



Sociedad Española de Medicina Interna

# **PROTOCOLOS**

## **HIPERTENSIÓN ARTERIAL**

Coordinador

Pedro Armario García



Sociedad Española de Medicina Interna

# **PROTOCOLOS**

## **HIPERTENSIÓN ARTERIAL**

Coordinador  
Pedro Armario García



Elsevier España, S.L.  
C/Travessera de Gràcia, 17-21 1ª Planta  
08021 Barcelona, Spain

© 2009 Elsevier España S.L.

*Reservados todos los derechos. Ninguna parte de esta publicación puede ser reproducida, transmitida en ninguna forma o medio alguno, electrónico o mecánico, incluyendo las fotocopias, grabaciones o cualquier sistema de recuperación de almacenaje de información, sin permiso escrito del titular del copyright.*

*Esta publicación ha sido patrocinada por el Grupo Menarini.*

*El contenido de esta publicación refleja conclusiones, hallazgos y comentarios propios de los autores, y se mencionan estudios clínicos que podrían contener indicaciones, posologías, formas de administración de productos no autorizados en España.*

*Se recuerda que cualquier fármaco mencionado deberá ser utilizado de acuerdo con la Ficha Técnica vigente en España.*

ISBN: 978-84-692-5984-9

Depósito legal:

# ÍNDICE

<b>PRÓLOGO</b> .....	9
<b>CAPÍTULO I</b>	
<b>Medida de la presión arterial: PA clínica, AMPA y MAPA</b> .....	11
Introducción .....	11
Medida de la presión arterial clínica .....	12
Automedida de presión arterial en el domicilio .....	13
Medición ambulatoria de la presión arterial .....	16
Conclusiones .....	19
Bibliografía .....	20
<b>CAPÍTULO II</b>	
<b>Evaluación clínica, lesión de órganos diana y valoración del riesgo cardiovascular en el paciente hipertenso</b> .....	23
Evaluación clínica .....	23
Antecedentes familiares .....	24
Antecedentes personales .....	24
Historia clínica .....	24
Exploración física .....	25
Exámenes complementarios .....	26
Evaluación de la lesión de órgano diana .....	28
Corazón .....	28
Lecho arterial .....	29
Riñón .....	29
Cerebro .....	30
Examen de fondo de ojo .....	30
Evaluación del riesgo cardiovascular .....	30
¿Cómo calcular el riesgo cardiovascular? .....	31
Bibliografía .....	33

### **CAPÍTULO III**

<b>Hipertensión arterial y síndrome metabólico .....</b>	<b>35</b>
Introducción .....	35
Concepto de síndrome metabólico .....	36
Prevalencia del síndrome metabólico .....	36
Significado clínico del síndrome metabólico .....	38
Patogenia del síndrome metabólico .....	39
Efecto de los fármacos antihipertensivos sobre la resistencia a la insulina y el desarrollo de diabetes mellitus .....	41
Mecanismos por los que antagonizar la acción del sistema renina angiotensina puede aumentar la sensibilidad a la insulina .....	43
Bibliografía .....	44

### **CAPÍTULO IV**

<b>Hipertensión arterial, ictus y alteraciones cognitivas.</b>	
<b>Tratamiento de la hipertensión arterial en el anciano .....</b>	<b>49</b>
Relación entre la elevación de la presión arterial y la enfermedad cerebrovascular .....	49
Tratamiento antihipertensivo y prevención primaria de ictus .....	51
Población muy anciana y prevención de ictus .....	54
Tratamiento antihipertensivo y prevención secundaria de ictus .....	56
Tratamiento antihipertensivo y función cognitiva .....	58
Tratamiento de la hipertensión arterial en el anciano .....	60
Fármaco antihipertensivo ideal en la población anciana .....	62
Bibliografía .....	64

### **CAPÍTULO V**

<b>Tratamiento de la hipertensión arterial en el paciente con diabetes mellitus o enfermedad renal crónica .....</b>	<b>67</b>
Introducción .....	67
Diabetes mellitus .....	68
Objetivo de presión arterial .....	68
Tratamiento no farmacológico .....	69
Tratamiento farmacológico .....	69

Enfermedad renal crónica (ERC).....	71
Objetivo de presión arterial.....	71
Tratamiento no farmacológico.....	73
Tratamiento farmacológico.....	73
Bibliografía.....	76
<b>CAPÍTULO VI</b>	
<b>Importancia del control de la presión arterial en el pronóstico del paciente hipertenso .....</b>	<b>79</b>
Introducción.....	79
Morbimortalidad atribuible a la hipertensión arterial.....	82
Beneficios del control de la hipertensión arterial.....	83
Bibliografía.....	86
<b>CAPÍTULO VII</b>	
<b>Avances en el tratamiento de la hipertensión arterial .....</b>	<b>89</b>
Introducción.....	89
Estudio ONTARGET.....	90
Variables renales del ONTARGET .....	92
Estudio TRASCEND.....	92
Implicaciones prácticas de los ensayos ONTARGET y TRASCEND.....	93
Estudio HYVET.....	94
Implicaciones prácticas.....	95
Estudio ADVANCE.....	95
Implicaciones prácticas.....	96
Estudio ACCOMPLISH.....	97
Implicaciones prácticas.....	98
Bibliografía.....	98
<b>CAPÍTULO VIII</b>	
<b>Hipertensión arterial resistente .....</b>	<b>101</b>
Introducción.....	101
Prevalencia de hipertensión refractaria refractaria.....	
Mecanismos y factores asociados.....	102
Causas secundarias de hipertensión arterial refractaria.....	104
Hipertensión arterial resistente y síndrome de apnea del sueño ...	105
Enfermedad parenquimatosa renal.....	106

Hiperaldosteronismo primario e hipertensión arterial refractaria .....	107
Otras causas endocrinas de HTA refractaria .....	108
Lesión de órganos diana y pronóstico. Diferencias entre la hipertensión arterial refractaria verdadera y la hipertensión arterial seudorrefractaria .....	109
Conducta a seguir ante un paciente con hipertensión arterial refractaria .....	112
Tratamiento de la hipertensión arterial refractaria .....	113
Bibliografía .....	116

# ÍNDICE DE AUTORES

PEDRO ARMARIO

*Unidad de HTA y Riesgo Vascular.  
Servicio de Medicina Interna.  
Hospital General de L'Hospitalet.  
Universidad de Barcelona.*

MIGUEL CAMAFORT BABKOWSKI

*Servicio de Medicina Interna.  
Hospital Comarcal Mora d'Ebre.  
Tarragona.*

PERE CASTELLANOS

*Unidad de HTA y Riesgo Vascular.  
Servicio de Medicina Interna.  
Hospital General de L'Hospitalet.  
Universidad de Barcelona.*

MARIANO DE LA FIGUERA VON WICHMANN

*EAP Sardenya. CatSalut.  
Barcelona.*

JOSEP M. GALCERÁN

*Servicio de Nefrología. Fundación Althaia.*

RAQUEL HERNÁNDEZ DEL REY

*Unidad de HTA y Riesgo Vascular.  
Servicio de Medicina Interna.  
Hospital General de L'Hospitalet.  
Universidad de Barcelona.*

NIEVES MARTELL CLAROS  
*Unidad de Hipertensión.  
Hospital Clínico San Carlos.  
Universidad Complutense. Madrid.*

CARMEN SÁEZ BÉJAR  
*Unidad de Hipertensión.  
Servicio de Medicina Interna.  
Hospital Universitario de la Princesa. Madrid.*

CRISTINA SIERRA  
*Unidad de Hipertensión Arterial.  
Unidad de Geriatría.  
Servicio de Medicina Interna.  
Hospital Clinic de Barcelona. IDIBAPS.  
Universidad de Barcelona.*

JAVIER SOBRINO MARTÍNEZ  
*Unidad de HTA.  
Fundació Hospital de l'Esperit Sant.  
Universitat de Barcelona.  
Santa Coloma de Gramenet. Barcelona.*

CARMEN SUÁREZ  
*Unidad de Hipertensión.  
Servicio de Medicina Interna.  
Hospital Universitario de la Princesa.  
Madrid.*

# PRÓLOGO

La importancia de la hipertensión arterial (HTA) como factor de riesgo cardiovascular ha sido ampliamente demostrada en diversos e importantes estudios epidemiológicos. Su relación con las enfermedades cardiovasculares y, en especial, con el ictus, es lineal y continua en los sujetos que presentan cifras de presión arterial (PA) por encima de 115/75 mm Hg, por lo que las guías nacionales e internacionales han definido como PA óptima las que tiene cifras debajo de 120/80 mmHg.

La elevada prevalencia de la HTA en la población general y la importancia de su detección temprana y de su tratamiento, así como de lograr un adecuado control de HTA y de otros factores de riesgo, con frecuencia asociados a la HTA, hacen que estos pacientes presenten un elevado coste sanitario. La variabilidad de la PA y su elevada prevalencia resaltan la importancia de llevar a cabo un correcto diagnóstico de HTA, para lo cual con frecuencia se requieren múltiples lecturas y en diversos ámbitos: PA en la clínica, automedida de la PA en el domicilio (AMPA) y medición ambulatoria de la PA (MAPA), pues aportan información importante y complementaria para el tratamiento de muchos hipertensos.

Durante los últimos años se han producido importantes avances en este tema y se han publicado numerosos ensayos clínicos, de capital importancia para su aplicación práctica. Entre ellos cabe destacar los que han demostrado la importancia de lograr un buen control de la PA, temprano y mantenido en el tiempo, con las dificultades que ello conlleva. Se ha demostrado que los beneficios del tratamiento antihipertensivo se observan también en la

población muy anciana: los octogenarios representan un segmento cada vez mayor de la población que atendemos. Debido al incremento de la esperanza de vida cada vez atendemos a una población más anciana y con mayor comorbilidad, lo que resalta aún más la importancia del tratamiento global de estos pacientes y el papel que el internista debe ejercer en ello.

Autores de reconocido prestigio en este tema y con una amplia experiencia en el seguimiento y el tratamiento de paciente hipertensos han redactado los temas clínicos más relevantes para facilitar, al clínico que ha de atender múltiples enfermedades, su aplicación en la práctica clínica. Queremos expresar nuestro agradecimiento a todos los autores que han hecho un esfuerzo en sus múltiples compromisos para dedicar un parte de su tiempo a la redacción de estos capítulos y que han facilitado enormemente la coordinación de esta monografía.

PEDRO ARMARIO GARCÍA

# CAPÍTULO I

## Medida de la presión arterial: PA clínica, AMPA y MAPA

---

JAVIER SOBRINO MARTÍNEZ

*Unidad de HTA. Fundació Hospital de l'Esperit Sant. Universitat de Barcelona.  
Santa Coloma de Gramenet. Barcelona.*

### Introducción

La medida de la presión arterial (PA) es, quizá, la exploración médica más repetida y, a pesar de su aparente sencillez, es una de las que se realiza de forma menos fiable por el escaso cumplimiento de las recomendaciones.

Esto en parte se puede deber a varios aspectos, aunque el más relevante es su gran variabilidad, ya que la PA se modifica por múltiples situaciones externas e internas del paciente, aunque fundamentalmente por la propia actividad del sujeto.

La técnica de referencia de medida de la PA o “patrón de referencia” continúa siendo la medida en la consulta médica mediante un esfigmomanómetro de mercurio que ocluye la arteria braquial con un manguito y permite auscultar los ruidos de Korotkoff. Sin embargo, este patrón está amenazado por la incorporación de diferentes técnicas y otros lugares donde realizar la medida.

El objetivo de este capítulo es proporcionar una orientación rápida sobre las diferentes técnicas de medida: consulta, automedida de la presión arterial (AMPA) y medición ambulatoria de la presión arterial (MAPA), y su aplicabilidad en la práctica diaria.

### Medida de la presión arterial clínica

La PA presenta una variabilidad intrínseca producida por factores fisiológicos de ajuste de presión y una variabilidad extrínseca debida a factores externos.

