

Guía de Tratamiento Farmacológico para el Control de la Hipertensión Arterial 2009. Addendum a la NOM 030

Dr. José Ángel Córdoba Villalobos
Secretario de Salud

Dr. Mauricio Hernández Ávila PhD¹,
Dr. Miguel Ángel Lezama Fernández²,
Dr. Jorge Oseguera Moguel³,
Dr. Luis Alcocer Díaz Barreiro⁴,
Dr. César Rodríguez Gilabert⁵,
Dra. Margarita Fernández López⁶,
Dr. Ernesto Germán Cardona Muñoz⁷,
Dr. Juan Verdejo Paris⁸,
Dr. José Z. Parra Carrillo⁹,
Dr. Francisco Javier Guerrero Martínez¹⁰,
Dr. Jorge Armando Barriguete-Meléndez¹¹,
Dr. Guillermo Ceballos¹²,
Dr. Juan Carlos Necoechea Alva¹³,
Dr. Simón Barquera PhD¹⁴,
Dr. Carlos A. Aguilar Salinas, M Esp¹⁵,
Dr. Antonio González Chávez¹⁶,
Dr. José González Pliego¹⁷,
Dr. Carlos Humberto Álvarez Lucas¹⁸,
Dr. Agustín Lara Esqueda¹⁹,
Dr. Hugo Ricardo Hernández García²⁰

1. Subsecretaría de Promoción y Prevención de la Salud.
2. Director General del Centro Nacional de Vigilancia Epidemiológica y Control de Enfermedades. Secretaría de Salud.
3. Jefe del Departamento de Cardiología del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición «Salvador Zubirán». Ex presidente de la Sociedad de Hipertensión Arterial de México y miembro del Comité Editorial de la Revista de Investigación Clínica. Profesor del Curso de Ecocardiografía UNAM.
4. Jefe de Servicio del Hospital General de México, Profesor de Cardiología, Licenciatura y Postgrado, Facultad de Medicina, UNAM.
5. FACC, Ex presidente Asociación Nacional de Cardiólogos de México, Miembro Honorario Sociedad Mexicana de Cardiología.
6. Clínica de Hipertensión, Departamento de Cardiología del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición «Salvador Zubirán».
7. Jefe del Departamento de Fisiología, Centro Universitario de Ciencias de la Salud. Universidad de Guadalajara.
8. Subdirector de Especialidades Médico-Quirúrgicas, Instituto Nacional de Cardiología «Ignacio Chávez».
9. Director del Instituto de Investigación Cardiovascular, Hospital Civil «Dr. Juan I. Menchaca». Jefe del Departamento de Clínicas Médicas, CUCS Universidad de Guadalajara.
10. Facultad de Medicina de la Universidad de Guanajuato.
11. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición «Salvador Zubirán», Fundación Franco-Mexicana para la Medicina IAP.
12. Escuela Superior de Medicina, Instituto Politécnico Nacional.
13. Comisión Coordinadora Institutos Nacionales de Salud y Hospitales de Alta Especialidad.
14. Instituto Nacional de Salud Pública.
15. Departamento de Endocrinología y Metabolismo del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición «Salvador Zubirán», México, D.F.
16. Hospital General de México, Secretaría de Salud
17. Jefe del Departamento de Cardiología, Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional de Occidente. UMAE. Guadalajara, Jal.
18. Director General Adjunto de Programas Preventivos.
19. Programa de Salud del Adulto y del Anciano CENAVECE.
20. Coordinador general de la Guía de Tratamiento Farmacológico para el Control de la Hipertensión Arterial 2009. Addendum a la NOM 030, Jefe de la División Cardiología y Tórax, Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional de Occidente UMAE. Guadalajara, Jal

SECRETARÍA DE SALUD

Guía de Tratamiento Farmacológico para el Control de la Hipertensión Arterial 2009. Addendum a la NOM 030

MAURICIO HERNÁNDEZ ÁVILA, Presidente del Comité Consultivo Nacional de Normalización de Prevención y Control de Enfermedades, con fundamento en los artículos 39 de la Ley Orgánica de la Administración Pública Federal; 3º, fracciones II y XVI, 13 apartado A), fracción I, 158, 159, 160 y 161 de la Ley General de Salud; 3º, fracción XI, 38, fracción II, 40, fracciones III y XI, 46 y 47 de la Ley Federal sobre Metrología y Normalización; 28 y 33 del Reglamento de la Ley Federal sobre Metrología y Normalización; 6º, fracción XVII, y 34, fracción VI, del Reglamento Interior de la Secretaría de Salud, me permito ordenar la publicación en el Diario Oficial de la Federación el Proyecto de Modificación de la Norma Oficial Mexicana PROY-NOM-030-SSA2-2007, para la Prevención, Detección, Diagnóstico, Tratamiento y Control de la Hipertensión Arterial Sistémica.

El presente Proyecto de Modificación Norma Oficial Mexicana, se publica a efecto de que los interesados dentro de los 60 días naturales contados a partir de su publicación, presenten sus comentarios ante el Comité Consultivo Nacional de Normalización de Prevención y Control de Enfermedades, sito en Lieja No. 7, Primer piso, Colonia Juárez, Código Postal 06696, México, D.F., Teléfono y fax: 55-53-70-56, correo electrónico: mhernandez@salud.gob.mx

Durante el plazo mencionado, los análisis que sirvieron de base para la elaboración del Proyecto de Modificación de la Norma Oficial Mexicana estarán a disposición del público en general, en el domicilio del mencionado Comité para su consulta.

PREFACIO

En la elaboración de este Manual participaron las Unidades Administrativas e Instituciones siguientes:

SECRETARÍA DE SALUD

Secretarías de Salud de los Estados de: Aguascalientes, Baja California, Baja California Sur, Campeche,

Coahuila, Colima, Chiapas, Chihuahua, Distrito Federal, Durango, Guanajuato, Guerrero, Hidalgo, Jalisco, México, Michoacán, Morelos, Nayarit, Nuevo León, Oaxaca, Puebla, Querétaro, Quintana Roo, San Luis Potosí, Sinaloa, Sonora, Tabasco, Tamaulipas, Tlaxcala, Veracruz, Yucatán y Zacatecas.

Centro Nacional de Vigilancia Epidemiológica y Control de Enfermedades

Dirección General de Regulación de los Servicios de Salud

Dirección General Adjunta de Epidemiología

Dirección General de Salud Reproductiva

Dirección General de Promoción a la Salud

Dirección General de Comunicación Social

Instituto Nacional de Diagnóstico y Referencia Epidemiológicos

Secretariado del Consejo Nacional de Salud

COORDINACIÓN DE INSTITUTOS NACIONALES DE SALUD

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán"

Instituto Nacional de Cardiología "Dr. Ignacio Chávez"

Hospital General de México

SECRETARÍA DE LA DEFENSA NACIONAL

Dirección General de Sanidad Militar

SECRETARÍA DE MARINA

Dirección General de Sanidad Naval

SECRETARÍA DE COMUNICACIONES Y TRANSPORTES

Dirección General de Protección y Medicina Preventiva en el Transporte

PETRÓLEOS MEXICANOS

Gerencia de Servicios Médicos

ORGANIZACIÓN PANAMERICANA DE
LA SALUDPrograma de Enfermedades no Transmisibles y Pro-
moción de la Salud OPS/MEX

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

Coordinación de Salud Comunitaria
Coordinación de Salud Reproductiva
Coordinación de Salud en el Trabajo
Coordinación de Atención Médica
Coordinación de Planeación e Infraestructura Médica
Coordinación de Educación Médica
Coordinación de Investigación Médica
Coordinación de Prestaciones Económicas y Sociales
Coordinación General del Programa IMSS-Solidaridad

INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS
SOCIALES DE LOS TRABAJADORES
DEL ESTADOSISTEMA NACIONAL PARA EL DESARROLLO
INTEGRAL DE LA FAMILIA

Grupo Mexicano de Hipertensión
Asociación Mexicana para la Prevención de la Ate-
rosclerosis y sus Complicaciones
Asociación Nacional de Cardiólogos de los Trabaja-
dores del Estado
Asociación Nacional de Cardiólogos de México
Clínica de Prevención del Riesgo Coronario
Colegio de Medicina Interna de México
Escuela Superior de Medicina del IPN
Sociedad Mexicana de Nefrología Pediátrica
Sociedad de Hipertensión Arterial de México
Sociedad Mexicana de Cardiología
Fundación Mexicana para la Salud

Índice

Introducción	61
Bases fisiopatológicas del tratamiento de la hipertensión arterial esencial	61
Justificación	61
Concepto	61
Fisiopatología de la hipertensión arterial esencial	61
Tratamiento del enfermo hipertenso	64
A quién tratar	64
Recomendaciones generales	65
Combinación de medicamentos	66
<i>Combinaciones recomendadas</i>	66
<i>Combinaciones no recomendadas</i>	67
Uso racional de las combinaciones	67
Hipertensión arterial y situaciones especiales	67
Farmacología de antihipertensivos	67
Calcioantagonistas	67
<i>Seguridad</i>	69
Combinaciones de calcioantagonistas y antagonistas de los receptores de AT ₁	71
Antagonistas de los receptores AT ₁ (ARA II)	71
<i>Seguridad</i>	72
Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina	73
<i>Seguridad</i>	73
Inhibidores directos de renina (IDR)	74
<i>Seguridad</i>	74
Diuréticos	75
<i>Seguridad</i>	75
Betabloqueadores	75
<i>Seguridad</i>	76
Interacciones farmacológicas	76
Condiciones especiales	76
Tratamiento de la hipertensión arterial en el paciente con resistencia a la insulina y disglucemias	76
Hipertensión arterial y diabetes mellitus	76
<i>Retinopatía diabética</i>	80
<i>Conclusiones</i>	81

Hipertensión arterial en obesidad y síndrome metabólico	81
<i>Fisiopatología</i>	82
<i>Consideraciones clínicas</i>	82
<i>Implicaciones terapéuticas</i>	82
Tratamiento de hipertensión arterial en insuficiencia renal y microalbuminuria	83
Fisiopatología de la nefropatía hipertensiva	84
Tratamiento	85
Inhibición del sistema de renina-angiotensina (SRA)	85
Inhibidores de enzima convertidora de angiotensina	85
Antagonistas de receptores tipo 1 de angiotensina II (ARA)	85
Diuréticos	85
Calcioantagonistas	86
Betabloqueadores	86
Alfabloqueadores	86
Algoritmo de tratamiento sugerido	86
Tratamiento de la hipertensión arterial e insuficiencia cardiaca	86
Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina	89
Antagonistas de los receptores de angiotensina II	89
Diuréticos	89
Betabloqueadores	90
Recomendaciones	90
Hipertensión sistólica aislada	90
Definición y trascendencia epidemiológica	90
Fisiopatología	91
Diagnóstico diferencial	92
Importancia del tratamiento de la HSA	92
Beneficios del tratamiento farmacológico	92
Modificaciones conductuales	92
Tratamiento farmacológico	92
Combinación de medicamentos	94
Tratamiento en condiciones asociadas con la HSA	94
Factores de riesgo del tratamiento farmacológico	94
Adherencia al tratamiento de la hipertensión arterial	95
Lineamientos generales de tratamiento	95
Tratamiento de la HAS	95
Anexo 1. Tratamiento de HAS con patologías específicas e indicaciones preferenciales	98
Referencias bibliográficas	99

INTRODUCCIÓN

La hipertensión arterial es una de las enfermedades crónicas de mayor prevalencia en México, ya que afecta al 30.8 % de la población de entre 20 y 69 años de edad.

A pesar de la facilidad que se tiene para su diagnóstico, cerca del 60% de los individuos afectados lo ignoran, y de los que reciben tratamiento sólo un mínimo porcentaje están en control.

La hipertensión arterial sistémica (HAS) es un importante factor de riesgo para el desarrollo de enfermedades cardiovasculares y renales. La mortalidad por estas complicaciones ha mostrado un incremento sostenido durante las últimas décadas.

El objetivo del tratamiento es la recuperación de la esperanza y calidad de vida de los hipertensos, recordando que no se tratan las cifras de presión arterial, sino el riesgo que ellas representan.

El costo económico del tratamiento de esta enfermedad es alto, pero mayor lo es el de sus complicaciones. El costo de no tratar la hipertensión es mayor que el de su tratamiento correcto.

Esta Guía, acorde con la Norma Mexicana para la Prevención, Detección, Diagnóstico, Tratamiento y Control de la Hipertensión Arterial Sistémica, busca ofrecer al médico mexicano una forma práctica y útil para el tratamiento farmacológico de estos enfermos, basada en la información científica nacional e internacional, más reciente y aplicable a nuestra realidad.

BASES FISIOPATOLÓGICAS DEL TRATAMIENTO DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL ESENCIAL

Justificación

La hipertensión arterial es una patología muy importante por su capacidad para reducir sustancialmente la duración y calidad de vida de quien la sufre y generar complicaciones propias, principalmente cardíacas, renales y del sistema nervioso central, al ser un factor de riesgo y de aceleración de la aterosclerosis.

Concepto

La hipertensión arterial sistémica esencial o primaria (HAS) comprende más de 90% de los casos de hipertensión y debe concebirse como una enfermedad multifactorial y progresiva con tendencia familiar, cuya expresión o evolución puede ser favorecida por conductas inapropiadas o estilos de vida.

Se han implicado múltiples factores fisiopatológicos en el origen de la HAS: incremento del tono del simpático, quizás relacionado con una respuesta al estrés psicosocial; sobreproducción de hormonas retenedoras de sodio y vasoconstrictoras; ingesta excesiva y prolongada de sodio, así como un aporte inadecuado de calcio y potasio en la dieta; secreción de renina incrementada o inapropiada, con la resultante sobreproducción de angiotensina II y aldosterona; producción deficitaria de sustancias vasodilatadoras tales como prostaciclina y óxido nítrico (ON) y de péptidos natriuréticos; alteraciones en la expresión del sistema de las calicreínas-cininas que afectan el tono vascular y la regulación renal del sodio; anormalidades en la resistencia vascular, incluyendo lesiones selectivas en la microvasculatura renal; diabetes mellitus (DM); resistencia a la insulina; obesidad; actividad incrementada de factores de crecimiento vascular; alteraciones en los receptores adrenérgicos que afectan el cronotropismo, inotropismo y el tono vascular y alteraciones en el transporte iónico celular.¹

El incremento de la presión arterial (PA) es sólo una de las manifestaciones más obvias de la enfermedad, el principal indicador de riesgo y el más fácil de determinar en el paciente hipertenso es la magnitud del incremento de la presión arterial y su duración; sin embargo, la importancia del daño orgánico depende no sólo de este factor, sino también de la presencia de otros factores de riesgo.

La HAS primaria, o esencial, es llamada así por el desconocimiento de su causalidad; es un reto para la comunidad científica y médica. De ser una entidad poco diagnosticada a principios del siglo XX, pasó a ser un verdadero problema de salud mundial y ubicarse en los primeros lugares de morbilidad en la población adulta, y sin duda la principal causa de consulta médica, sobre todo si se asocia con otras patologías relacionadas fisiopatológicamente con ella, como la DM, las dislipidemias y la aterosclerosis, con sus complicaciones terminales como son la cardiopatía isquémica, la enfermedad arterial periférica, los eventos vasculares cerebrales y el daño renal crónico.²⁻⁵

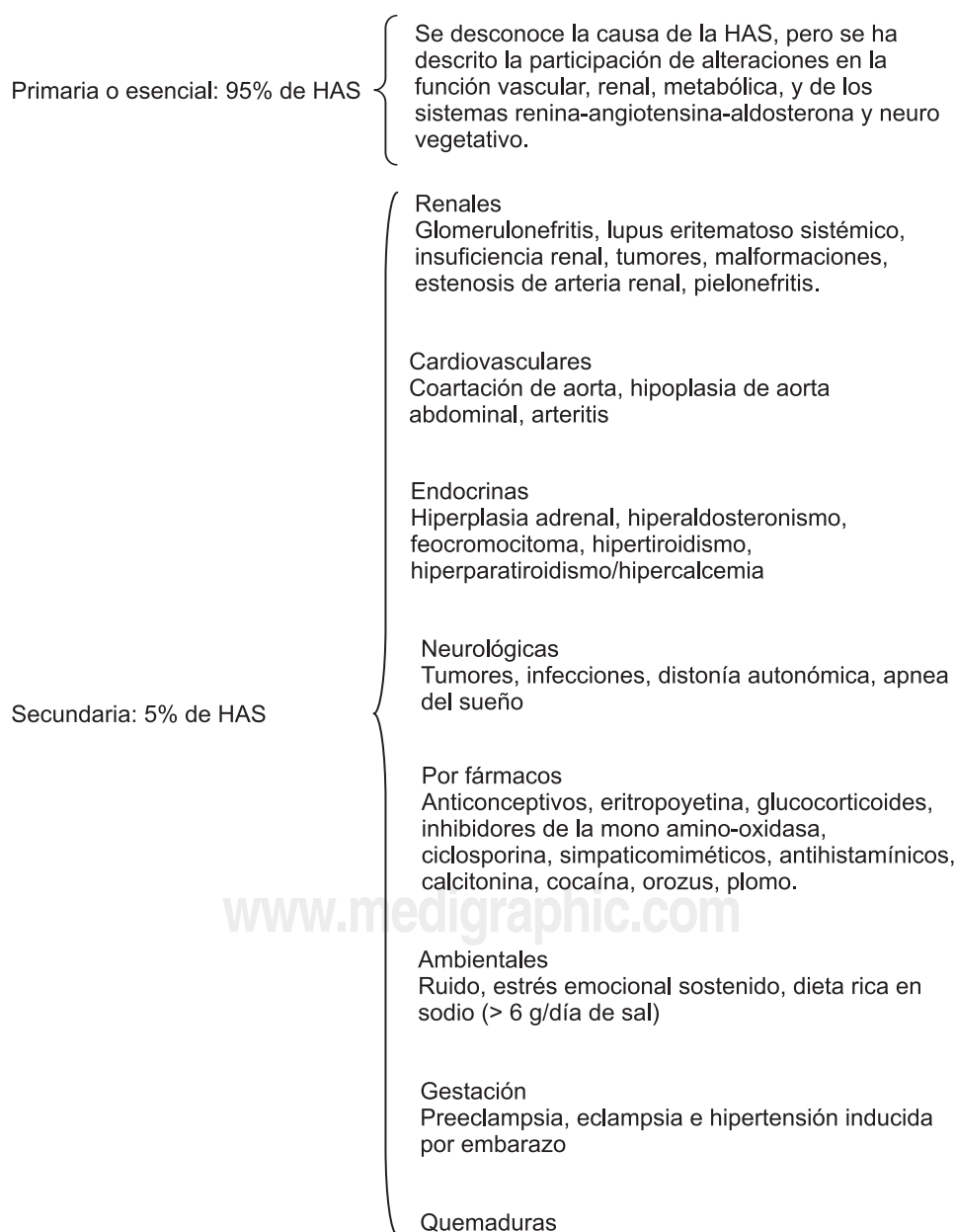
Fisiopatología de la hipertensión arterial esencial

Resulta difícil hablar de fisiopatología de una enfermedad de la cual se desconoce su etiología y los mecanismos responsables de su desarrollo; sin embargo, existen varias teorías que tratan de explicar el proceso fisiopatológico de la HAS, mismas que se describen a continuación.

a) **Hiperactividad simpática.** El incremento de la actividad del sistema nervioso simpático incrementa la presión arterial y contribuye al desarrollo y mantenimiento de la hipertensión a través de la estimulación del corazón, la vasculatura periférica y del riñón, lo que causa un aumento del gasto cardíaco, de la resistencia vascular y la retención hídrica. Asimismo, existe un desequilibrio autonómico (incremento del tono simpático

con reducción del tono parasimpático), asociado a disturbios metabólicos, hemodinámicos y tróficos que resultan en un incremento de la morbilidad cardiovascular.¹ Numerosos estudios en humanos y modelos animales han demostrado un aumento de la actividad simpática en la HAS. Sin embargo, no está claro si esta hiperactividad simpática es causa o consecuencia de la enfermedad,⁶ ya que como ha sugerido Ferrario, un aumento en

Hipertensión arterial sistémica



la actividad de la renina-angiotensina cerebral se acompaña de un aumento de estímulos simpáticos;⁷ por otro lado, se ha observado que los vasos arteriales del paciente hipertenso son hiperreactores a las catecolaminas por la influencia de neuropéptidos locales, que al actuar en forma endocrina, autocrina y paracrina condicionan respuestas aumentadas a las mismas.⁸ Asimismo, se ha demostrado que la presión diastólica se relaciona más con la resistencia vascular que con la función cardíaca, lo que sugiere que un aumento del tono simpático puede incrementar esta variable por efecto trófico en la musculatura lisa vascular y en la remodelación vascular resultante.¹

Otras condiciones que aumentan el tono simpático son la hiperinsulinemia, DM, y el síndrome metabólico, que, dada su gran prevalencia en el paciente con HAS, se analizan por separado.

b) Alteración de la curva de relación presión/diuresis. En individuos normales, la PA guarda una relación directa con la eliminación de sodio y agua por el riñón, de tal manera que si las cifras tensionales aumentan, se excretan más agua y sodio en forma compensadora para reducirla a sus niveles normales. Si esta relación se altera, de tal forma que disminuye el mecanismo protector, pueden perpetuarse las cifras tensionales elevadas.⁹

Se cree que la pérdida de este mecanismo compensador se debe a un defecto congénito que reduce la tasa de filtración, ya sea por una disminución anatómica o por disfunción glomerular.¹⁰ Por otro lado, en modelos animales, la estimulación de los nervios renales induce una reabsorción tubular de sodio y agua y reduce su excreción urinaria, lo que resulta en una expansión del volumen intravascular e incremento de la PA.¹

c) Teoría metabólica. Esta teoría postula que existe un defecto genético de fondo, responsable de modular el metabolismo de lípidos, carbohidratos y ácido úrico, entre otros, y que es el responsable fisiopatológico de la resistencia a la insulina, definida como una respuesta subnormal de los tejidos a una concentración determinada de insulina, mediada por hipofunción de los receptores tisulares cuya expresión es la hiperinsulinemia, y es este quizá el punto clave de la enfermedad, ya que la hiperinsulinemia es sólo una de

las respuestas compensatorias a la baja sensibilidad a la insulina de algunos tejidos; mas el aumento de la insulina no es el factor más importante que condiciona la enfermedad cardiovascular. La hiperinsulinemia ejerce múltiples efectos: 1) retención de Na^+ , 2) acúmulo de Ca^{++} , 3) actividad simpática aumentada y 4) expresión de proto-oncogenes que condicionan hipertensión arterial, hipertrofia, fibrosis y disfunción tisular.¹¹ Es importante aclarar que gran parte del problema cardiovascular que genera la resistencia a la insulina se debe a que esta alteración no es homogénea, ya que existen tejidos insulinoresistentes, que por su volumen (tejido adiposo y muscular) impactan la concentración sérica de insulina y otros insulinosensibles, y que por su capacidad para producir hormonas y agentes neurohumorales (riñón e hígado) impactan la función cardiovascular, los procesos tróficos y la respuesta inflamatoria.

Este conjunto de alteraciones metabólicas y funcionales se conoce como “síndrome metabólico” y postula que la hipertensión arterial, la diabetes mellitus tipo 2, la obesidad y las dislipidemias tienen un origen fisiopatológico similar, condicionado genéticamente, y que la expresión fenotípica primaria varía de acuerdo con los estímulos ambientales.

Sin duda, las dos entidades más relacionadas con el desarrollo de la patología cardiovascular son el síndrome metabólico y la disfunción endotelial; aún está pendiente definir si ambas patologías son una causa de la otra, si simplemente coexisten, o bien si son una misma enfermedad con diferente expresión fenotípica durante su desarrollo.

La hiperuricemia ha sido claramente asociada con hipertensión y enfermedad cardiovascular en humanos; sin embargo, no ha sido aclarado si ésta constituye un factor de riesgo independiente o solamente un marcador asociado al resto de los factores de riesgo cardiovasculares. La hiperuricemia en humanos ha sido asociada con vasoconstricción y correlaciona positivamente con la actividad de la renina plasmática en hipertensos, lo que sugiere que el ácido úrico podría tener efectos adversos mediados por una sobreactivación del sistema renina-angiotensina-aldosterona. Además, la hiperuricemia secundaria a la terapia con diuréticos ha sido implicada como un factor de riesgo cardiovascular. En modelos animales (roedores), el ácido úrico estimula la arteriopatía aferente y la enfermedad tubulointersticial, conduciendo al desarrollo de hipertensión.¹

d) Teoría de la disfunción endotelial. La disfunción endotelial debe concebirse como un proceso nosológico que disminuye o elimina la respuesta vasodilatadora inducida por el endotelio, ya sea por deficiencia absoluta o relativa en la disponibilidad local de óxido nítrico (ON), con importante repercusión en los procesos de génesis o aceleración de la aterosclerosis.¹² Cuando el endotelio disfunciona se altera la cadena oxidativa, generándose radicales libres de oxígeno en exceso; se pierde el equilibrio entre agentes vasopresores y vasodilatadores; se activa la expresión de agentes neurohumorales que producen remodelación, fibrosis e hipertrofia, produciendo, la enfermedad.

