento de la disfunción diastólica y su progresión a falla cardíaca, y reportó una prevalencia de disfunción diastólica del 44% en pacientes que desarrollaron falla cardíaca con fracción de eyección del ventrículo izquierdo normal (fracción de eyección > 50%). En esta cohorte, entre el grupo de pacientes hipertensos, se encontró función diastólica normal en el 52%, disfunción diastólica leve (definida como alteración en la relajación ventricular) en 34,5%, disfunción moderada (definida como patrón Doppler de pseudo-normalización) en 11,2% y disfunción diastólica severa (definida como patrón restrictivo con aumento en la presión de llenado del ventrículo izquierdo) en 1,6% de los sujetos hipertensos, a diferencia de la disfunción sistólica que sólo se encontró en el 13%

de esta comunidad (fracción de eyección < 50% en 9,6% y fracción de eyección < 40% en 3,4%) (5). En pacientes mayores de 65 años con hipertensión arterial y enfermedad coronaria asociada, la prevalencia de disfunción diastólica se incrementó a 64,1% (leve 47,6% y moderada a severa 16,5%) (5).

En el *Cardiovascular Health Study* (CHS), una cohorte de seguimiento prospectivo de 5,2 años en 2.671 pacientes mayores de 65 años (media 73 años) con seguimiento ecocardiográfico, el 6,4% desarrolló falla cardíaca y de éstos el 57% tenía fracción de eyección normal (6); en este estudio, el pico de la onda E y la disminución de la relación E/A evaluadas por Doppler de la válvula mitral, fueron predictores independientes de la incidencia de falla cardíaca (6).

La frecuencia de falla cardíaca se incrementa dramáticamente con el aumento en la severidad de la disfunción diastólica y al ajustar por edad, género y fracción de eyección del ventrículo izquierdo todas las formas de disfunción diastólica (leve, moderada o severa) fueron predictoras de marcado incremento en la mortalidad (5).

Así, la hipertensión produce más disfunción diastólica con una prevalencia entre 40% y 60%, según la edad de la población evaluada (5-8) con menor alteración de la función sistólica, e incluso la llamada cardiopatía hipertensiva en estado terminal caracterizada por severa disfunción sistólica y dilatación del ventrículo izquierdo, no ha sido probada en estudios epidemiológicos en humanos (9).

Varios estudios publicados a finales de la década de los 80 e inicio de los 90, documentaron reducción del llenado y prolongación del tiempo de relajación del ventrículo izquierdo en pacientes con hipertensión arterial (1-4). En estos estudios, practicados en pacientes de edad media y mayor con hipertensión sostenida de larga evolución que venían siendo tratados, se encontró que la presencia de hipertrofia del ventrículo izquierdo se relacionó con mayor alteración del llenado y la relajación;

igualmente, se encontraron anomalías diastólicas sin hipertrofia del ventrículo izquierdo detectable, por lo cual se concluyó que las alteraciones en la función diastólica precedían a la hipertrofia del ventrículo izquierdo pero, para esa época, no se tuvo en cuenta la edad, la cual posteriormente se demostró que se asocia con alteración en la función diastólica (10).

Un estudio más reciente (HARVEST study) demostró, mediante la evaluación de pacientes jóvenes hipertensos y controles no hipertensos (entre 18 y 45 años), que la disfunción diastólica afecta sólo marginalmente al hipertenso en estadios iniciales y que ésta es definitivamente una expresión de la cardiopatía hipertensiva con cambios en la anatomía y geometría ventriculares (11). De este modo, cuando se encuentra disfunción diastólica en el paciente hipertenso sin hipertrofia del ventrículo izquierdo, se sugiere que existe algún grado, así sea leve, de proliferación de fibroblastos en el miocardio ya que está alterando la distensibilidad ventricular (9, 11).

Hace casi 20 años, Topol y colaboradores describieron la cardiomiopatía hipertrófica hipertensiva del paciente mayor caracterizada por hipertrofia del ventrículo izquierdo concéntrica severa con fracción de eyección aumentada (> 70%), más prevalente en mujeres y que cursa con disfunción diastólica y falla cardíaca sintomática (12), a menudo con obstrucción dinámica medio ventricular y del tracto de salida del ventrículo izquierdo, empeorando su curso clínico con el uso de inotrópicos.

La regresión de la masa del ventrículo izquierdo y de la hipertrofia del ventrículo izquierdo, mejora en la mayoría de los casos la disfunción diastólica, aunque existe un porcentaje menor de pacientes que, regresando la hipertrofia del ventrículo izquierdo, no mejoran la disfunción diastólica (9); es probable que en este grupo exista algún grado de fibrosis miocárdica intersticial.

Todos los fármacos antihipertensivos producen regresión de la masa ventricular, pero con diferente eficacia, como lo demostró un meta-análisis del efecto de los anti-hipertensivos en la regresión de la masa ventricular (13):

- Bloqueadores del receptor de angiotensina II: 13%.
- Bloqueadores de los canales del calcio: 11%.
- Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina: 10%.
- Diuréticos: 8%.
- Beta-bloqueadores: 6%.

Nota del editor

Sebastián Vélez Peláez

En la enfermedad cardíaca hipertensiva, la presencia de disfunción diastólica hace parte, junto con la hipertrofia ventricular izquierda, de la manifestación de compromiso de órgano blanco asociado a la hipertensión arterial, con frecuencia de presentación variable dependiendo de la población estudiada. La hipertensión arterial no es, por supuesto, la única causa de disfunción diastólica, pero existe una asociación importante entre las dos (14).

El pronóstico asociado a la disfunción diastólica también es variable, dependiendo de los demás factores presentes (por ejemplo disfunción sistólica), pero la mortalidad anual puede variar entre 1,3% y 17,5% (15) cuatro veces mayor que la de individuos sanos.

Existe una asociación entre hipertrofia ventricular y disfunción diastólica, y el mejor tratamiento para ésta sigue siendo el adecuado control de la presión arterial. Como se indica, algunos medicamentos son mejores que otros para disminuir la hipertrofia ventricular izquierda, pero el tratamiento antihipertensivo adecuado con cualquier terapia, será útil en el tratamiento de la disfunción diastólica.

Bibliografía

1. Genovesi-Evert A, Marabotti C, Palombo C, et al. Different determinants of left ventricular filling in normotensive and essential hypertensive patients. *Am J Hypertens* 1989; 2: 117-119.
2. White BW, Schulman P, Dey HM, Katz AM. Effects of age and 24 hours ambulatory blood pressure on rapid left ventricular filling. *Am J Cardiol* 1989; 63: 1343-1347.
3. Phillips RA, Goldman ME, Ardeljan M, et al. Determinants of abnormal left ventricular filling in early hypertension. *J Am Coll Cardiol* 1989; 14: 979-985.
4. Verdecchia P, Schillaci G, Guerrieri M, et al. Prevalence and determinants of left ventricular diastolic filling abnormalities in an unselected hypertensive population. *Eur Heart J* 1990; 11: 679-691.
5. Redfield MM, Jacobsen SJ, Burnett JC, et al. Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community. Appreciating the scope of the heart failure epidemic. *JAMA* 2003; 289: 194-202.
6. Aurigemma GP, Gottdiener JS, Shemanski L, et al. Predictive value of systolic and diastolic function for incident congestive heart failure in the elderly: The Cardiovascular Health Study. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 1042-1048.
7. European Study Group on Diastolic Heart Failure: How to diagnose diastolic heart failure. *Eur Heart J* 1998; 19: 990-1003.
8. Zile MR, Brutsaert DL. New concepts in diastolic dysfunction and diastolic heart failure: part I. Diagnosis, prognosis and measurements of diastolic function. *Circulation* 2002; 105: 1387-1393.
9. Gottdiener JS, Diamond JA, Phillips RA. Hypertension. In: *Clinical Echocardiography*. Otto CM, Editor. Second ed. FALTA CIUDAD: WB Saunders Co.; 2002. p. 705-728.
10. Nishimura RA, Appleton CP. Diastology: beyond E and A. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 372-374.
11. Palatini P, Visentini P, Mormino P, et al. Structural abnormalities and not diastolic dysfunction are the earliest left ventricular changes in hypertension. HARVEST Study Group. *Am J Hypertens* 1998; 11: 147-154.

12. Topol EJ, Traill TA, Fortuin NJ. Hypertensive hypertrophic cardiomyopathy of the elderly. *N Engl J Med* 1985; 312: 277-283.
13. Klingbeil AU, Schneider M, Martus P, Messerli FH, Schmieder RE. A meta-analysis of the effects of treatment on left ventricular mass in essential hypertension. *Am J Med* 2003; 115: 41-46.
14. Vasan RS, Larson MG, Benjamin EJ, Evans JC, Reiss CK, Levy D. Congestive heart failure in subjects with normal versus reduced left ventricular ejection fraction: prevalence and mortality in a population-based cohort. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 1948-1955.
15. Vasan RS, Benjamin EJ, Levy D. Prevalence, clinical features and prognosis of diastolic heart failure: an epidemiologic perspective. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26: 1565-1574.

TRATAMIENTO - SITUACIONES ESPECIALES

Hipertensión arterial sistólica

Eduardo Ramírez V., MD.

Se considera hipertensión sistólica (o hipertensión sistólica aislada) cuando la presión arterial sistólica es mayor a 140 mm Hg, con presión arterial diastólica menor a 90 mm Hg. Se presenta con mayor frecuencia en pacientes ancianos.

La hipertensión sistólica se asocia claramente con aumento del riesgo cardiovascular.

Existe indicación para el tratamiento cuando las cifras de presión arterial sistólica son superiores a 160 mm Hg. Aquellos individuos con cifras mayores a 140 mm Hg, probablemente también se beneficien del tratamiento, aunque el efecto de éste no tiene tanto soporte en la literatura.

La meta del tratamiento en la población de riesgo promedio, es llegar a cifras menores de 140 mm Hg. En individuos de riesgo mayor, diabéticos o con falla cardíaca, la meta debe ser menor a 130 mm Hg.

Los cambios terapéuticos en el estilo de vida son de utilidad en el tratamiento de la hipertensión sistólica, especialmente la pérdida de peso en el anciano hipertenso obeso.

Aunque los diuréticos tiazídicos y los bloqueadores de los canales del calcio son los medicamentos de elección para el tratamiento, la mayoría de pacientes requerirá terapia de combinación para una adecuada reducción de la presión sistólica.

En la actualidad, uno de los más importantes tópicos en lo que se refiere al tratamiento de la hipertensión arterial, es la hipertensión arterial sistólica aislada, la cual se define como la elevación de la presión sistólica con cifras de presión diastólica normales ($>139/<89$ mm Hg); las cifras entre $120-139/<80$ mm Hg se consideran como prehipertensión sistólica (1).

La hipertensión arterial sistólica es el tipo más frecuente en personas mayores de 65 años, y por el rápido crecimiento de esta franja de la población, esta será probablemente la forma más prevalente de hipertensión arterial (2).

En años recientes ha habido un verdadero cambio en el paradigma de considerar la elevación de la presión arterial diastólica como el más importante factor de riesgo cardiovascular en hipertensión arterial, al actual reconocimiento de la hipertensión sistólica, y aún más, de la combinación de sistólica alta y diastólica normal o baja (presión de pulso), como factores con mayor incidencia en el riesgo del paciente anciano, especialmente en lo que se refiere a accidente cerebrovascular (3). La presión de pulso elevada refleja la rigidez de la aorta y los grandes vasos de capacitancia, lo cual provee un reservorio menor para el flujo sistólico y un incremento en la reducción de la presión de vaciamiento diastólica, comparada con vasos de distensibilidad preservada (9).

En 1971, Kannel y colaboradores, al evaluar la cohorte del estudio Framingham, encontraron que la presión arterial sistólica era un mejor predictor de eventos cardiovasculares que la presión diastólica, hallazgo que ha sido ratificado por muchos estudios, entre otros el MRFIT.