Esta última, debida a la actividad del sujeto, es la que produce las mayores oscilaciones de la PA; si esta actividad se mantiene estable, la variabilidad disminuye, incluido el ritmo circadiano, que en realidad depende del patrón reposo-actividad y no del día-noche, como se ha demostrado claramente en trabajadores nocturnos.

Por ello, la situación en la que se encuentra el sujeto en el momento de la medida de la PA puede modificar de forma sustancial su resultado.

La medida estandarizada de PA en el entorno clínico debe hacerse con el sujeto en reposo físico y mental previo, como mínimo de 5 min; el número de mediciones será, preferiblemente, de 3 separadas al menos un minuto, aunque si persisten en descenso sería conveniente proseguir con más mediciones hasta que la PA se estabilice, ya que la mayoría de los sujetos a los que se realiza una medición de presión experimenta una elevación transitoria, situación conocida como reacción de alerta o fenómeno de bata blanca. Es una reacción inconsciente y depende, en parte, del tipo de persona que efectúa la medición, del lugar y del número de mediciones<sup>1-4</sup>. Cuando, a pesar de seguir las recomendaciones adecuadas, los sujetos presentan cifras elevadas en la consulta que luego no se confirman con las determinaciones fuera de ésta, no referimos a una hipertensión arterial (HTA) clínica aislada o “de bata blanca”, situación que puede llegar a afectar a un 20% de los pacientes hipertensos de nuevo diagnóstico. El momento del día en que se haga la medición también se-

rá importante, sobre todo en los sujetos que estén bajo tratamiento antihipertensivo, recomendándose siempre que la medida de la PA se haga justo antes de la toma de la medicación<sup>5</sup>.

La normativa de la Unión Europea que preconiza la no fabricación de dispositivos clínicos que contienen mercurio hace que los aparatos automáticos sean sus herederos naturales, con lo que también evitaremos el sesgo debido al observador. No obstante, deberán ser aparatos validados.

Respecto al manguito, la longitud de la cámara debe alcanzar el 80% del perímetro braquial y su anchura, un 40% del perímetro del brazo, por lo que la medición del perímetro braquial debería preceder siempre a la toma de la PA en un sujeto en el que se determina ésta por primera vez, ya que manguitos inadecuadamente pequeños tienden a sobreestimar la PA. Sin embargo, dejar prendas finas (menos de 2 mm de grosor) no modifica las medidas.

La primera vez que se determine la PA en un paciente se hará de forma simultánea en los 2 brazos; con posterioridad, el brazo de referencia será aquel en el que la PA haya sido más elevada.

Por último, y aunque es preferible realizar la determinación con el sujeto confortablemente sentado, en los sujetos ancianos o cuando sospechemos hipotensión ortostática se deberá realizar una última determinación tras un minuto en bipedestación (tabla I).

## Automedida de presión arterial en el domicilio

La automedida de la presión arterial (AMPA) se ha popularizado gracias al desarrollo de dispositivos semiautomáticos y automáti-

*Tabla 1. Valores de presión arterial (mmHg) a partir de los que se considera que el sujeto es hipertenso, según las diferentes metodologías de medida<sup>10</sup>*

	PAS (mmHg)	PAD (mmHg)
Clínica	140	90
MAPA 24 h	125-130	80
MAPA día	130-135	85
MAPA noche	120	70
AMPA	130-135	85

*AMPA: automedida de la presión arterial; MAPA: medición ambulatoria de la presión arterial; PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica.*

cos de medida de PA que han permitido que sea el propio paciente el que realice las mediciones en su domicilio o su trabajo. En la actualidad, sabemos que las medidas obtenidas con AMPA se correlacionan mejor con la afectación de órganos diana y con el riesgo de presentar una enfermedad cardiovascular asociada a la hipertensión que la presión casual de consulta.

Recientemente, la Sociedad Europea de Hipertensión y la American Heart Association (AHA)<sup>6,7</sup> han publicado nuevas recomendaciones para el tratamiento práctico de la AMPA en las que se incide en la importancia de su uso para complementar la medida de PA en la clínica.

El límite de normotensión se establece en valores inferiores a 130/85 mmHg, si bien este umbral puede considerarse como preliminar y requiere una validación posterior basada en estudios prospectivos.

La utilidad de la AMPA depende de la fiabilidad de las medidas, que a su vez está condicionada por la técnica del paciente y el aparato utilizado. La técnica de medida en la que se debe entre-

nar al paciente incluye prácticamente las mismas recomendaciones desarrolladas para la toma en consulta (posición, tiempo de reposo, ambiente, etc.). Ahora bien, respecto al número de medidas, deberá realizarse durante un período de 7 días, con 2 o 3 tomas matinales y otras tantas vespertinas, siempre antes de la toma de la medicación y, tras despreciarse el primer día, realizar la media del resto de determinaciones.

Los dispositivos disponibles en el mercado, para ser fiables, han de superar los protocolos de la Sociedad Británica de Hipertensión (BHS) y/o de la Asociación para el Progreso de la Instrumentación Médica (AAMI), y últimamente, como alternativa más sencilla, el nuevo Protocolo Internacional elaborado por la Sociedad Europea de Hipertensión. Ya que hay una enorme variedad de aparatos comercializados, es recomendable visitar la página web de la Sociedad Británica de Hipertensión ([www.bhsoc.org](http://www.bhsoc.org)) y la de la compañía Dabl ([www.dableducational.org](http://www.dableducational.org)), para saber cuáles de ellos cumplen con los criterios de validación.

Los dispositivos de muñeca no se recomiendan, con independencia de su fiabilidad, por su dependencia de la posición del brazo y la muñeca, aunque podrían ser de utilidad en pacientes muy obesos cuando no dispongamos de manguitos adecuados.

El mantenimiento de estos dispositivos de medida por parte de los pacientes suele ser nulo o escaso. Por estas razones, el clínico debe mantener un papel activo en los pacientes que realizan AMPA y recomendar la adquisición únicamente de equipos validados, así como su calibración anual, además de instruir acerca de la técnica correcta de utilización.

Aparte de su utilidad en el diagnóstico de la HTA clínica aislada y en la HTA enmascarada<sup>8</sup>, y de que sus valores muestran

una mejor correlación con el riesgo cardiovascular, la AMPA puede contribuir a mejorar la adhesión del paciente al proceso terapéutico e incrementar, por tanto, las tasas de control de PA.

En conclusión, la AMPA es una técnica de gran interés en la práctica clínica, pero que exige la implicación activa del personal sanitario a través de un control continuado de las condiciones de su desarrollo y la participación activa del propio paciente.

### Medición ambulatoria de la presión arterial

La MAPA ha permitido confirmar que la PA medida fuera de la consulta refleja valores inferiores a la tomada en la consulta, al evitar el fenómeno de bata blanca, aunque estas diferencias entre valores se minimizan en los normotensos con cifras de PA clínica bajas, e incluso pueden ser superiores a los obtenidos en la clínica cuando nos encontramos ante una HTA enmascarada.

En realidad, la MAPA ha introducido un considerable cambio en el diagnóstico y el tratamiento de la HTA<sup>9</sup>, desplazando el interés de la medida de presión del ambiente controlado de la consulta al entorno habitual del paciente. Actualmente sus indicaciones más aceptadas son<sup>10</sup>:

- Gran variabilidad de la PA clínica.
- PA clínica elevada con riesgo cardiovascular bajo.
- Franca discrepancia entre PA clínica y domiciliaria.
- Hipertensión resistente.
- Sospecha de episodios de hipotensión (ancianos y diabéticos).
- Hipertensión gestacional.

A pesar de que sus implicaciones no están completamente establecidas, en los últimos años se ha avanzado de forma importante en la definición de los valores de normalidad e hipertensión; se han aceptado como límite de normalidad el promedio de valores durante el período de actividad o diurno  $< 130/85$  mmHg, para el período de descanso o nocturno  $< 120/70$ , y para el período de 24 h  $< 125/80$  mmHg. Otros autores proponen límites aún más bajos para el control óptimo:  $< 120/80$  mmHg durante el período diurno.

En múltiples estudios se ha confirmado que los valores de la MAPA se correlacionan mejor con los parámetros de lesión en órganos diana que las mediciones en la consulta, especialmente con la masa del ventrículo izquierdo y la microalbuminuria, que se consideran excelentes marcadores pronósticos de complicaciones cardiovasculares<sup>11</sup>. Además, aunque la literatura científica sobre la capacidad pronóstica de la MAPA no es tan numerosa como las observaciones disponibles sobre la medida clínica habitual, hay un buen número de estudios prospectivos de morbimortalidad cardiovascular que demuestran que la información obtenida mediante MAPA es más útil que la medición en la consulta, destacando últimamente, sobre el resto de mediciones e intervalos, el valor de la PA nocturna<sup>12</sup>.

Es posible que parte de estas diferencias tengan explicación en gran medida por la reacción de alerta y el uso de una técnica inadecuada en la consulta.

Al igual que sucede con los aparatos de la AMPA, la MAPA de 24 h precisará monitores validados.

La duración estándar de la MAPA es de 24 h<sup>13</sup>, programándose las medidas a intervalos de 15 o 20 min; para considerar que

una medición es válida es preciso que el 70% de las lecturas lo sean y que como mínimo haya una lectura válida en cada franja horaria.

Cuando se realiza una MAPA el paciente puede ser clasificado, respecto a los valores de PA en consulta, en 4 condiciones excluyentes: normotenso verdadero, hipertenso mantenido, hipertenso aislado en consulta o hipertenso aislado ambulatorio.

La HTA clínica aislada (antes HTA de bata blanca) aparece en los pacientes con reacción de alerta a la medida de ésta. En realidad, la sobreestimación de PA en la consulta también ocurre en hipertensos establecidos, por lo que, cuando las decisiones terapéuticas se basan en las medidas de la MAPA en vez de las clínicas, las necesidades de prescripción son menores, puesto que las cifras tienden a ser más bajas<sup>14</sup>.

Las implicaciones de la hipertensión clínica aislada han sido objeto de exhaustivos estudios y, aunque su pronóstico es mejor que el de la hipertensión sostenida, tampoco es una condición libre de riesgo. Predice el desarrollo futuro de HTA y se ha podido observar un mayor riesgo de ictus en el seguimiento a largo plazo<sup>15</sup>.

La HTA enmascarada (o HTA ambulatoria aislada) es la presencia de valores elevados en la MAPA durante la actividad, mientras que en la consulta se registran valores normales de PA. El origen de ello viene dado, en parte, por la diferente situación del paciente en la medición: actividad habitual frente a reposo. En los pacientes tratados, esta situación se favorece al realizar las medidas en la consulta durante el período de efecto máximo del tratamiento antihipertensivo. La HTA enmascarada cobra interés desde la demostración de su peor pronóstico cardiovas-

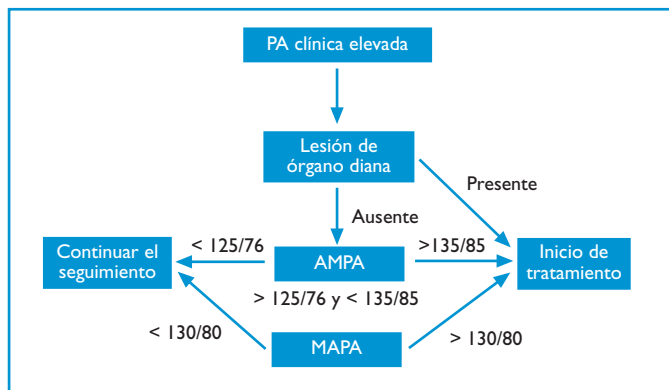
cular<sup>16</sup>; su prevalencia se sitúa alrededor del 10% en series de pacientes hipertensos. Sin embargo, esta prevalencia puede ser mayor cuando la MAPA se realiza a pacientes con una PA normal en la consulta, hasta de un 25% en un reciente estudio realizado en personal sanitario normotenso, e incluso puede llegar hasta casi la mitad de los pacientes hipertensos tratados con PA clínica controlada, teniendo el diagnóstico de esta situación cuando se realiza por AMPA similares prevalencias e implicaciones pronósticas.