La falta de disponibilidad de ON en un momento y sitio determinados, no significa obligadamente que exista disfunción endotelial, ya que la disminución del ON puede estar condicionada por alteraciones en diferentes niveles del proceso de su síntesis o degradación.¹³ Se ha demostrado que en pacientes hipertensos existe una disminución en la relajación vascular asociada al ON. La observación *in vivo* muestra que la actividad de la dismutasa de superóxido (una enzima que reduce el superóxido a peróxido de hidrógeno) reduce la presión arterial y restaura la bioactividad del ON y proporciona evidencia sobre la contribución que tiene el estrés oxidativo a la inactivación del ON y al desarrollo de disfunción endotelial en modelos hipertensivos. Además, se sugiere que la angiotensina II incrementa la formación del anión superóxido a concentraciones que afectan la presión arterial. Por lo tanto, el incremento del estrés oxidativo y la disfunción endotelial pueden predisponer al desarrollo de hipertensión. También, la disfunción endotelial puede contribuir al endurecimiento de las arterias.¹ Aún no se sabe si la hipertensión arterial, al aumentar el estrés de rozamiento, es la causa o la consecuencia de la disfunción endotelial.¹⁴

e) Teoría genética. La HAS es una enfermedad familiar, poligénica. Las evidencias sugieren que una alteración en la información genética, al recibir estímulos específicos del medio ambiente, permite su expresión fenotípica y manifiesta la enfermedad. Hasta la fecha, se han descrito mutaciones en 10 genes, lo que causa formas mendelianas de hipertensión en humanos. Estas alteraciones interfieren con la presión arterial al alterar la regulación renal de sodio, reforzando la teoría de que el desarrollo de hipertensión depende de la

disfunción renal determinada genéticamente con la resultante retención hídrica y de sodio.¹ El candidato más fuerte para explicar buena parte del fenómeno hipertensivo es el gen del angiotensinógeno y quizá el más relacionado con sus complicaciones, mismo que se ha asociado con incremento de los niveles circulantes de angiotensinógeno y de la presión arterial. En la interrelación aterosclerosis/hipertensión es el polimorfismo del gen de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) el que tiene una relación más estrecha. La causa de hipertensión monogénica mejor estudiada es el síndrome de Liddle, una alteración en la que la activación de los canales de sodio epiteliales predispone al desarrollo de hipertensión grave y resistente al tratamiento. Esto se ha ligado a mutaciones en las subunidades beta y gamma del canal, lo que resulta en una retención inapropiada de sodio a nivel del túbulo colector renal. Los pacientes con síndrome de Liddle típicamente se presentan con hipertensión volumen-dependiente, renina y aldosterona bajas.¹ La importancia de esta teoría reside en que la manipulación de tales genes abre un potencial horizonte terapéutico para la hipertensión arterial y sus complicaciones.

TRATAMIENTO DEL ENFERMO HIPERTENSO

El objetivo principal del tratamiento del paciente con hipertensión arterial es la recuperación de su esperanza y calidad de vida, las que son afectadas profundamente por la enfermedad no controlada. Este objetivo se logra a través de la prevención en el desarrollo de HAS, control de las cifras de presión arterial a los niveles considerados como meta y la regresión tanto de las complicaciones directas de la hipertensión, como de la aterosclerosis; esta última es más frecuente y acelerada en el hipertenso arterial, en quien, además, la frecuencia de otros factores de riesgo para la aterosclerosis como la dislipidemia y la resistencia a la insulina es mucho mayor que en la población general.¹⁵ El indicador clínico más útil para medir el alcance del objetivo principal es lograr y mantener las metas de presión arterial, diseñadas de acuerdo al riesgo de cada paciente.

A quién tratar

Deberá tratarse farmacológicamente de primera intención a todos los pacientes de HAS con riesgo alto y muy alto, y a aquéllos con riesgo bajo y medio que

no hayan logrado el control de la PA, además de haber realizado los cambios pertinentes al estilo de vida.

En la actualidad se utilizan siete familias de fármacos para el control de la hipertensión:

- 1) Diuréticos
- 2) Alfabloqueadores
- 3) Betabloqueadores
- 4) Bloqueadores de canales de calcio o calcioantagonistas
- 5) IECA (inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina)
- 6) ARA II (antagonistas del receptor AT1 de la angiotensina II)
- 7) Bloqueadores directos de renina

La elección del tratamiento farmacológico se sustenta en el análisis individual de hipertensión, la gravedad y el tiempo de evolución, así como de las condiciones clínicas asociadas, tales como índice de masa corporal, valoración del metabolismo de carbohidratos y lípidos, función renal, disfunción eréctil y microalbuminuria.^{16,17}

Recomendaciones generales

1. Siempre recomendar cambios conductuales (estilo de vida saludable).
2. Reducir las cifras de PA lo más pronto posible hasta alcanzar los valores óptimos de acuerdo con el nivel de riesgo de cada paciente.
3. Utilizar dosis terapéuticas de fármacos que permitan alcanzar el efecto óptimo y reducir al máximo sus efectos colaterales.
4. Esperar un mínimo de cuatro semanas para evaluar la respuesta terapéutica efectiva antes de modificar la terapia antihipertensiva.
5. Si no se logra el objetivo terapéutico, pero sí hay respuesta, es preferible combinar con otro fármaco, en lugar de aumentar la dosis del primero, ya que esto último impacta en su efecto terapéutico e incrementa sus efectos indeseables.
6. Si no hay respuesta terapéutica o no fue tolerado el medicamento, cambiar a otro grupo farmacológico.
7. Si no se logra el control con dos medicamentos deberá agregarse un tercero (siempre incluir un diurético a dosis bajas).
8. Utilizar preferentemente medicamentos de acción prolongada con efectos cercanos o mayores a

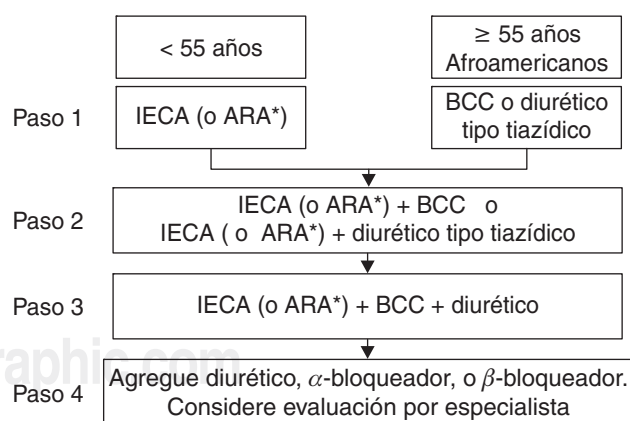
las 24 horas para favorecer la adherencia al tratamiento y evitar la variabilidad de la PA.

9. Prescribir el medicamento antihipertensivo que por sus efectos farmacológicos adicionales a la reducción de la presión arterial, beneficie más a cada paciente en particular.

Los lineamientos de la Sociedad Británica de Hipertensión Arterial en su versión actualizada de 2006 recomiendan iniciar con un bloqueador del sistema renina-angiotensina en la población menor de 55 años, a menos que se trate de afroamericanos, en los cuales, al igual que en los mayores de 55 años, se recomienda iniciar con diuréticos o calcioantagonistas; después se eliminan los betabloqueadores como medicamentos de inicio, y aunque en casos como el JNC-7 se siguen manteniendo, debemos individualizar la terapéutica, sobre todo en aquellos grupos de pacientes con características especiales.¹⁸

Cuando no existe ninguna condicionante especial que obligue a utilizar un grupo farmacológico en particular, resulta útil considerar el algoritmo de la Sociedad Británica de Hipertensión Arterial, que propone un esquema sencillo denominado ABCD, en cuatro pasos, como se esquematiza en la figura 1.¹⁹

En caso de pacientes de riesgo medio y alto, deberán considerarse los factores de riesgo asociados, en cuyo caso existen indicaciones preferenciales:



Adaptado de NICE Clinical
Guideline for Hypertension, 2006

A = IECA o ARA-II
C = Calcioantagonistas

B = Betabloqueador
D = Diuréticos tiazídicos

Figura 1. Algoritmo de la Sociedad Británica de Hipertensión Arterial. Es útil cuando no hay condicionantes especiales para utilizar un grupo farmacológico determinado.

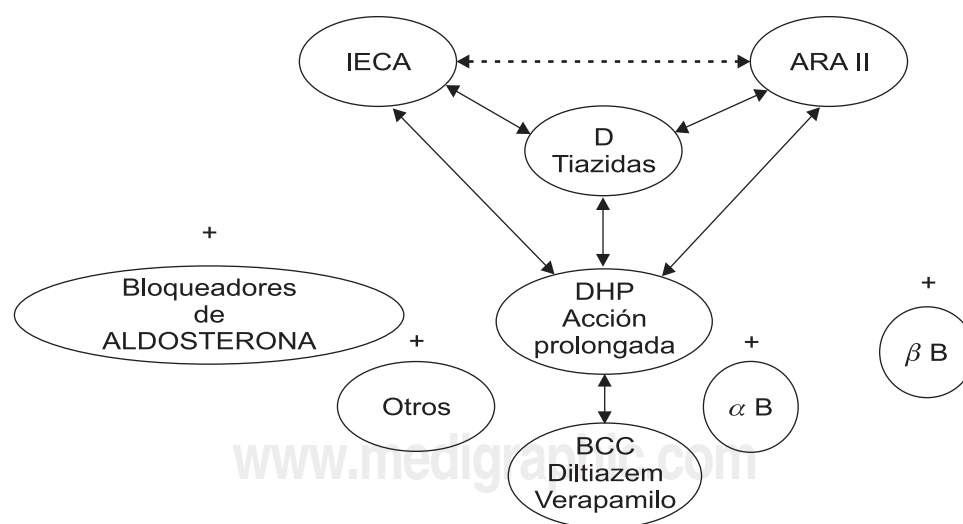
1. IECA o ARA II en pacientes con síndrome metabólico o diabetes mellitus; previenen la expresión clínica de nuevos casos de diabetes.^{20,22,37}
2. IECA o ARA II en pacientes con proteinuria o daño renal; reducen progresión de daño y retrasan la necesidad de diálisis.^{22,28-32}
3. IECA o ARA II en los pacientes con disfunción ventricular sistólica aún asintomática.²⁸⁻³⁰
4. IECA o ARA II en hipertrofia ventricular izquierda (aunque todos los grupos farmacológicos han demostrado regresión de hipertrofia ventricular, los IECA y ARA II son los que tienen mayor grado de regresión en menor tiempo).³¹⁻³⁵
5. Betabloqueadores en pacientes con HAS y cardiopatía isquémica e infarto al miocardio con elevación del segmento ST.
6. Calcioantagonistas (dihidropiridinas de acción prolongada) en población hipertensa afroamericana y pacientes de la tercera edad.
7. Antagonistas alfaadrenérgicos en pacientes con HAS e hipertrofia prostática.
8. Diuréticos en población hipertensa afroamericana, pacientes de la tercera edad y población que no pueda garantizar la adherencia a otras terapias caras.

Combinación de medicamentos

Es necesario usarlas con más frecuencia si se quiere llegar al control estricto de todo paciente hipertenso. En promedio 2 de cada 3 pacientes requieren combinación de fármacos. La más efectiva es aquella que combina medicamentos a dosis terapéuticas con diferente mecanismo de acción. Esto permite tener sinergia en su efecto antihipertensivo, reducir los mecanismos homeostáticos capaces de bloquear el efecto de fármacos individuales y minimizar los efectos indeseables.

Combinaciones recomendadas (Figura 2)

1. Se sugiere el inicio con IECA, ARA II o calcioantagonista del tipo dihidropiridina de acción prolongada.
2. Adicionar diurético a dosis bajas a un IECA, ARA II, calcioantagonista dihidropiridínicos de acción prolongada.
3. Betabloqueadores + calcio antagonistas dihidropiridínicos de acción prolongada.
4. Cuando se utilizan tres o más fármacos, se debe considerar el uso de otros grupos, como el caso de



- La línea continua sugiere la posibilidad de una combinación inicial, útil, demostrada y fácil de realizar.
- En línea punteada se muestra la posibilidad de combinaciones que no han mostrado utilidad en el tratamiento de la hipertensión arterial
- En la porción central se identifican los grupos de fármacos con los que se sugiere iniciar el tratamiento y en el círculo central se ubican los diuréticos por su participación como combinación.
- En la periferia del triángulo se identifican grupos de fármacos que se pueden añadir en condiciones especiales.

Figura 2. Combinaciones de antihipertensivos para lograr el control de la presión arterial.

los diuréticos, betabloqueadores, alfabloqueadores, bloqueadores de aldosterona y, según el caso, de bloqueadores de canales de calcio no dihidropiridínicos y otros a dosis terapéuticas.

Combinaciones no recomendadas

Para no proporcionar un efecto sinérgico, o por la posibilidad de generar efectos indeseables no se recomiendan:

1. Betabloqueadores + verapamilo.
2. Dihidropiridinas de corta acción o alfabloqueadores + vasodilatadores directos como la hidralazina.
3. IECA o ARA II + diuréticos ahorradores de potasio.
4. Dos medicamentos con mecanismos de acción semejante.

Uso racional de las combinaciones

El uso temprano de las combinaciones de fármacos debe aplicarse en pacientes con alto riesgo cardiovascular, y en todos los pacientes para alcanzar las cifras meta y reducir el riesgo.

Los inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona han demostrado su perfil de eficacia y sus beneficios en órgano protección; de esta forma se posicionan junto con los calcioantagonistas como medicamentos de primera elección en monoterapia y terapia combinada.

El diurético tiene un buen perfil de tolerabilidad en la combinación con ARA, IECA o calcioantagonista.

Hipertensión arterial y situaciones especiales

Es de llamar la atención el comportamiento de la resistencia a la insulina, la diabetes, el síndrome metabólico y la obesidad, particularmente en la población mexicana, con el uso de un diurético tipo tiazida, pues, usado como monoterapia, puede tener un efecto negativo sobre el perfil metabólico de los carbohidratos y de los lípidos, similar a lo que pasa con los betabloqueadores.

La utilidad del grupo de los betabloqueadores está dirigida sobre todo al tratamiento de la hipertensión con comorbilidades como IAM o ICC; su uso como primera elección debe ser más selectivo.

Es importante mencionar que los estudios y los resultados con combinaciones libres y fijas (una sola tableta) tienen un beneficio en adherencia a favor de estas últimas.

El enfoque actual, la perspectiva y tratamiento de la HAS, va más allá de las cifras de presión; evalúa la presencia de enfermedades cardiovasculares –infarto agudo del miocardio (IAM), insuficiencia cardíaca congestiva (ICC), diabetes mellitus tipo 2 (DM2)– daño a órgano blanco, o la presencia de factores de riesgo.

En la figura 3, se muestra una de las opciones que existen para la estratificación del riesgo en unión con factores para enfermedad cardiovascular. En la columna de la izquierda observamos, de la porción superior a la inferior, el incremento del riesgo con base en el aumento de los factores que podemos obtener según el historial clínico de cada paciente; estos factores son: obesidad, DM, tabaquismo, sedentarismo, dislipidemia, etc. En la fila superior el riesgo se encuentra relacionado principalmente con el nivel de las cifras de presión arterial. En la porción central existe una línea punteada, ésta describe la variabilidad que existe en el riesgo cardiovascular de cada persona. Como resultado de esta evaluación, obtenemos una importante Guía que permite al clínico el inicio de tratamiento oportuno para evitar complicaciones:

En los diferentes periodos de tratamiento de la HAS se plantea el algoritmo de la European Society of Cardiology (Figura 4), el cual contempla el inicio temprano de terapia farmacológica con monoterapia y el uso de combinaciones desde etapas tempranas, además de un seguimiento estrecho de las metas en el control y alternativas de tratamiento.

En los cuadros I y II se describen las indicaciones por patologías específicas de los antihipertensivos más comunes y las características principales de los agentes antihipertensivos más utilizados.

FARMACOLOGÍA DE ANTIHIPERTENSIVOS

Calcioantagonistas

Ejercen su acción a través del bloqueo de los canales lentos de calcio, lo que disminuye la reactividad del músculo liso; por consiguiente, se realiza la vasoconstricción, mecanismos de regulación y control de la presión arterial.

Se subdividen en dos grandes grupos:

- a) Dihidropiridínicos: nifedipino de acción prolongada, amlodipino, felodipino, etc.
- b) No dihidropiridínicos: diltiazem y verapamilo

El primer grupo tiene evidencia de una adecuada reducción de las cifras de presión arterial y beneficios

de organoprotección más allá de la reducción de mmHg de presión arterial. Las cifras de T/A no desarrollan un efecto negativo en el perfil metabólico de los lípidos ni de carbohidratos (a diferencia de los betabloqueadores y de los diuréticos). Tienen un excelente perfil de seguridad y una eficacia aditiva cuando se combinan con IECA o ARA.

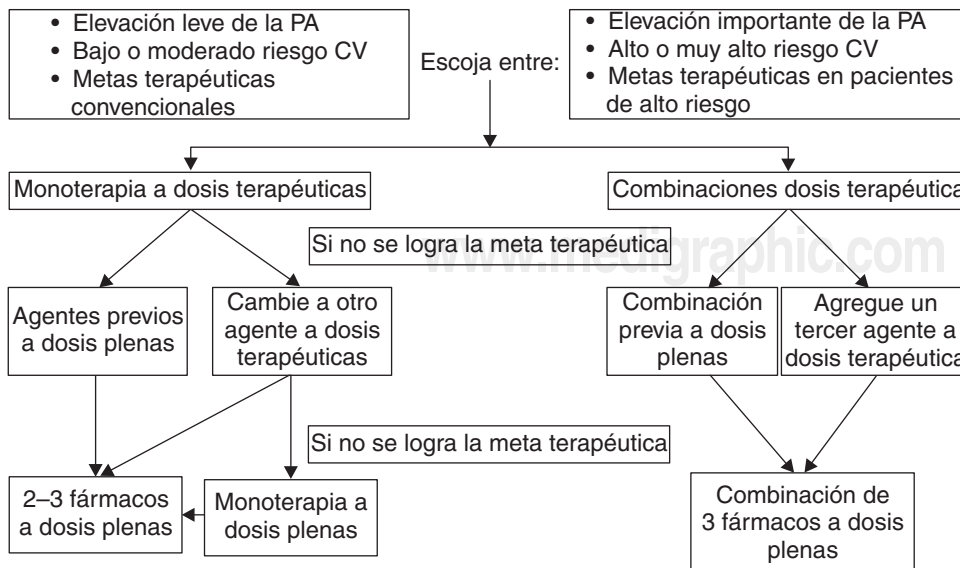
De acuerdo con el estudio ALLHAT, se observó una mayor incidencia de enfermedad vascular cerebral (EVC), enfermedad cardiovascular combinada, sangrado gastrointestinal y angioedema en el grupo de lisinopril *versus* el grupo de amlodipino, que mostró mayor incidencia de insuficiencia cardíaca. Aunque no se considera a los calcioantagonistas como nefropro-

ESC / ESH	Presión arterial				
Otros factores de riesgo, DOB o patología asociada	Normal PAS 120 - 129 o PAD 80-84	Normal Alta PAS 130 - 139 o PAD 85 - 89	Hipertensión Grado 1 PAS 130 - 139 o PAD 85 - 89	Hipertensión Grado 2 PAS 160 - 179 o PAD 100 - 109	Hipertensión Grado 3 PAS ≥ 180 o PAD ≥ 110
Sin otros factores de riesgo	Riesgo promedio	Riesgo promedio	Riesgo bajo	Riesgo moderado	Riesgo alto
Uno a dos factores de riesgo	Riesgo bajo	Riesgo bajo	Riesgo moderado	Riesgo moderado	Riesgo muy alto
Tres o más factores de riesgo, SM, DOB o diabetes	Riesgo moderado	Riesgo alto	Riesgo alto	Riesgo alto	Riesgo muy alto
Enfermedad CV o renal establecida	Riesgo agregado muy alto	Riesgo agregado muy alto	Riesgo agregado muy alto	Riesgo agregado muy alto	Riesgo agregado muy alto

Adaptada de las Guías ESH/ESC de Hipertensión, 2007

ESC: European Society of Cardiology; ESH: European Society of Hypertension; DOB: Daño a órgano blanco; SM: Síndrome metabólico; CV: Cardiovascular; PAS: Presión arterial sistólica; PAD: Presión arterial diastólica.

Figura 3. Estratificación del riesgo cardiovascular global. La línea punteada indica que la definición de hipertensión puede ser variable, dependiendo del nivel del riesgo cardiovascular total.



Adaptada de las Guías ESH/ESC de Hipertensión, 2007

ESC: European Society of Cardiology; ESH: European Society of Hypertension; DOB: Daño a órgano blanco; SM: Síndrome metabólico; CV: Cardiovascular; PAS: Presión arterial sistólica; PAD: Presión arterial diastólica.

Figura 4. Estrategia de inicio del tratamiento en monoterapia o en combinaciones. Evaluación integral del riesgo cardiovascular para tomar la decisión.

tectores, en este mismo estudio el grupo de amlodipino tuvo la progresión más lenta del daño renal.

Es vasta la evidencia que soporta los beneficios de los calcioantagonistas; en el estudio VALUE, los pacientes que cuya presión arterial sistólica (PAS) se redujo en 10 mmHg durante las primeras cuatro semanas, presentaron una reducción de 10% en la mortalidad, de 12% en los eventos cardiovasculares y de 17% en el riesgo de EVC. Se observó una reducción de 4 mmHg en la PAS más temprana en el grupo de amlodipino contra el grupo comparador. Se confirma que los calcioantagonistas de larga duración dihidropiridínicos tienen un efecto protector similar a los bloqueadores del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA).

Los resultados del estudio INSIGHT mostraron al final una reducción de entre 35 y 17 mmHg de reducción de la presión arterial sistólica y diastólica respectivamente.

En el estudio CAMELOT que compara amlodipino *versus* enalapril en pacientes normotensos con enfermedad arterial coronaria, se observó una reducción de 31% en cualquier evento cardiovascular *versus* con placebo. Comparado con enalapril, amlodipino disminuye en 41% el número de hospitalizaciones relacionadas con angina.

De acuerdo con el estudio ASCOT que comparó amlodipino y perindopril, y el uso de diuréticos y betabloqueadores, se observó que se requiere de menores dosis de diurético o betabloqueador para evitar comprometer el perfil metabólico, lo que sacrifica su efecto antihipertensivo.

Seguridad

Se han relacionado eventos isquémicos miocárdicos con el uso de agentes potentes del tipo dihidropiridínicos como nifedipino (de corta acción), pro-

Cuadro I. Indicaciones por patologías específicas de los antihipertensivos comunes

Grupo farmacológico	Indicación absoluta	Indicación dudosa	Contraindicación formal
Diuréticos	ICC Pacientes ancianos Hipertensión sistólica aislada	Diabetes Dislipidemia Disfunción eréctil	Gota
Betabloqueadores	Angina Post.-IAM Taquiarritmias	ICC Embarazo Diabetes Dislipidemias Enfermedad vascular periférica Personas con actividad física Disfunción eréctil	Asma EPOC Trastornos del ritmo cardiaco del tipo bloqueo aurículo ventricular
IECA	ICC Disfunción ventricular Post-IAM Daño renal Diabetes mellitus		Embarazo Estenosis renal bilateral Hipercaliemia
Calcioantagonistas	Angina Pacientes ancianos Hipertensión sistólica aislada	Enfermedad vascular periférica ICC (excepto amlodipina)	(No dihidropiridínicos) Trastornos del ritmo cardiaco del tipo bloqueo aurículo ventricular
Bloqueadores alfa	Hipertrofia prostática	Intolerancia a la glucosa Dislipidemia Hipotensión ortostática	
ARA II	Intolerancia a IECA ICC, nefroprotección		Embarazo Estenosis renal bilateral Hipercaliemia

Cuadro II. Características principales de los agentes antihipertensivos más utilizados

	Diuréticos	Agentes de acción central	Alfa ₁ bloqueadores	Betabloqueadores	IECA	Calcioantagonistas	ARA II
Efecto hemodinámico	↓ Inicial de volemia ↓ Resistencias periféricas	↓ Gasto cardíaco	Vasodilatador periférico	↓ Gasto cardíaco	Vasodilatador periférico	Vasodilatador periférico	Vasodilatador periférico
Efectos colaterales clínicos	Debilidad Palpitaciones	Sedación, depresión Boca seca Hipotensión ortostática	Hipotensión ortostática Mareo postural	Broncoespasmo Fatiga Enmascaran hipoglucemia	Tos, disgeusia Eritema Edema angioneurótico	Bochornos Edema de miembros inferiores Cefalea Palpitaciones Estreñimiento	Bien tolerados
Paraclínicos	↑ Hipokalemia ↑ Colesterol ↑ Triglicéridos ↑ Resistencia a insulina ↑ Ácido úrico	Síndromes autoinmunes		↑ Colesterol ↑ Triglicéridos ↑ Resistencia a insulina	Leucopenia	Bloqueo A/V (Verapamilo)	
Contraindicaciones	Hipovolemia	Hipotensión ortostática Hepatopatía (metildopa, uso prolongado)	Hipotensión ortostática	Asma Bradicardia Bloqueo A/V	Embarazo HAS renovascular bilateral o en riñón único	Dihidropiridinas de acción corta	Embarazo HAS renovascular bilateral o en riñón único con estenosis
Precauciones	Hipokalemia Hiperuricemia Uso de digital	Síndrome de supresión	Tolerancia	Diabetes tipo 1 Espasmo coronario IC aguda Enfermedad vascular periférica EPOC Angina al suspender	Enf. renovascular Hipertensión Hiperkalemia	ICC Trastornos de conducción AV (Verapamilo y diltiazem)	Hiperkalemia
Ventajas	Costo En ICC En ancianos Sinergia con otros grupos	No afectan lípidos No retienen líquidos Reducen Hipertrofia ventricular Embarazo (metildopa)	No deterioran gasto cardíaco Útil en Hipertrofia prostática No sedación Sin alteración en el perfil de lípidos	Reducen eventos coronarios Ansiedad Angina Glaucoma Temblor	No efectos en Sistema nervioso central Distinción de VI ICC Nefroprotección Mejoran resistencia insulina	En ancianos Potencia Nefroprotección Buena tolerancia Mejoran resistencia insulina	En ICC Reducen HVI Nefroprotección Buena tolerancia Mejoran resistencia insulina

Abreviaturas: IECA = Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina. RP = Resistencias periféricas. AV = Aurículoventricular. IC = Insuficiencia cardíaca. ICC = Insuficiencia cardíaca congestiva. SNC = Sistema nervioso central. HVI = Hipertrofia ventricular izquierda. DHP = Dihidropiridínicos.³⁶

bablemente por la vasodilatación, la disminución de la presión de perfusión y la taquicardia refleja, por lo que no se recomienda su uso como tratamiento antihipertensivo. Las urgencias hipertensivas deben ser manejadas estrictamente en medio hospitalario; así las dihidropiridinas de acción prolongada han mostrado su utilidad en el tratamiento del paciente con hipertensión arterial más angina crónica estable.