La primera demostración de que la reducción de la presión arterial en ancianos con hipertensión arterial sistólica aislada en estadios 2 y 3 disminuía la morbilidad y la mortalidad, ocurrió en el Programa de Hipertensión Sistólica del Anciano (SHEP), en 1991. Antes de la publicación de este estudio, muchos consideraban que aunque la hipertensión sistólica incrementaba el riesgo del paciente, el beneficio de su tratamiento aún no había sido probado (6). Desde entonces, se reconoció ampliamente el beneficio de su tratamiento, y en la actualidad sería inadmisibles el antiguo concepto que hablaba de la presión arterial sistólica normal como aquella inferior a "100 más la edad".

Ha habido, entonces, varios trabajos además del SHEP que han demostrado de manera fehaciente el beneficio del tratamiento de este tipo de hipertensión, de los cuales podrían mencionarse algunos como el Syst-Eur, en donde el tratamiento con nitrendipina en un número considerable de pacientes con hipertensión sistólica

aislada, mostró reducción de la aparición de eventos de accidente cerebrovascular en 42%. De igual forma, el Syst-China y el INSIGHT, contaron con un subgrupo de pacientes con hipertensión arterial sistólica aislada, y mostraron beneficio en el tratamiento con nifedipina (10), y finalmente, estudios como el ALLHAT, el cual evidenció beneficio con el uso de diuréticos, incluso en el grupo de pacientes ancianos con hipertensión sistólica aislada.

Otros trabajos señalan que la presión arterial sistólica es más precisa para la correcta clasificación de las cifras de presión arterial como hipertensión, presión normal alta o presión normal, que la misma presión arterial diastólica. Desde hace relativamente poco tiempo, expertos y comités emplean ambas presiones para la correcta clasificación de los diferentes estadios de la hipertensión arterial (11).

Tomó casi 22 años hasta que el Quinto Comité Nacional para la Prevención, Detección, Evaluación y Tratamiento de la Hipertensión Arterial de los Estados Unidos (V-JNC), considerara a la presión arterial sistólica como igualmente importante a la diastólica en la clasificación de la hipertensión (12).

En la actualidad, tanto el Séptimo Comité (VII-JNC) como las Guías de la Sociedad Europea de Hipertensión Arterial, consideran ambos valores en la clasificación de la hipertensión, y el estado o subgrupo al cual el paciente pertenece, sería al que corresponde la cifra sistólica o diastólica más elevada (1).

Así pues, el adecuado control de la hipertensión arterial sistólica aislada en el anciano, tendría grandes beneficios en materia de reducción de accidente cerebro-vascular, infarto agudo del miocardio y episodios de insuficiencia cardíaca congestiva. Además, otro estudio demostró disminución en el inicio de demencia, lo que implicaría un beneficio adicional en este grupo de pacientes.

Existe un punto de consideración especial en el tratamiento de la hipertensión sistólica aislada, y es la reducción concomitante de la presión arterial diastólica "normal". En el análisis de más de 7.500 pacientes ancianos con hipertensión arterial sistólica aislada en tratamiento, se vio igual incremento en la mortalidad de aquellos pacientes con hipertensión sistólica permanente que en aquellos con presiones diastólicas persistentemente bajas, y mayor incremento en los eventos en aquellos

pacientes en quienes su presión arterial diastólica disminuía demasiado con la terapia antihipertensiva. Sería deseable reducir la presión arterial sistólica elevada, sin disminuir la diastólica inicial, normal o baja, en forma importante (15-17).

Surgen varias preguntas en el tratamiento del paciente:

¿En qué nivel de presión arterial sistólica debería considerarse el tratamiento farmacológico?

¿Qué medicamentos usaría?

¿Existen algunos nuevos medicamentos propuestos?

¿Hasta qué nivel debería disminuirse la presión arterial?

En respuesta a estos interrogantes cabe anotar que algunos estudios sugieren que antes de apresurarse a tratar pacientes con lecturas iniciales de presión sistólica superiores a 160 mm Hg en el consultorio, deberían realizarse medidas ambulatorias fuera del mismo, con miras a detectar aquellos individuos con hipertensión de "bata blanca", cuyo número probablemente sea más frecuente de lo esperado, que no experimentarían a mediano plazo un riesgo más elevado de eventos vasculares, y su tratamiento no traería beneficio significativo (8).

Con respecto a la segunda pregunta, una vez la presión sistólica definitivamente se encuentre por encima de 160 mm Hg, la recomendación actual es iniciar diuréticos tiazídicos a bajas dosis, o bloqueadores de los canales del calcio dihidropiridínicos de larga acción. Recientemente, en pacientes ancianos con hipertensión combinada (sistólica más diastólica), los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina y los bloqueadores de los receptores de la angiotensina-II han demostrado resultados tan buenos e incluso mejores que los anteriores, pero se desconoce su aplicabilidad en la hipertensión sistólica aislada (13, 14).

Con relación a nuevas propuestas, parecería conveniente, al menos desde el punto de vista teórico, encontrar un medicamento con mayor poder para reducir la presión arterial sistólica que la misma diastólica.

La espirolactona, un antagonista de la aldosterona, además de su efecto natriurético, inhibe también la síntesis de colágeno y la fibrosis vascular y miocárdica inducida por la aldosterona, contrarrestando así la rigidez arterial involucrada en la patogénesis de la hipertensión sistólica aislada. Algunos estudios han demostrado su utilidad en estos pacientes (21).

El eplerenone es un nuevo antagonista de la aldosterona con menor actividad endocrina que la espironolactona, con lo que se esperan menos efectos secundarios como la ginecomastia.

Los nitratos, como generadores de óxido nítrico, también pueden considerarse. El dinitrato de isosorbide ha mostrado disminuir selectivamente la presión arterial sistólica, sin afectar la diastólica, en ancianos con hipertensión sistólica aislada.

La terapia con nitratos orales puede atenuar además el incremento en la onda de pulso, principal responsable de la alta presión sistólica en el anciano, con menos efectos sobre la diastólica (18). No obstante, se requieren más estudios para la actual recomendación de estos medicamentos en dichos pacientes.

En cuanto a la última pregunta, tal vez la más difícil, definitivamente existe una curva en J con respecto al riesgo vascular de estos pacientes, cuando se disminuye la presión diastólica a niveles inferiores a los necesarios para mantener la perfusión de órganos vitales, aún en pacientes en quienes se inicia su tratamiento con diastólicas elevadas y sus cifras disminuyen hasta 70 mm Hg o menos (19, 20).

En conclusión, tanto la necesidad como el beneficio logrados en tratar la hipertensión arterial sistólica aislada, son claros. Una vez confirmada la misma, debería manejarse en forma cuidadosa, tratando de reducir la cifra sistólica a 140 mm Hg o menos, mientras la diastólica no se disminuya por debajo de 70 mm Hg.

Aquellos pacientes con discreto incremento en su presión arterial sistólica, pero con patología concomitante de alto riesgo (diabetes, disfunción renal o falla cardíaca) deben ser igualmente tratados, y las actuales recomendaciones en materia de fármacos son los diuréticos tiazídicos y las dihidropiridinas de larga y lenta acción, iniciando a bajas dosis.

Nota del editor

Sebastián Vélez Peláez

La hipertensión sistólica se reconoce ahora como un factor de riesgo tan importante como la elevación de la presión diastólica. Sin embargo, el control de la presión arterial sistólica a metas es incluso más difícil que el de la presión arterial diastólica (22, 23). Todos los esfuerzos deben dirigirse a llevar ambas presiones a la meta establecida (expuestas más arriba y en el capítulo correspondiente).

Ello puede no ser fácil debido a la aparición de efectos secundarios o hipotensión; la presencia de hipotensión diastólica con presión sistólica que no ha llegado a metas, puede presentarse en algunos casos, y puede ser de difícil manejo. En ancianos siempre debe tomarse la presión arterial de pie con el objetivo de evaluar la presencia de hipotensión ortostática, una limitante para el tratamiento de estos pacientes, especialmente con algunos grupos de medicamentos (por ejemplo alfa-bloqueadores).

Aún no es totalmente claro el efecto del tratamiento de la hipertensión sistólica aislada sobre la mortalidad general o cardiovascular, pues los estudios que lo han evaluado (Syst-Eur, SHEP y Syst-China (7, 24, 25)) han estado dirigidos hacia la prevención de la enfermedad cerebrovascular. Sin embargo, este sólo hecho justifica el tratamiento de estos pacientes.

Se sugiere que los pacientes de edad muy avanzada (mayores de 80 años) se benefician igualmente del tratamiento, según se desprende de algunos análisis del estudio SHEP, pero este aspecto está siendo evaluado específicamente en el estudio HYVET (Hypertension in the very elderly trial) (26).

Bibliografía

1. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al, and the 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: 2560-2572.
2. Kannel WB. Elevated systolic blood pressure as a cardiovascular risk factor. *Am J Cardiol* 2000; 85: 251-255.
3. Staessen JA, Gasowski J, Wang JG, et al. Risk of untreated isolated systolic hypertension in the elderly: meta-analysis of outcome trials. *Lancet* 2000; 355: 865-872.
4. Forette F, Black HR. The paradigm has shifted to systolic blood pressure. *Hypertension* 1999; 24: 386-387.
5. Kaplan NM. New Issues in the treatment of isolated systolic hypertension. *Circulation* 2000; 102: 1079-1081.
6. Avanzini F, Bettelli G, Colombo F. The prognostic significance of systolic and diastolic blood pressure in the elderly. Suggestions of a 10 year follow-up study. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25: 178A.
7. Forette F, Seux ML, Staessen JA, et al. Prevention of dementia in randomised double-blind placebo-controlled Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) trial. *Lancet* 1998; 352: 1347-1351.
8. Verdecchia P. Prognostic value of ambulatory blood pressure: current evidence and clinical implications. *Hypertension* 2000; 35: 844-851.
9. Fagard RH, Staessen JA, Lutgarde T, et al. Response to antihypertensive therapy in older patients with sustained and nonsustained systolic hypertension. *Circulation* 2000; 102: 1139-1144.
10. van Zwielen PA. Drug treatment of isolated systolic hypertension. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 1095-1097.
11. Galazka M, Ruddy MC, Bialy GB. Systolic hypertension remains difficult to control despite referral to hypertension specialists. *Am J Hypertens* 2004; 17: S144.
12. Carretero OA, Oparil S. Essential hypertension. Part II: Treatment. *Circulation* 2000; 101: 446-453.

13. Jamerson KA, Bakris GL, Wun CC, et al. Rationale and design of the avoiding cardiovascular events through combination therapy in patients living with systolic hypertension (ACCOMPLISH) trial: the first randomized controlled trial to compare the clinical outcome effects of first-line combination therapies in hypertension. *Am J Hypertens* 2004; 17: 793-801.
14. Papademetriou V, Farsang C, Elmfreldt E, et al. Study on cognition and prognosis in the elderly. Stroke prevention with the angiotensin II type 1-receptor blocker candesartan in elderly patients with isolated systolic hypertension. The study on cognition and prognosis in the elderly (SCOPE). *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 1175-1180.
15. Smulyan H, Safar ME. The diastolic blood pressure in systolic hypertension. *Ann Intern Med* 2000; 132: 233-237.
16. Somes GW, Pahor M, Shorr RI, et al. The role of diastolic blood pressure when treating isolated systolic hypertension. *Arch Intern Med* 1999; 159: 2004-2009.
17. Fagard RH, Staessen JA, Thijs L, et al. Response to antihypertensive therapy in older patients with sustained and nonsustained systolic hypertension. *Circulation* 2000; 102: 1139.
18. Duchier J, Iannascoli F, Safar M. Antihypertensive effect of sustained-release isosorbide dinitrate systolic systemic hypertension in the elderly. *Am J Cardiol* 1987; 60: 99-102.
19. Voko Z, Bots ML, Hofman A, et al. J-shaped relation between blood pressure and stroke in treated hypertensives. *Hypertension* 1999; 34: 1181-1185.
20. Tonkin A, Wing L. Management of isolated systolic hypertension. *Drugs* 1996; 51: 738-749.
21. Lim PO, Jung RT, MacDonald TM. Raised aldosterone-to-renin ratio predicts antihypertensive efficacy of spironolactone: a prospective cohort follow-up study. *Br J Clin Pharmacol* 1999; 48: 756-760.
22. Mancia G, Grassi G. Systolic and diastolic blood pressure control in antihypertensive drug trials. *J Hypertens* 2002; 20: 1461-1464.
23. Whyte JL, Lapuerta P, L'Italien GJ, Franklin SS. The Challenge of Controlling Systolic Blood Pressure: Data from the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III), 1988-1994. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2001; 3: 211-216.
24. Savage PJ, Pressel SL, Curb JD, et al. Influence of long-term, low-dose, diuretic-based, antihypertensive therapy on glucose, lipid, uric acid, and potassium levels in older men and women with isolated systolic hypertension: the Systolic Hypertension in the Elderly Program: SHEP Cooperative Research Group. *Arch Intern Med* 1998; 158: 741-751.
25. Wang J, Staessen J, Gong L, Liu L; for the Systolic Hypertension in China (Syst-China) Collaborative Group. Chinese Trial on Isolated Systolic Hypertension in the Elderly. *Arch Intern Med* 2000; 160: 211-220.
26. Bulpitt CJ, Fletcher AE, Beckett N, et al. Hypertension in the Very Elderly Trial (HYVET): Protocol for main trial. *Drugs Aging* 2001; 185: 151-164.