Hay otros parámetros obtenidos por MAPA con significado pronóstico pero sobre los que no es posible hacer recomendaciones fundadas, por la ausencia de estudios de intervención que demuestren que su reversión o modificación comporte un beneficio cardiovascular. Entre estos destaca el patrón circadiano de la PA, definido por la relación entre los valores de PA del período de actividad o diurno y los del período de descanso o nocturno, ya que en diferentes estudios se ha confirmado que la ausencia de descenso nocturno de la PA, patrón no *dipper*, se asocia a un peor pronóstico cardiovascular, fundamentalmente en hipertensos pero también en la población general, al parecer independiente de los valores de PA.

## Conclusiones

El diagnóstico de HTA no debería hacerse en todos los casos sólo con medidas de presión en la consulta puesto que, aun con una técnica correcta y un número adecuado de mediciones en diferentes visitas, un porcentaje de pacientes presentará hipertensión clínica aislada, por lo que el algoritmo que se muestra en la figura 1, modificado de Pickering, puede ser de gran utilidad para el diagnóstico y la necesidad de tratamiento antihipertensi-

Figura 1. Esquema para evaluar la necesidad de tratamiento antihipertensivo basado en la presión arterial (PA) clínica, la automedida de la presión arterial (AMPA) y la medición ambulatoria de la presión arterial (MAPA)<sup>17</sup>



vo en la HTA apoyándose en las diferentes técnicas de medida de PA, y refuerza la necesidad de universalizar el control ambulatorio de la PA en la actualidad.

## Bibliografía

1. Guía Española de Hipertensión Arterial 2005. Hipertensión. 2005;22:1-84.
2. O'Brien E, Asmar R, Beilin L, Imai Y, Mancia G, Mengden T, et al. Practice guidelines of the European Society of Hypertension for clinic, ambulatory and self blood pressure measurement. J Hypertens. 2005;23:697-701.
3. Pickering T, Hall J, Appel L, Falkner B, Graves J, Hill M, et al. Recommendations for blood pressure measurement in humans and experimental animals. Part I: blood pressure measurement in humans. A statement for professionals from the subcommittee of professional and public education of the american heart association council on high blood pressure research. Circulation. 2005;111:697-716.

- Little P, Barnett J, Barnsley L, Marjoram J, Fitzgerald-Barron A, Mant D. Comparison of agreement between different measures of blood pressure in primary care and daytime ambulatory blood pressure. *BMJ*. 2002;325:254-9.
- Sobrinho J, Ribera L, Mínguez A, Modol J, Pladevall M, Plana J, et al. ¿A qué hora debe medirse la presión arterial en los pacientes hipertensos tratados farmacológicamente? *Iberoamerican J Hypertens*. 1998;3:187-90.
- Pickering T, Miller N, Ogedegbe G, Krakoff L, Artinian N, Goff D. Call to action on use and reimbursement for home blood pressure monitoring: executive summary a joint scientific statement from the American Heart Association, American Society of Hypertension, and Preventive Cardiovascular Nurses Association. *Hypertension*. 2008;52:10-29.
- Parati G, Stergiou G, Asmar R, Bilo G, De Leeuw P, Imai Y, et al. European Society of Hypertension guidelines for blood pressure monitoring at home: a summary report of the Second International Consensus Conference on Home Blood Pressure Monitoring. *J Hypertens*. 2008;26:1505-30.
- Stergiou G, Salgami E, Tzamouranis D, Roussias L. Masked hypertension assessed by ambulatory blood pressure versus home blood pressure monitoring: is it the same phenomenon? *Am J Hypertens*. 2005;18:772-8.
- Pickering T, Shimbo D, Haas D. Ambulatory blood-pressure monitoring. *N Engl J Med*. 2006;354:2368-74.
- Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, et al. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens*. 2007;25:1105-87.
- Gaborieau V, Delarche N, Gosse P. Ambulatory blood pressure monitoring versus self-measurement of blood pressure at home: correlation with target organ damage. *J Hypertens*. 2008;26:1919-27.
- Dolan E, Stanton A, Thijs L, Hinedi K, Atkins N, McClory S, et al. Superiority of ambulatory over clinic blood pressure measurement in predicting mortality: the Dublin outcome study. *Hypertension*. 2005;46:156-61.
- Hernández-del Rey R, Martín-Baranera M, Sobrinho J, Gorostidi M, Vinyoles E, Sierra C, et al. Reproducibility of the circadian blood pressure pattern in 24-h versus 48-h recordings: the Spanish Ambulatory Blood Pressure Monitoring Registry. *J Hypertens*. 2007;25:2406-12.

14. Conen D, Bamberg F. Noninvasive 24-h ambulatory blood pressure and cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *J Hypertens*. 2008;26:1290-9.
15. Verdecchia P, Reboldi G, Angeli F, Schillaci G, Schwartz J, Pickering T, et al. Short-and long-term incidence of stroke in white-coat hypertension. *Hypertension*. 2005;45:203-8.
16. Verberk W, Kessels A, De Leeuw P. Prevalence, causes, and consequences of masked hypertension: a meta-analysis. *Am J Hypertens*. 2008;21: 969-75.
17. Pickering T, Miller N, Ogedegbe G, Krakoff L, Artinian N, Goff D. Call to action on use and reimbursement for home blood pressure monitoring: executive summary: a joint scientific statement from the American Heart Association, American Society of Hypertension, and Preventive Cardiovascular Nurses Association. *Hypertension*. 2008;52:1-9.

# CAPÍTULO II

## Evaluación clínica, lesión de órganos diana y valoración del riesgo cardiovascular en el paciente hipertenso

---

MIGUEL CAMAFORT BABKOWSKI

*Servicio de Medicina Interna. Hospital Comarcal Mora d'Ebre. Tarragona.*

### Evaluación clínica

La evaluación clínica de los pacientes con hipertensión arterial (HTA) tiene 3 objetivos principales:

- Valorar los hábitos de vida del sujeto hipertenso e identificar otros factores de riesgo cardiovascular u otras enfermedades concurrentes que puedan afectar al pronóstico y guiar el tratamiento.
- Valorar causas identificables de HTA, como son las de la HTA secundaria.
- Por último, valorar la presencia, o ausencia, de lesiones de órganos diana o enfermedades cardiovasculares.

Aunque la historia clínica siempre debe ser completa, debe prestarse especial atención a determinados aspectos en la anamnesis del paciente hipertenso que nos ayudarán a realizar una evaluación global del riesgo cardiovascular y un correcto diagnóstico de la HTA (orientándonos sobre si es una HTA esencial o secundaria) o a determinar si hay una lesión de órgano diana asociada.

Para ello, deben recogerse los datos que se exponen a continuación.

### **Antecedentes familiares**

Debe obtenerse información sobre la presencia de una enfermedad vascular temprana (coronaria, cerebral, renal o arterial periférica) en familiares de primer grado; se considerará temprana si aparece antes de los 55 años en varones y antes de los 60 años en mujeres. También debe indagarse sobre los antecedentes familiares de HTA, diabetes mellitus tipo 2 (DM2) y dislipidemia.

### **Antecedentes personales**

Deben investigarse los antecedentes personales de tabaquismo y otros hábitos tóxicos, y los hábitos dietéticos como consumo de grasas animales, sal y alcohol. Asimismo, deben cuantificarse la cantidad de ejercicio físico y la ganancia de peso desde la edad adulta. También hemos de recoger los antecedentes personales de DM2, dislipidemia, gota, asma u otras enfermedades significativas.

### **Historia clínica**

En relación con la hipertensión per se, debemos conocer datos como la duración de la HTA, las cifras habituales de presión arterial (PA) clínica y los tratamientos antihipertensivos previos prestando atención a su eficacia y sus efectos adversos. También debemos investigar la presencia de enfermedades cardiovasculares previas, como cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca, enfermedades cerebrovasculares, enfermedad arterial periférica y enfermedad renal.

## Exploración física

Además de una medición correcta de la PA (tratada con detalle en otro capítulo), se debe medir adecuadamente la frecuencia cardíaca para valorar el tono simpático o parasimpático.

La valoración de la obesidad abdominal es muy importante. Para ello se deben realizar los siguientes pasos:

- Medir el perímetro abdominal, si está aumentado. Es significativo si es  $> 102$  cm en varones y  $> 88$  cm en mujeres.
- Medir el índice de masa corporal; será patológico si es  $\geq 25$  (sobrepeso) y  $> 30$  (obesidad).

Además, tanto en la historia clínica como en la exploración debe prestarse atención a signos y síntomas indicativos de HTA secundaria como causa de una HTA resistente, como son:

- Sospecha de riñón poliquístico ante una historia familiar de enfermedad renal o palpación de riñones aumentados de tamaño.
- Sospecha de enfermedad parenquimatosa renal: en pacientes con antecedentes de infecciones del tracto urinario, historia de hematurias y uso continuado de antiinflamatorios no esteroideos (AINE).
- Sospecha de HTA vascular-renal: en pacientes con soplos abdominales.
- Sospecha de enfermedad aórtica: se valorará ante la auscultación de un soplo aórtico o la palpación de pulsos femorales retardados y/o disminuidos.
- Sospecha de HTA iatrógena: debe valorarse el consumo habitual de sustancias vasopresoras como anticonceptivos orales, regaliz, carbenoxolona, descongestionantes nasales, anfetaminas, cocaína, esteroides, AINE, eritropoyetina y ciclosporina.

- Sospecha de feocromocitoma: ante síntomas como sudoración, ansiedad, cefalea y palpitaciones, o pruebas científicas de lesiones cutáneas típicas de neurofibromatosis.
- Sospecha de hiperaldosteronismo: se valorará ante la debilidad muscular y la tetania episódica.
- Sospecha de síndrome de apnea-hipopnea del sueño (SAHS): debe sospecharse ante una historia de ronquidos y somnolencia diurna.
- Sospecha de síndrome de Cushing: se valorará ante un fenotipo típico.

También debe prestarse especial atención a los síntomas o signos que indiquen lesión de órgano diana:

- Sistema nervioso central: debemos investigar la presencia de cefalea, vértigo, visión borrosa, déficit motor o sensitivo o historia de accidente isquémico transitorio.
- Cardíaco: palpitaciones, dolor torácico, disnea, edemas.
- Renal: polidipsia, poliuria, nicturia y hematuria.
- Sistema arterial periférico: signos de claudicación intermitente y extremidades frías.

### Exámenes complementarios

Nos ayudan a concretar el riesgo cardiovascular de una forma global. Los exámenes esenciales son los siguientes:

#### *Análisis de sangre*

Incluye la determinación de glucosa en ayunas, colesterol total, colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL), colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (cHDL), triglicéridos en ayunas, urato, creatinina, potasio, hemoglobina y hematocrito. Dado

que la creatinina es una cifra imprecisa para valorar la función renal, obtenemos el filtrado glomerular estimado mediante la fórmula de MDRD, o estimamos el aclaramiento de creatinina mediante la fórmula de Cockcroft-Gault. Asimismo, si la glucosa en ayunas es  $< 100$  mg/dl (5,6 mmol/l), debe realizarse una sobrecarga oral de glucosa que, si es anormal, es indicativa de DM2; también lo es un hallazgo repetido de glucosa en ayunas  $> 126$  mg/dl (7,0 mmol/l). En cuanto a la proteína C reactiva de alta sensibilidad, únicamente es útil, en el contexto del síndrome metabólico, cuando su elevación es un signo de mal pronóstico cardiovascular. Otros marcadores como fibrinógeno, péptido natriurético cerebral (BNP), etc., sólo deben ser utilizados en el contexto de la investigación.

### *Análisis de orina*

Se ha de incluir valoración de la microalbuminuria y el examen del sedimento de orina. Para la valoración de la microalbuminuria se recomienda de forma habitual la determinación del cociente en orina albúmina/creatinina.

### *Electrocardiograma*

Se valorará el ritmo y, sobre todo, los signos de hipertrofia ventricular izquierda.