Los calcioantagonistas dihidropiridínicos de acción prolongada muestran un perfil excelente en la reducción de presión arterial en diversas poblaciones, efectos antiateroscleróticos, efecto neutral en angina y en el perfil metabólico, con beneficios en hipertensión sistólica aislada, angor pectoris estable, hipertrofia del ventrículo izquierdo (HVI), aterosclerosis carotídea y/o coronaria, embarazo y en afroamericanos.³⁷⁻³⁹ Además de que tienen efectos aditivos y son seguros en la combinación con ARA, IECA, betabloqueadores y diuréticos.

También son usados como antihipertensivos otros calcioantagonistas como los derivados de la papaverina y benzodiazepinas con buenos resultados. En el cuadro III se presenta una descripción de los calcioantagonistas, destacando sus efectos en el organismo,

su nombre genérico, presentación, nombre comercial y dosis recomendada.

Combinaciones de calcioantagonistas y antagonistas de los receptores de AT₁

La combinación de un calcioantagonista y un ARA II parece ser una de las mejores; las evidencias de ambos grupos antihipertensivos hacen suponer que la suma de sus efectos y beneficios tiene un impacto importante en el control de la presión arterial y en la organoprotección.⁴⁰⁻⁴²

En el cuadro IV se presentan combinaciones de calcioantagonistas con otros antihipertensivos.

Antagonistas de los receptores AT₁ (ARA II)

Los antagonistas o bloqueadores de los receptores AT₁ de angiotensina II son un grupo farmacológico reciente; se han posicionado como terapia de primera línea tanto en monoterapia como en terapia combinada, debido a que han mostrado ser eficaces en el control y reducción de la PA, con un buen perfil de seguridad y menor incidencia de eventos adversos, comodidad de posología (una vez al día) y el respaldo

Cuadro III. Grupo de calcioantagonistas.

Efectos observados	Nombre genérico	Presentación	Nombre comercial	Dosis recomendada
Efecto sobre el miocardio	Diltiazem	30, 60 mg	Tilazem, Angiotrofin	30 mg cada 8 h
	Diltiazem acción prolongada	90, 120, 180, 240, 300 mg	Angiotrofin AP Angiotrofin retard	Dosis cada 24 h
	Verapamilo	40, 80 mg	Dilacorán	40 mg cada 8 h
	Verapamilo acción prolongada	120 y 180 mg 180 y 240 mg	Dilacorán retard Cronovera	120 mg c/24 h 180 mg/24 h
Efecto preferentemente vascular	Amlodipino	5 mg	Norvas Amlibon	5 y 10 mg/24 h
	Felodipino	5 mg	Munobal, Plendil	5 mg/24 h
	Isradipino	2.5 mg (5 mg)	Dynacirc, Dynacirc SRO	2.5 y 5 mg/12 h
	Lacidipino	2 y 4 mg	Lacipil	2 mg/24 h
	Lercadipino	10 mg	Evipress, Zanipid	10 mg/24 h
	Nifedipino	10 mg 20 mg acción prolongada 30 mg	Adalat de corta acción Adalat retard Adalat CC, Adalat oros	10 mg/8 h 20 mg /24 h 30 mg a 60 mg /24 h

científico que muestra beneficios en organoprotección y como coadyuvante en el control de factores de riesgo asociados.

Tres estudios con grandes poblaciones de pacientes, VALUE (valsartán), LIFE (losartán) y SCOPE (candesartán) han demostrado reducciones significativas de la PA desde la semana 2 de iniciado el tratamiento.

En el estudio VALUE los pacientes se distribuyeron de forma aleatoria entre valsartán y amlodipino; en el grupo tratado con valsartán se observó una diferencia favorable en el resultado de nuevos casos de diabetes.

En el estudio LIFE se comparó losartán *versus* atenolol y la diferencia en nuevos casos de diabetes también favoreció a losartán.

En el estudio SCOPE con pacientes ancianos, para evaluar la cognición se distribuyeron los pacientes para recibir candesartán o placebo; se observó reducción estadísticamente significativa en la aparición de EVC no fatal; el beneficio se extendió en aquellos pacientes con EVC previo con el uso de candesartán.

Particularmente, con los ARA II se han desarrollado estudios, como ELITE, Val-HeFT, CHARM, que muestran los beneficios en insuficiencia cardíaca, evidencia que se observa en la terapia con losartán, valsartán y candesartán, respectivamente, eficacia similar a la ofrecida por los IECA.

En el caso de enfermedad arterial coronaria, con el estudio OnTarget los resultados fueron de no inferioridad con el uso de telmisartán en comparación con ramipril.

El beneficio de los ARA en la evaluación del punto final primario de EVC (AIT, hemorrágico o isquémico) favorece su uso, pues se observan reducciones de este punto de morbilidad en estudios como ACCESS, MOSES y JIKEI con candesartán, eprosartán y valsartán, respectivamente.

Seguridad

Los ARA II inhiben la liberación de aldosterona y con ello disminuye el intercambio de Na^+ - K^+ en el túbulo contorneado distal y por lo tanto, al igual que los IECA, puede presentarse retención de potasio e hiperkalemia; por lo que se deberá tener precaución en el uso concomitante con ahorradores de potasio o en estados de hiperkalemia.

Por esto, los ARA II son una excelente opción de tratamiento de la HAS, ya sea como monoterapia (Cuadro V) o en terapia combinada (Cuadro VI); no se ha logrado determinar si los resultados de los estudios con ciertos principios activos son extrapolables al resto de la clase debido a que existen pequeñas diferencias, lo que otorga beneficios de unos

Cuadro IV. Combinaciones de calcioantagonistas con otros antihipertensivos.

Calcioantagonistas con antagonistas de receptores AT_1			
Nombre genérico	Presentación	Nombre comercial	Dosis recomendada
Valsartán+ Amlodipino	160 mg+5, 10 mg	Exforge	160 mg + 5 y 10 mg/24 h
Combinaciones de calcioantagonistas y betabloqueadores			
Nombre genérico	Presentación	Nombre comercial	Dosis recomendada
Felodipino+Metoprolol	Tableta de 5 mg + 50 mg	Logimax	5 + 50 mg/24 h
Nifedipino+Atenolol	Tableta 20 mg + 50 mg	Plenacor LP	20 + 50 mg/12 o 24 h
Combinaciones de calcioantagonistas más IECA			
Nombre genérico	Presentación	Nombre comercial	Dosis recomendada
Felodipino+ Ramipril	Grageas 2.5 y 5 mg Grageas 2.5 y 5 mg	Triacor	2.5 y 5 mg/24 h + 2.5 y 5 mg/24 h
Verapamilo+Trandolapril	Comprimido 180 mg + 2 mg	Tarka	180 + 2 mg/24 h

sobre otros, como la reducción de ácido úrico, la disminución de nuevos casos de diabetes y en marcadores de inflamación endotelial; los beneficios también se extienden en patologías como insuficiencia cardíaca, estado postinfarto al miocardio, nefropatía diabética, proteinuria/microalbuminuria, hipertrofia ventricular izquierda, fibrilación auricular, síndrome metabólico e intolerancia a IECA por tos.^{39,43,44}

Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina

Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) fueron los primeros antihipertensivos que lograron el bloqueo del SRAA con eficacia y seguridad.

Los IECA son más efectivos y seguros que los diuréticos y los betabloqueadores en la reducción de la presión arterial y reducción del riesgo cardiovascular.

En el estudio CAPPP que comparó la terapia con captopril *versus* terapia convencional como diurético o betabloqueador, el IECA redujo el riesgo relativo de nuevos casos de diabetes en 14%, y también redujo el riesgo cardiovascular en los pacientes diabéticos.

El estudio STOP-2 mostró una reducción de la presión arterial similar en todos los grupos de antihipertensivos (diurético, betabloqueador, calcioantagonista y IECA) con una diferencia importante a fa-

vor de IECA *versus* calcioantagonistas para IAM letal y no letal e insuficiencia cardíaca.

En el estudio para prevenir desenlaces cardiovasculares HOPE se evaluó el tratamiento con ramipril *versus* placebo en pacientes con más de dos factores de riesgo cardiovascular, mostrando los beneficios de los IECA con reducciones significativas del riesgo relativo en el punto final primario, en todas las causas de mortalidad, en insuficiencia cardíaca, en complicaciones por diabetes y en cualquier enfermedad cerebrovascular.

En el estudio CONSENSUS, que evaluó la eficacia de enalapril en protección cardiovascular, se observó una importante reducción de morbilidad u hospitalizaciones asociadas a insuficiencia cardíaca con el uso de los IECA.

La evidencia de los IECA en neuroprotección se establece en el estudio PROGRESS, donde se comparó con perindopril y se presentó una significativa reducción en el riesgo relativo de EVC.

Seguridad

Al igual que con todos los bloqueadores del sistema renina-angiotensina-aldosterona, los IECA inhiben la liberación de aldosterona y por lo tanto disminuyen el intercambio de Na^+ - K^+ en el túbulo contorneado distal y al igual que con los ARA II e inhibido-

Cuadro V. Antagonistas de los receptores de angiotensina II.

Nombre genérico	Presentación	Nombre comercial	Dosis recomendada
Candesartán	8, 16 mg	Atacand, Blopess	8 y 16 mg/24 h
Irbesartán	75, 150, 300 mg	Aprovel, Avapro	150 y 300 mg/24 h
Losartán	50, 100 mg	Cozaar	50 y 100 mg/12 h
Olmesartán	20, 40 mg	Almetec	20 y 40 mg/24 h
Telmisartán	40, 80 mg	Micardis, Predxal	40 y 80 mg/24 h
Valsartán	40, 80, 160, 320 mg	Diovan	80, 160 y 320 mg/24 h

Cuadro VI. Combinaciones de antagonistas de los receptores AT_1 y diurético

Nombre genérico	Presentación	Nombre comercial	Dosis recomendada
Candesartán + Hidroclorotiazida	8, 16 mg + 12.5 mg	Atacand plus, Blopess plus	8 y 16 mg/24 h
Irbesartán + Hidroclorotiazida	75, 150, 300 mg + 12.5 mg	Coaprovel, Avalide	150 y 300 mg/24 h
Losartán + Hidroclorotiazida	50, 100 mg + 12.5, 25 mg	Hyzaar	50 y 100 mg/12 h
Telmisartán + Hidroclorotiazida	40, 80 mg + 12.5 mg	Micardis plus	40 y 80 mg/24 h
Valsartán + Hidroclorotiazida	80, 160 mg + 12.5, 25 mg	Co Diovan	80 y 160 mg/24 h
Olmesartán + Hidroclorotiazida	20, 40 mg + 12.5 y 25 mg	Almetec Co	20 y 40 mg/24 h

res directos de renina puede presentarse retención de potasio e hiperkalemia; por lo que se deberá tener precaución en el uso concomitante de los grupos de fármacos antes mencionados. Los IECA han mostrado beneficios en el tratamiento de la falla cardíaca, disfunción ventricular izquierda, remodelación cardíaca, estado postinfarto al miocardio, nefropatía diabética, nefropatía no diabética, HVI, aterosclerosis carotídea, proteinuria/microalbuminuria, FA y síndrome metabólico.^{39,42,45}

En el cuadro VII se describen diversos IECA como monoterapia y en el cuadro VIII en combinación con un diurético.

Inhibidores directos de renina (IDR)

Durante muchos años se ha intentado bloquear tempranamente o suprimir la activación del sistema re-

nina-angiotensina-aldosterona. Aliskiren es el primer inhibidor directo de renina que ha demostrado ser tan eficaz en la reducción de la presión arterial como un IECA o un ARA. Recientemente ha sido aprobado en México. En el cuadro IX se muestran la presentación, el nombre comercial, y la dosis recomendada de tal fármaco.

Seguridad

Al igual que con todos los bloqueadores del SRAA, Aliskiren inhibe la liberación de aldosterona y por lo tanto disminuye el intercambio de Na^+ - K^+ en el túbulo contorneado distal; del mismo modo que con los IECA y ARA, puede presentarse retención de potasio e hiperkalemia, por lo que se deberá tener precaución en el uso concomitante con ahorradores de potasio, IECA, ARA o en estados de hipercaliemia.^{39,46}

Cuadro VII. Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina.

Nombre genérico	Presentación	Nombre comercial	Dosis recomendada
Benazepril	10, 20 mg	Lotensin	5 a 10 mg/24 h
Captopril	25, 50 mg	Capotena, Caporal	25 mg/8 h
Cilazapril	1, 2.5, 5 mg	Inhibace	1 y 2.5 mg /24 h
Enalapril	5, 10, 20 mg	Glioten, Renitec	10 y 20 mg/12 h
Fosinopril	10, 20 mg	Monopril	10 y 20 mg/24 h
Lisinopril	5, 10, 20 mg	Prinivil, Zestril	10 y 20 mg/24 h
Moexipril	7.5, 15 mg	Renoprotec	7.5 y 15 mg/24 h
Perindopril	4 mg	Coversyl	4 mg/24 h
Quinapril	10, 20 mg	Acupril	10 mg/24 h
Ramipril	2.5, 5, 10 mg	Tritace	5 y 10 mg/24 h

Cuadro VIII. Combinaciones de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y diurético.

Nombre genérico	Presentación	Nombre comercial	Dosis recomendada
Captopril + Hidroclorotiazida	25, 50 mg + 12.5, 25 mg	Co Captral, Capozide	25 mg/8 h
Enalapril + Hidroclorotiazida	5, 10, 20 mg + 12.5, 25 mg	Co Renitec	10 y 20 mg/12 h
Lisinopril + Hidroclorotiazida	5, 10, 20 mg + 12.5 mg	Zestoretic, Prinzide	10 y 20 mg/24 h
Perindopril + Indapamida	4 mg + 0.625, 1.25 mg	Preterax	2 y 4 mg/24 h
Ramipril + Hidroclorotiazida	2.5, 5, 10 mg + 12.5, 25 mg	Tritazide	5 y 10 mg/24 h

Cuadro IX. Inhibidores directos de renina

Nombre genérico	Presentación	Nombre comercial	Dosis recomendada
Aliskiren	150-300 mg	Rasilles	150 y 300 mg/24 h

Diuréticos

Seguridad

Cuando las guías del tratamiento de la hipertensión más importantes como el JNC7 y ESH/ESC se publicaron, los resultados del estudio ALLHAT y del estudio ANBP eran contradictorios con respecto a los diuréticos *versus* bloqueadores del SRAA.

Las dosis bajas de diurético han demostrado una excelente eficacia antihipertensiva con pocos cambios en el perfil hormonal o metabólico; en relación con el perfil metabólico, los diuréticos son los agentes asociados con más frecuencia a nuevos casos de diabetes. Con base en estas observaciones y la evidencia relativa de mayores beneficios en la proporción del riesgo de dosis bajas de diurético, se recomienda indicar dosis mínimas de diuréticos *versus* dosis altas.

El estudio ALLHAT reportó que clortalidona era tan efectivo como los IECA y los calcioantagonistas en la prevención de eventos cardiovasculares, sin diferencia en el punto final primario y mejor en la prevención de EVC y falla cardíaca; estos beneficios se vieron limitados en pacientes afroamericanos.

INVEST comparó verapamil y trandolapril *versus* atenolol e hidroclorotiazida, en hipertensos con enfermedad coronaria conocida; ambas estrategias fueron equivalentes en reducción de presión arterial y en la prevención de eventos cardiovasculares.

La comparación de dos regímenes de tratamiento basados en atenolol y bendroflumetiazida *versus* amlodipino y perindopril se realizó en el estudio ASCOT-BPLA. Dicho estudio tuvo que ser suspendido tempranamente debido a la superioridad del régimen con amlodipino y perindopril para reducir el riesgo de mortalidad por todas las causas, así como en IAM, EVC y todos los eventos cardiovasculares.

Se debe tener precaución en pacientes con alteraciones de la función renal, hipokalemia, hiponatremia, hipercalcemia e hiperuricemia.

El régimen recomendado es una posología de una vez al día con un diurético que provea una cobertura a lo largo de 24 horas (Cuadro X). Las evidencias que se van obteniendo no han podido sustentar la posición de los diuréticos como monoterapia en el algoritmo de tratamiento antihipertensivo; se siguen considerando como medicamentos de primera elección junto con ARA, IECA y calcioantagonistas. Se recomiendan los diuréticos en hipertensión sistólica aislada, falla cardíaca, hipertensión en negros, estado post-infarto e insuficiencia cardíaca y los diuréticos de asa en la insuficiencia renal terminal.^{39,47,48}

Betabloqueadores

Este grupo en particular tiene diferentes posicionamientos en el algoritmo del tratamiento. Actualmente los betabloqueadores se recomiendan en el manejo del paciente hipertenso con cuadros de angina, en el estado postinfarto y en la falla cardíaca.

Los betabloqueadores son menos efectivos que otros antihipertensivos en la prevención de desenlaces cardiovasculares.

Una de las grandes enseñanzas del estudio ASCOT-BPLA, es que los pacientes con betabloqueadores o diuréticos deben ser monitoreados para vigilar cambios en el perfil metabólico.

Dos metaanálisis, Carlberg y Lindholm, mostraron que atenolol es inferior en reducir EVC y mortalidad *versus* otros antihipertensivos o placebo.

En el estudio CIBIS-II, se evaluó el tratamiento

Cuadro X. Diuréticos.

Subgrupo	Nombre genérico	Presentación	Nombre comercial	Dosis recomendada
Tiazidas	Clortalidona	50 mg	Higroton 50	12.5 y 25 mg/24-48 h
	Hidroclorotiazida	25 mg	Diclotride, Rofucal	12.5-25 mg/24 h
	Indapamida	1.5 mg	Natrilix SR	1.5 mg /24 h
Ahorradores de potasio	Espironolactona	25, 100 mg	Aldactone	25 mg/12-24 h
	Amilorida+HCTZ	asociación	Moduretic	5 mg/24 h
	Triamtereno+HCTZ	50 mg asociación	Dyazide	50 mg/24 h
De asa	Furosemide	20, 40 mg	Lasix	20-40 mg/24 h
	Bumetanida	1 mg	Miccil	0.5-1 mg/24 h

con bisoprolol en insuficiencia cardiaca; los resultados fueron satisfactorios en cuanto a la eficacia con dicha terapia, mostrando reducción significativa en la mortalidad total. El bisoprolol no se ha utilizado como antihipertensivo aislado y se ha asociado a la terapia convencional de insuficiencia cardiaca por cardiopatía isquémica.

La evidencia de metoprolol se hace patente en el estudio MERIT-HF, por la reducción en la mortalidad total y cardiovascular, en la muerte súbita y en la muerte por falla cardiaca. Una eficacia importante también se observó para carvedilol en el estudio CO-PERNICUS con una reducción en la mortalidad total, así como en el número de hospitalizaciones.

Seguridad

Se debe tener precaución en pacientes con trastornos del ritmo y de la conducción cardiaca; no se recomienda su uso en la enfermedad arterial periférica y choque cardiogénico.

Las actuales Guías Internacionales (NICE -2006 y ESH/ESC -2007) no posicionan a los betabloqueadores como terapias de primera línea en el tratamiento de la hipertensión arterial. Tienen beneficios comprobados en estados de angina, estado postinfarto, insuficiencia cardiaca, taquiarritmias, glaucoma y en hipertensión asociada al embarazo.^{39,49}

En el cuadro XI se muestran diversos Betabloqueadores.

En el cuadro XII se muestran grupos farmacológicos diversos que se sitúan como antihipertensivos, habitualmente como terapia combinada. Se describe

el grupo, dosificación, nombre comercial y dosis recomendada.

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

Especial importancia reviste el conocimiento de las interacciones farmacológicas.

La finalidad es clara: obtener el mayor beneficio con la dosis terapéutica recomendada. Inicialmente se describe el grupo farmacológico; en la segunda columna se destacan sus interacciones más frecuentes, el mecanismo a través del cual se desencadenan y las consecuencias manifestadas como los efectos secundarios (Cuadro XIII).

De vital importancia es ubicar los fármacos que por necesidad se usan en otro tipo de patologías, pero que interactúan desfavorablemente en el desarrollo de la hipertensión arterial, pudiendo con ello exacerbar las complicaciones (Cuadro XIV).

CONDICIONES ESPECIALES

TRATAMIENTO DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL EN EL PACIENTE CON RESISTENCIA A LA INSULINA Y DISGLUCEMIAS

Hipertensión Arterial y Diabetes Mellitus

La coexistencia de hipertensión arterial (HAS) y diabetes mellitus (DM) representa un importante incremento en el riesgo cardiovascular de desarrollar complicaciones macro y microvasculares, incluyendo enfermedad coronaria, enfermedad vascular cere-

Cuadro XI. Betabloqueadores

Subgrupo	Nombre genérico	Presentación	Nombre comercial	Dosis recomendada
Cardioselectivos	Atenolol	50, 100 mg	Tenormin, Blotex	25-200 mg/24 h
	Bisoprolol	1.25, 2.5, 5, 10 mg	Concor	5-10 mg/24 h
	Metoprolol	95, 100 mg	Lopresor, Seloken Zok	50-200 mg/24 h 95 mg / 24 h
No cardioselectivos	Nadolol	40, 80 mg	Corgard	20-80 mg/24 h
	Pindolol	5 mg	Visken	5-10 mg/24 h
	Propranolol	10, 40, 80 mg	Inderalici	10-40 mg/8 h

Betabloqueadores con efecto vasodilatador

Nombre genérico	Presentación	Nombre comercial	Dosis recomendada
Carvedilol	25 mg	Dilatrend	25 mg/24 h

bral, enfermedad vascular periférica, así como nefropatía, neuropatía y retinopatía.^{50,51} Estas complicaciones ocurren en igual proporción en hombres y mujeres, lo que traduce la pérdida de “protección cardiovascular” inherente a la mujer; el aumento en el riesgo se observa incluso en sujetos con diagnóstico reciente de DM.⁵²

En la población hipertensa no diabética existe relación directa con el incremento de las cifras de presión arterial y mayor mortalidad cardiovascular. El riesgo en el paciente diabético parte de niveles basales más altos y con una pendiente más pronunciada, lo que le confiere aún mayor riesgo.^{53,54} Asimismo, la hipertensión está involucrada en la progresión y en el inicio de la nefropatía diabética, causa importante de morbilidad en el paciente diabético. Existe una relación directa entre los niveles de presión arterial y el deterioro de la función renal, tanto en individuos con normoalbuminuria como en los pacientes con microalbuminuria.⁵⁵ La microalbuminuria es un marcador temprano importante de daño renal y un predictor de mortalidad cardiovascular, su presencia es mayor en el paciente hipertenso diabético que en el hipertenso no diabético.⁵⁶

La concurrencia de HAS y DM en el mismo individuo es muy frecuente y tiene influencia bidireccional sobre la prevalencia de ellas mismas, así el paciente con hipertensión arterial tiene 2 a 2.5 veces mayor

riesgo de desarrollar diabetes que los sujetos con presión normal; por el contrario, el paciente diabético tiene de 1.5 a 3 veces mayor riesgo de ser hipertenso que el no diabético.⁵⁶

En México, los resultados de la Encuesta Nacional de Salud del 2000 revelaron que en los pacientes con HAS la prevalencia de DM fue de 16.4%, mientras que entre la población no hipertensa fue de 8.2%, lo que representa un riesgo dos veces mayor de ser diabético en los sujetos hipertensos. En el caso de la población diabética, la prevalencia de HAS fue de 42.6%, mientras que en los no diabéticos fue de 28.1%, lo que constituye un riesgo 1.6 veces mayor de ser hipertenso cuando se tiene diabetes.⁵⁷

En vista de lo anterior, y de que las complicaciones cardiovasculares y renales son responsables de la gran mayoría de la morbilidad de los sujetos con DM e hipertensión, resalta la importancia del control estricto de la presión arterial. El manejo de estos pacientes requiere de un planteamiento muy claro. El tratamiento se debe iniciar en forma temprana y enérgica, con una estrategia integral: a) optimizando el control glucémico, b) manteniendo las cifras de presión arterial en niveles óptimos, c) interviniendo en los otros factores de riesgo reversibles como dislipidemia, sobrepeso, tabaquismo y sedentarismo, así como el manejo adecuado de cualquier otra condición clínica asociada que esté presente.