TRATAMIENTO - SITUACIONES ESPECIALES

Raza, género y embarazo

Laura P. Báez P., MD.

La hipertensión arterial es el problema médico más común en la mujer embarazada.

Las presiones arteriales sistólica y diastólica, por encima de 140 mm Hg y 90 mm Hg, respectivamente, se consideran elevadas.

El compromiso de órgano blanco de la mujer hipertensa puede aumentarse con el embarazo.

La presencia de proteinuria indica mayor riesgo fetal en la hipertensa embarazada.

En un gran porcentaje de casos, la mujer hipertensa embarazada puede manejarse con cambios en el estilo de vida, sin necesidad de tratamiento farmacológico; no se recomienda la pérdida de peso.

El objetivo del tratamiento de la hipertensa embarazada es la disminución del riesgo de la mujer, pero los tratamientos empleados deben ser seguros para el feto. El medicamento de elección es la alfametildopa. Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y los bloqueadores de los receptores de angiotensina-II, son fetotóxicos y deben evitarse durante todo el embarazo.

Aunque las cifras medias de presión arterial son un poco más altas en hombres en cualquier rango de edad, la prevalencia de hipertensión arterial es igual o ligeramente mayor en mujeres que en hombres por encima de los 50 años.

En términos generales, las cifras de presión arterial diastólica son un poco más elevadas en hombres que en mujeres apareados por edad, pero la presión arterial sistólica es levemente más alta en mujeres de más edad.

A pesar de que pueden existir algunas diferencias en la reducción del riesgo absoluto derivado del tratamiento antihipertensivo (especialmente el relacionado con enfermedad coronaria), el género no debe influir en la decisión del tratamiento.

La respuesta a los medicamentos antihipertensivos es similar entre hombres y mujeres. Las mujeres tienen mejores tasas de control de hipertensión arterial que los hombres.

Las personas de raza negra presentan mayor frecuencia de hipertensión arterial que las de raza blanca (especialmente en grupos de edad más jóvenes) siendo también más frecuentes las formas severas.

Otros factores, como los socioeconómicos, pueden influir en las diferencias interraciales en las tasas de hipertensión arterial observadas.

Hipertensión en el embarazo

Los trastornos hipertensivos en el embarazo, continúan siendo una causa importante de morbilidad y mortalidad materna, fetal y neonatal, no sólo en los países en vía de desarrollo sino también en los industrializados. Fisiológicamente, la presión sanguínea disminuye en el segundo trimestre, teniendo una media de 15 mm Hg menor que los niveles anteriores a la gestación; durante el tercer trimestre retorna a lo normal o puede exceder los niveles pregestacionales. Estas fluctuaciones ocurren tanto en mujeres previamente hipertensas como en normotensas.

La definición de hipertensión en el embarazo no es uniforme (1-3). La más usada incluye la elevación en la presión arterial durante el segundo trimestre respecto de las mediciones del primer trimestre o pregestacionales, o basada en valores de presión sanguínea absolutos (presión arterial sistólica > 140 mm Hg o presión arterial diastólica > 90 mm Hg); esta es actualmente la más aceptada (3).

Es esencial confirmar las lecturas de hipertensión arterial en dos ocasiones.

La hipertensión en el embarazo no es una entidad única; ésta comprende (4):

1. Hipertensión preexistente, la cual afecta entre el 1% y el 5% de los embarazos y se define como la presión sanguínea $> 140/90$ mm Hg que se encuentra antes de la gestación o se desarrolla antes de la semana 20 y normalmente persiste más allá de los 42 días postparto. Puede asociarse a proteinuria.

2. Hipertensión gestacional: es la hipertensión inducida por el embarazo, sin proteinuria. La hipertensión gestacional asociada con proteinuria significativa (>300 mg/dL o >500 mg/24 horas o 2+ en la cinta reactiva) se conoce como preeclampsia. La hipertensión se desarrolla después de la semana 20 de gestación. En la mayoría de los casos se resuelve dentro de los primeros 42 días postparto. La hipertensión gestacional se caracteriza por la pobre perfusión de los órganos.

3. Hipertensión preexistente con hipertensión gestacional y proteinuria agregada: la hipertensión preexistente se asocia con mayor incremento de la presión sanguínea y excreción de proteínas >3 g/día en orina de 24 horas después de la semana 20 de gestación (corresponde al término antiguo de hipertensión crónica con preeclampsia sobre-impuesta).

4. Hipertensión preparto inclasificable: corresponde a la hipertensión con o sin manifestaciones sistémicas; si la presión arterial se tomó por primera vez después de la semana 20 de gestación, se hace necesaria una reevaluación en el día 42 postparto o después. Si la hipertensión se resuelve para ese entonces, la condición puede reclasificarse como hipertensión gestacional con o sin proteinuria. Si la hipertensión no está resuelta para ese entonces, la condición debe reclasificarse con hipertensión preexistente.

El edema ocurre en más del 60% de las gestaciones normales y no se utiliza en el diagnóstico de preeclampsia.

Los trastornos hipertensivos en el embarazo (particularmente la hipertensión gestacional con o sin proteinuria), pueden producir cambios en los perfiles hematológico, renal y hepático, y afectar de manera adversa el pronóstico y los eventos tanto maternos como del recién nacido (Tabla 1).

La mayoría de las mujeres con hipertensión preexistente en el embarazo, tienen hipertensión estadio I y se consideran de bajo riesgo para complicaciones cardiovasculares dentro del período de la gestación. Las mujeres con hipertensión esencial y función renal normal, tienen buen pronóstico materno y fetal y son candidatas para

no usar tratamiento farmacológico debido a que no hay evidencia de que el mismo lleve a mejoría en los resultados en el período neonatal (5, 6).

Debe considerarse el tratamiento no farmacológico para las mujeres embarazadas con presión arterial sistólica de 140-160 mm Hg o presión arterial diastólica de 90-99 mm Hg, o ambas (7). El manejo depende de las cifras de presión arterial, la edad gestacional y la presencia de factores de riesgo maternos y fetales asociados, e incluye la vigilancia estricta, la limitación de la actividad y el reposo en decúbito lateral izquierdo. Se recomienda una dieta normal sin restricción de sal. Las intervenciones preventivas orientadas a la reducción de la incidencia de hipertensión gestacional, especialmente preeclampsia, que incluyen la suplementación de calcio (2 g/día) (8) y de aceites de pescado (9), así como el tratamiento con dosis bajas de ácido acetil salicílico (10), no han demostrado de manera consistente los beneficios inicialmente esperados, en especial en el feto. El ácido acetil salicílico en dosis bajas se utiliza de manera profiláctica en mujeres que tienen historia de inicio temprano (antes de la semana 28) de preeclampsia. Aunque la reducción de peso puede ser útil en disminuir la presión arterial en las mujeres no embarazadas, no se recomienda durante el embarazo en las mujeres obesas. La reducción de peso puede estar asociada con bajo peso en el neonato y menor crecimiento en los lactantes.

El valor de la administración continua de antihipertensivos a la mujer embarazada con hipertensión crónica, continúa siendo un área de debate. Existe consenso en el tratamiento farmacológico de la hipertensión severa en el embarazo debido a su efecto benéfico (11). El tratamiento para la hipertensión de menor severidad es controversial: puede ser beneficioso en las madres con hipertensión para reducir su presión arterial, pero la menor presión arterial puede afectar la perfusión útero-placentaria y el desarrollo fetal (12, 13). Existe mucha menor certeza acerca de los beneficios de disminuir la presión arterial en las mujeres embarazadas con hipertensión leve preexistente.

El objetivo del tratamiento de la hipertensión es reducir el riesgo materno, además, los agentes seleccionados deben ser eficaces y seguros para el feto (14, 15). Si la presión arterial sistólica es > 170 mm Hg o la presión arterial diastólica es > 110 mm Hg en la mujer embarazada, debe considerarse como una emergencia hipertensiva y es precisa la hospitalización.

Tabla 1
INVESTIGACIONES BÁSICAS DE LABORATORIO RECOMENDADAS PARA LA MONITORIZACIÓN
DE LAS PACIENTES CON HIPERTENSIÓN EN EL EMBARAZO.

Hematocrito y hemoglobina	La hemoconcentración da soporte al diagnóstico de hipertensión gestacional con o sin proteinuria. Es un indicador de severidad. Debido a hemólisis, los niveles pueden ser bajos en casos muy severos.
Recuento de plaquetas	Los bajos niveles $<100.000 \times 10^9/L$ pueden sugerir consumo en la microvasculatura; los niveles se relacionan con la severidad y predicen la recuperación en el período postparto, especialmente en el síndrome HELLP.
ASAT, ALAT séricas	Los niveles elevados sugieren afección hepática. Los niveles incrementados indican empeoramiento de la severidad del proceso.
LDH sérica	Los niveles elevados se asocian con hemólisis y afección hepática. Pueden reflejar severidad y predecir la recuperación potencial en el postparto, especialmente en el síndrome HELLP.
Proteinuria (recolectada en 24 horas)	Es un estándar para la cuantificación de proteinuria. Si excede de 2 g/día se recomienda monitorización estricta, si es mayor de 3 g/día se debe considerar desembrazar a la paciente.
Uroanálisis	La cintilla reactiva para proteinuria tiene tasas significativas de falsos positivos y negativos. Si resulta positiva es indispensable la recolección en orina de 24 horas para confirmar el diagnóstico. Si resulta negativa no descarta proteinuria.
Ácido úrico sérico	Los niveles elevados ayudan en el diagnóstico diferencial de la hipertensión gestacional y pueden reflejar severidad.
Creatinina sérica	Los niveles disminuyen en el embarazo. Los niveles elevados sugieren incremento de la severidad de la hipertensión. Puede ser necesaria la depuración de creatinina en 24 horas.

HELLP: hemólisis, elevación de los niveles de enzimas hepáticas, disminución del recuento de plaquetas.

ASAT: aspartato amino transferasa.

ALAT: alanino amino transferasa.

LDH: lactato deshidrogenasa.

Así mismo, debe considerarse el tratamiento farmacológico con labetalol intravenoso, metildopa oral o nifedipino. La hidralazina no debe usarse como medicamento de elección ya que su uso se asocia con más efectos adversos perinatales que los de otros medicamentos (16).

El umbral al cual se inicia el tratamiento antihipertensivo es cuando la presión arterial sistólica es mayor de 140 mm Hg y la presión arterial diastólica es mayor de 90 mm Hg en mujeres con hipertensión gestacional sin proteinuria o hipertensión preexistente antes de la semana 28, en aquellas con hipertensión gestacional y proteinuria o síntomas en cualquier momento durante el embarazo o en aquellas con hipertensión preexistente y condiciones subyacentes de daño de órgano blanco y con hipertensión preexistente e hipertensión gestacional súper impuesta.