### *Otros exámenes recomendados*

Sin formar parte de la práctica habitual serían: ecocardiograma, ecografía de carótida, proteinuria cuantitativa (si hay microalbuminuria), índice tobillo-brazo (ITB), examen de fondo de ojo, medición ambulatoria de la presión arterial durante 24 horas (MAPA), automedida de la presión arterial (AMPA) y velocidad de la onda de pulso.

## Evaluación de la lesión de órgano diana

La presencia de lesión de órgano diana representa un paso más adelante en el continuo cardiovascular, por lo que deben extremarse las medidas en la búsqueda de estas lesiones.

### Corazón

El electrocardiograma (ECG), como ya se ha comentado, debe formar parte de la evaluación sistemática del paciente hipertenso de cara a valorar la presencia de signos de arritmia, isquemia, patrones de sobrecarga y, sobre todo, detectar la presencia de hipertrofia ventricular izquierda. Aunque hay gran cantidad de criterios electrocardiográficos para la valoración de la hipertrofia, el más sensible y específico es el producto duración voltaje de Cornell (PDV) ajustado por sexo. Su cálculo se realiza mediante las siguientes fórmulas:

$$\text{Varones: PDV-Cornell} = (R-aVL + S-V3) \times \text{duración QRS (ms).}$$

$$\text{Mujeres: PDV-Cornell} = (R-aVL + S-V3 + 6) \times \text{duración QRS (ms).}$$

Se considera indicativo de hipertrofia ventricular izquierda si es mayor de 2.440 mV/ms.

La ecocardiografía se recomienda cuando precisamos una detección de hipertrofia ventricular más específica y sensible. Se considera que hay hipertrofia ante la presencia de un índice de masa ventricular izquierda  $\geq 125 \text{ g/m}^2$  en varones y  $\geq 110 \text{ g/m}^2$  en mujeres. Además, la ecografía nos permite distinguir entre remodelado concéntrico, hipertrofia excéntrica e hipertrofia concéntri-

ca, siendo esta última la de peor pronóstico. Además, puede evaluarse la presencia de una disfunción diastólica a través del flujo transmitral (cociente E/A) o del Doppler tisular.

## **Lecho arterial**

El examen ecográfico de las arterias carótidas es necesario para detectar la presencia de hipertrofia vascular o aterosclerosis subclínica (valorada como la presencia de un grosor íntima-media  $> 0,9$  y/o la presencia de placas). Además de ello se puede medir la rigidez de las grandes arterias en los ancianos mediante la determinación de la onda de pulso, cuyos valores normales son hasta 12 m/s. La determinación del ITB también será de ayuda en la valoración de la enfermedad arteriosclerótica subclínica. Se considera que hay una enfermedad arterial periférica cuando el ITB es  $< 0,9$ . El ITB debería determinarse en todo paciente mayor de 70 años, en los pacientes de 50-70 años con un factor de riesgo añadido (p. ej., DM2 o tabaquismo) y en menores de 50 años cuando hay más de 2 factores de riesgo.

## **Riñón**

Se debe estimar el filtrado glomerular renal mediante la fórmula del MDRD (para la que se necesita conocer la edad, el sexo y la raza) o bien el aclaramiento de creatinina mediante la fórmula de Cockcroft-Gault, para lo que se precisan, además, los datos del peso. Asimismo, debe investigarse siempre la presencia de proteína urinaria, mediante la determinación de la microalbuminuria. Se considera que hay microalbuminuria ante la presencia de 30-300 mg en orina de 24 h o un cociente en orina albúmina-creatinina  $> 22$  mg/g en varones o  $> 31$  mg/g en mujeres.

### Cerebro

La determinación por tomografía computarizada (TC) o resonancia magnética (RM) de infartos cerebrales silentes, como lesiones focales o de sustancia blanca, es frecuente, aunque los costes y la disponibilidad no permiten su uso indiscriminado. En hipertensos ancianos, los tests cognitivos nos permiten realizar una detección temprana del deterioro.

### Examen de fondo de ojo

Se recomienda el examen de fondo de ojo únicamente en la HTA grave en la que las hemorragias, los exudados y el papiledema se asocian a un riesgo cardiovascular elevado.

## Evaluación del riesgo cardiovascular

Desde la publicación de la Guías Europeas de 1994 de prevención cardiovascular se recomienda la valoración global del riesgo cardiovascular como una herramienta clave para orientar el tratamiento del paciente, y esta valoración ha de guiar el diagnóstico y el tratamiento de los pacientes hipertensos. Debe tratarse el riesgo cardiovascular global del individuo y no cada factor de riesgo por separado<sup>1-4</sup>.

Además, los objetivos del tratamiento varían según el riesgo cardiovascular global. Por ejemplo, hay pruebas científicas que indican que, en individuos con alto riesgo cardiovascular, los objetivos de presión arterial han de ser más exigentes que en individuos con bajo riesgo cardiovascular.

## ¿Cómo calcular el riesgo cardiovascular?

Las tablas de riesgo pueden ser útiles para estimar el riesgo cardiovascular global, y también para evaluar la forma de reducir el riesgo global abordando diferentes factores de riesgo.

Las tablas procedentes del estudio de Framingham (Estados Unidos) presentan algunos problemas, como son su validez para ser aplicadas a una población europea, están basadas en una muestra no demasiado numerosa en la que se incluyeron enfermedades cardiovasculares no mortales como angina estable e inestable, y se excluyeron otras manifestaciones cardiovasculares como ictus, insuficiencia cardíaca o aneurisma de aorta.

La tabla procedente del proyecto SCORE, en el que se incluyeron 12 cohortes de distintos países europeos, incluida España, con 205.178 personas, entre 1970 y 1988, es la que recomienda el Comité Español Interdisciplinario para la Prevención Cardiovascular (CEIPC) para la valoración del riesgo cardiovascular global en pacientes en prevención primaria. Sin embargo, no es necesario calcular el riesgo a los que presentan DM2, DMI con microalbuminuria o valores muy altos de uno o más factores de riesgo, factores que implican, por sí mismos, un riesgo cardiovascular elevado. En personas jóvenes, dado que el riesgo absoluto difícilmente alcanzará un nivel del 5%, es importante calcular, además del riesgo absoluto, el riesgo relativo. Por último, en personas  $\geq 60$  años, además de un riesgo alto debe haber pruebas científicas claras de la eficacia del tratamiento farmacológico.

En las guías de 2003 y posteriormente de 2007 de las Sociedades Europeas de Hipertensión y Cardiología se clasifica a los pacientes como de riesgo normal (o de referencia) o bien de bajo riesgo añadido, moderado riesgo añadido, alto riesgo añadido o

Figura 1. Escala de riesgo cardiovascular global según las guías de hipertensión arterial de la Sociedad Europea de Hipertensión de 2007<sup>1</sup>

Otros factores de riesgo, LOD o ECV	PA normal PAS 120-129 o PAD 80-84 mmHg	PA normal-alta PAS 130-139 o PAD 85-89 mmHg	HTA grado 1 PAS 140-159 o PAD 90-99 mmHg	HTA grado 2 PAS 160-179 o PAD 100-109 mmHg	HTA grado 3 PAS $\geq$ 180 o PAD $\geq$ 110
Sin otros factores de riesgo	Riesgo habitual	Riesgo habitual	Bajo riesgo añadido	Riesgo añadido moderado	Alto riesgo añadido
1-2 factores de riesgo	Bajo riesgo añadido	Bajo riesgo añadido	Riesgo añadido moderado	Riesgo añadido moderado	Riesgo añadido muy alto
3 o más factores de riesgo, SM, LOD o diabetes	Riesgo añadido moderado	Alto riesgo añadido	Alto riesgo añadido	Alto riesgo añadido	Riesgo añadido muy alto
ECV establecida o enfermedad renal	Riesgo añadido muy alto	Riesgo añadido muy alto	Riesgo añadido muy alto	Riesgo añadido muy alto	Riesgo añadido muy alto

CV: cardiovascular; HTA: hipertensión; LOD: lesión de órgano diana subclínica; PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica; SM: síndrome metabólico.

muy alto riesgo añadido. Esta clasificación cualitativa nos indica el riesgo aproximado de morbimortalidad cardiovascular en los próximos 10 años y, aunque no proporciona un dato numérico, es muy sencilla de utilizar. Como se observa en la figura 1, para valorar el riesgo cardiovascular global se han de tener en cuenta los valores de PA y otros factores de riesgo (demográficos, antropométricos, historia familiar de enfermedad cardiovascular temprana, tabaquismo, glucosa y perfil lipídico), así como la presencia de DM, lesión de órgano diana o la presencia de enfermedad cardiovascular o de síndrome metabólico.

Riesgo se refiere al riesgo de desarrollar un evento cardiovascular fatal o no fatal a 10 años. El término “añadido” se refiere a que en todas las categorías el riesgo es mayor del habitual.

## Bibliografía

1. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens.* 2007;25:1105-87.
2. Lobos JM, Royo-Bordonada MA, Brotons C, et al. Guía europea de prevención cardiovascular en la práctica clínica. Adaptación española del CEIPC 2008. *Rev Esp Salud Pública.* 2008;82:581-616.
3. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, et al; National Heart, Lung, and Blood Institute Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee: The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure: The JNC 7 Report. *JAMA.* 2003;289:2560-71.
4. Guidelines Committee: 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology Guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens.* 2003;21:1011-53.

# CAPÍTULO III

## Hipertensión arterial y síndrome metabólico

---

NIEVES MARTELL CLAROS  
*Unidad de Hipertensión. Hospital Clínico San Carlos.  
Universidad Complutense. Madrid.*

### Introducción

Desde hace 2 décadas hay pruebas científicas de que en el hipertenso se produce la agrupación de factores de riesgo cardiovascular, especialmente dislipidemia<sup>1,2</sup> y diabetes mellitus<sup>3</sup>, en una proporción superior a la que se encuentra en los normotensos. Esto indica la presencia de mecanismos fisiopatológicos comunes a tales circunstancias clínicas. En el estudio CLUE<sup>4</sup>, realizado en más de 4.000 hipertensos estudiados en las unidades hospitalarias de hipertensión en España, la prevalencia de los factores de riesgo metabólicos fue del 22% de diabetes, el 35% de hipercolesterolemia y el 41% de obesidad. En esta muestra de pacientes, en su mayoría tratados, el 28,4% tenía 3 o más factores de riesgo asociados.

Una particular modalidad de agrupación de los factores de riesgo cardiovascular (FRCV) es el denominado síndrome metabólico (SM) que, si bien resulta una entidad controvertida, parece suponer una especial aproximación, diferenciada de la enfermedad cardiovascular. El gran interés del SM reside en que su identificación es clave para la prevención de la diabetes mellitus 2 (DM2) y para prevenir la morbimortalidad cardiovascular (CV). Esta agrupación de FRCV puede estar presente no sólo en hiperten-

so, sino también en normotensos y, a veces, los valores de los factores de riesgo que lo caracterizan no determinan una intervención terapéutica por sí mismos, pero agrupados confieren una mayor probabilidad de diabetes y ponen al sujeto en riesgo CV.

### Concepto de síndrome metabólico

Esta agrupación de factores de riesgo fue denominada por Gerard Reaven en 1988 como síndrome X, quien consideró que su sustrato fisiopatológico era un incremento de la resistencia a la insulina (RI)<sup>5</sup>. Durante años esta constelación de factores de riesgo recibió diversos nombres (cuarteto de la muerte, síndrome de insulinoresistencia, dislipidemia aterogénica, síndrome dismetabólico). Hay varias definiciones del SM que se expresan en la tabla I, pero la más utilizada es la definición del NCEP-ATP III<sup>6</sup> que, además, es más robusta en la predicción del riesgo de enfermedad CV, con un valor predictivo positivo más alto que las otras.

### Prevalencia del síndrome metabólico

En Estados Unidos, su prevalencia es cercana al 25% y aumenta con la edad<sup>9</sup>. En España, en una muestra de 578 adultos en Canarias<sup>10</sup>, la prevalencia fue del 24,4%, y en Valencia<sup>11</sup>, en una muestra de 292 personas no diabéticas entre 25 y 65 años, fue del 31,8%.