Cuadro XII. Bloqueadores alfa 1

Nombre genérico	Presentación	Nombre comercial	Dosis recomendada
Doxazosina	2, 4 mg	Cardura	1 mg/24 h
Prazosina	1, 2 mg	Minipres	1 mg/ 8-12 h
Terazosina	2, 5 mg	Hytrin	1 mg/24 h

Agentes con acción en el sistema nervioso

Acción	Nombre genérico	Presentación	Nombre comercial	Dosis recomendada
Central	Clonidina	0.1 mg	Catapresan	En desuso
	Alfa metildopa	250, 500 mg	Aldomet	250 mg/8-12 h
Periférica	Guanetidina	10, 25 mg	Ismelin	En desuso
Mixta	Reserpina+ Clortalidona	Asociación 0.25 mg	Higroton-res	En desuso

Vasodilatadores directos

Nombre genérico	Presentación	Nombre comercial	Dosis recomendada
Hidralazina	10, 50 mg	Apresolina	En desuso

Cuadro XIII. Interacciones farmacológicas y efectos secundarios de los diferentes antihipertensivos.

CLASE	INTERACCIÓN CON:	MECANISMO	EFEECTO
Beta-bloqueadores	Verapamilo, Diltiazem	Efectos aditivos	Conducción A-V alterada Riesgo de bloqueo A-V
	Antidiabéticos orales e insulina	Bloqueo del receptor beta 2	Se suprimen los síntomas de hipoglucemia
	Agentes broncodilatadores	Bloqueo del receptor beta 2	Supresión del efecto broncodilatador
	Dobutamina	Antagonismo del receptor beta 1	Acción inotrópica de dobutamina inhibida
Diuréticos tiazídicos	Digoxina	Hipokalemia	Incremento en la toxicidad de digoxina (arritmogénica)
	Iones de litio	Alteración en la eliminación renal de iones de litio	Acumulación de iones de litio
Calcioantagonistas			
Verapamilo, diltiazem	Betabloqueadores	Efecto aditivo	Conducción A-V alterada Riesgo de bloqueo A-V
	Digoxina	Excreción renal de digoxina alterada	Digoxina puede acumularse, efecto arritmogénico
	Inhibidores de proteasas	Inhibición de degradación hepática	Acumulación de verapamilo o diltiazem
Dihidropiridínicos	Cimetidina	Inhibición de degradación hepática	Acumulación de cimetidina
	Betabloqueadores	Bloqueo de receptor beta	Taquicardia refleja suprimida (efecto favorable)
Felodipino	Jugo de toronja	Inhibición enzimática (sistema citocromo P450)	Acumulación de felodipino
CLASE	INTERACCIÓN CON:	MECANISMO	EFEECTO
Inhibidores ECA	Diuréticos tiazídicos	Efecto aditivo	Acción hipotensiva fuerte
	Diuréticos ahorradores de potasio	Excreción renal de potasio disminuida	Hiperkalemia
	Antiinflamatorios no esteroideos (incluyendo grandes dosis de aspirina)	Retención de sodio y agua	Efectos antihipertensivos disminuidos
	Iones litio	Excreción de iones de litio disminuida	Acumulación de iones de litio
Antagonistas de receptores AT-1	Mismos que IECA	Mismos que IECA	Mismos que IECA
Antihipertensivos centrales			
Alfa metildopa	Iones Fe ²⁺	Alteración en la absorción de α metildopa	Acción antihipertensiva reducida
Clonidina	Antidepresivos tricíclicos	Antagonismo de alfa 2-adrenoceptores	Desconocido
	Betabloqueadores	Desconocido	
Clonidina y alfa metildopa	Agentes depresivos de acción central (hipnóticos, tranquilizantes, neurolépticos, antiepilépticos, alcohol)	Efecto aditivo, no específico	Sedación, fatiga

Diversos estudios en los que se utilizaron diferentes antihipertensivos mostraron los beneficios de controlar adecuadamente la presión arterial, al reducir el riesgo de complicaciones macro y microvasculares en pacientes con diabetes e hipertensión. El *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS) demostró que cada 10 mmHg de descenso de la presión arterial sistólica se traduce en una reducción de 12% en el riesgo de complicaciones relacionadas con la diabetes, de 15% para muertes relacionadas con la diabetes, de 11% para infarto del miocardio y de 13% para complicaciones microvasculares.⁵⁸

Como ocurre en el hipertenso no diabético, las estrategias no farmacológicas como bajar de peso, incrementar la actividad física, disminuir el aporte dietético de sodio, suspender el hábito tabáquico y regular el consumo de bebidas alcohólicas están indicadas en el paciente hipertenso diabético.⁵⁹ Existen pocos estudios en relación con el efecto de modificar únicamente el estilo de vida sobre la presión arterial en los pacientes con diabetes e hipertensión; sin embargo, es de suponerse que se obtengan mayores beneficios que el paciente sin diabetes, ya que favorecen el control glucémico, la dislipidemia, el control del peso y mejoran la resistencia a la insulina.

En todo paciente hipertenso, la decisión de iniciar tratamiento farmacológico se basa tanto en el nivel de las cifras de presión arterial como en la estratificación de riesgo cardiovascular. El paciente diabético tiene mayor riesgo que el no diabético y esto se hace evidente desde cifras de presión arterial mayores a 130/80 mmHg. Así que, aquellos sujetos con cifras por arriba de 130/80 mmHg y diabetes, muestran

riesgo cardiovascular alto y, por lo tanto, es necesario implementar urgentemente el tratamiento farmacológico para disminuir los eventos cardiovasculares fatales y no fatales.^{60,61}

Así pues, los individuos con diabetes y cualquier grado de hipertensión deben recibir tratamiento farmacológico en cuanto se establezca el diagnóstico para disminuir el riesgo de complicaciones.

Para alcanzar el máximo de protección cardiovascular en el paciente diabético hipertenso, con base en los resultados de los estudios HOT¹⁶ y UKPDS,⁵⁸ se recomienda tratamiento más intenso con metas más restringidas; esto implica llevar al paciente a cifras por debajo de 130/80 mmHg.^{39,62} En aquellos pacientes que cursan además con incremento en la excreción urinaria de proteínas, la reducción de la presión arterial a niveles más bajos (< 125/75 mmHg) se asocia con disminución de la microalbuminuria o de la proteinuria.^{39,63,66}

No se debe olvidar la importancia de la disminución en los valores de lípidos; el estudio CARDS demostró su beneficio en los pacientes diabéticos.³⁹

Alcanzar y sostener las metas antes mencionadas en el hipertenso diabético es difícil, con mayores retos para reducir la sistólica en comparación con la diastólica.⁶⁴ por lo que la mayoría de los pacientes requiere de dos o más agentes antihipertensivos para lograr estas metas.

Múltiples estudios que suman un gran número de pacientes tratados con diversas clases de antihipertensivos como diuréticos tiazídicos, betabloqueadores, calcio- antagonistas dihidropiridínicos y no dihidropiridínicos, IECA y ARA II han demostrado ser

Cuadro XIV. Efecto de fármacos sobre presión arterial.

Fármaco	Mecanismo de acción	Incremento en presión arterial	Interferencia con efectos Antihipertensivos
Simpaticomiméticos	Descongestivos nasales	Sí	No
Alcaloides ergotamina	Fármacos antimigraña	Sí	No
Antiinflamatorios no esteroideos	Retención de sodio, inhibición de prostaglandinas vasodilatadoras	Sí	Sí
Anticonceptivos orales	Estrógenos, progestágenos	Sí	No
Corticosteroides	Retención de sodio	Sí	Sí
Psicotrópicos	Clorpromazina, tricíclicos, inhibidores MAO	Sí	No
Eritropoyetina	Incremento en la viscosidad sanguínea	Sí	No
Ciclosporina	Hipotético (vía óxido nítrico)	Sí	No
Resinas	Inhibición de absorción gastrointestinal de fármacos antihipertensivos	Sí	Sí
Esteroides anabólicos	Retención de sodio	Sí	No

efectivos en disminuir la presión arterial y reducir los eventos cardiovasculares y las complicaciones microvasculares, considerando con ello que la simple reducción de la presión arterial, independientemente del fármaco, tiene efectos benéficos como la disminución de la mortalidad; por tal motivo, la decisión terapéutica debe ser individualizada, con base en las características clínicas del paciente, incluyendo las condiciones clínicas asociadas, la tolerabilidad, las preferencias personales y el costo.^{39,66}

Existen estudios que se han enfocado a comparar las diferentes clases de fármacos para comprobar si algún agente antihipertensivo en particular es más efectivo en reducir la enfermedad cardiovascular o las complicaciones renales, independientemente de su capacidad de disminuir la presión arterial.⁶⁵ Estos estudios generalmente se basan en un régimen inicial de tratamiento y la mayoría de los sujetos requiere terapia combinada.

Los diuréticos y betabloqueadores, si bien han probado su eficacia como antihipertensivos, no son considerados como fármacos de primera línea en estos pacientes debido al efecto negativo sobre el metabolismo de los carbohidratos. Los diuréticos aumentan en aproximadamente 28% el riesgo de desarrollar diabetes,³⁹ también provocan incremento en la resistencia a la insulina, haciendo más complicado el control de la glucemia.³⁹ Los diuréticos reducen el riesgo de insuficiencia cardíaca⁶⁶ y los betabloqueadores son de utilidad en sujetos con infarto del miocardio previo, al reducir la mortalidad;⁶⁷ sin embargo, no se recomienda utilizarlos como única terapia, pero sí en combinación con otros antihipertensivos.

No se recomienda el uso de alfabloqueadores como monoterapia en el paciente hipertenso diabético. Hay que tener presente la posibilidad de hipotensión ortostática que puede ser frecuente y más intensa en estos pacientes por las alteraciones de la neuropatía vegetativa.

Los calcioantagonistas dihidropiridínicos y no dihidropiridínicos reducen los eventos cardiovasculares prácticamente al mismo nivel que otros antihipertensivos.⁶⁵ Los calcioantagonistas no dihidropiridínicos (diltiazem y verapamilo) reducen la albuminuria y retardan el desarrollo de la enfermedad renal;⁶⁸ sin embargo, su efecto antihipertensivo es menor que otros con estas características. En relación a los calcio-antagonistas dihidropiridínicos (amlodipino, nifedipino de acción prolongada), es importante mencionar los alentadores resultados del tratamiento con nifedipino de acción prolongada en la preservación de la función renal (INSIGHT); sin embargo, los re-

sultados sobre albuminuria son inconsistentes y menos efectivos que los inhibidores del sistema renina-angiotensina en disminuir la progresión a nefropatía diabética;⁶⁸ pueden ser de gran utilidad al combinarse con los IECA o los ARA II.

El beneficio del bloqueo del SRAA se fundamenta en retardar el desarrollo y progresión de la nefropatía diabética aplazando la aparición de insuficiencia renal,^{9,70} por lo que tanto la *National Kidney Foundation* como las diferentes Guías Internacionales de Hipertensión los recomiendan como fármacos de primera línea en el tratamiento del paciente con hipertensión y diabetes.^{39,62,71} La prevención o el retraso en la aparición de DM con el bloqueo del SRAA se documentaron en estudios como HOPE, CAPPP, ANBP-2, SOLVD, VALUE, ALLHAT, LIFE, CHARM, PEACE con una reducción en la aparición de nuevos casos de diabetes de 20 a 30%.^{73,74} Por otro lado, los estudios MICRO-HOPE y LIFE^{35,61} claramente demuestran el efecto cardioprotector de estos antihipertensivos al reducir los eventos cardiovasculares en un importante número de diabéticos hipertensos. La diabetes mellitus produce algunas alteraciones funcionales a nivel cardíaco y se ha asociado con disminución en la función ventricular izquierda, con hipertrofia ventricular izquierda y una función diastólica alterada. El estudio RENAAL evidencia que el bloqueo de los receptores de angiotensina II tiene un impacto positivo en la disminución de hipertrofia ventricular izquierda en pacientes diabéticos.⁷³

Por último, resulta teóricamente atractiva la combinación de IECA y ARA II al bloquear la incompleta supresión de angiotensina II observada con los IECA y preservando la inhibición de la degradación de bradiquinina, que juega un importante papel en la tolerancia a la glucosa; sin embargo, los beneficios no han sido completamente documentados.⁷² Se ha observado mayor reducción de la albuminuria con terapia combinada de IECA más ARA II, de 30 a 40%, en comparación a la monoterapia con cualquiera de los fármacos, pero no se observa un efecto aditivo sobre la presión arterial.

Retinopatía diabética

Existe poca evidencia sobre estudios que demuestren el beneficio de bloquear el SRAA como prevención del avance de la retinopatía diabética; el EURODIAB, estudio controlado de lisinopril en pacientes con diabetes mellitus insulín dependiente (EUCLID), demostró la reducción de la progresión de retinopatía diabé-

tica con lisinopril en 50% y de la progresión de retinopatía diabética proliferativa en 80%.⁷⁵

Conclusiones

1. La coexistencia de hipertensión arterial y diabetes mellitus incrementa el riesgo de desarrollar complicaciones macro y microvasculares, incluyendo enfermedad coronaria, enfermedad cerebrovascular, enfermedad vascular periférica, así como nefropatía, neuropatía y retinopatía.
2. Las complicaciones cardiovasculares ocurren en igual proporción en hombres y mujeres.
3. El incremento en la mortalidad cardiovascular está en relación directa con los niveles de presión tanto sistólicos como diastólicos.
4. La hipertensión está involucrada en la progresión y, quizá, en el inicio de la nefropatía diabética, encontrándose una relación directa entre los niveles de presión arterial y el deterioro de la función renal, tanto en individuos con normoalbuminuria como en microalbuminuria, por lo que la meta terapéutica debe ser llevar al paciente a cifras por debajo de 130/80 mmHg.
5. La presencia de diabetes e hipertensión en el mismo individuo es muy frecuente e influye de forma bidireccional sobre la prevalencia de estas entidades.
6. La Encuesta Nacional de Salud del 2000 reveló que el porcentaje de complicaciones es mayor en el hipertenso diabético que en el hipertenso sin diabetes.
7. Las complicaciones cardiovasculares y renales son responsables en su gran mayoría de la morbimortalidad de los sujetos con DM e hipertensión, por lo que es muy importante el control estricto de la presión arterial. El tratamiento se debe iniciar en forma temprana y enérgica, con una estrategia multifactorial optimizando el control glucémico, controlando la presión arterial en forma rigurosa e interviniendo en los otros factores de riesgo.
8. Controlar adecuadamente la presión reduce significativamente el riesgo de complicaciones macro y microvasculares. Por cada 10 mmHg de descenso de la presión arterial sistólica se reduce 12% el riesgo de complicaciones relacionadas con diabetes, 15% las muertes relacionadas con diabetes, 11% el infarto de miocardio y 13% las complicaciones microvasculares.
9. Las estrategias no farmacológicas están indicadas en todo paciente hipertenso diabético, ya que favorecen el control glucémico, la dislipidemia, el control de peso y mejoran la resistencia a la insulina.
10. La decisión de iniciar tratamiento farmacológico se basa en el resultado de la medición de las cifras de presión arterial y en la estratificación de riesgo cardiovascular.
11. El tratamiento debe ser más intenso que en el del paciente no diabético, con metas más rigurosas: llevar al paciente a cifras por debajo de 130/80 mmHg.
12. La mayoría de los pacientes requiere de dos o más agentes antihipertensivos.
13. Los diuréticos y betabloqueadores no son considerados como fármacos de primera línea. Se recomienda utilizarlos en combinación.
14. No se recomienda emplear los alfabloqueadores como monoterapia.
15. Los calcioantagonistas dihidropiridínicos y no dihidropiridínicos reducen los eventos cardiovasculares.
16. Los IECA o ARA II retardan el desarrollo y progresión de la nefropatía diabética y aplazan la aparición de insuficiencia renal; son recomendados como fármacos de primera línea en el tratamiento del paciente con hipertensión y diabetes.

Hipertensión Arterial en obesidad y Síndrome Metabólico

La relación entre el síndrome metabólico y la hipertensión arterial se encuentra bien establecida; la resistencia a la insulina y la disfunción endotelial parecen mecanismos lógicos para esta asociación. Por otra parte, la coexistencia de hipertensión arterial y síndrome metabólico tiene implicaciones importantes en la terapéutica de estos pacientes.⁷⁶

La suma de sobrepeso y obesidad (IMC mayor de 25 kg/m² de superficie corporal) afecta en México a más del 60% de la población adulta y es un factor desencadenante para el desarrollo del síndrome metabólico, que a su vez favorece la aparición de diabetes mellitus y cuyas complicaciones, en nuestro país, ocupan las primeras causas de muerte, por arriba incluso de los tumores malignos.

A pesar de esto, los lineamientos y guías internacionales para la prevención, diagnóstico y tratamiento de la hipertensión arterial no contemplan un capítulo especial para el adecuado manejo de la hipertensión en el paciente obeso, principalmente por no contar con estudios prospectivos de intervención en este grupo de enfermos. Por ello se requiere

de nuevos esquemas de intervención y terapéuticos para llevar a las cifras meta de presión arterial a los pacientes con obesidad.

Es prioritaria la pérdida de peso y mantener el peso ideal.

Fisiopatología

Es bien conocido el hecho de que los sujetos hipertensos suelen ser intolerantes a la glucosa y cursan con hiperinsulinemia y resistencia a la captación periférica de glucosa mediada por insulina, lo que se ha llamado resistencia a la insulina (RI). En presencia de RI, la hiperinsulinemia produce hipertensión arterial como resultado de la suma de los siguientes mecanismos.⁷⁷

Mecanismos hipertensores de la resistencia a la insulina

- Retención de sodio y agua
- Aumento del tono simpático
- Activación del sistema renina-angiotensina
- Aumento del calcio intracelular
- Liberación de endotelina
- Inhibición en la síntesis y liberación de óxido nítrico
- Disminución en la síntesis de medulolipina
- Reducción en la producción de adiponectina
- Liberación de resistina por adipocitos

Vale la pena resaltar que la RI es selectiva, con pérdida de la capacidad de la insulina para frenar su propia liberación, además de lo comentado sobre la captación de glucosa, pero sin resistencia para la estimulación simpática mediada por insulina ni para la activación del sistema renina-angiotensina. Si esta resistencia fuese total, el daño causado por este fenómeno metabólico sería mucho menor.⁷⁷

Por otro lado, como resultado de la unión de la insulina a su receptor IRS-1, la enzima fosfatidilinositol 3 kinasa (PI3 kinasa), se fosforila; el efecto final de esta cadena de reacciones es la estimulación de la actividad del GLUT-4, lo que permite la captación de glucosa por la célula muscular. En los sujetos con resistencia a la insulina, la PI3 kinasa no se fosforila, como resultado de la acción de angiotensina II; esto perpetúa el círculo vicioso.⁷⁸

La estimulación del receptor de AT1 de angiotensina por esta hormona tiene como parte de sus acciones vasculares el incremento en la producción de radicales libres de oxígeno (estrés oxidativo) en la

célula endotelial, al estimular la acción de la nicotinadenin-dinucleótido-fosfato oxidasa (NADPH oxidasa); el mecanismo es una reducción univalente que crea radicales superóxidos, los cuales son altamente reactivos, y al acumularse en el citoplasma incrementan el estrés oxidativo; esto tiene repercusiones importantes que favorecen la disfunción endotelial, la inflamación, el aumento de las cifras tensionales y la aterosclerosis.⁷⁹

Consideraciones clínicas

Aunque no hay una causa única del síndrome metabólico, se considera que la obesidad abdominal es el factor desencadenante de mayor importancia de los componentes del síndrome metabólico y, desde el punto de vista clínico, las alteraciones efectivamente mejoran si el paciente baja de peso.^{80,81}

Si el paciente presenta síndrome metabólico incrementa dos veces el riesgo de enfermedad cardiovascular aterosclerótica o enfermedad vascular cerebral; en sujetos no diabéticos, aumenta cinco veces el riesgo de desarrollar esta enfermedad. El síndrome metabólico por sí solo, es un factor de riesgo importante para el desarrollo de la diabetes.^{80,81}

En la evaluación de estos enfermos se debe indagar sobre antecedentes familiares y personales de los componentes del síndrome de resistencia a la insulina.⁸²

Los exámenes de laboratorio y gabinete que requiere todo paciente hipertenso tales como glucosa, urea y creatinina, examen general de orina, perfil de lípidos y un electrocardiograma,⁸² en términos generales, buscan otros factores de riesgo (habitualmente componentes del síndrome metabólico), o bien presencia de daño orgánico.

Implicaciones terapéuticas

Como en cualquier paciente hipertenso, el manejo debe iniciarse con modificaciones al estilo de vida (MEV), las cuales mejoran la sensibilidad a la insulina, modifican favorablemente el perfil de lípidos, ayudan a la pérdida de peso y reducen marcadores inflamatorios, además de bajar las cifras de presión arterial y disminuir la necesidad de fármacos antihipertensivos.⁷⁶

La meta terapéutica en estos pacientes es <140/90 mmHg de PA, y en caso de pacientes diabéticos <130/80 mmHg.³⁹

Más que el tipo de fármaco, lograr las metas arriba mencionadas es lo que reduce el riesgo cardiovas-

cular del paciente.³⁹ Sin embargo, al elaborar el manejo antihipertensivo con fármacos, de un paciente con síndrome metabólico, deben tomarse en cuenta diversas situaciones, una de las más importantes es el riesgo de desarrollar diabetes a futuro.⁸⁰

Con base en los resultados de estudios como el *Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Blood Pressure Lowering Arm* [ASCOT-BPLA]⁸³ y el *International Verapamil Trandolapril Study* [INVEST],⁸⁴ donde se encontró que quienes reciben combinaciones de diuréticos y betabloqueadores presentan mayor riesgo de desarrollar diabetes, debe evitarse tal combinación en pacientes con síndrome metabólico.

El uso de inhibidores del SRAA se acompaña de disminución en el riesgo de diabetes;⁸⁰ por ello, se recomienda iniciar en estos pacientes con un ARA II o un IECA,³⁹ aunque debe tenerse en cuenta que sólo 30% de los pacientes se controla con monoterapia.⁸⁵

En diciembre de 2006 se publicaron los resultados del estudio STAR, en el cual se encontró que la combinación a dosis fija de un IECA con un calcioantagonista no dihidropiridínico fue más eficaz que la combinación, también a dosis fija, de un ARA II con hidroclorotiazida, para mejorar la tolerancia a la glucosa en pacientes hipertensos con intolerancia a la glucosa y reducir su progresión a diabetes mellitus. El uso de diuréticos del tipo tiazídicos tiene un efecto deletéreo sobre el perfil metabólico de los carbohidratos.⁸⁶ La presentación de los resultados del estudio STAR-LET⁸⁷ mostró que los trastornos del metabolismo de los carbohidratos ocasionados por una tiazida, incluida la aparición de diabetes mellitus, se pueden revertir al cambiar el diurético por un calcioantagonista.

En caso de requerirse un segundo fármaco en pacientes hipertensos con síndrome metabólico se prefiere un calcioantagonista.³⁹

Es importante señalar que debido al riesgo cardiovascular de estos pacientes, el uso de estatinas puede ser necesario; estudios como el ASCOT han mostrado que dosis pequeñas de estos fármacos se asocian con grandes reducciones (36%) en el riesgo de eventos cardiovasculares y apoyan la recomendación del uso temprano de tales agentes en pacientes hipertensos con síndrome metabólico.⁷⁶

En el caso de los obesos hipertensos, el tratamiento antihipertensivo debe incluir compuestos que tengan efectos benéficos más allá del simple hecho de bajar las cifras de presión arterial, sin que esto signifique minimizar el beneficio del control de la hipertensión para la prevención de sus complicaciones.

Las acciones que se mencionan son aquellas que ayudan a la reducción de peso, así como efectos positivos en los trastornos metabólicos asociados, como la resistencia a la insulina, la intolerancia a la glucosa y las dislipidemias.

Existen publicaciones que comparan los efectos de tres esquemas de tratamiento antihipertensivo en conjunto con un tratamiento para disminución de peso basado en un inhibidor de la recaptación de serotonina. La utilización de la sibutramina o placebo no tuvo ninguna influencia en el control de las cifras de presión arterial en ninguno de los esquemas; su efectividad fue primordialmente en la reducción de peso, estadísticamente significativa en comparación con el placebo.

Los tres esquemas de tratamiento antihipertensivo (betabloqueadores/diurético, dihidropiridina/inhibidor de la ECA y fenilalkilamina/inhibidor de la ECA) fueron igualmente efectivos para lograr descensos en la presión arterial tanto sistólica como diastólica. Las principales diferencias se observaron en el grupo de beta-bloqueadores/diurético, en el sentido de que el descenso de peso fue mucho menor comparado con los otros grupos de antihipertensivos, además de que hubo una mejoría significativa tanto en la tolerancia a la glucosa como en el descenso de triglicéridos en los pacientes tratados con inhibidores de ECA asociados a bloqueadores de canal de calcio. Otro parámetro en el que también hubo ventaja del tratamiento antihipertensivo con inhibidores de la ECA sobre los bloqueadores beta/diurético fue la reducción de la medida de cintura que se mantuvo prácticamente sin cambios en los pacientes tratados con bloqueadores beta a pesar del tratamiento con sibutramina.