El nivel de umbral en otras circunstancias es de presión arterial sistólica >150 mm Hg o presión arterial diastólica >95 mm Hg. Para los casos no complicados, la metildopa, el labetalol, los bloqueadores de los canales del calcio y los betabloqueadores son los medicamentos de elección. Estos últimos parecen ser menos efectivos que los primeros (16); sin embargo, los bloqueadores de los

canales del calcio no deben administrarse de manera concomitante con sulfato de magnesio debido al riesgo de hipotensión por sinergismo. Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y los bloqueadores de los receptores de angiotensina-II están contraindicados en el embarazo.

El volumen plasmático se encuentra reducido en preeclampsia, por lo tanto el manejo con diuréticos no está indicado a menos que exista oliguria. El sulfato de magnesio endovenoso ha probado su efectividad en la prevención de la eclampsia y en el tratamiento de las convulsiones (17). La inducción del trabajo de parto es apropiada en hipertensión gestacional con proteinuria y en condiciones adversas como alteraciones visuales, anomalías de la coagulación y sufrimiento fetal.

Hipertensión y género

La presión arterial muestra un patrón diferente en hombres y mujeres; en promedio es más alta en hombres y la mayor diferencia se halla hacia la cuarta y quinta décadas de la vida (18-20).

Aunque no existe evidencia concluyente acerca de que el perfil fisiopatológico de la hipertensión arterial

esencial muestre características diferenciales por género, recientemente se han reconocido algunos mecanismos hemodinámicos, vasculares, metabólicos y neurohormonales que influyen en el desarrollo y/o en la progresión de la hipertensión arterial en las mujeres (21).

Los hallazgos de algunos estudios sugieren que las mujeres son, desde el punto de vista hemodinámico, más jóvenes que los hombres de la misma edad cronológica. Este perfil hemodinámico se asemeja, de manera especial, al estado prehipertensivo (22, 23).

Las propiedades de la pared vascular arterial son diferentes en hombres y mujeres. Éstas muestran grandes variaciones en la distensibilidad a través del ciclo menstrual (24); se encuentran cambios similares en la vasculatura renal y la fase ovulatoria se caracteriza por vasodilatación periférica (25).

Desde el punto de vista metabólico, los estudios indican que existe mayor prevalencia de sobrepeso y obesidad en mujeres que en hombres, no sólo en el período postmenopáusico, sino también en edades menores (26), lo cual es de particular relevancia en la fisiopatología de la hipertensión arterial en las mujeres debido a que el sobrepeso se caracteriza por un estado de resistencia a la insulina (27), que se relaciona con el desarrollo de hipertensión arterial a través de varios mecanismos.

Otras hipótesis en la patogénesis de la hipertensión arterial son las alteraciones en la liberación de factores neurohormonales (tales como renina, angiotensina, aldosterona, vasopresina, péptidos natriuréticos, catecolaminas) incluidos en el control homeostático de la presión arterial y en el desarrollo y mantenimiento de los estados hipertensivos. Las mujeres hipertensas muestran valores de marcadores adrenérgicos similares a los hallados en los hombres hipertensos de la misma edad, lo cual sugiere que la actividad simpática no tiene relación con el género por sí misma. Sin embargo, es mayor en los hombres obesos en comparación con las mujeres obesas, lo que al parecer es afín con la distribución de la grasa visceral (28).

La mayoría de los estudios clínicos iniciales para el tratamiento de la hipertensión arterial, no incluyeron mujeres en su población de estudio o eran insuficientes para dar recomendaciones acerca de las posibles diferencias en los resultados por género. Posteriormente, se incluyeron mujeres, sobre todo de edad avanzada, pero los resultados específicos por género se reportaron y la mayoría

de los estudios en ese entonces no tuvieron el poder para detectar diferencias por género tanto en la respuesta al manejo como en los resultados finales (29).

Las diferencias por género se evaluaron en los estudios más recientes y los efectos fueron generalmente similares en hombres y mujeres, con reducciones semejantes en el riesgo relativo como resultado del tratamiento antihipertensivo, pero con menores reducciones en el riesgo absoluto en las mujeres en comparación con los hombres (29).

La reducción del riesgo absoluto está estrechamente relacionada con el riesgo de base y se ha demostrado en todos los subgrupos de mujeres, excepto en aquellas con riesgo cardiovascular demasiado bajo (30-32).

Los anticonceptivos orales pueden incrementar la presión arterial y el riesgo de padecer hipertensión arterial se incrementa con la duración de su uso. Las mujeres que toman anticonceptivos deben controlar su presión arterial en forma regular. El desarrollo de hipertensión arterial es una razón para considerar otras formas de anticoncepción. De otra parte, la terapia de reemplazo hormonal no incrementa la presión arterial (33).

Debido al riesgo de malformaciones fetales, los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y los bloqueadores de los receptores de angiotensina-II, están contraindicados en las mujeres que desean quedar embarazadas.

Los diuréticos son útiles en las mujeres, en especial en aquellas de edad avanzada, debido a que su uso se relaciona con disminución en el riesgo de fracturas de cadera (34).

Los efectos secundarios a los medicamentos antihipertensivos son más frecuentes en las mujeres: la hipokalemia asociada al uso de diuréticos y la tos inducida por los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina es dos veces más frecuente que en los hombres (34, 35).

Hipertensión y raza

Hipertensión arterial en negros

La población de raza negra tiene una de las más altas prevalencias de hipertensión arterial, es de aparición más temprana y de mayor severidad; además tienen mayor riesgo de desarrollar daño de órgano blanco.

La hipertensión arterial es una causa predominante del incremento de la morbilidad y la mortalidad en este grupo (36).

Al parecer, la elevación de la presión arterial se relaciona con factores en el estilo de vida tales como el incremento del índice de masa corporal, la inactividad física, el bajo consumo de potasio y la alta ingestión de sodio.

Los cambios en el estilo de vida son particularmente benéficos en la población negra, pues ésta tiende a perder peso con más facilidad que los demás grupos étnicos y presenta mayores reducciones de presión arterial al disminuir el consumo de sodio (37, 38).

El manejo con diuréticos del grupo de las tiazidas, constituye el tratamiento farmacológico de elección. Su adición a otros fármacos (inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, bloqueadores de los receptores de angiotensina-II y beta-bloqueadores) incrementa la eficacia en el control de la enfermedad (37, 39).

La monoterapia con agentes que modulan el sistema renina-angiotensina-aldosterona, parece ser menos eficaz en reducir la presión arterial en negros en comparación con blancos; a pesar de ello, son muy útiles debido a la alta tasa de daño de órgano blanco especialmente renal y cardíaco.

La asociación de un diurético favorece de manera importante la acción de estos medicamentos. Al parecer, el uso de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina en los negros, tiene más riesgo de producir angioedema, en una proporción 2 a 5 veces mayor que en los blancos. Este efecto secundario, aunque raro y que lleva a la discontinuación del medicamento, se considera debido a la mayor susceptibilidad a los efectos de la bradicinina.

La Asociación Americana de Diabetes recomienda que los negros diabéticos hipertensos y con microalbuminuria, reciban manejo con bloqueadores de los receptores de angiotensina-II (40).

Hipertensión en hispanos

La enfermedad coronaria es la principal causa de muerte en hispanos y las tasas de reducción de la mortalidad por la misma han declinado en menor medida con respecto a otros grupos étnicos (41).

La hipertensión arterial entre los hispanos varía según el género y el país de origen; a pesar de la alta prevalencia de diabetes y obesidad, la prevalencia de hipertensión arterial es menor que en la población blanca (41, 42). Al parecer, el proceso de "modernización" afecta el estado de salud en un patrón bifásico, inicialmente de manera adversa y posteriormente benéfica (42).

Estudios en la población puertorriqueña muestran que los hombres citadinos tienen cifras de presión arterial más elevadas en promedio que los campesinos, lo cual se relaciona además con el nivel educativo, resultados contrarios a los encontrados en los norteamericanos. La implicación de estos hallazgos consiste en que la población urbana y de mayor nivel educativo, puede adoptar estilos de vida que llevan al incremento de la presión arterial (43).

La prevalencia de hipertensión arterial en los menores de 45 años es mayor que la que se observa en la población norteamericana.

Nota del editor

Sebastián Vélez Peláez

La hipertensión en la mujer embarazada es una situación que requiere especial atención por parte del médico para evitar complicaciones que afectan principalmente a la madre (44). El feto puede verse afectado a consecuencia del tratamiento instaurado para tratar la hipertensión de la madre. La mayoría de pacientes pueden manejarse con modificaciones del estilo de vida, aunque no se recomienda la pérdida de peso en la mujer embarazada. El compromiso de órgano blanco de la mujer hipertensa que queda en embarazo, puede aumentarse a consecuencia de éste. Un caso particular de atención es la aparición de proteinuria asociada a hipertensión arterial, situación que indica alto riesgo de pérdida fetal. El tratamiento debe basarse en los cambios en el estilo de vida, pero, como ya se indicó, no se aconseja la pérdida de peso durante el embarazo, aún en mujeres obesas. Para el tratamiento farmacológico se prefiere alfametildopa, aunque en ocasiones pueden emplearse medicamentos como nifedipino (45). Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y los bloqueadores de los receptores de angiotensina-II, no deben emplearse durante el embarazo por su efecto fetotóxico (46-48). El riesgo de recurrencia de hipertensión en embarazos subsiguientes es variable, según el tipo de presentación, menor para la hipertensión gestacional

(alrededor del 19%) y mayor para la pre-eclampsia súper impuesta sobre hipertensión crónica (46%) (49).

En general no existen diferencias de género en la respuesta al tratamiento antihipertensivo, aunque como se anota, el impacto sobre el riesgo absoluto no es similar entre hombres y mujeres, especialmente en lo que concierne a la presencia de enfermedad coronaria (50).

Existen diferencias raciales en la prevalencia y severidad de la hipertensión arterial; los individuos de raza negra se ven afectados en mayor número y de manera más precoz. Los factores socioeconómicos pueden jugar un papel en la tasa de hipertensión de diferentes poblaciones.