Entre los hipertensos, la prevalencia de SM es del 34% en una población italiana con una edad media de 50 años<sup>12</sup> y aumenta en los hipertensos mal controlados<sup>13</sup>, tal vez por el incremento de la RI que se encuentra en la hipertensión refractaria<sup>14</sup>.

Tabla 1. Criterios para el diagnóstico de síndrome metabólico: OMS<sup>6</sup>, EGIR<sup>6</sup>, ATP-III<sup>7</sup>, IDF<sup>7</sup>

OMS 1999	EGIR 1999	ATP-III 2005	IDF
DM, o alteración de la tolerancia a la glucosa, o IR	IR, o hiperinsulinemia únicamente (si no hay DM)		Obesidad central: PC: > 94 cm en varones o < > 80 cm en mujeres (europeos, para otras etnias hay otros valores
Más: 2 o más de los factores siguientes: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Obesidad: IMC &gt; 30 o CCC &gt; 0,9 en varones o &gt; 0,85 en mujeres</li> <li>• Dislipidemia: triglicéridos ≥ 150 mg/dl, o cHDL &lt; 35 mg/dl en varones o &lt; 40 mg/dl en mujeres</li> <li>• HTA: PA ≥ 140/90 mmHg o fármacos</li> <li>• MAU: excreción de albúmina ≥ 20 µg/min o albumina/creatinina &gt; 30 mg/g</li> </ul>	Más: 2 o más de los factores siguientes: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Obesidad central: PC ≥ 94 cm en varones o ≥ 80 cm en mujeres</li> <li>• Dislipidemia: triglicéridos ≥ 150 mg/dl, o cHDL &lt; 40 mg/dl</li> <li>• HTA: PA ≥ 140/90 mmHg o fármacos</li> <li>• Glucemia en ayunas:</li> </ul>	3 o más de los factores siguientes: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Obesidad central: PC &gt; 102 cm en varones o &gt; 88 cm en mujeres</li> <li>• Hipertrigliceridemia: triglicéridos ≥ 150 mg/dl o tratamiento</li> <li>• cHDL bajo: &lt; 40 mg/dl en varones o &lt; 50 mg/dl en mujeres o tratamiento</li> <li>• HTA: PA ≥ 130/85 mmHg o fármacos</li> <li>• Glucemia en ayunas: ≥ 100 mg/dl o tratamiento</li> </ul>	2 o más de los siguientes criterios: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hipertrigliceridemia: triglicéridos ≥ 150 mg/dl o tratamiento</li> <li>• cHDL bajo: &lt; 40 mg/dl en varones o &lt; 50 mg/dl en mujeres o tratamiento</li> <li>• HTA: PA ∑ ≥ 130/85 mmHg o fármacos</li> <li>• Glucemia en ayunas: ≥ 100 mg/dl o tratamiento</li> </ul>

Nuestro grupo<sup>15</sup> estudió la prevalencia de SM en una muestra de 938 personas de la población natural de Aranda de Duero (Burgos) con edades comprendidas entre 35 y 75 años, que fue del 12% en normotensos y aumentó hasta el 29 y el 37% en los hipertensos sin y con tratamiento, respectivamente. Cuando se tuvieron en cuenta los componentes del SM, fue el índice de masa corporal  $> 28,8$  seguido de la glucemia  $\geq 110$  mg/dl los mejores predictores de la presencia de SM.

En el estudio VAS HTA<sup>16</sup>, realizado en pacientes hipertensos en atención primaria, la prevalencia de SM fue del 43,7%. En hipertensos de nuestra unidad de hipertensión arterial (HTA), en una muestra de 720 pacientes, la prevalencia del SM fue del 58,8%<sup>17</sup>.

### Significado clínico del síndrome metabólico

El SM está considerado como un importante factor de riesgo para la enfermedad CV, a través de 2 mecanismos diferentes: uno como factor predisponente al desarrollo de DM2, y otro como factor asociado a una mayor incidencia de eventos CV.

El SM se acompaña de un aumento del riesgo CV. En Finlandia<sup>18</sup>, el seguimiento durante 11 años de 1.209 varones no diabéticos demostró que la presencia de SM multiplicaba por 3,7 el riesgo de muerte por cardiopatía isquémica, por 3,5 el de muerte por causa CV y por 3,6 la mortalidad total. Y en un análisis de los sujetos incluidos en el NHANES III<sup>19</sup> también se ha encontrado un incremento del riesgo de infarto de miocardio e ictus entre personas de ambos sexos con SM.

Los datos del estudio de San Antonio<sup>20</sup>, con un seguimiento de 8 años, han mostrado que el riesgo de presentar DM fue 6 veces

superior entre los sujetos que presentaban SM y los que no lo presentaban, y tras ajustar por los factores de confusión, incluida la intolerancia a los hidratos de carbono, el riesgo era todavía 3 veces mayor y se incrementa según lo hace el índice de masa corporal.

Por lo tanto, la significación clínica del SM es muy importante y tiene mayor valor cuando se establece el diagnóstico sin que ninguno de sus componentes haya alcanzado valores de intervención farmacológica. Es en ese momento cuando las modificaciones del estilo de vida son cruciales, pues no hay ninguna recomendación específica farmacológica hasta el momento.

### Patogenia del síndrome metabólico

En la patogenia del SM ocupa un lugar fundamental la RI, con un papel crucial de la obesidad y la distribución abdominal de la grasa. El exceso de tejido adiposo resulta en un incremento de la circulación de ácidos grasos libres (que se acumulan en músculo y en hígado, y aumentan la RI), citocinas (como la proteína C reactiva y que expresan un estado proinflamatorio) y activador del plasminógeno 1 (PAI-1, expresión de un estado protrombótico), y en una reducción de los valores circulantes de adiponectina<sup>21</sup>. El sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAA) está activado en la obesidad y produce aumento de la retención de sodio y la expansión de volumen. Estos hechos se han relacionado con valores elevados de aldosterona en la obesidad, sobre todo en la abdominal<sup>22</sup>. El incremento de aldosterona puede ser debido a un factor aún no identificado (que podrían ser ácidos grasos libres), liberado del tejido adiposo, que estimula la síntesis de aldosterona<sup>23</sup>. La RI ocupa un lugar principal en la patogenia del SM. En el estudio Bruneck<sup>24</sup> se evaluó la RI mediante el HOMA (Homeos-

tasis Model Assessment) y se encontró insulinoresistencia en el 66% de los sujetos con intolerancia a los hidratos de carbono, en el 84,2% de los sujetos con hipertrigliceridemia, en el 88% de los sujetos con valores bajos colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (cHDL), en el 84% de los diabéticos tipo 2 y en el 58% de los hipertensos. La prevalencia de insulinoresistencia alcanzó el 95% en los sujetos que presentaban conjuntamente intolerancia a los hidratos de carbono o DM2, dislipidemia, hiperuricemia e hipertensión.

Mucho antes, Zavaroni et al<sup>25</sup> describieron que en sujetos con respuesta a la insulina elevada durante un test oral de tolerancia a la glucosa elevada se encontraban presiones arteriales, glucemia y concentraciones de triglicéridos más altas, y valores de cHDL más bajos que en los sujetos con una respuesta menor de insulina con el mismo test.

En el seguimiento del estudio de San Antonio, los sujetos que estaban en el cuartil superior de la distribución de la insulina basal, es decir, los que tenían una mayor RI, presentaron una mayor incidencia de hipertensión, DM2, hipertrigliceridemia y valores bajos de cHDL que los que estaban situados en el primer cuartil de la distribución de insulina<sup>26</sup>.

Nuestros resultados en la población del área de Aranda de Duero<sup>15</sup> muestran que tanto el valor absoluto de HOMA como la prevalencia de HOMA > 3,8, valor de corte para RI, son significativamente superiores en los sujetos con SM.

Para mantener la euglucemia en presencia de resistencia periférica a la insulina, la célula beta pancreática segrega más insulina, produciéndose hiperinsulinismo que puede conducir a un agotamiento funcional de la célula beta y al desarrollo de diabetes me-

litis. Por este mecanismo básico, la insulinoresistencia puede conducir a la diabetes.

### **Efecto de los fármacos antihipertensivos sobre la resistencia a la insulina y el desarrollo de diabetes mellitus**

Desde la década de 1980 está demostrado que los diuréticos y/o los bloqueadores beta podían aumentar la incidencia de diabetes mellitus<sup>27</sup>. En un estudio realizado en Suecia, la incidencia de diabetes en mujeres seguidas durante 12 años y tratadas con diuréticos, bloqueadores beta o ambos fue 3, 5 y 11 veces superior, respectivamente, que la de mujeres que no recibieron ningún fármaco.

Lithell et al<sup>28</sup> demostraron que los distintos antihipertensivos tenían efectos diferentes sobre la sensibilidad a la insulina, de tal forma que, mientras los diuréticos y los bloqueadores beta la reducen, los bloqueadores alfa, los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA) y los antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA II) la incrementan.

En los estudios realizados en hipertensos en los que se comparó el tratamiento basado en diuréticos y bloqueadores beta con el basado en antagonistas del calcio, IECA y ARA II<sup>29</sup> se ha encontrado una reducción que oscila entre el 14 y el 32% en la incidencia de diabetes mellitus en los pacientes asignados a ser tratados con los segundos en comparación con los tratados con los fármacos más antiguos (tabla 2). Parte de tal diferencia puede explicarse por los efectos adversos de diuréticos y bloqueadores beta sobre la RI, pero también por efectos positivos de los nuevos fármacos, como demuestran los resultados de los estudios

*Tabla 2. Incidencia de nuevos casos de diabetes mellitus en seguimientos de grupos de pacientes tratados con diferentes pauta*

Estudio	Seguimiento (años)	Nuevos casos (diuréticos, bloqueadores beta)	Nuevos casos (ACA, IECA, ARA II)	Riesgo relativo diuréticos, bloqueadores beta frente a otros
CAPPP <sup>30</sup>	6,1	380 (7%)	337 (6%)	14%
INSIGHT <sup>31</sup>	4,5	176 (5,6%)	136 (4,3%)	23%
LIFE <sup>32</sup>	4,8	319 (8%)	241 (25%)	25%
SCOPE <sup>33</sup>	3,7	130 (5,3%)	106 (4,3%)	23%
VALUE <sup>34</sup>	5	847 (16,4%) <sup>a</sup>	688 (13,1%) <sup>b</sup>	23%
INVEST <sup>35</sup>	2,7	176 (7,7%)	136 (6,6%)	24%
ALLHAT <sup>36</sup>	4,9	1769 (11,6%)	886 (9,8%) <sup>a</sup>	16%
ALLHAT <sup>37</sup>	4,9	1769 (11,6%)	733 (8,1%) <sup>c</sup>	31%
HOPE <sup>38</sup>	5	155 (5,4%) <sup>d</sup>	102 (3,6%)	34%
CHARM <sup>39</sup>	3	45 (3%) <sup>d</sup>	77 (5,1%)	40%

ACA: antagonistas del calcio; ARA II: antagonistas de los receptores de la angiotensina II; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina.

<sup>a</sup>Amlodipino. <sup>b</sup>ARA II. <sup>c</sup>IECA. <sup>d</sup>Placebo.

HOPE<sup>40</sup>, CHARM<sup>41</sup> y VALUE<sup>42</sup>. Esto indica que antagonizar la actividad del sistema renina-angiotensina tiene efectos positivos sobre la RI y el desarrollo de diabetes.

Esto queda corroborado por estudios diseñados con este propósito. En el estudio CROSS<sup>43</sup>, candesartán reducía la actividad simpática y aumentaba la sensibilidad a la insulina respecto a hidroclorotiacida. Y en el ALPINE<sup>44</sup>, en el que se compara a hipertensos tratados con hidroclorotiacida y atenolol frente a candesartán y felodipino, en el primer grupo las concentraciones de glucemia, triglicéridos, colesterol unido a lipoproteínas de baja

densidad (cLDL), apolipoproteína B, insulina basal e índice de insulinoresistencia (HOMA) fueron significativamente superiores que en el grupo tratado con el ARA II. Al final del seguimiento de un año, no sólo la prevalencia de SM era mayor en los tratados con el diurético, sino que en ellos la incidencia de diabetes había sido del 4%, mientras que en los tratados con el ARA II había sido del 0,5%.