Los resultados de este estudio se hacen notar en los pacientes en los cuales existe obesidad o sobrepeso asociados a la hipertensión arterial; el tratamiento que resulta efectivo para lograr un descenso de las cifras de presión y que además tiene un efecto positivo sobre el perfil metabólico de estos enfermos es el bloqueo del sistema renina-angiotensina-aldosterona (IECA o ARA), asociado a bloqueadores de canales de calcio, cuando no es posible obtener resultados deseables con la monoterapia.

TRATAMIENTO DE HIPERTENSIÓN ARTERIAL EN INSUFICIENCIA RENAL Y MICROALBUMINURIA

La hipertensión arterial (HAS) es la segunda causa (después de la diabetes) que condiciona insuficien-

cia renal crónica terminal (IRCT). El desarrollo del daño renal es directamente proporcional a la intensidad y duración de la elevación de la presión arterial (PA); adicionalmente, una gran proporción de pacientes con diabetes también son hipertensos, lo que acelera la progresión de la nefropatía y el daño renal.

El daño renal puede ser causa o consecuencia de hipertensión, la mayoría de los pacientes con insuficiencia renal crónica (IRC) son hipertensos, y si no se interviene para controlar la HAS el paciente entra en un círculo vicioso con progresión del daño renal y de la HAS.

La IRCT tiene un impacto muy negativo en el pronóstico del paciente en términos de morbilidad, mortalidad, calidad de vida y costo de atención. En los últimos años se ha incrementado la prevalencia de esta patología, por lo que es urgente la implementación de medidas terapéuticas efectivas que eviten o retrasen el daño renal en pacientes con riesgo de desarrollarla o aquellos que ya presentan síntomas iniciales.

Independientemente de la etiología y estadio de daño renal que tenga el paciente, o factores de riesgo asociados como diabetes y otras comorbilidades, la reducción de la PA ha demostrado ser eficiente en prevenir el daño o retrasar la progresión a IRCT.⁸⁸ Por todo lo anterior, las Guías Europeas para el Manejo de la Hipertensión clasifican al paciente con nefropatía establecida, daño subclínico a órgano y/o diabetes directamente en riesgo alto o muy alto para eventos cardiovasculares a 10 años.³⁹

Fisiopatología de la Nefropatía Hipertensiva

El aumento de la PA normalmente se evita por vasoconstricción regulatoria de la vasculatura preglomerular; cuando falla este mecanismo compensatorio se eleva la presión hidrostática intraglomerular ocasionando hiperfiltración, proteinuria y daño glomerular. Cuando se excede el límite superior de la autorregulación ocurre daño hipertensivo, aun cuando los mecanismos de control estén íntegros.

En pacientes con daño renal previo, como en la nefropatía diabética o de otra etiología, la susceptibilidad al aumento de la presión está incrementada.

La fisiopatología del daño glomerular es multifactorial, con participación de vías extracelulares que confluyen en señales intracelulares, lo que condiciona síntesis excesiva de matriz; el sistema nervioso simpático (SNS) se activa en etapas tem-

pranas paralelamente al sistema de renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), asociado a disfunción endotelial; varios mediadores inflamatorios incluyendo la endotelina 1 contribuyen a la fisiopatología de la HAS y algunos pueden condicionar daño directo al glomérulo.^{88,89}

La proteinuria, principalmente constituida por albúmina, es un indicador indirecto de elevación de la presión glomerular y daño renal, así como un marcador de eficacia del tratamiento; su medición es un componente esencial en la evaluación de daño a órgano blanco, ya que tiene un costo accesible y no es un método invasivo.³⁹ También es considerada una vía independiente en el desarrollo del daño renal.

La disminución de la filtración glomerular se retrasa cuando logramos disminuir la proteinuria mediante la reducción de la PA. La protección de la función renal lograda con antihipertensivos ha demostrado ser dependiente del grado de proteinuria inicial.^{63,88}

La fisiopatología del daño renal hipertensivo sugiere que la intervención terapéutica debe enfocarse a la reducción de las cifras de PA, reducción de la transmisión de presión a la microvasculatura renal e interrupción de las vías locales que median el daño tisular.^{88,90}

Existe evidencia de que en el paciente con daño renal con o sin diabetes, el control estricto de la PA por debajo de 130/80 mmHg y de 125/75 mmHg cuando hay proteinuria mayor a 1g/día, se asocia con nefroprotección. El estudio MDRD⁸⁸ en pacientes con nefropatía no diabética reportó que la reducción de la PA media por debajo de 92 mmHg (120/80) *vs* reducciones de PA media <107 mmHg (140/90) reduce la progresión a insuficiencia renal crónica terminal, por lo que para maximizar la protección renal, éstas son las metas de PA a las que debemos llevar a nuestro paciente.^{16,39,58,62}

La mayoría de los pacientes con nefropatía requieren la combinación de dos o más medicamentos, habitualmente tres, incluyendo un diurético para poder llegar a la meta. En los pacientes con daño avanzado, frecuentemente se requerirá un tratamiento integral con terapia antihipertensiva, antiagregantes plaquetarios y estatinas, además del control óptimo de glucosa.³⁹

En este capítulo se hace un análisis y sugerencia de los fármacos de elección para el control de la PA en pacientes con daño renal de acuerdo con los lineamientos internacionales, para minimizar la proteinuria y evitar o retrasar el daño renal.^{39,88}

Tratamiento

Una guía orientadora sobre el uso de antihipertensivos en presencia de daño renal nos la presenta el grupo *ad hoc* constituido por miembros de la *Fundación Nacional de Riñón* y la *Asociación Americana de Diabetes*.⁹² El mayor número de publicaciones se ha dado en pacientes con nefropatía diabética,^{24,25,63,93,94} sin embargo, la mayor parte de sus conclusiones son aplicables a pacientes con nefropatía no diabética. Vale la pena resaltar que aún existen controversias sobre la utilidad de cada clase terapéutica. La mayor claridad en la evidencia se encuentra asociada con la reducción de la proteinuria, donde se ha demostrado que el bloqueo del sistema de renina mediante el uso de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y antagonistas de los receptores de angiotensina I (ARA)⁹⁵ tiene efectos pleiotrópicos, más allá de la reducción de las cifras de presión arterial, en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 y 2 (DM1 y 2), así como en nefropatía no diabética.

A continuación se presenta un resumen de los principales grupos de antihipertensivos con características de su acción farmacológica o de sus efectos secundarios que favorecen o empeoran la función renal.

Inhibición del Sistema de Renina-angiotensina (SRA)

Se postula que adicionalmente al incremento en la presión glomerular, el aumento de la permeabilidad glomerular a macromoléculas, la activación de fibrogénesis y el estrés oxidativo contribuyen a una sobreactivación del SRA en el riñón. Los IECA y los ARA son las clases más ampliamente estudiadas en la prevención y tratamiento de la enfermedad renal progresiva. La evidencia señala que retrasan la progresión de la nefropatía diabética y no diabética, reducen la proteinuria, independientemente del tipo de enfermedad renal y también el riesgo de nefropatía establecida, por lo que son los agentes de elección en el tratamiento antihipertensivo de pacientes con daño renal, especialmente aquéllos con proteinuria. Si es necesario, se pueden agregar al tratamiento diuréticos, calcioantagonistas y betabloqueadores para alcanzar las metas de PA.⁸⁸ Se ha postulado que si se logra una reducción adecuada de la PA pero el paciente persiste con proteinuria >1g/día o con un índice mayor de 1g/1g de creatinina, se combine un ARA con un IECA^{96,97} o se utilice un ARA a dosis elevadas^{98,99} con la vigilancia estrecha de los niveles de creatinina y potasio séricos.

Inhibidores de enzima convertidora de angiotensina

Son dos los principales efectos benéficos demostrados por este grupo de medicamentos: la disminución de la proteinuria, y con esto disminución del daño renal, y la disminución de la velocidad de progresión de la insuficiencia renal.³⁹ El estudio CAPP¹⁰⁰ lo demostró en pacientes con diabetes tipo 1. Algunos estudios diseñados para evaluar mortalidad cardiovascular o progresión del daño renal como el HOPE,¹⁰¹ el HOT¹⁶ y el AASK,¹⁰² entre otros, han demostrado la necesidad de que en el tratamiento del paciente con diabetes o insuficiencia renal se incluya un medicamento de éstos. El estudio BENEDICT,¹⁰³ utilizando IECA solo o combinado con calcioantagonista *versus* placebo, demuestra disminución de la progresión de microalbuminuria en pacientes con DM 2 e hipertensión.

Antagonistas de receptores tipo 1 de angiotensina II (ARA)

Estudios recientes como el RENAAL,²⁵ MARVAL¹⁰⁴ y el IDNT,¹⁰⁵ con losartán, valsartán e irbesartán, respectivamente, han demostrado reducción significativa de la progresión del daño renal y disminución de la proteinuria en pacientes con diabetes tipo 2. El estudio IRMA 2⁹⁵ demostró disminución de la progresión de micro a macroproteinuria en este mismo tipo de pacientes, comparando un ARA con un calcioantagonista. El efecto nefroprotector de los ARA es independiente del descenso de las cifras de PA en pacientes con proteinuria.

Diuréticos

La retención de sodio con la consecuente sobrecarga de líquido extracelular es una de las principales causas de HAS en pacientes con daño renal. Los diuréticos actúan, principalmente, disminuyendo la reabsorción tubular de sodio, revirtiendo la expansión de volumen y disminuyendo la PA. Esta clase potencia los efectos antihipertensivos de los IECA y ARA. En pacientes con diabetes o daño renal leve (filtración glomerular >70 mL/min y creatinina sérica menor de 1.8 mg/dL), que no alcanzan la meta con IECA o ARA se puede agregar un diurético tiazídico a dosis baja¹⁰⁶ y un diurético de asa cuando la creatinina es superior a 1.8 mg/dL (< 30 mL/min).

Calcioantagonistas

Los calcioantagonistas son potentes vasodilatadores con capacidad de mejorar la función endotelial en pacientes hipertensos. Son agentes muy eficaces, con propiedades que confieren nefroprotección.¹⁰⁷ Constituyen la tercera opción del algoritmo (Figura 5). Esta clase es muy heterogénea en cuanto a sus beneficios a nivel renal, ya que la distribución de los canales de Ca^{+} a nivel intrarrenal es variable y hay efectos diferentes en la permeabilidad de la membrana glomerular, reducción de la presión transcápilar y autorregulación renal. Los calcioantagonistas no dihidropiridínicos (no DHP) han demostrado efectos positivos tanto en la reducción de proteinuria como en la progresión del daño renal. Ruilope evaluó los cambios en proteinuria en pacientes con daño renal no diabético, con el mismo nivel de control de PA, comparando trandolapril, atenolol, verapamilo o la combinación de verapamilo-trandolapril, y encontró que el IECA disminuyó en mayor grado en forma significativa la proteinuria y que con la adición del calcio-antagonista ésta se redujo aún más.^{108,109} La adición de calcioantagonistas no DHP a un IECA ha demostrado reducción aditiva de la proteinuria en pacientes con nefropatía diabética.¹¹⁰ Los calcioantagonistas DHP son un excelente tratamiento cuando se agregan a un bloqueador del SRAA, aunque no han probado tener algún efecto sobre la proteinuria o en la progresión del daño renal, excepto los de tercera generación.^{88,107} Sin embargo, en el estudio ALLHAT,¹¹¹ comparando clortalidona contra amlodipino o lisinopril el grupo del calcioantagonista tuvo la progresión más lenta del daño renal. Se ha demostrado que la combinación con IECA o ARA con o sin diurético, es segura, bien tolerada y reduce eventos cardiovasculares en pacientes con DM y es una estrategia razonable para llegar a la meta de 130/80 mmHg.

Betabloqueadores

Son la cuarta opción del algoritmo (Figura 5), en especial en pacientes con taquicardia; es conocida su acción de disminuir la secreción de renina y por ende, disminuir la angiotensina II. Su eficacia y seguridad fue demostrada en el estudio UKPDS. Una de sus ventajas es que tienen efecto aditivo en la reducción de la PA con la mayoría de agentes antihipertensivos si el paciente tiene frecuencia cardíaca basal mayor de 80 por minuto.¹⁰⁷ Los inconvenientes son su efecto negativo tanto en el metabolismo de

carbohidratos como de lípidos y la mayor tendencia a la aparición de nuevos casos de diabetes mellitus, ejemplo claro de ello es el estudio LIFE.

Alfabloqueadores

No son medicamentos de primera elección en el manejo de los pacientes con estas características; sin embargo, en el algoritmo (Figura 5) se pueden utilizar como última opción; les favorece su eficacia antihipertensiva, su efecto neutro o ligeramente favorable sobre el perfil de lípidos, su especial indicación en pacientes con hipertrofia prostática y sólo debe tenerse precaución por el aumento en el riesgo de hipotensión ortostática, en especial a la primera dosis.

Algoritmo de tratamiento sugerido (figura 5)

El algoritmo de manejo del grupo *ad hoc*, inicia el tratamiento en pacientes con hipertensión con daño renal, diabético o no, con inhibidores de enzima convertidora de angiotensina o ARA II más un diurético tiazídico, cuando la creatinina sérica es menor de 1.8 mg/dL (filtración glomerular >30 mL/min) y cambia a diurético de asa cuando es superior a 1.8 mg/dL (<30 mL/min); si no se logra la meta se puede agregar calcio-antagonista, betabloqueador y en última instancia un alfabloqueador.

En resumen, el manejo actual del paciente hipertenso con daño renal diabético o no, en la mayoría de los casos, requiere de terapia múltiple (tres, cuatro o cinco medicamentos); entre ellos deberá incluirse siempre alguno que bloquee el SRA, recordando que los mecanismos que más reducen el daño y la progresión de la enfermedad renal son: el control estricto de la presión arterial, el control a meta de la dislipidemia y desde luego, en el caso del diabético, el control estricto de la glucemia.

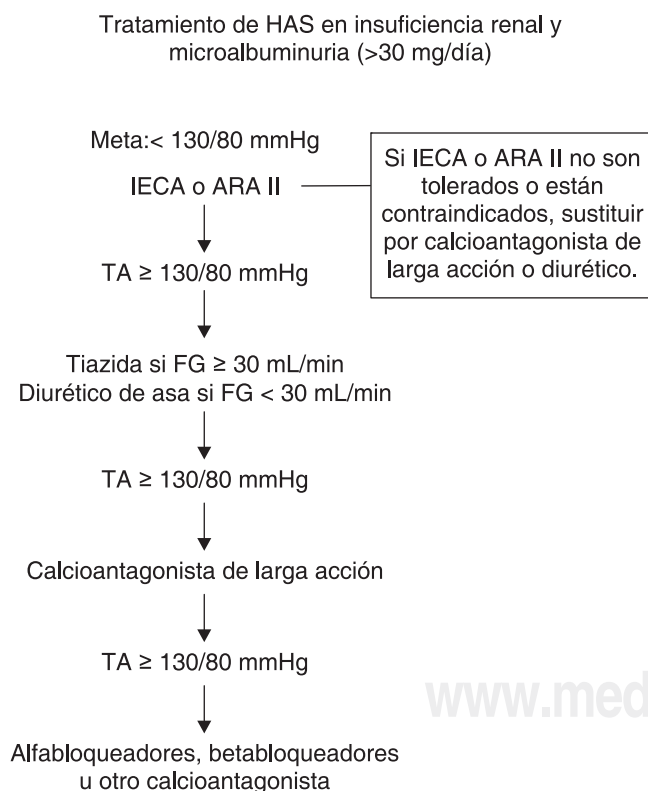
Por otro lado, en el cuadro XV se muestran las dosis de diferentes antihipertensivos en el caso de insuficiencia renal crónica.

TRATAMIENTO DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL E INSUFICIENCIA CARDIACA

El paciente con hipertensión arterial tiene un mayor riesgo de presentar insuficiencia cardíaca. Por un lado, la hipertrofia ventricular con modificación de la estructura miocárdica produce inicialmente problemas de relajación, conduciendo a disfunción diastóli-

ca, la cual está presente en la tercera parte de los pacientes hipertensos con hipertrofia ventricular. Esta disfunción diastólica puede ser causa de disnea de esfuerzos y mejora al controlar la PA. Con el tiempo, el incremento en el estrés de pared conduce a dilatación ventricular y disfunción sistólica con la aparición más clara de síntomas de insuficiencia cardíaca. Otro factor que contribuye para insuficiencia cardíaca es el mayor riesgo que tienen los pacientes hipertensos para desarrollar enfermedad coronaria y por tanto infarto del miocardio. Con frecuencia la hipertensión arterial se asocia con síndrome metabólico, resistencia a la insulina, diabetes mellitus y dislipidemia; todos ellos importantes factores de riesgo para enfermedad coronaria.

En los pacientes de origen africano o afrocaribeños es más frecuente la hipertensión como causa de insuficiencia cardíaca, mientras que en las poblaciones asiáticas lo es la enfermedad coronaria.



ARA II: Antagonista de los receptores de angiotensina II; FG: Filtración glomerular; IECA: Inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina; mmHg; Milímetros de mercurio; TA: Tensión arterial.

Figura 5. Algoritmo propuesto para el tratamiento de HAS en insuficiencia renal y microalbuminuria.

El riesgo relativo para que un paciente con hipertensión arterial desarrolle insuficiencia cardíaca fue estimado en 1.4 en un análisis realizado en el *First National Health and Nutrition Examination Survey*.¹¹³

Los estudios en adultos mayores muestran el claro beneficio que tiene el tratamiento antihipertensivo en prevenir insuficiencia cardíaca. En tan sólo tres a cinco años se disminuye el riesgo relativo en 48%, en comparación con placebo, lo que evidencia la importancia de tratar la hipertensión en este grupo de pacientes.¹¹⁴

En contraste con los pacientes hipertensos, en quienes a mayor presión arterial también es mayor el riesgo de eventos cardiovasculares y muerte, en los pacientes con insuficiencia cardíaca una presión elevada antes de iniciar tratamiento predice una mejor supervivencia que los pacientes con presión normal o baja. Esto se debe a que los pacientes con mayor disfunción miocárdica y peor pronóstico tienen disminución de la presión arterial y a que cuando la presión es normal o elevada se pueden emplear los fármacos que sabemos mejoran el pronóstico del paciente con insuficiencia cardíaca, pero que también la mayoría tienen efecto hipotensor (vasodilatadores, beta-bloqueadores, diuréticos, ARA II, IECA e inhibidores de la secreción de aldosterona).¹¹⁵

Está plenamente establecido que los betabloqueadores, los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), los bloqueadores del receptor AT1 de la angiotensina II (ARA) y los antagonistas de la aldosterona prolongan la supervivencia de estos pacientes; esto se explica por sus efectos hemodinámicos y más aún por sus efectos en la modulación neurohumoral.

Un metaanálisis de tres estudios:

1. ALLHAT (*The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial*).
2. The Japan Multicenter Investigation for Cardiovascular Diseases-B (JMIC-B) subgroup analysis.
3. STOP-H2. *Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2 study*.

comparó el beneficio de los IECA con bloqueadores de canales de calcio (*Figura 6*) en pacientes con hipertensión arterial, y encontró que los IECA se asocian con mayor incidencia de eventos vasculares cerebrales (RR 1.14, 95% CI 1.02 a 1.28) que los calcioantagonistas dihidropiridínicos pero con menor incidencia de nuevos casos de diabetes (RR 0.85, 95% CI 0.75 a 0.98) e

Cuadro XV. Dosificación de medicamentos antihipertensivos ajustados para el grado de insuficiencia renal crónica (% de dosis habitual)

Filtración glomerular	>50 (mL/min)	10-50 (mL/min)	<10 (mL/min)
Diuréticos			
Tiazidas	100%	EVITAR	EVITAR
Diurético de asa	100%	100%	100%
Ahorradores de potasio	100%	EVITAR	EVITAR
Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina			
Captopril	100%	75%	50%
Enalapril	100%	75%	50%
Lisinopril	100%	50-75%	25-50%
Fosinopril	100%	100%	75%
Quinapril	100%	75%	50%
Ramipril	100%	50-75%	25-50%
Trandolapril	100%	75%	50%
Antagonistas de receptores de angiotensina II			
ARAs	100%	100%	100%
Calcioantagonistas			
Dihidropiridínicos	100%	100%	100%
Diltiazem	100%	100%	100%
Verapamilo	100%	100%	100%
Betabloqueadores			
Atenolol	100%	50%	30-50%
Metoprolol	100%	100%	100%
Propanolol	100%	100%	100%
Alfabloqueadores			
Todos	100%	100%	100%

insuficiencia cardíaca (RR 0.85, 95% CI 0.78 a 0.93) sin diferencias significativas en la mortalidad.

Todos los medicamentos antihipertensivos, al bajar la presión arterial, disminuyen postcarga e hipertrofia ventricular y han demostrado reducir la posibilidad de insuficiencia cardíaca; al compararlos entre ellos no hay diferencias significativas; los diuréticos, tanto solos como en combinaciones, son los que muestran menor incidencia de IC cuando se comparan con IECA, calcioantagonista o betabloqueador (ALLHAT), en parte explicable porque disminuyen el edema, que es uno de los signos a tomarse en cuenta en el diagnóstico de insuficiencia cardíaca.^{112,116,117}

Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina

Los medicamentos preferidos son los antihipertensivos que han demostrado claros beneficios en insuficiencia cardíaca, sin importar si el paciente sea o no

hipertenso; de ellos indudablemente los IECA son los de primera elección por haber demostrado su utilidad en mayores estudios.^{29,118} Los IECA tienen impacto sobre factores predisponentes de IC; han demostrado reducir la remodelación miocárdica postinfarto, revierten la vasoconstricción y el inotropismo inducido por angiotensina II, previenen la depleción de los depósitos de fosfato de alta energía, incrementan la liberación de óxido nítrico a través de bradicinina y reducen la coagulabilidad a través de la liberación del factor tisular del plasminógeno.

Los IECA han demostrado, a través de múltiples estudios, su beneficio en pacientes con disfunción ventricular izquierda de origen isquémico. El estudio TRACE demostró una reducción absoluta de 7% en la tasa de mortalidad. En el estudio AIRE se redujo el riesgo de mortalidad en 27% en la cohorte total, en 15% en pacientes normotensos y en 47% en sujetos hipertensos. El estudio ATLAS demostró una reducción en la mortalidad en pacientes con IC.¹¹²

Comparación: 04 IECA vs Calcioantagonista

Desenlace: 05 Insuficiencia Cardíaca

Estudio o subcategoría

RR (aleatorización)
95% ICRR (aleatorización)
95% IC

ALLHAT

JMIC-B

STOP-H

Total (95% IC)

Total de eventos: 770 (IECA), 904 (BCC)

Prueba de heterogeneidad: $\chi^2 = 0.62$ df= 2 (p=0.73) $I^2=0\%$

Prueba para efecto global: Z=3.39 (p=0.0007)

0.1 0.2 0.5 1 2 5 10

A favor de IECA A favor de BCC

Figura 6. Comparación de IECA vs Calcioantagonista en un metaanálisis.

Antagonistas de los receptores de angiotensina II

Los ARA II parecen tener el mismo efecto de los IECA, por lo que cuando el paciente no tolera IECA puede iniciarse un ARA II. En el estudio VALIANT, en el cual se usó valsartán, se demostró no inferioridad contra captopril. En el estudio ELITE II no se demostraron diferencias en las tasas de mortalidad por todas las causas, muerte súbita o paro cardiorespiratorio entre el tratamiento con losartán *vs* captopril. El estudio Val-HeFT demostró la eficacia de valsartán a dosis altas en reducir la mortalidad y morbilidad en pacientes con insuficiencia cardíaca, con una reducción de 13% en mortalidad y morbilidad en relación con placebo. En el estudio CHARM con candesartán se demuestra su beneficio en la reducción de mortalidad cardiovascular y reingresos hospitalarios.

En casos en que persisten los síntomas de insuficiencia cardíaca a pesar del tratamiento óptimo pueden combinarse IECA con ARA II, con lo que disminuyen los casos de hospitalización y eventos cardiovasculares sin diferencia significativa en la mortalidad; sin embargo, no es una combinación que haya demostrado utilidad sólo en el manejo de la hipertensión arterial.¹¹⁹

Diuréticos

Los diuréticos, tanto solos como en combinaciones, generalmente son terapia obligada en estos pacientes; definitivamente disminuyen el riesgo de insufi-

ciencia cardíaca en pacientes hipertensos y en los que tienen insuficiencia cardíaca, además de mejorar la sintomatología, tienen un pequeño beneficio en la mortalidad.¹²⁰ Las tiazidas pueden usarse si la creatinina del paciente es menor de 1.8 mg/dL, y los diuréticos de asa cuando la creatinina es mayor a esa cantidad. Los diuréticos tipo tiazida son efectivos previniendo insuficiencia cardíaca en los pacientes hipertensos; son de elección en insuficiencia cardíaca leve porque promueven un efecto natriurético y diurético sostenido, en particular si el control de la presión arterial es más importante que la sobrecarga de volumen.

En casos más serios de insuficiencia cardíaca, los diuréticos son empleados para revertir la sobrecarga de volumen y los síntomas asociados; en este caso se prefieren los diuréticos de asa como furosemida, debido a un gran efecto diurético y natriurético aun en presencia de daño renal.

Debido a que el uso de diuréticos induce depleción de volumen, ésta se acompaña de una activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), por lo que su uso en combinación con IECA y ARA II ha demostrado gran utilidad en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca (IC).