Bibliografía

- Guidelines Sub-Committee. 1999 World Health Organization-International Society of Hypertension guidelines for the management of hypertension. *J Hypertens* 1999; 17: 151-183.
- Consensus Report: National High Blood Pressure Education Program Working Group Report on High Blood Pressure in Pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 163: 1689-1712.
- Levine RJ, Ewell MG, Hauth JC, et al. Should the definition of preeclampsia include a rise in diastolic blood pressure of ≥ 15 mm Hg to a level < 90 mm Hg in association with proteinuria? *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183: 787-792.
- Helewa ME, Burrows RF, Smith J, Williams K, Brain P, Rabkin SW. Report of the Canadian Hypertension Society Consensus Conference: 1. Definitions, evaluation and classification of hypertensive disorders in pregnancy. *Can Med Assoc J* 1997; 157: 715-725.
- Sibai BM, Mabie WC, Shamsa F, Vilnar MA, Anderson GD. A comparison of no medication versus methyldopa or labetalol in chronic hypertension during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 162: 960-967.
- Gruppo di Studio Ipertensione in Gravidanza. Nifedipine versus expectant management in mild to moderate hypertension in pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1998; 105: 718-722.
- Moutquin J-M, Garner PR, Burrows RF, Rey E, Helewa ME, Lange IR, Rabkin SW. Report of the Canadian Hypertension Society Consensus Conference: 2. Nonpharmacologic management and prevention of hypertensive disorders in pregnancy. *Can Med Assoc J* 1997; 157: 907-919.
- Atallah AN, Hofmeyr GJ, Duley L. Calcium supplementation during pregnancy for preventing hypertensive disorders and related problems (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 1. Oxford: Update Software; 2000.
- Olsen S, Secher NJ, Tabor A, Weber T, Walker JJ, Gluud C. Randomised clinical trials of fish oil supplementation in high risk pregnancies. *Br J Obstet Gynaecol* 2000; 107: 382-395.
- Knight M, Duley L, Henderson-Smart DJ, King JF. Antiplatelet agents and pre-eclampsia (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 1. Oxford, Update Software: 2000.
- Khedun SM, Moodley J, Naicker T, Maharaj B. Drug management of hypertensive disorders of pregnancy. *Pharmacol Ther* 1997; 74: 221-258.
- De Swiet M. Maternal blood pressure and birthweight. *Lancet* 2000; 355: 81-82.
- Von Dadelszen P, Ornstein MP, Bull SB, Logan AG, Koren G, Magee LA. Fall in mean arterial pressure and fetal growth restriction in pregnancy hypertension: a meta-analysis. *Lancet* 2000; 355: 87-92.
- National High Blood Pressure Education Program Working Group Report on High Blood Pressure in Pregnancy. NIH Publication No. 00-3029; originally printed 1990; revised July 2000.
- Dekker G, Sibai B. Primary, secondary, and tertiary prevention of preeclampsia. *Lancet* 2001; 357: 209-215.
- Magee LA, Ornstein MP, von Dadelszen P. Fortnightly review: management of hypertension in pregnancy. *BMJ* 1999; 318: 1332-1336.
- The Maggie Trial Collaborative Group. Do women with pre-eclampsia, and their babies, benefit from magnesium sulphate? The MAGPIE Trial: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; 359: 1877-1890.
- Burt VI, Whelton P, Rocella EJ, et al. Prevalence of hypertension in the US population: Results of the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1991. *Hypertension* 1995; 25: 305-313.
- Himmelman A, Svensson A, Hansson L. Influence of sex on blood pressure and left ventricular mass in adolescents: the Hypertension in Pregnancy Offspring Study. *J Hum Hypertens* 1994; 8: 485-490.
- Young LC, Kuller LH, Rutan G, Bunker C. Longitudinal study of blood pressure changes and determinants from adolescence to middle age. The Dormont High School Follow-Up Study, 1957-1963 to 1989-1990. *Am J Epidemiol* 1993; 138: 973-983.
- Grassi G, Seravalle G, Stella ML, Mancia G. Pathophysiological aspects of hypertensive disease in women. *J Hypertens* 2002; 20: S6-S10.
- Lund-Johansen P. Hemodynamics in early essential hypertension: still an area of controversy. *J Hypertens* 1983; 1: 209-213.
- Julius S, Conway J. Hemodynamic studies in patients with borderline blood pressure elevation. *Circulation* 1968; 38: 282-288.
- Giannattasio C, Failla M, Grappiolo A, et al. Fluctuations of radial artery distensibility throughout the menstrual cycle. *Arterioscl Thromb Vasc Biol* 1999; 19: 1925-1929.
- Chapman A, Zamudio S, Woodmansee W, et al. Systemic and renal hemodynamic changes in the luteal phase of the menstrual cycle mimic early pregnancy. *Am J Physiol* 1997; 273: F777-F782.
- Friedman JM. Obesity in the new millennium. *Nature* 2000; 404: 632-634.
- Reaven GM, Lithell H, Landsberg L. Hypertension and associated metabolic abnormalities. The role of insulin resistance and the sympathoadrenal system. *N Engl J Med* 1996; 334: 374-381.
- Dell Oro R, Seravalle G, Turri C, Foglia G, Quarti-Trevano F. Relationship between abdominal or peripheral obesity and sympathetic overactivity. *High Blood Press* 2000; 9 (suppl 1): 13.
- Hayes S. Evidence-based medicine and treatment of hypertension in women: results of trials. *J Hypertens* 2002; 20 (suppl 2): S47-S51.
- Hayes S, Taler S. Hypertension in women: current understanding of gender differences. *Mayo Clin Proc* 1998; 73: 157-165.
- Gueyffier F, Boutitie F, Boissel J, et al. Effect of antihypertensive drug treatment on cardiovascular outcomes in women and men: a meta-analysis of individual patient data from randomized, controlled trials. The INDANA Investigators. *Ann Intern Med* 1997; 126: 761-767.
- Quan A, Kerlikowske K, Gueyffier F, Boissel JP. Efficacy of treating hypertension in women. *J Gen Intern Med* 1999; 14: 718-729.
- Writing group for the Women's Health Initiative Investigators. Risk and benefits of estrogens plus progestin in healthy postmenopausal women. *JAMA* 2002; 288: 321-333.
- Klugel OH, de Boer A, Paes AH, et al. Sex differences in the pharmacological treatment of hypertension: a review of population based studies. *J Hypertens* 1997; 15: 591-600.
- Rosenthal T, Oparil S. Hypertension in women. *J Human Hypertens* 2000; 14: 691-704.
- Cooper R, Rotimi C. Hypertension in blacks. *Am J Hypertens* 1997; 100: 804-812.
- Ferdinand K. New approaches to pharmacologic treatment of hypertension. *The Cardiology Clinics: Annual of Drug Therapy* 1999; 3: 63-80.
- The trials of Hypertension Prevention Collaborative Research Group. Effects of weight loss and sodium reduction intervention on blood pressure and hypertension incidence in overweight people with high-normal blood pressure. The trials of Hypertension Prevention, Phase II. *Arch Intern Med* 2001; 134: 1-11.
- ALLHAT Collaborative Research Group. Major Cardiovascular Events in Hypertensive Patients Randomized to Doxazosin versus Chlorthalidone: The Antihypertensive and Lipid Lowering treatment to Prevent heart attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2000; 283: 1967-1975.
- American Diabetes Association. Diabetic Nephropathy. *Diabetes Care* 2002; 25: S85-S89.

41. Crespo CJ, Loria CM, Burt VL. Hypertension and other cardiovascular disease risk factors among Mexican Americans, Cuban Americans, and Puerto Ricans from the Hispanic Health and Nutrition Examination Survey. *Public Health Rep* 1996; 111: 7-10.
42. Garcia-Palmieri MR, Sorlie PD, Havlik RJ, et al. Urban-rural differences in 12 year coronary heart disease mortality: the Puerto Rico Heart Health Program. *J Clin Epidemiol* 1998; 41: 285-292.
43. Sica DA, Cangiano JL. Hypertension and renal disease in Puerto Ricans. *Am J Med Sci* 1999; 318: 369-373.
44. Magee LA, Ornstein MP, von Dadelszen P. Management of hypertension in pregnancy. *BMJ* 1999; 318: 1332-1336.
45. Sibai BM. Treatment of hypertension in pregnancy. *N Engl J Med* 1996; 335: 257-265.
46. Burrows RF, Burrows EA. Assessing the teratogenic potential of angiotensin-converting-enzyme inhibitors in pregnancy. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 1998; 38: 306-311.
47. Barr M. Teratogen update: Angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Teratology* 1994; 50: 399-409.
48. Saji H, Yamanaka M, Hagiwara A, et al. Losartan and fetal toxic effects. *Lancet* 2001; 357: 363.
49. Zhang J, Troendle JF, Levine RJ. Risks of hypertensive disorders in the second pregnancy. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2001; 15: 226-231.
50. August P, Oparil S. Hypertension in women. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 1862-1866.

TRATAMIENTO - SITUACIONES ESPECIALES

Urgencias y emergencias hipertensivas

Alberto Suárez N., MD.

El tratamiento de la elevación severa de la presión arterial, dependerá de la presencia o no de compromiso asociado.

La urgencia hipertensiva se presenta cuando la presión arterial se encuentra severamente aumentada, sin evidencia de daño agudo o progresivo de órgano blanco.

La emergencia hipertensiva ocurre cuando la elevación severa de la presión arterial se acompaña de daño progresivo o agudo de órgano blanco, usualmente con amenaza de muerte si no se trata lo más rápido posible.

La urgencia hipertensiva puede manejarse de manera ambulatoria con tratamiento oral y seguimiento cercano de unos pocos días.

Por el contrario, la emergencia hipertensiva requiere de hospitalización en una unidad de cuidados intensivos y tratamiento parenteral, con inicio de tratamiento en cuestión de minutos o pocas horas.

El descenso de la presión arterial debe ser gradual, con disminución inicial de la presión media no mayor de 25%, o hasta alcanzar una cifra de alrededor de 160/100 mm Hg.

hipertensión severa), corazón (angina inestable, infarto agudo del miocardio, disección de la aorta, falla ventricular izquierda y edema pulmonar) y riñón (falla renal rápidamente progresiva).

Es menos frecuente que el paciente consulte por trastornos visuales, desprendimiento de retina, cuadros de vasculitis sistémica en presencia de hipertensión o epistaxis severa.

En ausencia de compromiso de órgano blanco, la elevación de las cifras de presión arterial configura una urgencia hipertensiva que, a diferencia de la emergencia hipertensiva, no amerita hospitalización en cuidados intensivos y eventualmente se podría manejar de manera ambulatoria con medicación oral.

Durante el embarazo, la eclampsia es una emergencia hipertensiva que se acompaña de convulsiones y requiere tratamiento parenteral y en muchos casos desembarazar a la paciente mediante cesárea.

Su forma complicada es el síndrome de HELPP que se acompaña de trombocitopenia, hemólisis con elevación de enzimas hepáticas y hemorragia (generalmente abdominal con hematomas hepáticos o intraperitoneales) y es una urgencia obstétrica que requiere cesárea sin importar la edad gestacional.

Definición

La crisis hipertensiva es el aumento sostenido de la presión arterial con síntomas secundarios a daño de órgano blanco, que obliga a bajar rápidamente las cifras de tensión, para lo cual es necesario hospitalizar al paciente, idealmente en una unidad de cuidados intensivos, para tratamiento con medicación parenteral, monitoreo permanente y control del daño en órgano blanco.

Los órganos blanco más frecuentemente comprometidos son: cerebro (encefalopatía hipertensiva, hemorragia cerebral, accidente aterotrombótico acompañado de

Diagnóstico

El diagnóstico de la emergencia hipertensiva es puramente clínico y lo hace el interrogatorio del paciente: historia de hipertensión arterial no tratada, suspensión de la medicación, necesidad de ajustar las dosis de medicamentos antihipertensivos o pacientes que por primera vez presentan hipertensión arterial en la consulta de urgencias.

La presencia de órgano blanco afectado con cifras de tensión elevadas (generalmente por encima de 160/100 mm Hg), hacen necesaria la hospitalización del enfermo en una unidad de cuidados intensivos.

El hecho de no tener compromiso de órgano blanco, descarta la emergencia hipertensiva y permite el tratamiento ambulatorio o en hospitalización general, como una urgencia médica.

Fisiopatología

Generalmente, la emergencia hipertensiva se presenta por una severa vasoconstricción con depleción del volumen intravascular del 30% al 40% en el contexto de todos los mecanismos fisiopatológicos adaptativos de la hipertensión arterial crónica.

Son muchos los factores desencadenantes de la severa vasoconstricción: noxas externas -cambios de hábitat, clima, estrés-, suspensión abrupta de la terapia antihipertensiva, ingestión excesiva de sodio o sobrecarga hídrica.

Encefalopatía hipertensiva

Es una complicación potencialmente letal de la hipertensión arterial severa y se produce cuando la presión arterial excede la capacidad autorreguladora del cerebro para mantener la perfusión tisular.

La pérdida de esa capacidad reguladora con daño de la barrera hemato-encefálica, produce edema cerebral difuso y disfunción neurológica. La presencia de papiledema es condición *sine qua non* para hacer el diagnóstico; pero, encontrar hipertensión arterial severa con síntomas neurológicos, es suficiente para iniciar el tratamiento como crisis hipertensiva con el cerebro como órgano blanco.

Este es un diagnóstico de exclusión y requiere haber descartado evento cerebrovascular, hemorragia intracranéana, crisis convulsiva, desorden mental orgánico, tumor, vasculitis o encefalitis.

Órgano blanco corazón

No siempre es posible establecer con certeza si es la emergencia hipertensiva la causa de la dolencia cardiovascular o si se presenta inicialmente el evento cardiovascular con reacción hipertensiva. De todas maneras, el tratamiento para controlar las cifras tensionales debe iniciarse de manera inmediata.