La concordancia de todos estos resultados demuestra un importante efecto diferencial de los antihipertensivos sobre el metabolismo de los hidratos de carbono y, desde un punto de vista práctico, indica que no se deberían utilizar diuréticos y bloqueadores beta como fármacos de inicio en pacientes con síndrome metabólico, tal como recomienda la guía ESH-ESC de 2007.

### **Mecanismos por los que antagonizar la acción del sistema renina-angiotensina puede aumentar la sensibilidad a la insulina**

La reducción del estrés oxidativo podría ser una explicación de los efectos favorables de los IECA y los ARA II sobre la sensibilidad a la insulina y la menor incidencia de diabetes<sup>45</sup>, dado que la obesidad, la RI, la intolerancia a los hidratos de carbono y la diabetes mellitus tienen en común un incremento del estrés oxidativo.

Cada vez se dispone de más pruebas científicas que indican la importancia del sistema renina angiotensina del tejido adiposo en la patogenia de la RI y el SM. En animales se produce un incremento de la formación de angiotensinógeno y de angiotensina II cuando aumenta la ingesta calórica. Esta angiotensina II tiene un efecto antiadipogénico en los preadipocitos en humanos,

lo que impide la maduración de los adipocitos jóvenes sensibles a la insulina y mantiene los adipocitos viejos resistentes a ésta. Esto limita la capacidad de almacenar triglicéridos en las células adiposas, con lo que se acumulan en hepatocitos y células musculares. Los IECA y los ARA II romperían esta cadena de eventos y tendrían efectos favorables sobre la RI y el SM<sup>46</sup>.

### Bibliografía

1. McMahon SW, MacDonjald GJ, Balket RB, et al. Plasma lipoprotein levels in treated and untreated hypertensive men and women. *Atherosclerosis*. 1985;5:391-6.
2. Luque Otero M. Lípidos y presión arterial: juntos pero ¿no sincrónicos? *Med Clin (Barc)*. 1991;97:735-7.
3. Modan M, Halkin H, Almog S, Lusky A, Eshkol A, Shefi M, et al. Hyperinsulinemia: a link between hypertension obesity and glucose intolerance. *J Clin Invest*. 1985;75:809-17.
4. Banegas JR, Segura J, Ruilope LM, Luque M, Garcia-Robles R, Campo C, et al. Blood pressure control and physician management of hypertension in hospital hypertension units in Spain. *Hipertensión*. 2004;43:1338-44.
5. Reaven GM. Banting lecture 1988: role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*. 1988;37:1595-607.
6. The European Group For The Study Of Insulin Resistansce [EGIR]. Frequency of the WHO metabolic syndrome in European cohorts, and an alternative definition of an insulin resistance syndrome. *Diabetes Metab* 2002;28:364-76.
7. Saely CH, Koch L, Schmid F et al. Adult Treatment Panel III 2001 but not International Diabetes Federation 2005 criteria of the metabolic syndrome predict clinical cardiovascular events in subjects who underwent coronary angiography. *Diabetes Care* 2006;29:901-7.
8. Third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). Final report. *Circulation*. 2002;106:3143-421.
9. Park YW, Zhu S, Palaniappan L, Heshka S, Carnethon MR, Heymsfield SB. The metabolic syndrome: prevalence and associated risk factor findings in

- the US population from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Arch Intern Med.* 2003;163:427-36.
10. Álvarez Leona EE, Ribas Barbab L, Serra Majemc L. Prevalencia del síndrome metabólico en la población de la Comunidad Canaria. *Med Clin (Barc).* 2003;120:172-4.
  11. Ascaso JF, Romero P, Real JT, Priego A, Valdecabres C, Carmena R. Cuantificación de insulinorresistencia con los valores de insulina basal e índice HOMA en una población no diabética. *Med Clin (Barc).* 2001;117:530-3.
  12. Schillaci G, Pirro M, Vaudo G, Gemelli F, Marchesi S, Porcellati C, et al. Prognostic value of the metabolic syndrome in essential hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43:1817-22.
  13. Bog-Hansen E, Lindblad U, Gullberg B, Melander A, Rastam L. Metabolic disorders associated with uncontrolled hypertension. *Diabetes Obes Metab.* 2003;5:379-87.
  14. Martell N, Rodríguez-Cerrillo M, Grobbee DE, Lopez-Eady MD, Fernández Pinilla C, Avila M, et al. High prevalence of secondary hypertension and insulin resistance in patients with refractory hypertension. *Blood Pressure* 2003;12:149-54.
  15. Martell N, Mateo J, Fernández C, Fernández-Cruz A, Luque-Otero M. Metabolic syndrome and insulin resistance in newly diagnosed hypertensives, treated hypertensives and normotensives. *J Hypertens.* 2004;22 Suppl 2:A368.
  16. Álvarez Álvarez B, Luque Otero M, Martell Claros N, López Eady MD, en representación de los investigadores del estudio VAS-HTA. Alto riesgo cardiovascular por el inadecuado control de los factores de riesgo de hipertensos españoles en Atención Primaria en España. *Rev Clin Esp.* 2006;206:477-84.
  17. Martell N, Álvarez B, Fernández Cruz A. Influence of metabolic syndrome on risk stratification in hypertensive patients: differences between 2003 and 2007 ESH-ESC guidelines. *Ther Adv Cardiovasc Dis.* 2009. En prensa.
  18. Lakka HA, Laaksonen DE, Lakka TA, Niskanen LK, Kumpusalo E, Tuomiheto J, et al. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *JAMA.* 2002;288:2709-16.
  19. Ninomiya JK, L'Italien G, Criqui MH, Whyte JL, Gamst A, Chen RS. Association of the metabolic syndrome with history of myocardial infarction and stroke in the third national health and nutrition examination survey. *Circulation.* 2004;109:42-6.

20. Lorenzo C, Okoloise M, Williams K, Stern MP, Haffner SM. The metabolic syndrome as predictor of type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2003;26:3153-9.
21. Grundy SM, Bryan Brewer H, Cleeman Jr SC, Smith Jr SC, Lenfant C. Definition of metabolic syndrome. Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association Conference on Scientific Issues Related to Definition. *Circulation*. 2004;109:433-8.
22. Engeli S, Sharma AM. The renin-angiotensin system and natriuretic peptides in obesity-associated hypertension. *J Mol Med*. 2001;79:21-9.
23. Goodfriend TL, Egan BM, Kelley DE, et al. Plasma aldosterone, plasma lipoproteins, obesity and insulin resistance in humans. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 1999;60:401-5.
24. Bonora E, Kiechl S, Willeit J, Oberhollenzer F, Egger G, Targher G, et al. Prevalence of insulin resistance in metabolic disorders: the Bruneck Study. *Diabetes*. 1998;47:1643-9.
25. Zavaroni I, Bonora E, Pagliara M, Dall'Aglia E, Luchetti L, Buonanno G, et al. Risk factors for coronary artery disease in healthy persons with hyperinsulinemia and normal glucose tolerance. *N Engl J Med*. 1989;320:702-6.
26. Haffner SM, Valdez RA, Hazuda HP, Mitchell BD, Morales PA, Stern MP. Prospective analysis of the insulin-resistance syndrome (syndrome X). *Diabetes*. 1992;41:715-22.
27. Bengtsson C, Bhlome G, Lapidus L. Do antihypertensive drugs precipitate diabetes? *BMJ*. 1984;289:1495-7.
28. Berne C, Pollare T, Lithell H. Effects of antihypertensive treatment on insulin sensitivity with special reference to ACE inhibitors. *Diabetes Care*. 1991;14 Suppl 4:39-47.
29. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomised trials. *Lancet*. 2003;362:1527-35.
30. Hansson L, Lindholm LH, Niskanen L, Lanke J, Hedner T, Niklason A, Luomanmäki K, Dahlöf B, de Faire U, Mörlin C, Karlberg BE, Wester PO, Björck JE. Effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Captopril Prevention Project (CAPPP) randomised trial. *Lancet* 1999;353:611-6.

31. de Leeuw PW, Ruilope LM, Palmer CR, Brown MJ, Castaigne A, Mancia G, Rosenthal T, Wagener G. Clinical significance of renal function in hypertensive patients at high risk: results from the INSIGHT trial. *Arch Intern Med* 2004; 164(22):2459-64.
32. Ibsen H, Olsen MH, Wachtell K, Borch-Johnsen K, Lindholm LH, Mogensen CE, Dahlof B, Snapinn SM, Wan Y, Lyle PA. Does albuminuria predict cardiovascular outcomes on treatment with losartan versus atenolol in patients with diabetes, hypertension, and left ventricular hypertrophy? The LIFE study. *Diabetes Care* 2006;29:595-600.
33. Trenkwalder P, Elmfeldt D, Hofman A, Lithell H, Olofsson B, Papademetriou V, Skoog I, Zanchetti A, The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE). The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE) - major cardiovascular events and stroke in subgroups of patients. *Blood Press* 2005;14:31-37
34. Weber MA, Julius S, Kjeldsen SE, Brunner HR, Ekman S, Hansson L, Hua T, Laragh JH, McInnes GT, Mitchell L, Plat F, Schork MA, Smith B, Zanchetti A. Blood pressure dependent and independent effects of antihypertensive treatment on clinical events in the VALUE Trial. *Lancet* 2004; 363:2049-2051.
35. Pepine CJ, Handberg EM, Cooper-DeHoff RM, Marks RG, Kowey P, Messerli FH, Mancia G, Cangiano JL, Garcia-Barreto D, Keltai M, Erdine S, Bristol HA, Kolb HR, Bakris GL, Cohen JD, Parmley WW, INVEST Investigators. 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 controlled trial. *JAMA* 2003; 290:2805-2816.
36. The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in moderately hypercholesterolemic, hypertensive patients randomized to pravastatin vs usual care. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT-LLT). *JAMA* 2002;288:2998-3007.
37. Rahman M, Pressel S, Davis BR, Nwachuku C, Wright JT Jr, Whelton PK, Barzilay J, Batuman V, Eckfeldt JH, Farber M, Henriquez M, Kopyt N, Louis GT, Saklayen M, Stanford C, Walworth C, Ward H, Wiegmann T. Renal outcomes in high-risk hypertensive patients treated with an angiotensin-converting enzyme inhibitor or a calcium channel blocker vs a diuretic: a report from the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *Arch Intern Med* 2005;165: 936-946.

38. Bosch J, Yusuf S, Pogue J, Sleight P, Lonn E, Rangoonwala B, Davies R, Ostergren J, Probstfield J, HOPE Investigators. Heart outcomes prevention evaluation. Use of ramipril in preventing stroke: double blind randomised trial. *Br Med J* 2002;324:699-701.
39. McMurray JJ, Ostergren J, Swedberg K, Granger CB, Held P, Michelson EL, Olofsson B, Yusuf S, Pfeffer MA, CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function taking angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Added trial. *Lancet* 2003;362:767-771.
40. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients: the Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med*. 2000;342:145-3.
41. Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, McMurray JJ, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial. *Lancet*. 2003;362:777-81.
42. Julius S, Kjeldsen SE, Weber M, Brunner HR, Ekman S, Hansson L, et al. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial. *Lancet*. 2004;363:2022-31.
43. Grassi G, Seravalle G, Dell'Òro R, Travano FQ, Bombelli M, Scopelliti F, et al. Comparative effects of candesartan and hydrochlorothiazide on blood pressure, insulin sensitivity, and sympathetic drive in obese hypertensives individuals: results of the CROSS study. *J Hypertens*. 2003;21:1761-9.
44. Lindholm LH, Persson M, Alaupovic P, Carlberg B, Svensson A, Samuelsson O. Antihypertensive treatment and lipid profile in a north of Sweden efficacy evaluation. *ALPINE*. *J Hypertens*. 2003;12:63-74.
45. Ceriello A, Motz E. Is oxidative stress the pathogenic mechanism underlying insulin resistance, diabetes, and cardiovascular disease? The Common Soil Hypothesis Revisited. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2004;24:816-23.
46. Engeli S, Schling P, Gorzelniak K, Boschmann M, Janke J, Ailhaud G, et al. The adipose-tissue renin-angiotensin-aldosterone system: role in the metabolic syndrome? *Intern J Biochem Cell Biol*. 2003;35:807-25.