Betabloqueadores

Los betabloqueadores suelen emplearse en dosis pequeñas, progresivas, con vigilancia estrecha, ya que pueden agravar los síntomas de insuficiencia cardíaca. Estos medicamentos se utilizan más para inhibir la sobreactividad simpática que como antihipertensi-

vo y han demostrado en numerosos estudios que reducen mortalidad y eventos cardiovasculares, fundamentalmente el carvedilol, el metoprolol y el bisoprolol.¹²¹⁻¹²⁴

El estudio MERIT-HF evidenció una reducción en la tasa de mortalidad de 34% con el uso de metoprolol. Hay estudios con carvedilol que evidenciaron la reducción de 65% en la mortalidad *vs* placebo.

Los bloqueadores de aldosterona pueden agregarse al tratamiento cuando persiste hipertensión o síntomas de insuficiencia cardiaca, siempre vigilando estrechamente los niveles de potasio sérico (RALES y EPHESUS).^{125,126}

Los calcioantagonistas, en general, no son aconsejables en el manejo del paciente con insuficiencia cardiaca, ya que son miocardio-depresores; los calcioantagonistas dihidropiridínicos de acción prolongada pueden emplearse sólo si la presión arterial permanece elevada después del tratamiento con IECA, diuréticos y betabloqueadores, donde han demostrado no incrementar la mortalidad y reducir eventos en algunos subgrupos.¹²⁷

A continuación se presenta el manejo propuesto de medicamentos antihipertensivos para el paciente con hipertensión arterial e insuficiencia cardiaca.

Recomendaciones

1. Modificaciones al estilo de vida, restricción de sodio y un programa de ejercicio estrechamente monitorizado.
2. Los fármacos antihipertensivos que han mostrado beneficios en pacientes con insuficiencia cardiaca son diuréticos, IECA (o ARA II), betabloqueadores y antagonistas del receptor de aldosterona.
3. Los diuréticos tiazídicos se usan para controlar la presión arterial y revertir la sobrecarga de volumen y síntomas asociados.
En IC grave o daño renal importante los diuréticos de asa pueden usarse para el control de la sobrecarga de volumen, pero son menos efectivos que las tiazidas para bajar la TA; deben ser usados en combinación con IECA o ARA II o betabloqueadores.
4. Los estudios han demostrado equivalencia en el beneficio de IECA y ARA II en IC; ambos son efectivos para bajar la TA. Deben iniciarse cuando el paciente está hemodinámicamente estable y no en la fase inmediata postinfarto del miocardio.
5. Los betabloqueadores carvedilol, succinato de metoprolol y bisoprolol se han usado para mejo-

rar los síntomas de insuficiencia cardiaca y son efectivos para bajar la TA.

6. Los antagonistas del receptor de aldosterona, espironolactona y eplerenona, han mostrado beneficios en IC y deben incluirse en el tratamiento si hay IC grave en clase funcional III o IV o fracción de expulsión menor de 40% y síntomas de IC. Pueden ser sustitutos de tiazida cuando el paciente necesita un agente ahorrador de potasio. Cuando son administrados con IECA o ARA II en presencia de insuficiencia renal se debe vigilar con frecuencia el potasio sérico. Estos fármacos no deben usarse si la creatinina es mayor de 2.5 mg en hombres y 2 mg en mujeres. Pueden ser usados junto a un diurético tiazídico, particularmente en hipertensión refractaria.
7. Los fármacos antihipertensivos que deben evitarse en pacientes con IC son calcioantagonistas no dihidropiridínicos (como verapamilo y diltiazem), clonidina, y moxonidina.
Los bloqueadores alfaadrenérgicos, como el doxazosin, pueden usarse sólo si las drogas recomendadas no han logrado controlar las cifras de presión arterial.
8. La meta son cifras de PA menores de 130/80 mmHg, pero debe considerarse bajarlas a menos de 120/80 mmHg o incluso menos. En pacientes hipertensos que tienen IC y enfermedad coronaria con evidencia de isquemia miocárdica, la presión debe bajarse lentamente y se debe tener especial cuidado si la presión diastólica es menor de 60 mmHg o si el paciente tiene diabetes mellitus o es mayor de 60 años.

HIPERTENSIÓN SISTÓLICA AISLADA

Definición y trascendencia epidemiológica

En México, la prevalencia de hipertensión arterial sistémica (HAS), es de 30.80% en sujetos de 20 años o más y aumenta gradualmente con la edad; existe un tipo al que por su relevancia se le dedica un apartado especial, la forma sistólica aislada (HSA), definida como presión sistólica igual o mayor de 140 mmHg con diastólica menor de 90 mmHg; aunque porcentualmente de menor impacto, también aumenta en frecuencia después de la sexta década (7.05% de los 50 a los 59 años y 9.3% de los 60 a los 69 años), y es casi exclusiva de la población mayor de 60 años.⁵⁷

Como sucede en otros países, la prevalencia de la HAS crece a la par de la población de edad avanzada,¹²⁸ y lleva consigo el potencial de morbimortali-

dad varias veces mayor que cuando sólo existe aumento de la presión diastólica, lo cual justifica plenamente el esfuerzo dirigido a conocerla, prevenirla, diagnosticarla y tratarla sin dilación.¹²⁹⁻¹³²

Aunque el concepto fisiológico de la elasticidad arterial se conoce desde hace más de tres siglos, a partir de hace sólo tres décadas algunos hechos motivaron un cambio de actitud respecto a la HAS, que hasta hace poco se consideraba parte del proceso normal de envejecimiento y en la cual existe un aumento de la rigidez vascular.¹³³ Por una parte, el seguimiento de la cohorte de Framingham confirmó la elevación progresiva de la presión sistólica (PAS), y un aumento aún mayor de la presión del pulso asociadas con una caída de la presión diastólica (PAD) después de los 50 años,¹³⁴ a partir de esta edad, los sucesos vasculares coronarios¹³⁵ y cerebrales¹³⁶ son mejor predichos por la PAS; finalmente, el *Systolic Hypertension in the Elderly Program* (SHEP) logró una caída significativa en la mortalidad por todas las causas al reducir la PAS anormalmente elevada.¹³⁷

Fisiopatología

El hecho que la HAS diastólica predomine en sujetos menores de 50 años y la sistólica en los mayores de esa edad, valida la idea de que la fisiopatología de esta condición es dinámica y obliga a considerar los cambios estructurales y funcionales que ocurren con el envejecimiento y que son frecuentemente difíciles de separar de los propios del estado hipertensivo.

La rigidez y la pérdida de elasticidad de las grandes arterias, son un sello distintivo compartido por el envejecimiento y varias condiciones patológicas con relación estrecha al proceso ateroscleroso, entre las que destacan la HAS, la diabetes mellitus (DM) y la insuficiencia renal crónica.¹³⁸

La íntima de los vasos rígidos muestra células endoteliales anormales y desorganizadas, moléculas de elastina fracturadas, infiltración de células de músculo liso vascular, macrófagos y células mononucleares, incremento en las MMPs, factor de crecimiento transformador (TGF)- β , moléculas de adhesión celular y citoquinas.¹⁴³

El endurecimiento arterial también es ocasionado por alteraciones en la producción y en los mecanismos de reparación molecular de la elastina;¹⁴⁴ además, los productos finales de la glucosilación de proteínas no enzimáticas forman puentes cruzados irreversibles entre proteínas de vida media larga como la colágena y la elastina; la colágena, unida a estos productos, es más dura y menos susceptible a

su regulación, lo que resulta en acumulación de moléculas de colágena estructuralmente inadecuadas.¹³⁸ En las moléculas de elastina, los puentes cruzados de dichos productos reducen la matriz elástica de la pared. Estas sustancias afectan la función endotelial al inhibir al óxido nítrico y aumentar la generación de especies oxidantes como el peroxinitrito.¹⁴⁵

Además de los cambios estructurales señalados, la pérdida de distensibilidad arterial altera la transducción celular de señales mecánicas que normalmente promueven la liberación de óxido nítrico,¹³⁹ cuya biodisponibilidad es de por sí reducida debido a la activación de especies reactivas de oxígeno causada por estrés, hormonas y probablemente productos finales de glucosilación avanzada, todo lo cual facilita el incremento de la rigidez parietal vascular.¹⁴⁶

Entre los factores extrínsecos que modulan la rigidez vascular destacan la angiotensina II, la aldosterona y la sal de la dieta. La primera estimula la formación de colágena, dispara la remodelación de la matriz extracelular y la hipertrofia vascular, reduce la síntesis de elastina y facilita una mayor respuesta inflamatoria;¹⁴⁷ la segunda aumenta la producción de endotelina y sus efectos vasculares profibróticos y constrictores¹⁴⁸ y estimula la hipertrofia del músculo liso de la capa media.¹⁴⁹ El sodio favorece una mayor elaboración de colágena y elastina¹⁵⁰ y motiva la formación de especies reactivas de oxígeno que contribuyen al endurecimiento arterial.¹⁵¹

Por otro lado, la onda de presión retrógrada que se refleja desde las porciones arteriales más distales y que en el joven ocurre en la diástole y garantiza la perfusión coronaria, en el anciano retorna a la aorta ascendente de manera temprana –al final de la sístole, sumándose al flujo anterógrado–, y “aumenta” la presión sistólica; el menor volumen y la falta de retracción elástica en la diástole reducen la presión diastólica y, consecuentemente, se incrementa la presión del pulso (PP = presión sistólica – presión diastólica). Este desacoplamiento de la onda reflejada desde la diástole a la sístole es un resultado normal del envejecimiento, pero se acelera en los casos con diabetes mellitus, insuficiencia renal crónica y HAS no controlada.¹³⁹

Diagnóstico diferencial

Eliminar la existencia de entidades que se caracterizan por un estado de circulación hiperdinámica y/o de volumen-latido aumentado, es obligado para asegurar el diagnóstico de HSA; así, deben investigarse el hipertiroidismo, la anemia, la enfermedad

ósea de Paget, las fístulas arteriovenosas, la insuficiencia aórtica y el bloqueo aurículo-ventricular avanzado;¹⁵² además, si la arteria braquial se palpa después de obliterar el pulso y no hay señales inequívocas de daño orgánico (hipertrofia ventricular izquierda, retinopatía, etc.), a pesar de una importante elevación de la PA, debe plantearse la posibilidad de pseudohipertensión que resulta de esclerosis importante de la capa media de las arterias periféricas y que puede evaluarse mediante el signo de Osler.¹⁵³

Importancia del tratamiento de la HSA

El componente diastólico de la HAS fue por décadas el centro de atención en la práctica clínica y suponiendo que abatir la presión sistólica del sujeto con HSA podría limitar el flujo sanguíneo coronario y cerebral y precipitar un estado de isquemia e infarto en estos territorios, se mantenía una actitud pasiva frente a esta variedad de estado hipertensivo. Hoy se sabe que el miedo a reducir la PA en el anciano hipertenso, particularmente en el portador de la variedad sistólica aislada o predominante es infundado, pues además de que la terapia antihipertensiva en esta población es segura, bien tolerada y eficaz,¹⁵⁴ hay evidencia suficiente de que su control farmacológico disminuye la ocurrencia de sucesos vasculares cerebrales y coronarios y mejora la supervivencia en el grupo entre los 60 y los 80 años;^{137,155} después de esta edad, la evidencia existe en términos de reducción en la incidencia de enfermedad vascular cerebral (EVC), eventos cardiovasculares mayores e insuficiencia cardíaca congestiva (ICC),¹⁵⁶ pero es menos convincente en cuanto a longevidad; después de los 85 años y en los pacientes mayores con múltiples comorbilidades, el beneficio del tratamiento no está claramente establecido.¹⁵⁷ Así, el mayor riesgo inherente a la HSA y los beneficios hasta ahora demostrados con el tratamiento, subrayan la importancia de su manejo.

Beneficios del tratamiento farmacológico

El ya clásico estudio SHEP,¹³⁷ produjo la disminución de 36, 27 y 55% en la incidencia de EVC fatal y no fatal, enfermedad arterial coronaria (EAC) e ICC, respectivamente, al utilizar diuréticos tiazídicos como clortalidona durante 4.5 años en enfermos con PAS de 160 a 220 mmHg y PAD menor de 90 mmHg. Las investigaciones *European Trial on*

Isolated Hypertension in the Elderly (SYST-EUR)¹⁵⁵ y *Systolic Hypertension in China* (SYST-CHINA),¹⁵⁸ confirmaron el gran beneficio al tratar la HSA, aun en poblaciones diferentes y con otra variedad de tratamiento antihipertensivo al lograr con un calcioantagonista dihidropiridínico (nitrendipina), descensos en EVC (42 y 38%, respectivamente), EAC (30 y 6%) e ICC (29 y 58%). En un metaanálisis de los 11,825 pacientes de 60 años o más que participaron en estas tres pruebas específicamente dirigidas a mostrar los resultados del tratamiento de la HSA, éste abatió significativamente los eventos coronarios fatales y no fatales en 25%, los EVC fatales y no fatales en 37%, todos los sucesos cardiovasculares en 32%, la mortalidad cardiovascular (CV) en 25% y la mortalidad total en 17%; la evidencia del beneficio del tratamiento fue mayor para los ancianos con PAS $\geq$ 160 mmHg, que para quienes tienen PAS entre 140 y 159 mmHg en ausencia de otros factores de riesgo coronario, daño a órgano blanco o eventos cardiovasculares previos.¹⁵⁹

Se sugiere que en los pacientes de bajo riesgo con HSA, se busque disminuir la PAS a < 140 mmHg. En sujetos de riesgo elevado con diabetes, insuficiencia renal crónica o ICC, el objetivo terapéutico será la PAS < 130 mmHg y la PAD < 80 mmHg.^{39,160,161}

Modificaciones conductuales

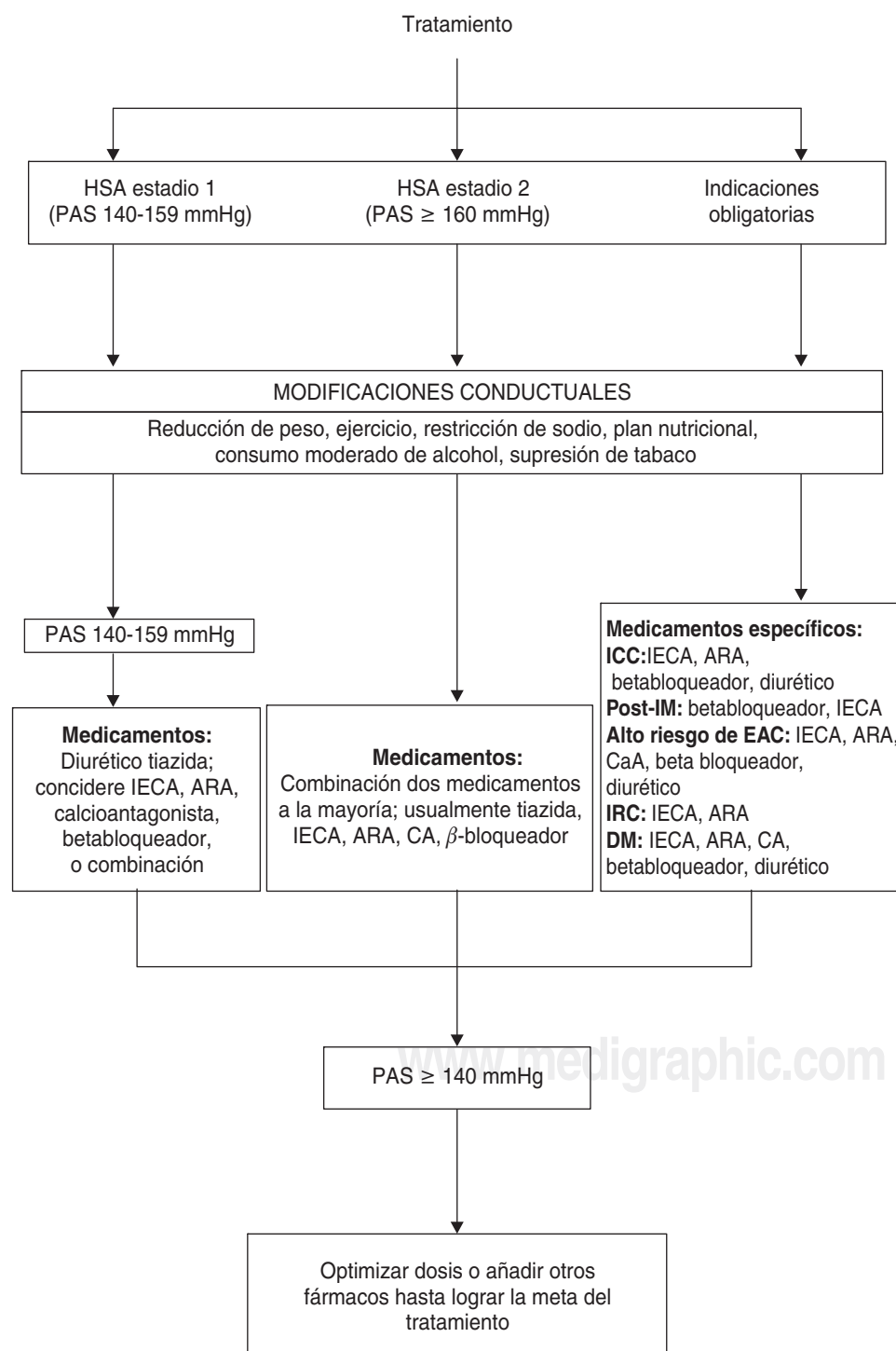
La adopción de hábitos de vida saludables es una recomendación universal para todo paciente hipertenso. Reducir el peso corporal y el consumo de sal, efectuar ejercicio aeróbico moderado, una dieta rica en frutas y verduras que incluya productos lácteos con bajo contenido de grasa y restrinja las grasas totales y saturadas y la moderación en el uso de bebidas alcohólicas, son intervenciones que, aunque difícilmente corregirán la HSA, además del control parcial de la PA, pueden facilitar el uso de dosis menores de medicamentos antihipertensivos e influir favorablemente sobre otros factores de riesgo cardiovascular.

Tratamiento farmacológico (Figura 7)

A pesar de las diferencias en las recomendaciones respecto al medicamento antihipertensivo de primera línea, el análisis de la evidencia subraya que, en personas mayores de 65 años, es más importante la disminución de la PA que la selección del agente inicial. Sin embargo, aunque las cinco cla-

ses principales de antihipertensivos (diuréticos, β -bloqueadores, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina –IECA–, antagonistas de los receptores de angiotensina –ARA– y calcioantago-

nistas), son igualmente eficaces para abatir el riesgo de ICC, EVC y EAC y este resultado es directamente proporcional a la reducción de la PA,¹⁶⁹ los diuréticos son la variedad más probada para el tra-



Abreviaturas: HSA – Hipertensión sistólica aislada; PAS – Presión arterial sistólica; IECA – Inhibidor de enzima convertidora de angiotensina; ARA – Bloqueador de receptores de angiotensina; IRC – Insuficiencia renal crónica; DM – Diabetes mellitus

Figura 7. Manejo de la hipertensión sistólica aislada (HSA).

tamiento de la HSA¹³⁷ y a juzgar por sus logros en la morbimortalidad cardiovascular, sus escasos eventos adversos y su bajo costo, la estrategia de tratamiento óptima para esta variedad de HAS es comenzar con una dosis baja de una tiazida;¹⁷⁰ ello sin olvidar que los calcioantagonistas de acción prolongada demostraron también sus ventajas en esta población específica de sujetos con HSA.¹⁵⁵

Combinación de medicamentos

Disminuir la PAS minimizando la caída de la PAD es la estrategia óptima para tratar la HSA; así, la terapia antihipertensiva maximizará el descenso de la presión del pulso con poco efecto en la PAD, en proporción directa a la edad y a la magnitud del endurecimiento de las grandes arterias. Se debe tener precaución de no alcanzar una PAD < 60 mmHg que conlleva un mal pronóstico.¹⁷¹

La terapia combinada puede conseguir una mejor respuesta antihipertensiva más temprana, con dosis menores de cada componente, y a menudo con menos eventos adversos que con la monoterapia a mayor dosis; evita el retraso en el control para buscar con insistencia la monoterapia efectiva para el control de cifras muy elevadas o en casos con daño orgánico, además de que puede aprovecharse la existencia de combinaciones a dosis bajas en una sola tableta. Su utilización es razonable cuando la elevación de la PAS es ≥ 20 mmHg, o en grados menores pero asociados con múltiples factores de riesgo CV, daño orgánico subclínico, DM, enfermedad CV o renal, todas ellas condiciones que obligan a una mayor reducción de la PA difícil de alcanzar con monoterapia.³⁹

Tratamiento en condiciones asociadas con la HSA

Por sus características particulares, en el paciente con HSA pueden coexistir otras patologías para las cuales las diversas clases de agentes antihipertensivos proporcionan beneficios probados de manera contundente. Así, es claro el efecto nefroprotector de los IECA y los ARA, especialmente en los pacientes diabéticos, en quienes disminuyen la microalbuminuria y retrasan la progresión de la nefropatía;^{95,172} en los sujetos con ICC, algunos betabloqueadores, los diuréticos y los IECA o los ARA,^{173,174} tienen indicación obligatoria y los primeros son de beneficio demostrado en quienes han sufrido un infarto del miocardio.¹⁷⁵ En los pacientes

con prostatismo pueden utilizarse bloqueadores adrenérgicos alfa 1, que además tienen efectos favorables en el perfil de lípidos;¹⁷⁶ los calcioantagonistas de acción prolongada encuentran un lugar en los pacientes con angina crónica estable.¹⁷⁷

Factores de riesgo del tratamiento farmacológico

Hay razones para recomendar que las dosis iniciales de los antihipertensivos en el paciente con HSA sean menores que las habituales en la población hipertensa de menor edad.

1. Debido al menor número y sensibilidad de los barorreceptores^{178,179} y al volumen intravascular disminuido,¹⁸⁰ el sujeto senil es especialmente proclive a la hipotensión ortostática;¹⁸¹ ésta puede ocurrir fácilmente al utilizar antagonistas alfa 1, pero también puede asociarse con los diuréticos o con cualquier otro agente con efecto vasodilatador; es especialmente importante impedir o corregir cualquier estado de depleción de volumen.
2. La función hepática¹⁸² y la excreción renal¹⁸³ disminuyen gradualmente con la edad, lo que favorece la acumulación progresiva de metabolitos farmacológicamente activos, con potencial para producir efectos secundarios indeseables.
3. La polifarmacia es una condición fácilmente observable en los portadores de HSA debido a que con frecuencia cohabitan en ellos otras patologías que obligan al tratamiento medicamentoso.
4. Los cambios en la memoria y en el curso del pensamiento, trastornos visuales y/o auditivos, la dificultad para la marcha y la comunicación, hacen que el enfermo con HSA sea propenso a errores en el uso de los medicamentos, con el riesgo de sobredosis y toxicidad, o el fracaso en el logro de la meta de la prescripción.¹³⁸
5. Se ha observado que la hipocaliemia inducida por tiazidas se asocia con una mayor incidencia de intolerancia a la glucosa y diabetes; en las pruebas clínicas en las que se ha usado este tipo de diurético, aunque el efecto de esta asociación sobre el riesgo cardiovascular no se conoce, el tratamiento de dicha anomalía electrolítica puede revertir la alteración metabólica inicial y posiblemente prevenir el desarrollo de DM, además de las posibles complicaciones asociadas a una arritmia por el desequilibrio hidroelectrolítico.^{184,185}

6. Hace casi una década ya se sugería no utilizar betabloqueadores como terapia inicial de la HAS no complicada del hipertenso mayor de 60 años, debido al limitado beneficio sobre EAC y mortalidad CV y total.¹⁸⁶ Hoy se reconoce además su asociación con un riesgo mayor de EVC en este grupo de edad,¹⁸⁷ quizá debido a su menor eficacia reductora de la presión aórtica,¹⁸⁸ comparativamente a los calcioantagonistas, ARA, IECA y diuréticos;¹⁸⁹ este grupo de fármacos (sobre todo el atenolol) y especialmente en el anciano, conllevó un riesgo mayor para DM en los estudios en los que fueron menos eficaces y cuya duración de uso fue mayor;¹⁹⁰ si a ello se suma su escaso efecto regresivo del daño a órgano blanco (como la hipertrofia del ventrículo izquierdo y la disfunción endotelial) y sus numerosos eventos adversos. Es razonable considerarlos especialmente útiles en indicaciones específicas como la ICC, cierto tipo de arritmias, la cardiomiopatía hipertrófica, el infarto del miocardio previo,³⁹ o cuando con otros agentes no se logra la meta del tratamiento y no hay contraindicaciones para su uso.

ADHERENCIA AL TRATAMIENTO DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL

La pobre adherencia al tratamiento de las enfermedades crónicas es un problema de magnitudes mundiales; en los países desarrollados el promedio sólo es de 50%. En los países en vías de desarrollo la adherencia es menor.¹⁹¹

A pesar de la evidencia, se sigue “culpando” al paciente de la falta de adherencia, por lo que se tienen bien estudiados los factores relacionados con el paciente. Sin embargo, la adherencia tiene una influencia multifactorial. La posibilidad de los pacientes para seguir con el tratamiento está comprometida por más de una barrera:

- Factores sociales y económicos
- Sistema de salud
- Característica y gravedad de la enfermedad
- Terapias de la enfermedad
- Factores propios del paciente como idiosincrasia y cultura

Por ello, no existe una sola terapia que pueda ser completamente efectiva. Se recomienda que las intervenciones sean ajustadas (“hacer un traje a la medida”) a las necesidades particulares de cada pacien-

te. Mejorar la adherencia requiere un proceso dinámico y continuo. Estudios de comportamiento recientes han podido segmentar a los pacientes de acuerdo con el “nivel de lectura”.