La crisis hipertensiva con órgano blanco corazón se manifiesta como:

Dissección de la aorta: en presencia de daño de íntima y/o la capa media de la aorta, el aumento súbito

de la presión arterial ocasionará la formación de una falsa luz con daño en la integridad de la pared aórtica; si la dissección de la aorta se extiende de manera distal y compromete el flujo renal, la hipertensión arterial se perpetuará y su tratamiento será más difícil hasta corregir la isquemia renal.

Edema pulmonar: la hipertensión arterial produce disfunción ventricular izquierda por aumento de la post-carga, con severa elevación de la presión de fin de diástole y aumento de los volúmenes ventriculares, lo cual puede producir edema pulmonar agudo, que se agrava si hay dilatación del anillo mitral e insuficiencia de la válvula.

Infarto agudo del miocardio y síndrome coronario agudo: en presencia de enfermedad obstructiva coronaria, el aumento de la demanda de oxígeno por el miocardio, puede producir un infarto agudo; es difícil establecer si inicialmente es la hipertensión arterial la causa del infarto o si es el infarto la causa de la reacción hipertensiva que con frecuencia presentan los pacientes con angina inestable o infarto.

Insuficiencia renal aguda

El tercer órgano comprometido de manera aguda por aumento de la presión arterial, es el riñón, y esto se debe a daño de la función de filtración y presencia de glomerulonefritis aguda con instauración rápida de insuficiencia renal.

En la tabla 1 aparecen otras formas de presentación de la emergencia hipertensiva y en la tabla 2 las urgencias hipertensivas, algunas de las cuales deben ser tratadas como emergencia en la unidad de cuidados intensivos y bajo el mismo esquema dada la severidad de sus posibles secuelas y complicaciones.

Urgencia hipertensiva

Se presenta en ausencia de lesión de órgano blanco y puede manejarse con tratamiento oral disminuyendo las cifras de tensión en las primeras 24 horas, incluidos los pacientes con retinopatía grado 4.

Usualmente, se presenta en pacientes asintomáticos a quienes se les hace por primera vez el diagnóstico de hipertensión arterial, o que no tienen buena adherencia al tratamiento y mal control de su hipertensión.

Tabla 1
EMERGENCIAS HIPERTENSIVAS

1. Encefalopatía hipertensiva
2. Hipertensión maligna (muy pocos casos)
3. Hipertensión severa en asociación de complicaciones agudas
 - a. Cerebrovascular
 - i. Hemorragia intracerebral
 - ii. Hemorragia subaracnoidea
 - iii. Infarto aterotrombótico agudo con hipertensión severa
 - b. Renal
 - i. Falla renal rápidamente progresiva
 - c. Cardíaca
 - i. Disección aguda de la aorta
 - ii. Falla ventricular izquierda con edema pulmonar
 - iii. Infarto agudo del miocardio
 - iv. Angina inestable
4. Eclampsia o hipertensión severa durante el embarazo
5. Estado con secreción excesiva de catecolaminas
 - a. Feocromocitoma
 - b. Interacción de drogas o alimentos (tiramina) con inhibidores de la monoamino-oxidasa
 - c. Reacción de rebote al suspender medicamentos antihipertensivos (clonidina, guanabenzina, metildopa)
6. Hipertensión inducida por drogas: sobredosificación de simpático-miméticos o drogas similares (fenciclidina, ácido lisérgico, cocaína, fenilpropanolamina)
7. Trauma craneano
8. Hipertensión post-revascularización coronaria
9. Hemorragia post-operatoria en líneas de sutura vascular

(Tomada de: Izzo JI Jr, Black HR. Hypertension primer. The essentials of high blood pressure. Second edition. American Heart Journal; 1999.

No hay evidencia suficiente que demuestre el beneficio de bajar la presión arterial de manera agresiva en pacientes asintomáticos, pero los datos sugieren que puede ser útil disminuir las cifras de tensión, especialmente en pacientes con otros factores de riesgo cardiovascular.

Tratamiento de la emergencia hipertensiva

No hay estudios clínicos que permitan graduar la evidencia científica en cuanto a la efectividad de disminuir las cifras de tensión en presencia de un órgano blanco afectado.

No sería ético tener un grupo control en presencia de encefalopatía hipertensiva o infarto agudo del miocardio, con el fin de establecer las diferencias de una u otra medicación.

Como se planteó anteriormente, la emergencia hipertensiva requiere hospitalización e inicio de tratamiento inmediatos, ojalá en una unidad de cuidados intensivos.

El objetivo del tratamiento inicial es bajar las cifras de presión arterial en un 25% en los primeros minutos a dos horas, o llegar a una presión arterial de 160/100mm Hg.

En pacientes con edema pulmonar o disección de la aorta, es posible bajar de manera más agresiva las cifras de tensión, pero en presencia de hemorragia cerebral la disminución de las mismas debe ser más lenta y cuidadosa, poniendo especial atención a los cambios neurológicos.

La terapia debe iniciarse por vía parenteral inmediatamente hecho el diagnóstico, sin esperar los resultados de los exámenes de laboratorio, y es preciso hacer exámenes complementarios en casos de duda diagnóstica.

El medicamento de elección debe tener una acción rápida, controlable prontamente ya que la hipotensión secundaria puede ser tan o más deletérea que la misma crisis hipertensiva. Se debe iniciar con la menor dosis terapéutica e ir ajustando de acuerdo con la respuesta; en caso de hipotensión severa se deben dar cargas de líquidos o iniciar terapia endovenosa para mantener el débito cardíaco, especialmente en presencia de hemorragia cerebral o infarto agudo del miocardio, ya que la hipotensión empeorará el daño ya establecido en el órgano blanco.

Tabla 2
URGENCIAS HIPERTENSIVAS

1. Hipertensión acelerada y maligna*
2. Quemaduras extensas*
3. Glomerulonefritis aguda con hipertensión severa*
4. Crisis de escleroderma
5. Vasculitis aguda sistémica con hipertensión severa*
6. Hipertensión relacionada con cirugía
 - a. Hipertensión severa en pacientes que requieren cirugía inmediata*
 - b. Hipertensión post-operatoria*
 - c. Hipertensión severa después de trasplante renal
7. Epistaxis severa
8. Hipertensión de rebote al suspender medicamentos antihipertensivos
9. Hipertensión inducida por drogas*
 - a. Sobredosis de agentes simpático-miméticos
 - b. Crisis hipertensiva inducida por metoclopramida
 - c. Interacción entre un agonista α -adrenérgico y un antagonista no selectivo β -adrenérgico
10. Hipertensión episódica severa asociada a lesión crónica de la médula espinal; síndrome de hiperreflexia autonómica*

*Algunas veces deben ser tratadas como emergencia hipertensiva
Tomada de: Izzo JI Jr, Black HR. Hypertension Primer. The essentials of high blood pressure. Second edition. American Heart Journal; 1999.

Tabla 3

Agente	Dosis	Inicio acción/ duración (al suspender)	Precauciones
Vasodilatadores			
Nitroprusiato de sodio	0,25-10 μ g/kg/min infusión IV Dosis máxima sólo por 10 min.	Inmediato/ 2-3 min	Náusea, vómito, calambres. El uso prolongado puede causar intoxicación por tiocianato, metahemoglo- binemia, acidosis, envenenamiento por cianuro. El envase debe ser resistente a la luz.
Trinitrato de glicerilo (nitroglicerina)	5-100 μ g IV Infusión	2-5 min/ 5-10 min	Cefalea, taquicardia, enrojecimiento, metahemoglobinemia. Requiere equipo especial.
Nicardipina	5-15 mg/h IV Infusión	1-5 min/ 15-30 min Hasta 12 h	Taquicardia, náusea, vómito, cefalea, aumento de la presión intracraneana. Hipotensión después de infusiones prolongadas.
Verapamilo	5-10 mg/IV Seguir 3-5 mg/h en infusión	1-5 min/ 30-60 min	Bloqueo A-V especialmente con digital, β -bloqueadores; bradicardia.
Diazóxido	50-150 mg/IV en bolo, ó 10-15 mg/min en infusión	2-5 min/ 3-12 h	Hipotensión, taquicardia, agrava la angina, náusea, vómito, hiperglicemia al repetir la dosis.
Hidralazina	10-20 mg IV en bolo ó 10-40 mg IM repetir c/4-6 h	10-20 min IV /> 1 hora IM /> 1 hora IV /4-6 h IM	Taquicardia, cefalea, vómito, agrava la angina.
Enalaprilat	0,625-1,25 mg IV c/6 h	15-60 min/ 12-24 h	Falla renal en pacientes con estenosis bilateral de arterias, hipotensión.
Inhibidores adrenérgicos parenterales			
Labetalol	20-80 mg IV en bolo c/10 min ó hasta 2 mg/min en infusión	5-10 min/ 2-6 h	Espasmo bronquial, bloqueo A-V, hipotensión.
Esmolol	500 μ g/k IV en bolo ó 25-100 μ g/k/min en infusión Se puede repetir el bolo en 5 min, o aumentar infusión a 300 μ g/min	1-5 min/ 15-30 min	Bloqueo A-V, falla cardíaca, asma.
Metildopa	250-500 mg IV en infusión c/6 h	30-60 min/	Sensación de muerte.

Tomada de: Izzo JI Jr, Black HR. Hypertension primer. The essentials of high blood pressure. Second edition. American Heart Journal; 1999.

En la tabla 3 se hace una relación de los medicamentos de uso parenteral comúnmente utilizados para manejar las emergencias hipertensivas, sus dosis, la duración del tratamiento y las precauciones.

Los medicamentos de elección para el tratamiento de la emergencia hipertensiva son los dos primeros de la lista, nitroprusiato y nitroglicerina, con los cuales hay rápido control de las cifras de tensión. Se debe tener en cuenta que el primero requiere un equipo de infusión que lo proteja de la luz y la nitroglicerina debe administrarse en envase de vidrio ya que los envases plásticos con polivinilo hacen que la molécula se adhiera a la pared.

La emergencia hipertensiva generalmente se controla en las primeras 12 a 24 horas, momento en el cual el paciente debe empezar a recibir terapia antihipertensiva oral. En caso contrario, se debe investigar una causa de

hipertensión refractaria, tal como isquemia renal, que produce hipertensión renovascular, feocromocitoma, hipertiroidismo e hiperaldosteronismo.

La hipertensión arterial durante el embarazo y la eclampsia se tratan en un capítulo aparte.

Tratamiento de la urgencia hipertensiva

En ausencia de compromiso de órgano blanco, la hipertensión arterial severa se puede tratar de manera ambulatoria o con hospitalización en sala general, mediante la administración de medicamentos por vía oral.

En la tabla 4 aparecen los medicamentos comúnmente utilizados para el manejo de las urgencias hipertensivas.

Tabla 4

Agente	Dosis	Inicio acción/duración (al suspender)	Precauciones
Captopril	25 mg oral, repetir si es necesario; sublingual 25 mg	15-30 min/ 6-8 h vía oral. sublingual 15-30 min/2-6 h	Hipotensión, falla renal en caso de estenosis de arterias renales.
Clonidina	0,1-0,2 mg oral repetir c/hora hasta 0,6 mg	30-60 min/ 8-16 h	Hipotensión, mareos, boca seca.
Labetalol	200-400 mg oral repetir c/2-3 h	30 min-2 h/ 2-12 h	Broncoconstricción, bloqueo A-V, hipotensión ortostática.
Prazosina	1-2 mg oral repetir c/h a necesidad	1-2 h/8-12 h	Síncope, palpitaciones, taquicardia, hipotensión ortostática.

Tomada de: Izzo JI Jr, Black HR. Hypertension primer. The Essentials of high blood pressure. Second edition. American Heart Journal; 1999.

La absorción sublingual del captopril permite un inicio rápido de su acción antihipertensiva, por lo cual es el medicamento de elección.