# CAPÍTULO IV

## Hipertensión arterial, ictus y alteraciones cognitivas.

### Tratamiento de la hipertensión arterial en el anciano

---

CRISTINA SIERRA

*Unidad de Hipertensión Arterial. Unidad de Geriátria.  
Servicio de Medicina Interna. Hospital Clinic de Barcelona. IDIBAPS.  
Universidad de Barcelona.*

#### **Relación entre la elevación de la presión arterial y la enfermedad cerebrovascular**

El ictus es una de las principales causas de muerte en el mundo y ocasiona uno de los mayores índices de incapacidad física e intelectual. Una de las posibles explicaciones a este hecho es la elevada prevalencia de hipertensión arterial (HTA) en la población, y especialmente, en la población mayor de 60 años en la que, en España, por ejemplo, se estima una prevalencia de HTA superior al 68%.

Sin considerar la edad, la HTA es, sin lugar a dudas, el factor de riesgo cardiovascular más relacionado con la enfermedad cerebrovascular. Se sabe que la relación entre la presión arterial (PA) y el riesgo de presentar un ictus es continua, lineal e incluso a partir de unos valores tan bajos de presión como 115 mmHg de presión arterial sistólica (PAS) o 70 mmHg de diastólica (PAD)<sup>1</sup>.

Asimismo, la relación está establecida para todos los intervalos de edad estudiados y es independiente de los valores de colesterol, hábito tabáquico, consumo de alcohol o antecedentes de enfermedad cardiovascular previa<sup>1</sup>. De la misma forma, la HTA es el factor de riesgo más importante para la recurrencia de un ictus<sup>1</sup>.

Por otra parte, la HTA es el factor de riesgo más importante para el desarrollo de una demencia vascular. La HTA parece predisponer a los pacientes que la presentan al desarrollo de deterioro cognitivo, demencia e ictus después de un período puede variar desde unos pocos años hasta varias décadas. La elevación de la PA predispondría al desarrollo de alteraciones sutiles, basadas en el estrechamiento arteriolar o en cambios microvasculares. Se ha señalado que la enfermedad microvascular cerebral contribuye al desarrollo de un deterioro cognitivo.

Los mecanismos por los que la HTA provoca enfermedad cerebral son diversos, complejos y no están completamente aclarados (tabla 1). Si bien tanto la PAS como la PAD están relacionadas de forma lineal con el riesgo de presentar un ictus, es el componente sistólico el principal predictor de daño cerebrovascular. En este sentido, hay pruebas científicas consistentes que indican que la presión de pulso (PP) y, en consecuencia, el incremento de la rigidez arterial se correlacionan con la lesión cerebrovascular provocada por la HTA y, especialmente, por la HTA sistólica aislada<sup>2</sup>. La PP (diferencia entre PAS y PAD) es una medida de la distensibilidad arterial y se relaciona con el proceso arteriosclerótico y el envejecimiento. En diversos estudios se ha relacionado la PP, o bien medidas indirectas de rigidez arterial, con un mayor riesgo de ictus y deterioro de la función cognitiva<sup>3</sup>. Es importante destacar que, en las próximas décadas, el incremento de la población mayor de 65 años y la mayor prevalencia de HTA en esta población aumentarán el número de indi-

*Tabla 1. Mecanismos fisiopatológicos en la arteriopatía cerebral hipertensiva*

---

Estrés mecánico (lesión endotelial)
Disfunción endotelial (pérdida de la capacidad vasodilatadora)
Aumento de la permeabilidad vascular
Apertura de canales iónicos
Hipertrofia de las células musculares lisas (reducción de la luz vascular)
Contracción de las células musculares lisas (aumento del tono vascular)
Síntesis de fibras de colágeno (rigidez vascular)
Trasudación de productos plasmáticos hacia la pared vascular

---

viduos en riesgo de presentar un ictus y/o un deterioro de la función cognitiva.

Por otra parte, los resultados de los últimos ensayos clínicos sobre tratamiento antihipertensivo y prevención primaria y secundaria de ictus indican que la inhibición del sistema renina-angiotensina ofrecería una mayor neuroprotección, aunque todavía hay controversia acerca de si este efecto es independiente de la disminución de las cifras de PA. En diversos estudios experimentales se ha destacado el efecto deletéreo de la angiotensina II sobre los vasos cerebrales como uno de los principales mecanismos causantes de enfermedad cerebrovascular.

### **Tratamiento antihipertensivo y prevención primaria de ictus**

El beneficio de la disminución de la PA y la consecuente reducción del riesgo de presentar un ictus es una relación ampliamente demostrada. En la revisión efectuada por MacMahon<sup>4</sup>, ya en 1996, en la que se incluyeron 17 ensayos clínicos controlados y aleato-

rizados (47.653 pacientes) y en la que se estudiaron los efectos del tratamiento antihipertensivo y la incidencia de ictus, se observaba que una reducción de 5-6 mmHg en la PAD y de 10-12 mmHg en la PAS suponía una disminución del 35-40% en la incidencia de ictus y de un 20% en la mortalidad cardiovascular global. El beneficio del tratamiento variaba en proporción directa al riesgo absoluto de ictus. Así, los mayores beneficios se observaron en personas de edad superior a 60 años, en pacientes con una PAD > 115 mmHg o en los que tenían antecedentes de ictus.

De la misma manera, en la revisión de los diferentes ensayos clínicos sobre tratamiento antihipertensivo y morbimortalidad cardiovascular de 2000 efectuada por el grupo Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration se pudo observar que, cuanto mayor era reducción de la PA, mayor era la disminución del riesgo de presentar un ictus<sup>5</sup>. Las estrategias terapéuticas de reducción más intensa de la PA reducían un 20% más el riesgo relativo de presentar un ictus que las estrategias más conservadoras, y eso teniendo en cuenta que las diferencias de PA entre las 2 estrategias terapéuticas era sólo de 3 mmHg.

Según las recomendaciones de la Sociedad Internacional de Hipertensión<sup>1</sup> para la prevención de ictus y de las Directrices de la Sociedad Europea de Hipertensión de 2007<sup>6</sup> para el tratamiento de la HTA, el beneficio del tratamiento antihipertensivo no sólo es exclusivo del paciente hipertenso, sino también de individuos de alto riesgo con PA normal. Así, se estima que la reducción de la PA en grupos de alto riesgo reduce aproximadamente un 33% el riesgo de presentar ictus. Por otra parte, en diferentes ensayos clínicos se ha mostrado la efectividad de las principales 4 clases de fármacos antihipertensivos (diuréticos, bloqueadores beta, inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina [IECA], antagonistas del calcio, antagonistas de los receptores de

la angiotensina II [ARA II]) en la reducción del riesgo de presentar un ictus mediante el control de la PA<sup>16</sup>. En esta misma línea se ha postulado la última revisión del grupo Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration, publicada recientemente, en la que se han incluido 190.606 individuos provenientes de 31 ensayos clínicos<sup>7</sup>. En este metaanálisis, la reducción de la PA ha mostrado su claro beneficio en la prevención de episodios cardiovasculares (incluido el ictus fatal y no fatal), tanto en individuos con edad < 65 años como en los de edad > 65 años, así como para todos los regímenes terapéuticos utilizados<sup>7</sup>.

En algunos estudios se ha mostrado el beneficio del tratamiento con antagonistas del calcio frente a otros grupos farmacológicos (estudio ASCOT-BPLA<sup>8</sup>: amlodipino ± perindopril frente a atenolol ± bendroflumetiácida; estudio FEVER<sup>9</sup>: felodipino + hidroclorotiacida en dosis bajas frente a monoterapia con hidroclorotiacida) en la prevención de un ictus, aunque en estos estudios el grupo que recibía un antagonista del calcio tenía al final del estudio una mayor reducción de la PA. Sin embargo, en un metaanálisis en el que se incluía a 179.122 individuos de 28 ensayos clínicos sí que se observó que el tratamiento con antagonistas del calcio, y no con IECA, reducía de forma significativa el riesgo de ictus en comparación con el tratamiento con diurético/bloqueador beta<sup>10</sup>. Los autores comentaban que la reducción de la PA y el tratamiento con antagonistas del calcio disminuían de forma independiente la incidencia de ictus<sup>10</sup>, y que las propiedades antiarterioscleróticas de los antagonistas del calcio halladas en algunos estudios podrían explicar el beneficio observado con estos fármacos.

Durante los últimos años también se han publicado una serie de estudios, fundamentalmente realizados con ARA II, que indican que estos nuevos fármacos pueden tener una mayor eficacia en

la prevención primaria del ictus. Así, en el estudio LIFE (Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study)<sup>11</sup> se incluyeron 9.193 pacientes hipertensos de 55-80 años con hipertrofia del ventrículo izquierdo. Los pacientes se aleatorizaron para recibir losartán o atenolol. Tras 4 años de seguimiento, el grupo con losartán tenía una reducción significativa del riesgo relativo de ictus mortal y no mortal del 25%. Este resultado se obtuvo con una reducción de la PA de 30,2/16,6 mmHg en el grupo losartán frente a 29,1/16,8 mmHg del grupo atenolol, por lo que se especula con un efecto protector del losartán más allá de la reducción de la PA. No obstante, es preciso matizar que incluso pequeñas diferencias de PA podrían justificar estas diferencias y, por lo tanto, son necesarios más estudios que clarifiquen si hay algún grupo farmacológico superior a otro en la prevención primaria de ictus. En el estudio SCOPE (Study on Cognition and Prognosis in the Elderly)<sup>12</sup> se incluía a pacientes hipertensos ancianos, que fueron aleatorizados para recibir candesartán frente a placebo con la adición en abierto de los fármacos antihipertensivos necesarios para el control de la PA. El objetivo primario (combinación de muerte cardiovascular, ictus e infarto de miocardio) se redujo un 10,9% en el grupo de candesartán, en comparación con el grupo placebo, sin alcanzar la significación estadística. De las variables que componían el objetivo primario, sólo la reducción de ictus no fatal fue significativa (27,8%; intervalo de confianza [IC] del 95%, 1,3-47,2;  $p = 0,04$ ). No obstante, había diferencias en cuanto a la reducción de la PA conseguida a favor del grupo de candesartán (media de 3,2/1,6 mmHg; aunque no eran significativas).