Los médicos tienen un impacto significativo en comunicar los riesgos de la no adherencia y en cómo al optimizar la adherencia, el impacto es mayor. Se requiere de un acercamiento multidisciplinario entre investigadores, autoridades regulatorias de salud, profesionales de la salud y personal paramédico.¹⁹¹

La Reunión de Adherencia de la ONU (2001) definió a la adherencia como “el tiempo en el que el paciente y su comportamiento (toma del medicamento, seguimiento de la dieta, actividad física) se mantienen de acuerdo con las recomendaciones de los profesionales de la salud”.

En este tenor, el paciente debe ser un socio activo y, junto con el médico, responsable de su propio cuidado y de la buena comunicación entre ambas partes.

Existen factores que pueden contribuir a la adherencia y la intervención; en ellos puede impactar:

- Factores demográficos tales como edad y educación
- Conocimiento y conciencia de la hipertensión
- Relación médico-paciente
- Sistemas de salud
- Complejidad de los regímenes de tratamiento

En el caso de la hipertensión arterial, sabemos que la elevación de la presión arterial y el mal control de la misma aumentan entre tres a cuatro veces el riesgo de IAM; entre dos a tres veces el riesgo cardiovascular y entre tres a ocho veces el riesgo de EVC. A pesar de contar actualmente con tratamientos efectivos para la hipertensión, el control de la presión arterial es menor de 50% y en México es aún más alarmante con controles menores a 8%.^{191,192}

La baja adherencia se ha identificado como la principal causa en el control de la presión arterial.¹⁹¹

El objetivo del tratamiento del paciente con hipertensión arterial es la recuperación de su esperanza y calidad de vida, mismas que son seriamente afectadas por la enfermedad no controlada.

El objetivo planteado se logra estratificando al paciente hipertenso de acuerdo con su nivel individual de riesgo, debiendo considerar para su estudio y tratamiento no sólo los valores de su presión arterial, sino sus características personales como: edad, género, historia familiar, complexión, estilo de vida, perfil metabólico, actividad física, factores de riesgo cardiovascular asociados y enfermedades coexistentes.

tes, tales como disglucemias, dislipidemias, síndrome metabólico, obesidad, etc. De esta forma, se evitan o disminuyen tanto las complicaciones directas de la hipertensión, como las de la aterosclerosis, misma que es más frecuente y acelerada en el hipertenso arterial.¹⁵

Lineamientos generales de tratamiento

Todos los pacientes deberán modificar sus desviaciones al estilo de vida saludable, debiendo acompañarse o no de terapia farmacológica, de acuerdo con su meta de presión arterial y al nivel de riesgo individual, como se muestra en el cuadro XVI. La intervención realizada para corregir las desviaciones al estilo de vida saludable, se denomina tratamiento no farmacológico de la HAS.

Tratamiento de la HAS

En el tratamiento de la HAS, la piedra angular son los procesos educativos que permitan al paciente en particular, a su familia y a la sociedad en lo general, adoptar estilos de vida saludables, ya que los beneficios de llevarla son evidentes y es el único recurso realmente útil para poder modificar la prevalencia de la HAS, de las enfermedades cardiovasculares y de sus complicaciones,

Cuadro XVI. Lineamientos de tratamiento.

Nivel de riesgo	Tratamiento o intervención
Bajo	• Modificar desviaciones en el estilo de vida saludable • No intervenir farmacológicamente si la TA $\leq 140/90$ mmHg • Monitoreo de TA y factores de riesgo cada seis meses
Medio	• Modificar desviaciones en el estilo de vida saludable • Monitoreo de TA y factores de riesgo cada tres meses • Fijar meta terapéutica individual • Si no logra su meta individual iniciar tratamiento farmacológico
Alto	• Modificar desviaciones en el estilo de vida saludable • Fijar meta terapéutica individual • Iniciar tratamiento farmacológico de inmediato

con el mejor cociente costo/beneficio. Adoptando un estilo de vida saludable se pueden obtener iguales o mejores beneficios que con monoterapia en pacientes hipertensos de bajo riesgo.¹⁹³ El tratamiento no farmacológico debe prescribirse siempre a todos los pacientes hipertensos, independientemente de su nivel de riesgo, ya sea como medida de intervención única o asociada con el tratamiento farmacológico.

El tratamiento de la HAS debe ser óptimo y vitalicio, se debe alcanzar la meta terapéutica acorde con el nivel de riesgo de cada paciente, para sólo así lograr disminuir la progresión de la enfermedad y/o el daño orgánico o incluso revertirlo cuando ya está presente.

Los factores que tienen mayor impacto en la adherencia del paciente a un tratamiento crónico como en el caso de la hipertensión, son:

- a) El conocimiento exacto de su enfermedad, incluyendo las posibles consecuencias de no tratarla.
- b) El conocimiento exacto del tratamiento que recibe, con énfasis especial en los beneficios potenciales que puede obtener con el mismo, las consecuencias de no llevarlo en forma adecuada y las posibles molestias o efectos adversos que dicho medicamento puede producir.
- c) El nivel de confianza y empatía que se logre establecer entre el médico y el paciente.
- d) La accesibilidad que tenga el paciente al tratamiento prescrito, ya sea por costos, por trámites burocráticos o el grado de dificultad o molestia que implique el cumplimiento del tratamiento.
- e) El nivel de comunicación que tenga en calidad y frecuencia el médico con su paciente.

Los modelos conductuales sugieren que la más eficaz de las terapias prescritas por los médicos más meticulosos controlarán la HAS sólo si el paciente está motivado para tomar la medicación prescrita y para establecer y mantener estilos de vida saludables. La motivación mejora cuando los pacientes tienen experiencias positivas con sus médicos y confían en ellos. La empatía aumenta la confianza y es un potente motivador.¹⁹⁴

La actitud de los pacientes está fuertemente influenciada por diferencias culturales, creencias y experiencias previas con el sistema de atención de salud. Estas actitudes deberían ser entendidas implícitamente por los médicos para crear confianza e incrementar la comunicación con los pacientes y sus familiares.¹⁹⁵

Médico y paciente deben ponerse de acuerdo sobre los objetivos de PA. Es importante una estrategia centrada en el paciente para que asuma el objetivo y una estimación del tiempo necesario para conseguirlo. Cuando la PA está controlada, las alteraciones sobre el plan trazado deberían documentarse. La automedida de la PA puede también utilizarse.¹⁹⁶

La insuficiente dosificación o combinación de fármacos, a pesar de saber que el paciente no haya alcanzado el objetivo para la PA representa inercia clínica y debería ser superada.¹⁹⁷

Los pacientes que llevan el tratamiento antihipertensivo en forma irregular o insuficiente, tienen mayor número de hospitalizaciones que quienes lo llevan en forma adecuada;¹⁹⁸ acorde a lo descrito por Psaty,¹⁹⁹ quien demuestra que los pacientes hipertensos tratados con betabloqueadores, cuya adherencia fue menor a 80%, tuvieron más eventos coronarios que aquéllos con una adherencia mayor.

Dentro de las alternativas para evitar perder el beneficio del tratamiento antihipertensivo favoreciendo la adherencia están:

1. Utilizar fármacos cuyo efecto terapéutico sea de 24 horas, es decir, una sola toma al día, por lo que los medicamentos recomendados serán en monodosis.
2. Que su uso crónico garantice un efecto residual, acción potencial de 36, 48 o incluso 72 horas, para compensar los lapsos de incumplimiento por parte del paciente.²⁰⁰
3. Alta eficacia en monoterapia.
4. Relativa rápida "aparición" de acción sobre la reducción de presión arterial.
5. Eficacia dosis-dependiente.
6. Excelente perfil de tolerabilidad.
7. Capacidad de reducir el riesgo de desenlaces cardiovasculares fatales.²⁰¹

Las combinaciones fijas (dos o tres medicamentos en una sola tableta) se proponen como de primera elección en algunas guías para el control de la hipertensión.²⁰²

El tratamiento farmacológico de la hipertensión representa una manera costo-efectiva para prevenir eventos cardiovasculares y complicaciones renales. En la mayoría de los casos, las metas de presión arterial no se logran con un solo fármaco, esto especialmente en pacientes que exhiben un

elevado riesgo cardiovascular. La coadministración de dos agentes antihipertensivos que actúan con diferentes mecanismos mejora el control de la presión. Estas combinaciones no sólo son eficaces, sino que tienen un perfil de tolerabilidad y seguridad similar a placebo.²⁰²

La actual evidencia sugiere que la mayoría de los antihipertensivos mejorarán su eficacia con la combinación; las combinaciones fijas proveen un fuerte armamento en el manejo de las enfermedades crónicas. El riesgo de no adherencia a la terapia se reduce en 24 a 26% con las combinaciones fijas; por último, las combinaciones fijas deben considerarse en el paciente con enfermedades crónicas como la hipertensión, para favorecer la adherencia que se traducirá en beneficios clínicos.²⁰³

Estudios con monitoreo ambulatorio de la presión arterial han demostrado una asociación directa entre el daño a los órganos blanco y los niveles de presión arterial durante las 24 horas y su variabilidad,²⁰⁴ donde además se asocia la elevación de la presión arterial en las primeras horas de la mañana con un incremento de la morbilidad y mortalidad coronaria.²⁰⁵

La no adherencia de los pacientes a la terapia se incrementa por desconocimiento de las condiciones del tratamiento, por negación de la enfermedad a causa de falta de síntomas o percepción de los fármacos como símbolos de salud-enfermedad, por falta de implicación del paciente en el plan de atención o por expectativas adversas sobre los efectos de la medicación. El paciente debería de sentirse a gusto consultando con su médico todos sus temores en cuanto a reacciones inesperadas o molestas de los fármacos.

El costo de los medicamentos y la complejidad de la atención (por ejemplo, transporte, dificultad en el paciente polimedicado, dificultad en las citas programadas y otras demandas) son barreras adicionales que deberían ser superadas para conseguir los objetivos de PA.

Todos los miembros del equipo de salud (médicos, enfermeras, asistentes y farmacéuticos) deberían trabajar juntos para facilitar la atención oportuna del paciente por parte del equipo de salud y la obtención del medicamento, debiendo además tratar de personalizar las citas dependiendo del perfil laboral y dinámica familiar de cada paciente, además de dar instrucciones a los familiares cercanos que puedan influir y reforzar las instrucciones que mejoren los estilos de vida del paciente y el control de su PA.²⁰⁶

ANEXO 1

Tratamiento de HAS con patologías específicas e indicaciones preferenciales.

Los grupos descritos pueden ser usados en el tratamiento de la hipertensión arterial con las características descritas.

Indicaciones preferenciales	Medicamentos contraindicados	Medicamentos no preferentes de inicio	Medicamentos especialmente indicados
Obesidad	No hay		IECA y ARAII
Diabetes mellitus Prediabetes	No hay No hay	Betabloqueadores, diuréticos, betabloqueadores	IECA, ARAII, calcioantagonistas o combinaciones. Ver capítulo*
Síndrome metabólico	No hay	Betabloqueadores, diuréticos	IECA, ARAII, calcioantagonistas o combinaciones. Ver capítulo*
Insuficiencia renal	Diuréticos tiazídicos y ahorradores de potasio (FG<30 mL/min) (IECA, ARA II en presencia de enfermedad renovascular, bilateral o unilateral con riñón único)	No hay	IECA, ARA II, diuréticos de asa, betabloqueadores, alfa- bloqueadores, calcioantagonistas
Enfermedad vascular periférica	Betabloqueador no cardioselectivo	Resto de los beta- bloqueadores	Calcioantagonistas, IECA, ARA II
Hipertensión arterial sistólica aislada	No hay evidencias	No hay evidencias	Calcioantagonistas dihidropiridínicos, diuréticos
Dislipidemias Falla cardíaca	No hay evidencias Betabloqueadores en dosis convencionales de inicio	Diuréticos y betabloqueadores Calcioantagonistas especialmente no DHP	Calcioantagonistas, IECA, ARA II IECA, ARAII, diuréticos, betabloqueadores en titulación
Postinfarto al miocardio	No hay evidencias	ARA II	IECA, betabloqueador, antagonistas de aldosterona, diuréticos
Alto riesgo de enfermedad coronaria	No hay evidencias	Diuréticos	Betabloqueador, IECA, ARA II, calcioantagonista
Prevención del EVC recurrente	No hay evidencias	No hay evidencias	IECA, combinación de IECA y diurético
Cardiopatía isquémica crónica	No hay evidencias	Alfabloqueadores	Betabloqueador, IECA, calcioantagonista
Embarazo	IECA y ARAII	Diuréticos	Metildopa, hidralazina
Trastornos de la conducción cardíaca	Betabloqueador, calcio- antagonista no dihidropiridínico	Diuréticos	IECA, ARA II, calcioantagonista dihidropiridínico
Microalbuminuria	No hay evidencias	No hay evidencias	ARA II, IECA, calcioantagonista

*Combinaciones especialmente indicadas en el diabético

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Oparil Suzanne, Zaman Amin et al. Pathogenesis of Hypertension. *Ann Intern Med* 2003;139:761-776.
- Kannel WB. Hypertension and the risk of cardiovascular disease. In: JH Laragh, BM Brenner. *Hypertension: Pathophysiology Diagnosis, and Management*. New York, Raven Press 1990:101-117.
- MacMahon S, Peto R, Cutler 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.
- Chávez DR. La hipertensión arterial y el procedimiento en las encuestas. *Estudios de población encauzados al control del padecimiento*. *Arch Inst Cardiol Méx* 1986;56:453-458.
- García de Alba JE, Morán GR, Cárdenas RC, Ruiz MP. La hipertensión arterial como problema de salud pública. *Sal Púb Méx* 1977;5:365-373.
- Frohlich DE. Beta-adrenergic blockade in circulatory regulation of hyperkinetic states. *Clin J Cardiol* 1977;27:195-199.
- Ferrario CM, Schiavone MT. The renin-angiotensin system: Importance in physiology and pathology. *Cleveland J Med* 1989;56:439-446.
- Carretero OA, Scicl G. Local hormonal factors (intracrine, autocrine and paracrine) in hypertension. *Hypertension*. 1991(suppl 1) 18:S158-S165.
- Guyton AC. Physiologic regulation of arterial pressure. *Am J Cardiol* 1961;8:401-407.
- Brenner BM, García DL, Anderson S. Glomeruli and blood pressure. Less of one, more the other? *Am J Hypertens* 1988;1:335-347.
- Moller DE, Flier JS. Insulin resistance: mechanisms, syndromes and implications. *N Engl J Med* 1991;325:938-948.
- Vanhoutte PM, How to assess endothelial function in human blood vessels. *J Hypertension* 1999;17:1047-1058.
- John S, Schmieder RE. Impaired endothelial function in arterial hypertension and hypercholesterolemia: potential mechanisms and differences. *J Hypertension* 2000;18:363-374.
- Alcocer L. Posibilidades patogénicas del daño hipertensivo. En: *Hipertensión Arterial Sistémica*, Sánchez Torres G (ed). Sociedad Mexicana de Cardiología 1993, México.
- Reaten MG, Lthelli H, Lansberg L. Hypertension and associated metabolic abnormalities- the role of insulin resistance and the sympathoadrenal system. *N Engl J Med* 1998;334:374-381.
- Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlof B, Elmfeld D, Julius S, 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) randomized trial. *Lancet* 1998;351:1755-1762.
- Lazarus JM, Bourgoignie JJ, Buckalew VM, et al, for the Modification of Diet in Renal Disease Study Group. Achievement and safety of a low blood pressure goal in chronic renal disease: the Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Hypertension* 1997;29:641-650.
- World Health Organization. *The World Health Report 2002: Risk to Health 2002* Geneva: World Health Organization.
- Brown MJ, Crickshank AF, MacGregor GA, Poulter NR, Russell GI, et al. Executive Committee, British Hypertension Society. Better Blood pressure control: how to combine drugs. *J Hum Hypertens* 2003;17:81-86, actualizado en junio de 2006 from NICE Clinical Guidelines (<http://www.nice.org.uk/CG034guidance>).
- The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of an Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibitor, Ramipril, on Death from Cardiovascular Causes, Myocardial infarction, and Stroke in High-Risk Patients. *N Engl J Med* 2000;342:145-153.
- Lindholm LH, Ibsen H, Borch-Johnsen K. Risk of new-onset diabetes in the Losartan Intervention for Endpoint reduction in hypertension study. *J Hypertens* 2002;20:1879-1886.
- Hansson L, Lindholm LH, Niskanen L, et al, for the Captopril Prevention Project (CAPPP) study group. Effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Captopril Prevention Project (CAPPP) randomized trial. *Lancet* 1999;353:611-616.
- Wright JT Jr, Agodoa L, Contreras G. Successful blood pressure control in the african-american Study of Kidney Disease and Hypertension. *Arch Intern Med* 2002;162:1636-1642.
- 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.
- Brenner BM, Cooper ME. From the REENAL Study Investigators. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type-2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001;345:861-869.
- 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 MICROHOPE substudy. *Lancet* 2000;355:253-259.
- Zanchetti A, Ruilope LM. Antihypertensive treatment in patients with Type-2 diabetes mellitus: what guidance from recent controlled randomized trials? *J Hypertens* 2002;20:2099-2110.
- 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.
- Flather MD, Yusuf S, Kober L, Pfeffer M. Long term ACE-inhibitors therapy in patients with heart failure or left ventricular dysfunction. A systematic overview of data for individual patients. *ACE-Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group*. *Lancet* 2000;355:1575-1581.
- Pitt B, Poole-Wilson PA, Segal R. 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.
- Gottdiener JS, Reda DJ, Massie BM, Matterson BJ, for the Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents. Effect of single-drug therapy on reduction of left ventricular mass in mild to moderate hypertension: comparison of six antihypertensive agents. *Circulation* 1997;95:2007-2014.
- Devereux RV, Palmieri V, Sharpe N. Effects of once-daily angiotensin-converting enzyme inhibition and calcium channel blockade-based antihypertensive treatment regimens on left ventricular hypertrophy and diastolic filling in hypertension. The Prospective Randomized Enalapril Study Evaluating Regression of Ventricular Enlargement (PRESERVE) trial. *Circulation* 2001;104:1248-1254.
- Cuspid C, Muiesan ML, Valagussa L, on behalf of the CATCH investigators.. Comparative effects of candesartan and enalapril on left ventricular hypertrophy in patients

- with essential hypertension: the Candesartan Assessment in the Treatment of Cardiac Hypertrophy (CATCH study). *J Hypertens* 2002;20:2293-2300.
34. Dahlöf B, Zanchetti A, Diez J, Nicholls MG. Effects of Losartan and Atenolol on left ventricular mass and neuro-hormonal profile and patients with essential hypertension and left ventricular hypertrophy. *J Hypertens*. 2002;20:1855-1864.
 35. Lindholm LH, Ibsen H, Dahlöf B, Devereux RV. Cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the Losartan Intervention for endpoint reduction in hypertension study (LIFE). A randomized trial against Atenolol. *Lancet* 2002;359:1004-1010.
 36. Cardona-Muñoz E, Carranza-Madrigal J, Hernández-Hernández H. Tratamiento de la Hipertensión Arterial. II Consenso Nacional de Hipertensión Arterial. *Rev Mex Cardiol* 2001;12:25-33.
 37. Epstein. Dihydropyridine calcium channel antagonist in the management of hypertension. *Drugs* 2007;67:1309-1327.
 38. Goodman and Gillman, The Pharmacological basis of the-rapeutics, 11 ed, on line.
 39. The Task Force for the Management of Arterial Hyper-tension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). 2007 Guidelines for the management of arterial Hypertension. *J Hypertens* 2007;25:1105-1187.
 40. Poldermans. Tolerability and blood pressure lowering effi-cacy of the combination of Amlo plus valsa compared with lisino-HCTZ. *Clin Ther* 2007;29: 279-289.
 41. Smith. Amlo and Valsa combined and as mono is stage 2, elderly, and black hypertensive patients. *J Clin Hypertens* 2007;9:355-364.
 42. Philip. Efficacy and tolerability of Amlo and Valsa in com-bination and as mono in adult with mild to moderate HTN. *Clin Ther* 2007;29:563-580.
 43. Cheung. Therapeutic potential of angiotensin receptor blockers in hypertension, *Exp Opin* 2006;15: 625-635.
 44. Basile. The importance of early antihypertensive efficacy: The role of angiotensin II receptor blocker therapy. *J Hum Hypertens* 2006;20:169-175.
 45. Kjeldsen. Hypertension mega-trial with cardiovascular end points: Effect of angiotensin-converting enzyme inhi-bitors and angiotensin receptor blockers.
 46. Frampton. Aliskiren, A review of its use in the manage-ment of hypertension. *Drugs* 2007;67:1767-1792.
 47. Gallagher. Diuretics: A modern day treatment option?, *Nephrology* 2006;11:419-427.
 48. Kaplan. Diuretics as a basis of antihypertensive therapy. *Drugs* 2006; 59 suppl 2: S21-S25.
 49. Ong. β -blockers in hypertension and cardiovascular disea-se. *BMJ* 2007;334:946-949.
 50. Sowers JR, Epstein M, Frolich ED. Diabetes, hyperten-sion, and cardiovascular disease: an update. *Hypertension* 2001;37:1053.
 51. Beckman JA, Crenger MA, Lobby P. Diabetes and atheros-clerosis: epidemiology, pathophysiology, and management. *JAMA* 2002;287:2570.
 52. Hypertension in Diabetes Study (HDS) I. Prevalence of hypertension in newly presenting type 2 diabetic patients and t. *J Hypertens* 1993;11:309.
 53. Sowers JR, Epstein M. Diabetes mellitus and associated hypertension, vascular disease, and nephropathy. *Hypertension* 1995; 26 (Part 1): 869-879.
 54. Fuller JH, Head J. Blood pressure, proteinuria, and the relationship with circulatory mortality: The WHO Multi-national Study of vascular disease in diabetics. *Diabetes & Metab* 1989;15:273.
 55. Nielsen S, Schmitz A, Rehling M, Mogensen CE. Systolic blood pressure relates to the rate of decline of glomerular filtration rate in type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1993;16:1427.
 56. Tarnow L, Rossing P, Gall MA, Mielsen F, Parving HH. Prevalence of arterial hypertension in diabetic patients before and after the JNC V. *Diabetes Care* 1994;17:1247.
 57. Velázquez Monroy O, Rosas Peralta M, Lara Esqueda A, Pastelín Hernández G, Grupo ENSA 2000, Attie F, et al. Hipertensión arterial en México: Resultados de la Encue-sta Nacional de Salud (ENSA) 2000. *Arch Cardiol Mex* 2002;72:71-84.
 58. UKPDS group: UK Prospective Diabetes Study Group. Tig-ht blood pressure control and microvascular complications in type 2 diabetes. *UKPDS* 38. *BMJ* 1998;317:703-713.
 59. Whelton PK, He J, Appel LJ, Cutler JA, Havas S, Kotchen TA, Roccella EJ, Scout R, Vallbona C, Winston MC, Karim-bakas J. The National Blood Pressure Education Program Coordinating Committee: Primary prevention of Hyper-tension: clinical and public health advisory from the Na-tional High Blood Pressure Education Program. *JAMA* 2002;188:1882.
 60. Schrier RW, Estacio RO, Ester A, Mehler P. Effects of aggressive blood pressure control in normotensive type 2 diabetic patients on albuminuria, retinopathy and stroke. *Kidney Int* 2002;61:1086.
 61. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Inves-tigators. Effects of an angiotensin-converting-enzyme in-hibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk pa-tients. *NEJM* 2000;342:145.
 62. 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.
 63. Atkins RC, Briganti EM, Lewis JB, Hunsicker LG, Braden G, Champion de Crespigny PJ, et al. Proteinuria reduction and progression to renal failure in patients with type 2 diabetes mellitus and overt nephropathy. *Am J Kidney Dis* 2005;45:281-287.
 64. Mancia G, Grassi G. Systolic and diastolic blood pressure control in antihypertensive drug trials. *J Hypertens* 2002;29:1461.
 65. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists Collabora-tion. Effects of different blood pressure-lowering regimens on major cardiovascular events in individuals with and without diabetes mellitus. Results of prospectively desig-ned overviews of randomized trials. *Arch Intern Med* 2005;165:1410.
 66. Whelton PK, Barzilay J, Cushman WC, Davis BR, Iliama-thi E, Dostis JB, Llenen FH, Lous GT, Margolis KL, Ma-this DE, Moloo J, Nwachuku C, Parebianco D., Parish DC, Pressel S, Simmons DL, Thadani U. ALLHAT Collabora-tive Research Group: Clinical outcomes in antihypertensive treatment of type 2 diabetes, impaired fasting glucose con-centration, and normoglycemia: Antihypertensive and Li-pid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack. *Arch Intern Med* 2005;165:1401.
 67. Goldstein S. Beta-blockers in hypertensive and coronary Heart disease. *Arch Intern Med* 1996;156:1267.
 68. Nathan S, Pepine CJ, Bakris GL. Calcium antagonists: effects on cardiorenal risk in hypertensive patients. *Hypertension* 2005;46:637.