Nota del editor

Sebastián Vélez Peláez

El impacto de la elevación severa de la presión arterial, depende no solamente de la cifra de presión arterial alcanzada, sino también de la rapidez de la elevación de la misma.

El tratamiento dependerá del compromiso o no de órgano blanco. Algunas de las condiciones asociadas amenazan la vida del paciente y deben tratarse de manera inmediata. En muchos casos, las cifras de presión arterial no deben ser llevadas con prontitud a lo "normal" ya que el descenso brusco de la presión puede acompañarse de hipoperfusión de algunos órganos, y el descenso moderado y paulatino de la presión arterial será suficiente para controlar la situación de emergencia.

Existen medicamentos de fácil utilización, de efecto corto y que permiten un descenso gradual de la presión arterial, de manera que, ante la presencia de hipotensión u otra complicación, su efecto desaparece rápidamente al suspenderlo. El uso de nifedipina sublingual debe evitarse por la incapacidad de predecir la respuesta y el riesgo de producir hipotensión severa de difícil manejo (1, 2).

En el tratamiento de las crisis hipertensivas, no debe utilizarse diuréticos de manera rutinaria pues muchos

pacientes no tienen sobrecarga hídrica. Sin embargo, con el empleo de medicamentos parenterales, los pacientes pueden retener líquidos y llegar a presentar sobrecarga hídrica, y en este caso serán provechosos los diuréticos (3).

Bibliografía

- Grossman E, Messerli FH, Grodzicki T, Kowey P. Should a moratorium be placed on sublingual nifedipine capsules given for hypertensive emergencies and pseudoemergencies? JAMA 1996; 276: 1328-1331.
- Varon J, Marik PE. The diagnosis and management of hypertensive crises. Chest 2000; 118: 214-227.
- Tuncel M, Ram VC. Hypertensive emergencies. Etiology and management. Am J Cardiovasc Drugs 2003; 3: 21-31.

Lecturas recomendadas

- Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al, and the 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: 2560-2572.
- Izzo JI Jr, Black HR. Hypertension Primer. The Essentials of High Blood Pressure. Second Edition, American Heart Journal, 1999.
- Bedoya LA, Vidt DG. Treatment of the hypertensive emergency. In: Jacobson HR, Striker GE, Klahr D eds. The Principles and Practice of Nephrology. 15th ed. Philadelphia, Pa: BC Decker, Inc.; 1991. p. 547-557.
- Kaplan NM. Management of hypertensive emergencies. Lancet 1994; 344: 1335-1338.
- Murphy C. Hypertensive emergencies. Emerg Med Clin North Am 1995; 13: 973-1007.
- Thach AM, Schultz PJ. Nonemergent hypertension: new perspectives for the emergency medicine physician. Emerg Med Clin North Am 1995; 13: 1009-1035.
- Rudd P, Osterberger LS. Textbook of Cardiovascular Medicine. Second ed. Topol EJ. Lippincott Williams & Wilkins; 2002. p. 91-122.
- Furberg CD, Psaty BM, Cutler JA en Evidence based cardiology. Yusuf S. BMJ Books; 1998. p. 226-238.
- Kaplan NM. In: Heart disease. Braunwald E. Fifth ed. WB Saunders Company; 1997. p. 807-839.

TRATAMIENTO - SITUACIONES ESPECIALES

Hipertensión secundaria

Luis M. Otero V., MD.

La hipertensión secundaria se presenta en el 5% al 10% de los hipertensos; en grupos con hipertensión resistente, puede ser hasta del 20%.

En la evaluación inicial del paciente hipertenso deben buscarse indicios que orienten hacia la presencia de hipertensión secundaria.

La mayoría de casos estarán relacionados con alteraciones renales (enfermedad renovascular, insuficiencia renal) o adrenales (aldosteronismo, síndrome de Cushing).

El adecuado estudio diagnóstico en estos pacientes, permitirá identificar la causa de la hipertensión, y eventualmente llevar a la curación de la misma (o mejoría significativa en el control de la presión arterial).

Por todos es conocido el enfoque universalmente repetido en textos y publicaciones en relación con la frecuencia relativa de las causas de hipertensión (Tabla 1).

Tabla 1
CAUSAS DE HIPERTENSIÓN

Causas	Porcentaje de hipertensos
Esencial	90
Enfermedad renal	3
Enfermedad renovascular	2
Aldosteronismo primario	2
Feocromocitoma	0,1
Todas las demás	0,5

El ítem "todas las demás" también comprende las enfermedades de la glándula tiroides cuya frecuencia no está claramente estimada en los diferentes estudios de la literatura reciente (1). El aldosteronismo primario ha sido considerado por algunos autores en la literatura reciente, como la causa más frecuente de hipertensión secundaria después de la enfermedad renovascular (2, 3).

En el último informe del Comité Conjunto (JNC-7) (4), se resumen las pruebas de selección para el diagnóstico de las causas identificables de hipertensión.

Enfermedad renovascular

La revisión de la literatura reciente (1, 5-9) hace énfasis en la importancia de la hipertensión renovascular como la más común de las formas secundarias de hipertensión, y destaca que el análisis de esta patología debe conducirse para lograr la mejor manera de documentar el diagnóstico y determinar si el adecuado control de la presión arterial y la preservación de la función renal, pueden alcanzarse con el solo tratamiento médico o si la revascularización debe tenerse en cuenta como terapia de escogencia (6).

La evaluación diagnóstica de estos pacientes (5) debe incluir estudios de la función renal global, estudios fisiológicos del sistema renina-angiotensina, estudios de perfusión para evaluar el flujo sanguíneo renal diferencial y estudios imaginológicos para identificar la estenosis de la arteria renal (10). Varias de las pruebas funcionales para detectar la activación del sistema renina-angiotensina, dependen mucho de las condiciones de la prueba (ej.: dificultades técnicas y de laboratorio), la ingestión de sodio y la medicación recibida por el paciente (antihipertensivos, muchos de los cuales afectan el sistema). Como resultado de lo anterior, muchos de los autores no recomiendan el uso generalizado de estas pruebas (11). Algunos de estos exámenes o pruebas funcionales del sistema renina-angiotensina, no se recomiendan en ancianos con estenosis aterosclerótica de las arterias renales, ya que la hipertensión en ellos no es dependiente de la renina, y los resultados no predicen la respuesta y el curso después de la revascularización. Estas pruebas son más útiles en la fibrodisplasia muscular, ya que este desorden con frecuencia es renino-dependiente (10).

Fundamentalmente, el *sine qua non* de la hipertensión renovascular es la identificación de una lesión estenótica que afecta la arteria renal. La angiografía convencional permanece como el estándar de referencia para el estudio de la anatomía de la vasculatura renal, pero se realiza comúnmente después de haber practicado procedimientos menos o no invasivos. En muchos casos la angiografía se realiza al mismo tiempo que la angioplastia renal (6, 12).

Los métodos vasculares no invasivos comúnmente empleados son: renografía isotópica con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (captopril o enalapril), ultrasonido dúplex de arteria renal y angio-grafía por resonancia magnética. Debe resaltarse el hecho de que la disponibilidad y confiabilidad de estas pruebas difieren entre las instituciones que las realizan.

En relación con la renografía con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, se ha considerado como un test funcional de imagen que puede detectar directamente la presencia de hipertensión renovascular (13). La meta a lograr con la renografía es doble: primero, detectar aquellos pacientes cuya hipertensión es dependiente del sistema renina-angiotensina y que pueden beneficiarse de la revascularización, y segundo, determinar qué pacientes no tienen hipertensión reno-vascular obviando los costos y riesgos de pruebas invasivas y cirugía. Este test tiene un alto valor predictivo negativo cuando el resultado es normal, excluyendo la presencia de estenosis hemodinámicamente significativa de arteria renal (6, 8, 13). Marcados con tecnecio 99 (^{99m}Tc) se usan el dietilnatriamino-pentaacético (DTPA) y la mercaptoacetil-triglicina (MAG 3).

El DTPA es filtrado por el glomérulo semejante a la insulina y el MAG 3 es depurado casi exclusivamente por los túbulos proximales. Ambas sustancias son aceptables para la prueba aunque los criterios diagnósticos difieren. El MAG 3 parece ser superior para pacientes que tienen compromiso de la función renal (6).

La ultrasonografía Doppler renal se aplica ampliamente para la identificación y el seguimiento de los efectos hemodinámicos de la lesión vascular, es menos costosa y no requiere medios de contraste. Se considera más efectiva para detectar lesiones de la arteria renal cerca de su origen aórtico (6). No obstante, en la literatura reciente se analiza y se afirma su valor en la predicción de los efectos de la angioplastia o la cirugía (12) estableciendo que un índice de resistencia en las arterias segmentarias distales a la estenosis mayor de 80, se correlaciona con pobre respuesta terapéutica. A la inversa, valores menores predicen buena respuesta en la función renal y la presión arterial. La fiabilidad del procedimiento depende de la destreza, dedicación y experiencia del operador, así como de la calidad del equipo usado.

Las pruebas radiológicas se requieren a continuación de obtener resultados positivos con las pruebas de selección ya mencionadas o ante la fuerte sospecha

clínica de hipertensión renovascular. El *gold-standard* sigue siendo el aortograma renal con tomas postero-anteriores y oblicuas; la cantidad de medio de contraste puede reducirse con el método de sustracción digital. En los pacientes en quienes esté contraindicada la arte-riografía, la angiografía por resonancia magnética es la elección ya que no es invasiva y no requiere de medio de contraste, en especial cuando usa la técnica tridimensional con gadolinio como medio de contraste (no nefrotóxico) complementada con sustracción digital. Su alto costo y las contraindicaciones por clips metálicos y marcapasos, son sus limitaciones principales (4, 6-9, 14). Se han sugerido numerosos algoritmos y flujogramas para el estudio y diagnóstico de los pacientes con sospecha de estenosis de arteria renal; se recomienda el modificado de Safian y Textor (Figura 1).

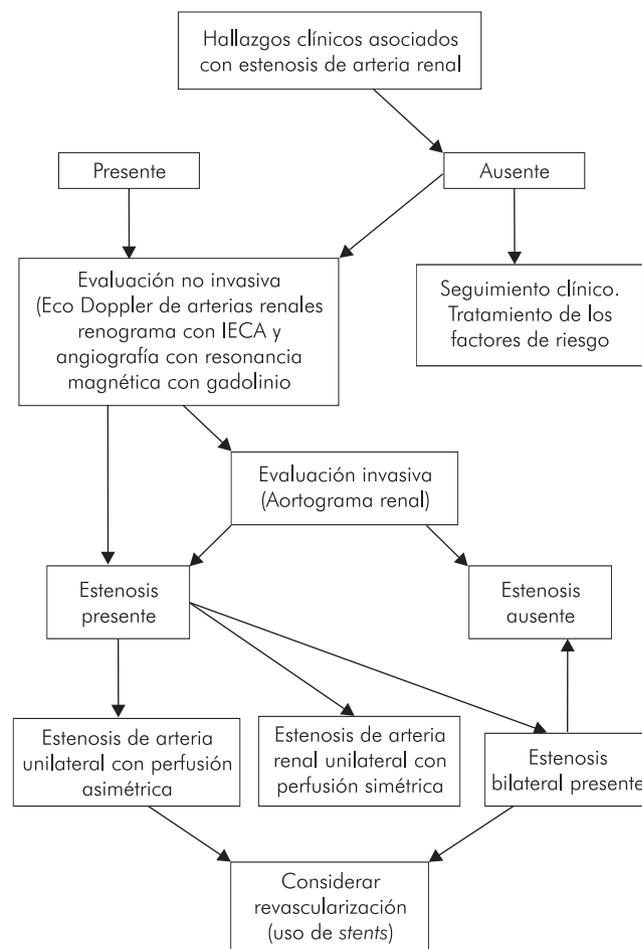


Figura 1. Hallazgos clínicos asociados con estenosis de arteria renal.