69. Ruggenenti P, Farsi A, Ilieva AP, Bruno S, Iliev IP, Brusegan V, Rubis N, Gherardi G, Arnoldo F, Ganeva M, Ehe-Iordache B, Gaspari F, Perna A, Bossi A, Trevisan R, Dodesini AR, Remuzzi G. Bergamo Nephrologic Diabetes Complications Trial (BENEDICT) Investigator: Preventing microalbuminuria in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2004;351:1941.
70. Barnett AH, Bain SC, Bouter P, Karlberg B, Madsbad S, Jervell J, Mustonen J. Diabetics Exposed to Telmisartan and Enalapril Study Group: Angiotensin-receptor blockade *versus* converting-enzyme inhibition in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2004;351:1952.
71. National Kidney Foundation: Guideline 8: Pharmacological therapy: diabetic kidney disease. *Am J kidney Dis* 2004;43 (Suppl 1): S142.
72. Andersen NH, Poulsen PL, Knudsen ST, Poulsen SH, Eiskjaer H, Hansen KW, et al. Long-term dual blockade with candesartan and lisinopril in hypertensive patients with diabetes. *Diabetes Care* 2005;28:273.
73. Jandeleit K, Cooper M. Hypertension and Diabetes: Role of Renin-Angiotensin System. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2006;35:469-490.
74. McFarlane S, Kumar A, Sowers J. Mechanism by which Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors Prevent Diabetes and Cardiovascular Disease. *Am J Cardiol* 2003;91 (suppl) 30H-37H.
75. Mohamed Q, Giles M, Wong T. Management of Diabetic Retinopathy. *JAMA* 2007;298:902-916.
76. Cordero A, Moreno J, Alegría E. Hipertensión arterial y síndrome metabólico. *Rev Esp Cardiol* 2005;58 Supl 5:38D-45D.
77. Rubio AF. Fisiopatología. En: Rubio AF. Hipertensión Arterial, El Manual Moderno. 2005. México. pp: 9-24.
78. Petersen KF, Shulman GI. Etiology of insulin resistance. *Am J Med* 2006;119:10S-15S.
79. Madamanchi NR, Vendrov A, Runge MS. Oxidative Stress and vascular disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005;25:29-38.
80. Opie LH. Metabolic syndrome. *Circulation* 2007;115:e32-e35.
81. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome. An American Heart Association/National Heart, Lung and Blood Institute of Health Scientific Statement. *Circulation*. 2005;112:e285-e291.
82. Rubio AF. Evaluación del paciente hipertenso. En: Rubio AF. Hipertensión Arterial, El Manual Moderno 2005. México. pp 41-48.
83. Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR, et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required *versus* atenolol adding bendoflumethiazide as required in the ASCOT trial. *Lancet* 2005;366:895-906.
84. Pepine CJ, Handberg EM, Cooper DM, et al. A Calcium antagonist *vs.* a non calcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease: The International Verapamil Trandolapril Study (INVEST) a randomized clinical trial. *JAMA* 2003;290:2805-2816.
85. Rubio AF, Lozano JJ, Vargas G, Rodríguez L, Ramos LM, Escalante B. Efficacy of a fixed-dose combination of trandolapril-verapamil in obese hypertensive patients resistant to monotherapy. *Clin and Experiment Hypertens* 2006;28:619-624.
86. Bakris GL, Molitch M, Hewkin A, et al. Differences in glucose tolerance between fixed-dose antihypertensive drug combinations in people with metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2006; 29:2592-2597.
87. Bakris GL, Molitch M, Sowers J, et al. Reversal of new onset diabetes by nondiuretic based fixed-dose antihypertensive drug combinations? Results of STAR 6-month extension (STAR-LET). *J Clin Hypertens*. 2007;9:A190-A191.
88. Wenzel RR. Renal Protection in Hypertensive Patients: Selection of antihypertensive therapy. *Drugs* 2005; 65(suppl 2):29-39.
89. Joles JA, Koomans HA. Causes and consequences of increased sympathetic activity in renal disease. *Hypertension* 2004;44:595-601.
90. Bidani AK, Griffin KA. Pathophysiology of hypertensive renal damage: implications for therapy. *Hypertension* 2004;44:595-601.
91. Levey AS, Greene T, Beck GJ, Caggiula AW, Kusek JW, Hunsicker LG, Klahr S. Dietary protein restriction and the progression of chronic renal disease: what have all of the results of the MDRD study shown? Modification of Diet in Renal Disease Study group. *J Am Soc Nephrol* 1999;10:2426-2439.
92. Bakris GL, Williams L, Dworkin L, et al. for the National Kidney Foundation Hypertension and Diabetes Executive Committees Working Group. Preserving Renal Function in Adults with Hypertension and Diabetes: A Consensus Approach. *Am J Kid Dis* 2000;36:646-661.
93. 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.
94. Fogari R, Derosa G, Zoppi A, et al. Effect of telmisartan-amlodipine combination at different doses on urinary albumin excretion in hypertensive diabetic patients with microalbuminuria. *AJH* 2007;20:417-422.
95. Parving HH, Lehnert H, Bröchner-Mortensen J, Gomis R, Andersen S, Arner P, for the Irbesartan in patients with type-2 diabetes and microalbuminuria study group. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001;345:870-878.
96. 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 randomized controlled trial. *Lancet* 2003;361:117-124.
97. MacKinnon M, Shurraw S, Akbari A, Knoll GA, Jaffey J, Clark HD. Combination therapy with an angiotensin receptor blocker and an ACE inhibitor in proteinuric renal disease: a systematic review of the efficacy and safety data. *Am J Kidney Dis* 2006;48:8-20.
98. Rossing K, Schjoedt KJ, Jensen BR, Boomsma F, Parving HH. Enhanced renoprotective effects of ultrahigh doses of irbesartan in patients with type 2 diabetes and microalbuminuria. *Kidney Int* 2005;68:1190-1198.
99. Schmieder RE, Klingbeil AU, Fleischmann EH, Veelken R, Delles C. Additional antiproteinuric effect of ultrahigh dose candesartan: a doubleblind, randomized, prospective study. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:3038-3045.
100. The Captopril Prevention Project (CAPP) Study Group. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Captopril Prevention Project (CAPP) randomized trial. *Curr Hypertens Rep* 1999;1:466-467.

101. The HOPE study investigators The HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation) Study: the design of a large, simple randomized trial of an angiotensin-converting enzyme inhibitor (ramipril) and vitamin E in patients at high risk of cardiovascular events. *Can J Cardiol* 1996;12:127-137.
102. Norris K, Bourgoigne J, Gassman J. Cardiovascular outcomes in the African American Study of Kidney Disease and Hypertension (AASK) Trial. *Am J Kidney Dis* 2006;48:739-751.
103. Ruggeneti, P, Fassi A, Ilieva AP, et al. Preventing microalbuminuria in type 2 diabetes. *NEJM* 2004;351:1941-1951.
104. Viberti G, Wheeldon NM. MicroAlbuminuria Reduction With VALsartan (MARVAL) Study Investigators. Microalbuminuria reduction with valsartan in patients with type 2 diabetes mellitus: a blood pressure-independent effect. *Circulation* 2002;106:672-678.
105. Berl T, Hunsicker LG, Lewis JB. Impact of achieved blood pressure on cardiovascular outcomes in the Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:2170-2179.
106. Abbott K, Basta E, Barkis GL. Blood pressure control and nephroprotection in diabetes. *J Clin Pharmacol* 2004;44:431-438.
107. Susic D, Frohlich ED. Nephroprotective effect of antihypertensive drugs in essential hypertension. *J Hypertens* 1998;16:555-567.
108. 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.
109. Bakris GL, Copley JB, Vicknair N, et al. Calcium channel blockers *versus* other antihypertensive therapies on progression of NIDDM associated nephropathy. *Kidney Int* 1996;50:1641-1650.
110. Bakris GL, Weir MR, DeQuattro V, et al. Effects of an ACE inhibitor/calcium antagonist combination on proteinuria in diabetic nephropathy. *Kidney Int* 1998;54:1283-1289.
111. 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.
112. O'Gara and Suzanne Oparil Gore, Izzo JL Jr, Kaplan NM, O'Connor CM, Rosendorff PC, Black HR, et al. Treatment of Hypertension in the Prevention and Management of Ischemic Heart Disease Cardiology and Epidemiology and Prevention Council for High Blood Pressure Research and the Councils on Clinical Cardiology and Epidemiology and Prevention: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation* 2007;115:2761-2788.
113. First National Health and Nutrition Examination Survey (2). *Arch Intern Med* 2001;161:996-1002.
114. 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.
115. Kalantar-Zadeh K, Block G, Horwich T, Fonarow GC. Reverse epidemiology of conventional cardiovascular risk factors in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:1439-1444.
116. Yui Y, Sumiyoshi T, Kodama K, et al. Nifedipine retard was as effective as angiotensin converting enzyme inhibitors in preventing cardiac events in high-risk hypertensive patients with diabetes and coronary artery disease: the Japan Multicenter Investigation for Cardiovascular Diseases-B (JMIB-B) subgroup analysis. *Hypertension Research - Clinical & Experimental* 2004;27:449-456.
117. Hansson L, Lindholm LH, Ekblom T, et al STOP-H2. Randomized trial of old and new antihypertensive drugs in elderly patients: cardiovascular mortality and morbidity the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2 study. *Lancet* 1999;354:1751-1756.
118. Lubsen J, Chadha DR, Yotof YT, Swedberg K. Meta-analysis of morbidity and mortality in five exercise capacity trials evaluating ramipril in chronic congestive cardiac failure. *Am J Cardiol* 1996;77:1191-1196.
119. McMurray, et al. Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity. *Lancet* 2003;362:767-771.
120. Faris R, Flather M, Purcell H, Henein M, Poole-Wilson P, Coats A. Current evidence supporting the role of diuretics in heart failure: a meta analysis of randomized controlled trials. *Int J Cardiol* 2002;82:149-158.
121. Packer M, Bristow MR, Cohn JN, et al for the US Carvedilol Heart Failure Study Group. *N Engl J Med* 1996;334:1349.
122. Cleland JG, McGowan J, Clark A, Freemantle N. *BMJ*. 1999; 318:824.
123. The MERIT-HF Study Group. *Lancet* 1999;353:2001.
124. Bonet S, Agusti A, Arnau JM, Vidal X, Diogene E, Galve E, et al. Beta-adrenergic blocking agents in heart failure: benefits of vasodilating and non-vasodilating agents according to patients' characteristics: a meta-analysis of clinical trials. *Arch Intern Med* 2000;160:621-627.
125. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *New Engl J Med* 1999;341:709-717.
126. Spertus JA, Tooley J, Jones P, Poston C, Mahoney E, Deedwania P, et al. Expanding the outcomes in clinical trials of heart failure: the quality of life and economic components of EPHEsus (EPHerenone's neuroHormonal Efficacy and SURvival Study). *Am Heart J* 2002;143:636-642.
127. Packer M, O'Connor C, Ghali J, Pressler M, Carson P, et al. Effect of amlodipine on morbidity and mortality in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 1996;335:1107-1114.
128. World Hypertension League. Treatment targets. Systolic or diastolic pressure? Weinberger MH. Available at: <http://www.worldhypertensionleague.org/pages/professionals>. Consulta; 01/09/2007
129. Kannel WB, Cupples LA. How useful is diastolic blood pressure? Insights from the Framingham Study. *J Am Coll Cardiol* 1987;9:114A.
130. Alli C, Avanzini F, Bettelli G, et al. The long-term prognostic significance of repeated blood pressure measurements in the elderly: SPAA (Studio Sulla Pressione Arteriosa nell' Anziano) 10-year follow-up. *Arch Intern Med* 1999;159:1205-1212.
131. Wilking SV, Belanger A, Kannel WB, D'Agostino RB, Stelel K. Determinants of isolated systolic hypertension. *JAMA*. 1988;260:3451-3455.
132. Elliot WJ. Which blood pressure measurement is more important in the elderly? *Arch Intern Med* 1999;159:1165-1166.

133. O'Rourke MF, Hayward CS, Lehmann ED. Arterial stiffness. In Oparil S, Weber MA (eds.) *Hypertension: A companion to Brenner and Rector's The Kidney*. Philadelphia, W.B. Saunders Company 2000; pp. 134-151.
134. Franklin SS, Gustin W IV, Wong ND, et al. Hemodynamic patterns of age-related change in blood pressure: The Framingham Heart Study. *Circulation* 1997;96:308-315.
135. Kannel WB, Gordon T, Schwartz MJ. Systolic *versus* diastolic blood pressure and risk of coronary heart disease: The Framingham Study. *Am J Cardiol* 1971;27:335-346.
136. Kannel WB, Wolf PA, McGee DL, et al. Systolic blood pressure, arterial rigidity and risk of stroke. The Framingham Study. *JAMA*. 1981;245:1225-1229.
137. 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;265:3255-3264.
138. Ziemann SJ, Melenovsky V, Kass DA. Mechanisms, pathophysiology, and therapy of arterial stiffness. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2005;25:932-943.
139. Franklin SS. Hypertension in older people: Part I. *J Clin Hypertens* 2006;8:444-449.
140. Visse R, Nagase H. Matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases: structure, function and biochemistry. *Circ Res* 2003;92:827-839.
141. Rajagopalan S, Meng XP, Ramasamy S, Harrison DG, Galis ZS. Reactive oxygen species produced by macrophage-derived foam cells regulate the activity of vascular matrix metalloproteinases *in vitro*. Implications for atherosclerotic plaque stability. *J Clin Invest* 1996;98:2572-2579.
142. Galis Zs, Khatri JJ. Matrix metalloproteinases in vascular remodeling and atherogenesis: the good, the bad and the ugly. *Circ Res*. 2002;90:251-262.
143. Lakata EG. Arterial and cardiac aging: major shareholders in cardiovascular diseases enterprises: Part III: cellular and molecular clues to heart and arterial aging. *Circulation* 2003;107:490-497.
144. Bizbiz L, Alperovitch A, Robert L. Aging of the vascular wall: serum concentration of elastin peptides and elastase inhibitors in relation to cardiovascular risk factors. The EVA study. *Atherosclerosis* 1997;131:73-78.
145. Rojas A, Romay S, González D, Herrera B, Delgado R, Otero K. Regulation of endothelial nitric oxide synthase expression by albumin-derived advanced glycosylation end products. *Cir Res* 2000;39:249-254.
146. Taddei S, Virdis A, Ghiadoni L, Salvetti G, Bernini G, Maggagna A, et al. Age-related reduction of NO availability and oxidative stress in humans. *Hypertension* 2001;38:274-279.
147. Dzau VJ. Significance of the vascular renin-angiotensin pathway. *Hypertension* 1986;8:553-559.
148. Park JB, Schiffrin EL. ET (A) receptor antagonist prevents blood pressure elevation and vascular remodeling in aldosterone-infused rats. *Hypertension* 2001;37:1444-1449.
149. Blacher J, Amah G, Girerd X, Kheder A, Ben Mais H, London GM, et al. Association between of increased plasma levels of aldosterone and decreased systemic arterial compliance in subjects with essential hypertension. *Am J Hypertens* 1997;10:1326-1334.
150. Safar ME, Thuilliez C, Richard V, Benetos A. Pressure-independent contribution of sodium to large artery structure and function in hypertension. *Cardiovasc Res* 2000;46:269-276.
151. Bagrov AY, Lakata EG. The dietary sodium-blood pressure plot "stiffens". *Hypertension* 2004;44:22-24.
152. González-Pliego JA, León ZR. Conceptos actuales sobre la enfermedad hipertensiva sistémica en la senectud. *Arch Inst Cardiol Mex* 1990;60:99-108.
153. Messerli FH, Osler S. Maneuver, pseudohypertension in the elderly. *Am J Med* 1986;80:906-910.
154. Kannel WB. Cardiovascular disease preventive measures for the older patient: an epidemiologic perspective. *Am J Geriatr Cardiol* 2006;15:382-388.
155. Staessen JA, Fagard R, Thies L, et al, for the Systolic Hypertension-Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. Morbidity and mortality in the placebo controlled European Trial on Isolated Systolic Hypertension in the Elderly. *Lancet* 1997;360:757-764.
156. Gueyffier F, Bulpitt C, Boissel JP, Schron E, Ekblom T, Fagard R, et al. Antihypertensive drugs in very old people: a subgroup meta-analysis of randomized controlled trials. *Lancet* 1999;353:793-796.
157. Mulrow C, Lau J, Brand M. Pharmacotherapy for hypertension in the elderly. *Cochrane Database of Systematic Reviews*.3, 2007
158. Liu L, Wang JL, Gong L, Liu G, Staessen JA. For the Syst-China Collaborative Group. Comparison of active treatment and placebo in older Chinese patients with isolated systolic hypertension. *J Hypertens*. 1998;16:1823-1829.
159. Franklin SS. Hypertension in older people: Part 2. *J Clin Hypertens* 2006;8:521-525.
160. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, et al. 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. (Erratum, *JAMA* 2003;290:197.)
161. World Health Organization/International Society of Hypertension Writing Group. 2003 World Health Organization (WHO) /International Society of Hypertension (ISH) Statement on Management of Hypertension. *J Hypertens* 2003;21:1983-1992.
162. Gates PE, Tanaka H, Hiatt WR, Seals DR. Dietary sodium restriction rapidly improves large elastic artery compliance in older adults with systolic hypertension. *Hypertension* 2004;44:35-41.
163. Appel LJ, Espeland MA, Easter L, Wilson AC, Folmar S, Lacy CR. Effects of reduced sodium intake on hypertension control in older individuals: results from the Trial of Nonpharmacologic Interventions in the Elderly (TONE). *Arch Intern Med* 2001;161:685-693.
164. Cook NR, Cutler J, Obarzanek E, Buring JE, Rexrode KM, Kumanyika SK, et al, for the Trials of Hypertension Prevention Collaborative Research Group. Long term effects of dietary sodium reduction on cardiovascular disease outcomes: observational follow-up of the trials of hypertension prevention (TOHP). *BMJ*, doi:10.1136/bmj.39147.604896.55 (published online 20 April 2007).
165. Miyachi M, Donato AJ, Yamamoto K, Takahashi K, Gates PE, Moreau KL, et al. Greater age-related reductions in central arterial compliance in resistance-trained men. *Hypertension* 2003;41:130-135.
166. Green DJ, Billsborough W, Naylos LN, Reed C, Wright J, O'Driscoll G, et al. Comparison of forearm blood flow responses to incremental handgrip at cycle ergometer exercise: relative contribution of nitric oxide. *J. Physiol* 2005;562:617-628.
167. Sierksma A, Muller M, van der Schouw YT, Grobbee DE, Hendriks HF, Bots ML. Alcohol consumption and arterial stiffness in men. *J Hypertens* 2004;22:357-362.
168. Beulens JW, Sierksma A, van Tol A, Fournier M, van Gent T, Paul JL, et al. Moderate alcohol consumption increases

- cholesterol efflux mediated by ABCA 1. *J Lipid Res* 2004;45:1716-1723.
169. Blood Pressure 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.
 170. Chobanian A. Isolated Systolic Hypertension. *N Engl J Med* 2007;357:789-796.
 171. Somes GW, Pahor M, Shorr RI, Cushman WC, Applegate WB. The role of the diastolic blood pressure when treating isolated systolic hypertension. *Arch Intern Med* 1999;159:2004-2009.
 172. Ravid M, Lang R, Rachmani R, Lishner M. Long-term renoprotective effect of angiotensin-converting enzyme inhibition in non-insulin-dependent diabetes mellitus: a 7-year follow-up study. *Arch Intern Med* 1996;156:286-289.
 173. Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, et al. ACC/AHA 2005 guideline update for the diagnosis and management of chronic heart failure in the adult. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure). Available at: www.guideline.gov Consulta: 18/09/2007.
 174. Swedberg K, Cleland J, Dargie H, et al. 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;26:1115-1140.
 175. Gibbons RJ, Abrams J, Chatterjee K, et al. ACC/AHA guideline update for the management of patients with chronic stable angina – summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the Management of Patients with Chronic Stable Angina). *J Am Coll Cardiol*. 2003;41:159-168.
 176. Grimm RH, Flack JM, Grandits GA, et al, for the Treatment of Mild Hypertension Study (TOMHS) Research Group. Long-term effects on plasma lipids of diet and drugs to treat hypertension. *JAMA*. 1996;275:1549-1556.
 177. Alderman MH, Cohen H, Roqué R, Madhavan S. Effect of long-acting and short acting calcium antagonists on cardiovascular outcomes in hypertensive patients. *Lancet*. 1997;349:594-598.
 178. Vestal RE, Word AJ, Shand DG. Reduced beta adrenoceptor sensitivity in the elderly. *Clin Pharmacol Ther*. 1979;29:181-186.
 179. Monahan KD, Dinunno FA, Seals DR, Clevenger CM, Desouza CA, Tanaka H. Age-associated changes in cardiovascular baroreflex sensitivity are related to central arterial compliance. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2001;282:H284-H289.
 180. Messerli FH, Ventura HO, Glade LB, Sundgaard-Riise K, Dunn FG, Frohlich ED. Essential hypertension in the elderly: haemodynamics, intravascular volume, plasma renin activity, and circulating catecholamine levels. *Lancet* 1983;2:983-986.
 181. Lipsitz LA. Orthostatic hypotension in the elderly. *N Engl J Med* 1989;321:952-957.
 182. Williams BR, Kim J. Cardiovascular drug therapy in the elderly: Theoretical and practical considerations. *Drugs Aging* 2003;20:445-463.
 183. Friedman SA, Raizner AE, Rosen H, Solomon NA, Sy W. Functional defects in the aging kidney. *Ann Intern Med* 1972;76:41-45.
 184. Zillich AJ, Garg J, Basu S, Bakris GL, Carter BL. Thiazide diuretics, potassium, and the development of diabetes: a quantitative review. *Hypertension* 2006;48:219-224.
 185. Elliot WJ, Meyer PM. Incident diabetes in clinical trials of antihypertensive drugs: a network meta-analysis. *Lancet* 2007;369:201-207 (Erratum, *Lancet* 2007;369:1518.)
 186. Messerli FH, Grossman E, Goldbourt U. Are β -blockers efficacious as first-line therapy for hypertension in the elderly? A systematic review. *JAMA* 1998;279:1903-1907.
 187. Bangalore S, Messerli FH, Kostis JB, Pepine CJ. Cardiovascular protection using beta-blockers. A critical review of the evidence. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:563-572.
 188. Williams B, Lacy PS, Thom SM, et al. Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes: principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) study. *Circulation* 2006;113:1213-1225.
 189. Dart AM, Cameron JD, Gatzka CD, et al. Similar effects of treatment on central and brachial blood pressures in older hypertensive subjects in the Second Australian National Blood Pressure Trial. *Hypertension* 2007;49:1242-1247.
 190. Bangalore S, Parkar S, Grossman E, Messerli FH. A meta-analysis of 94,492 patients with hypertension treated with β -blockers to determine the risk of new onset diabetes mellitus. *Am J Card* (published online 10 August 2007).
 191. Adherence to long-term therapies – Evidence for action, World Health Organization 2003
 192. Rosas, RENAHAS, *Arch Cardio Mex* 2005;75:96-111.
 193. Apple LJ, Champagne CM, Hansha DW, Cooper LS, Obarzanek E, Elmer PJ, et al. Effects of comprehensive lifestyle modification on blood pressure control: main results of the PREMIER clinical trial. Writing Group of the PREMIER Collaborative Research Group. *JAMA* 2003;289:2083-2093.
 194. Barrier PA, Li JT, Jensen NM. Two words to improve physician-patient communication: what else? *Mayo Clin Proc* 2003;78:211-214.
 195. Betancourt JR, Carrillo JE, Green AR. Hypertension in multicultural and minority populations. *Curr Hypertens Rep* 1999;1:482-488.
 196. Boulware LE, Daumit GL, Frick KD, et al. An evidence-based review of patient-centered behavioral interventions for hypertension. *Am J Prev Med* 2001;21:221-232.
 197. Phillips LS, Branch WT, Cook CB, et al. Clinical inertia. *Ann Intern Med* 2001;135:825-834.
 198. Laurence DR, Bennett PN. *Clinical Pharmacology*. Seventh edition, Churchill Livingstone 1992, pp. 24-26.
 199. Psaty BM, Koepsell TD, Wagner ED, Logerefo JP. The relative risk of incident coronary heart disease associated with recently stopping the use of beta-blockers. *JAMA* 1990;263:1653-1657.
 200. Rudd P. Partial compliance: implications for clinical practice. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1993 22(suppl A):S1-S5.
 201. Alexander. Desirable therapeutic characteristics of an optimal antihypertensive agent. *Drugs* 2006;66:1239-1252.
 202. Struijker-Boudier. The need for combination antihypertensive therapy to reach target blood pressures, *Int J Clin Pract* 2007;61:1592-1602.
 203. Bangalore. Fixed dose combinations improve medication compliance meta analysis. *Am J Med* 2007;120:713-719.
 204. Meredith PA, Perloff D, Mancia G, Pickering T. Blood pressure variability and its implications for antihypertensive therapy. *Blood Pressure*. 1995;4:5-11.
 205. Muller JE, Stone PH, Turi AG. Circadian variation in the frequency of onset of acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1985;313:1315-1322.
 206. Hill MN, Miller NH. Compliance enhancement: a call for multidisciplinary team approaches. *Circulation* 1996;93:4-6.