Tratamiento

Existen, en principio, tres métodos de tratamiento para la hipertensión renovascular y nefropatía vascular: el médico, el quirúrgico y la angioplastia. Debido a que la estenosis de arteria renal puede producir algún grado de disfunción renal, se prefiere algún tipo de revascularización (9, 15, 16). Sin embargo, anteriormente se comentó que el riesgo cardiovascular en estos pacientes se deriva del grado o severidad de su hipertensión y por ello la terapia farmacológica para reducirla y controlarla tendrá una importante repercusión sobre la morbimortalidad. Además, existen pacientes en quienes, por sus características patológicas especiales, puede estar contraindicado el tratamiento intervencionista.

Antes de la introducción de los nuevos agentes antihipertensivos (inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, bloqueadores de los canales del calcio) la tasa de éxito de la terapia antihipertensiva era baja, pero actualmente la frecuencia de un control adecuado se sitúa entre el 86% y el 90% de los pacientes (6, 9, 10, 15, 16). La efectividad de estos nuevos agentes reduce de manera considerable la necesidad clínica de evaluar pacientes para hipertensión renovascular, por lo cual algunos de ellos no serán diagnosticados. Así mismo, muchos pacientes con enfermedad renovascular aterosclerótica tenían hipertensión esencial preexistente; por esa razón, posterior a una revascularización exitosa, continúan con la necesidad de terapia farmacológica antihipertensiva (6).

La terapia farmacológica no está exenta de riesgos y consecuencias adversas: la reducción marcada de la presión arterial tiene el riesgo de reducir la presión de perfusión por debajo de los niveles de autorregulación renal necesarios para mantener la filtración glomerular llevando al cuadro de falla renal funcional aguda que fue inicialmente descrita con los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina. Este cuadro es clínicamente aparente sólo cuando la masa renal completa está afectada (ej.: estenosis bilateral o estenosis en riñón único) (6). La elevación de la creatinina sérica y la hiperkalemia con la terapia de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, se consideran signos de estenosis renal "crítica", haciendo necesario considerar la revascularización.

La razón para revascularizar un riñón estenótico es de restaurar su flujo sanguíneo. El caso típicamente ideal es el de una persona joven con fibrodisplasia muscular en quien puede lograrse una cura permanente. En la práctica, sin embargo, estas curas son infrecuentes (6, 8).

En muchas instituciones la angioplastia transluminal es el método de elección para lesiones fibromusculares o ateroscleróticas. En estas últimas la baja tasa de éxito con la sola angioplastia, ha favorecido el uso de *stents* endovasculares.

Los informes recientes concluyen que es prudente restringir la angioplastia (con o sin *stents*) a pacientes cuya hipertensión persiste a pesar del tratamiento con tres o más medicamentos, o en quienes tienen lesión vascular oclusiva que progresa (15).

Antes de la introducción terapéutica de la angioplastia renal transluminal, el tratamiento estándar de la hipertensión renovascular era la revascularización quirúrgica. La respuesta de la presión arterial era mejor en la lesión fibromuscular que en la aterosclerótica (6, 8).

En la actualidad la revascularización quirúrgica se reserva para pacientes con hipertensión refractaria al tratamiento médico en quienes la angioplastia falla o puede no ofrecer una terapia adecuada en caso de enfermedad aórtica asociada. Los datos disponibles de múltiples series y estudios, permiten concluir que el control efectivo de la presión sanguínea logrado por cualquier medio, es el determinante central de los resultados.

Aldosteronismo primario

Recientemente, un número creciente de informes en la literatura han sustentado la idea de que el aldosteronismo primario es una forma muy común de hipertensión secundaria (3), conduciendo a la premisa de que la identificación de pacientes con este diagnóstico puede conducir a formas específicas, y a menudo curativas, de terapia, aportando a su vez nuevas perspectivas acerca del espectro clínico diverso y la patogénesis de este síndrome (2, 3, 14, 17).

Tabla 2
PRUEBAS DIAGNÓSTICAS
PARA ALDOSTERONISMO PRIMARIO

Prueba	Comentario
Nivel plasmático de potasio	La posibilidad de aldosteronismo primario debe considerarse para cualquier género, edad, severidad de la hipertensión y el nivel de potasio plasmático, siendo obviamente más probable cuando hay hipokalemia.
Excreción de potasio en 24 horas	> 30 mmol/24 h cuando el K en plasma < 3,5 mmol/L indica pérdida renal de K.
Relación aldosterona/renina	Esta prueba debe realizarse en la evaluación de todos los pacientes con hipertensión e hipokalemia; un valor elevado es altamente diagnóstico para aldosteronismo.

Prueba	Comentario
Prueba de cortisolona	La fludrocortisona aumenta el volumen fluido extracelular; los niveles de aldosterona pueden permanecer elevados si existe aldosteronismo.
Tomografía computarizada	Escanear las suprarrenales.
Muestra venosa de secreción adrenal	La aldosterona de la vena adrenal y el cortisol pueden ser usados si la imagen tomográfica es negativa o equívoca.

Asegurar que estas pruebas sean seguidas en la búsqueda de pacientes con aldosteronismo entre los hipertensos, puede conducir a que muchos pacientes con adenomas y otros más con hiperplasia adrenal bilateral, puedan responder favorablemente con cirugía o terapia con antagonistas de la aldosterona (2, 3).

Feocromocitoma

Tabla 3
PRUEBAS DIAGNÓSTICAS
PARA FEOCROMOCITOMA Y ENFERMEDAD DE LA TIROIDES

Prueba	Comentario	Tratamiento
Determinación bioquímica de catecolaminas en plasma y orina o sus metabolitos	Elevación de 5 a 10 veces lo normal. La clonidina puede suprimir los niveles plasmáticos normales pero no los niveles del feocromocitoma	Remoción del tumor

HIPOTIROIDISMO

Prueba	Comentario	Tratamiento
Pruebas de tiroidea	La hipertensión es 1,5 a 2 veces más común en pacientes hipotiroideos que en la población general. Debe ser considerado como etiología subyacente en cualquier paciente con hipotensión.	Reemplazo función hormonal Antihipertensivos

HIPERTIROIDISMO

Prueba	Comentario	Tratamiento
Pruebas de función tiroidea	La hipertensión de predominio sistólico con presión diastólica	β -bloqueadores Fármacos Antitiroideos normal o baja. Patrón de gasto aumentado.
Cirugía cardíaco radioactivo.	Terapia con yodo En los pacientes ancianos el tratamiento antitiroideo puede no normalizar la presión debido a hipertensión esencial preexistente.	

Nota del editor

Sebastián Vélez Peláez

Alrededor del 5% al 10% de los pacientes hipertensos tienen alguna causa que explica la elevación de la presión arterial y que, si se trata adecuadamente puede llevar a curación de la hipertensión o a una mejoría significativa en el control de ésta. Cuando se analiza la población de hipertensión arterial resistente, el porcentaje puede ser mayor; hasta del 20% (20).

En la evaluación inicial de todo paciente hipertenso, deben buscarse pistas que orienten hacia la presencia de causas de hipertensión secundaria. Aunque éstas son múltiples, la mayoría estarán determinadas por unas pocas alteraciones, especialmente relacionadas con el riñón (hipertensión renovascular, insuficiencia renal), las glándulas adrenales (aldosteronismo, síndrome de Cushing), dieta (ingestión excesiva de sodio, alcohol) o medicamentos (agentes inmunosupresores, antiinflamatorios -incluidos los COX-2-, estrógenos, mineralocorticoides, antiparkinsonianos, simpaticomiméticos) y algunas otras alteraciones endocrinas (como alteraciones tiroideas). Debe tenerse presente a la obesidad, que puede asociarse con apnea obstructiva del sueño, como un factor importante en la modificación (o causa) de hipertensión arterial (21, 22). El feocromocitoma, aunque poco frecuente (< 0,05% de los hipertensos), es una causa importante de hipertensión secundaria, con morbimortalidad significativas si no se trata (23).

Bibliografía

- Richards M, Greco B. Atheromatous renovascular disease. En: Johnson RJ, and Feehally J (eds): Comprehensive clinical nephrology. London: Mosby (Elsevier limited); 2003. p. 529-541.
- Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al, and the 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: 2560-2572.
- Otero-Vega LM. Actualización en hipertensión renovascular. Tópicos selectos en hipertensión. Clin Col Cardiol 2001; 3 (3): 295-302.
- Textor SC. Renovascular hypertension. En: Johnson RJ, Feehally J (eds): Comprehensive clinical nephrology. London: Mosby (Elsevier limited); 2003. p. 515-527.
- Lewis J, Greco B. Atheromatous renovascular disease. En: Johnson RJ, Feehally J (eds): Comprehensive clinical nephrology. London: Mosby (Elsevier limited); 2003. p. 809-823.
- Richards M, Nicholls G. Endocrine causes of hypertension. En: Johnson RJ, Feehally J (eds): Comprehensive clinical nephrology. London: Mosby (Elsevier limited); 2003. p. 529-541.
- Textor SC. Renovascular hypertension and ischemic nephropathy. En: Brenner & Rector's, The Kidney, seventh edition. Saunders; 2004. p. 2065-2108.
- Wilcox CS. Medical management of renovascular hypertension and ischemic nephropathy. En: Brady and Wilcox (eds): Therapy in nephrology and hypertension: A companion to Brenner and Rector's The Kidney. WB Saunders; 2003. p. 589-597.

9. Textor SC, McKusick AC. Renovascular hypertension and ischemic nephropathy: angioplasty and stenting. En: Brady and Wilcox (eds): Therapy in nephrology and hypertension: a companion to Brenner and Rector's The Kidney. WB Saunders; 2003. p. 599-609.
10. Goldfarb DA, Novick AL. Surgical treatment of renovascular hypertension and ischemic nephropathy. En: Brady and Wilcox (eds): Therapy in nephrology and hypertension: A companion to Brenner and Rector's The Kidney. WB Saunders; 2003. p. 611-617.
11. Bravo EL. Hypertensive adrenal disorders. En: Brady and Wilcox (eds): Therapy in nephrology and hypertension: A companion to Brenner and Rector's The Kidney. WB Saunders; 2003. p. 633-637.
12. Weber KT. Aldosteronism revisited: perspectives on less well-recognized actions of aldosterone. J Lab Clin Med 2003; 142: 71-82.
13. Stowasser M, Gordon RD. Primary aldosteronism: from genesis to genetics. Trends Endocrinol Metab 2003; 14: 310-317.
14. Wilcox CS. Renovascular hypertension. En: Masry and Glasscock's (eds): Text-book of nephrology. Fourth edition. Lippincott Williams and Wilkins; 2001. p. 1159-1168.
15. Safian RD, Textor SC. Renal-artery stenosis. N Engl J Med 2001; 344: 431-442.
16. Preston RA, Epstein M. Ischemic renal disease: an emerging cause of chronic renal failure and end-stage renal disease. J Hypertens 1997; 15 (12 Pt 1): 1365-1377.
17. Radermacher J, Chavan A, Bleck J, et al. Use of Doppler ultrasonography to predict the outcome of therapy for renal-artery stenosis. N Engl J Med 2001; 344: 410-417.
18. Bloch MJ, Pickering T. Renal vascular disease: medical management, angioplasty, and stenting. Semin Nephrol 2000; 20: 474-488.
19. Taylor A. Functional testing: ACEI renography. Semin Nephrol 2000; 20: 437-444.
20. Denolle T, Hanon O, Mounier-Vehier C, et al. What test should be conducted for secondary arterial hypertension in hypertensive patients resistant to treatment? Arch Mal Coeur Vaiss 2000; 93: 1037-1039.
21. Lavie P, Here P, Hoffstein V. Obstructive sleep apnea syndrome as a risk factor for hypertension. BMJ 2000; 320: 479-482.
22. Nieto F, Young TB, Lind BK, et al. Association of sleep-disordered breathing, sleep apnea, and hypertension in a large community-based study. Sleep Heart Health Study. JAMA 2000; 283: 1829-1836.
23. Manger WM, Gifford RW. Pheochromocytoma. J Clin Hypertens (Greenwich) 2002; 4: 62-72.