## **Población muy anciana y prevención de ictus**

Como se ha comentado anteriormente, dada la íntima relación entre el proceso de envejecimiento y la alta prevalencia de HTA,

así como el hecho de que la edad y la HTA son los factores más importantes para el desarrollo de un ictus, esta enfermedad se considera casi una afectación del anciano. Respecto a si se debe tratar a individuos con edad > 80 años, se disponía hasta la fecha de un metaanálisis (1.670 individuos con edad > 80 años) en el que se mostraba que el tratamiento antihipertensivo previene un 34% (IC del 95%, 8-52) la aparición de un ictus y no se observó un beneficio del tratamiento para muerte cardiovascular o muerte por cualquier causa<sup>13</sup>. Hace poco más de un año que se ha publicado el estudio HYVET (*Hypertension in the Very Elderly Trial*)<sup>14</sup>, en el que se ha incluido a 3.845 pacientes con edad superior a 80 años y con cifras de PAS  $\geq$  160 mmHg. Se aleatorizaron, doble ciego, para recibir un diurético, indapamida de liberación sostenida, frente a placebo. Se podía añadir perindopril (2-4 mg) para alcanzar el objetivo de control de PA marcado en el estudio, que fue inferior a 150/80 mmHg. El objetivo primario era ictus fatal o no fatal. El estudio finalizó prematuramente por razones éticas, aconsejado por un comité de registro de datos independiente, debido al menor número de muertes por cualquier causa (uno de los objetivos secundarios) ocurrido en el grupo con tratamiento activo. Así, a los 2 años de seguimiento, y en el análisis por intención de tratar, se observó en el grupo activo una reducción del 30% en la tasa de ictus fatal y no fatal, aunque sin llegar a alcanzar la significación estadística (IC del 95%, -1 a 51;  $p = 0,06$ ). En relación con los objetivos secundarios, sí que se observó una reducción significativa del 21% en la muerte por cualquier causa ( $p = 0,02$ ), una reducción significativa del 39% en la muerte por ictus ( $p = 0,046$ ) y del 23% en la muerte cardiovascular ( $p = 0,06$ ), así como una reducción significativa del 64% en los casos de insuficiencia cardíaca ( $p < 0,001$ ). La diferencia en la reducción de la PA entre los 2 grupos fue de 15,0/6,1 mmHg a favor del tratamiento activo. Así, las pruebas científicas disponibles en individuos > 80 años parecen indicar

que el tratamiento antihipertensivo es beneficioso en este grupo de población, con una reducción de la morbimortalidad. En cualquier caso, la asistencia médica en la población anciana debe estar basada en el uso y la aplicación de la Valoración Geriátrica Integral.

### Tratamiento antihipertensivo y prevención secundaria de ictus

Los resultados del UK Transient Ischaemic Attack Aspirin Trial<sup>15</sup> ya mostraron una relación continua entre las cifras de PA y el riesgo de ictus en pacientes con antecedentes de enfermedad cerebrovascular. Sin embargo, hay pocos estudios prospectivos que valoren la eficacia del tratamiento antihipertensivo en la recurrencia de un ictus. En la revisión efectuada por MacMahon<sup>3</sup> en 1996 se evaluaron 4 estudios en pacientes con antecedentes de enfermedad cerebrovascular, con y sin hipertensión. En total eran 2.742 pacientes, con una edad media 66 años y cifras de PA al inicio del estudio de 160/92 mmHg. Los fármacos utilizados eran diuréticos y bloqueadores beta. Se realizó el seguimiento durante una media de 2,6 años, con una reducción de la PAS de 6-8 mmHg y de la PAD de 3-4 mmHg. A pesar de lo mostrado en los estudios epidemiológicos, en los que el subgrupo de pacientes hipertensos con antecedentes de ictus obtendría un mayor beneficio del tratamiento antihipertensivo, los resultados de estos 4 estudios no pusieron de manifiesto una reducción significativa de la incidencia de ictus. Probablemente, ello fue debido a que la muestra era pequeña y a que se precisa una mayor reducción de las cifras de PA. Así, en el metaanálisis realizado por Gueyffier et al<sup>16</sup> (INDANA: INdividual Data ANalysis of Antihypertensive intervention trials) en el que se incluía a 6.752 pacientes provenientes de 9 estudios se demostró una disminución en la recurrencia de ictus en el grupo de pacientes que seguía un

tratamiento activo frente al grupo control (riesgo relativo [RR] 0,72; intervalo de confianza [IC] del 95%, 0,61-0,85).

En la actualidad hay pocos estudios que hayan evaluado de forma específica el beneficio del tratamiento antihipertensivo en pacientes con antecedentes de un ictus y que se puedan analizar también desde el punto de vista metodológico. El estudio PROGRESS (Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study)<sup>17</sup>, diseñado para determinar los efectos de un tratamiento hipotensor en pacientes hipertensos y no hipertensos con antecedentes de ictus (isquémico, hemorrágico) o accidente isquémico transitorio (AIT), ha demostrado también la eficacia de la reducción de la PA en la prevención secundaria de ictus. En este ensayo controlado y aleatorizado, llevado a cabo en 6.105 individuos seguidos una media de 4 años, se demostró que un tratamiento antihipertensivo combinado basado en perindopril (4 mg/día) y el diurético indapamida (2,5 mg/día) producía una disminución media de la PAS/PAD de 12/5 mmHg y reducía, de forma significativa, un 43% el riesgo relativo de ictus, en comparación con el grupo placebo. Estos resultados se observaron por igual tanto en varones como en mujeres, en pacientes con o sin diabetes mellitus, así como en pacientes hipertensos y en individuos con PA normal. El tratamiento en monoterapia con perindopril redujo la PA 5/3 mmHg y también el riesgo relativo de ictus, pero no de forma significativa.

El estudio MOSES (Mortality and Morbidity after Stroke Eprosartan vs Nitrendipine in Secondary Prevention)<sup>18</sup> es el primer estudio en el que se han comparado 2 fármacos, eprosartán frente a nitrendipino, en la prevención secundaria del ictus. El objetivo de este estudio era evaluar si el tratamiento con eprosartán era mejor que el tratamiento con nitrendipino, a igualdad de reducción de cifras de la PA, en la prevención de la enferme-

dad cerebrovascular y la morbimortalidad cardiovascular en pacientes hipertensos con antecedentes de un ictus. Es un estudio de diseño PROBE (*prospective, randomized, open, blinded end point*), en el que se incluyeron 1.405 hipertensos (edad media 67,9 años) que habían experimentado un ictus en los 24 meses previos y se aleatorizaron para recibir eprosartán (600 mg/día) o nitrendipino (10 mg/día). Para el control de la PA por debajo de 140/90 mmHg se podían añadir diuréticos, bloqueadores alfa o beta, o bloqueadores centrales (si era clínicamente necesario se podían añadir inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina [IECA], antagonistas de los receptores de la angiotensina II [ARA II] o antagonistas del calcio). El seguimiento medio fue de 2,5 años. El objetivo primario era una variable compuesta de mortalidad total y todos los episodios cardiovasculares y cerebrovasculares (incluidas todas las recurrencias en el mismo paciente). Se alcanzaron reducciones similares de la PA en ambos grupos (confirmado por medición ambulatoria de la presión arterial [MAPA] de 24 horas). En el grupo de eprosartán ocurrieron significativamente menos episodios del objetivo primario (n = 206) que en el grupo de nitrendipino (n = 255). En el análisis del objetivo secundario (que fue analizar los episodios por separado) se mostró únicamente que el grupo de eprosartán reducía significativamente un 25% el número de ictus mortales y no mortales. El estudio MOSES indica que, añadido al efecto antihipertensivo, la utilización del ARA II eprosartán podría ser más beneficiosa que el antagonista del calcio nitrendipino en la prevención secundaria del ictus.

## **Tratamiento antihipertensivo y función cognitiva**

En estudios transversales y longitudinales de observación se ha mostrado alguna prueba científica del beneficio del tratamiento

antihipertensivo en la prevención del deterioro cognitivo y la demencia en la población anciana<sup>3</sup>. Hay importantes pruebas apoyan el concepto de que la HTA en la edad media de la vida, especialmente si no se trata de forma efectiva, afectaría de forma negativa a la función cognitiva y contribuiría al desarrollo de una demencia, e incluso de una enfermedad de Alzheimer, en edades más tardías. La elevación de la PA en la edad media de la vida implica un efecto acumulativo a largo plazo que provocaría un aumento de la gravedad de la arteriosclerosis y una mayor comorbilidad vascular en edades posteriores. Hay menos pruebas científicas de que el mismo efecto negativo sobre la función cognitiva esté presente en la HTA que se inicia en edades más avanzadas. Así, se han realizado estudios en la población anciana que han mostrado la presencia de un efecto negativo de una PA baja sobre la función cognitiva, particularmente en pacientes muy ancianos en los que quizás es necesario mantener unos valores de PA adecuados para asegurar la perfusión cerebral. No obstante, las cifras óptimas de PA se desconocen. Hasta la fecha, hay 5 ensayos clínicos en los que se ha valorado el efecto del tratamiento antihipertensivo (antagonista del calcio, diurético, IECA, ARA II) sobre la prevención del deterioro cognitivo y la demencia, con resultados controvertidos. Es posible que un período de seguimiento corto, la valoración de la función cognitiva con tests poco adecuados, o bien que la variable del deterioro cognitivo formaba parte de los objetivos secundarios en la mayoría de los estudios puedan explicar que, a pesar de la indudable relación epidemiológica entre la elevación de la PA y el deterioro de la función cognitiva, el papel del tratamiento antihipertensivo y el control de PA en la prevención del deterioro cognitivo y la demencia en el paciente hipertenso continúe debatiéndose.

El estudio Syst-Eur (Systolic Hypertension in Europe trial)<sup>19</sup> fue realizado en 4.695 pacientes mayores de 60 años, con hi-

hipertensión sistólica aislada, a los que se aleatorizó para recibir nitrendipino o placebo y se les siguió durante una media de 24 meses para investigar si un tratamiento activo podía reducir las complicaciones cardiovasculares. Los resultados pusieron de manifiesto una reducción (42%) significativa del riesgo relativo de desarrollar ictus en los pacientes tratados con nitrendipino frente al grupo placebo. Asimismo, el grupo con tratamiento activo presentó una menor incidencia de demencia en comparación al grupo placebo, rozando la significación estadística ( $p = 0,05$ ). Es preciso comentar que los pacientes participantes en este estudio han sido seguidos en abierto durante 2 años más. Al grupo control asignado a placebo durante el doble ciego se le inició tratamiento activo con nitrendipino. De esta manera, tras un seguimiento total de 4 años, la incidencia de demencia (tanto de tipo vascular como de Alzheimer) en el grupo activo fue significativamente menor que en el grupo control<sup>19</sup>.

Otros ensayos clínicos no han mostrado un claro efecto protector o solo un efecto beneficioso en la demencia y el deterioro cognitivo postictus.

En definitiva, la disminución de la PA parece tener el potencial de reducir el riesgo de deterioro cognitivo y demencia, tanto antes como después de experimentar un ictus, pero se necesitan más pruebas científicas.

### Tratamiento de la hipertensión arterial en el anciano

El envejecimiento progresivo de la población es un hecho ya ampliamente observado en los países occidentales y se magnificará

todavía más en las próximas décadas. En España, se estima que casi el 20% de la población tiene una edad > 65 años y que los individuos que superan los 80 años superan ya el 4%. Asimismo, este incremento en la pirámide de edad se acompaña de una mejor calidad y expectativa de vida.

Se estima que la prevalencia de HTA en la población de edad > 60 años es superior al 68%, a expensas particularmente de una elevación de la PAS. En efecto, cerca de dos terceras partes de la población hipertensa mayor de 60 años tiene una hipertensión sistólica aislada, todo ello debido a los cambios asociados al envejecimiento.

La necesidad de tratamiento de la HTA en la población anciana es un hecho ya ampliamente demostrado en diversos ensayos clínicos y se asocia a una reducción del riesgo de presentar una complicación cardiovascular. Los resultados del estudio HYVET<sup>14</sup>, antes expuestos, parecen indicar que el tratamiento antihipertensivo también es beneficioso en la población de edad > 80 años con una reducción de la morbimortalidad. En cualquier caso, la asistencia médica en la población anciana debe estar basada en el uso y la aplicación de la Valoración Geriátrica Integral con el fin de abarcar todos los aspectos clínicos, funcionales, cognitivos, afectivos y sociales de los individuos.

El objetivo debería ser siempre reducir la PA por debajo de 140/90 mmHg, en el paciente anciano. En los pacientes con antecedentes de enfermedad cardiovascular previa (sobre todo enfermedad cerebrovascular) es preciso individualizar el tratamiento. En este sentido, se sabe que descensos excesivos de la PA en el caso del paciente mayor, aun cuando limiten el riesgo cardiovascular, pueden plantear problemas de perfusión a determinados órganos, como el riñón o el cerebro.

Históricamente, algunos autores apoyan la presencia de una curva en forma de “J” que explicaría la relación entre la PAD y la morbilidad y mortalidad (aumento de la morbimortalidad cardiovascular debido tanto a un incremento como a un descenso de la PAD). Sin embargo, los resultados del estudio SHEP (Systolic Hypertension in the Elderly) no apoyan esta hipótesis; a los 5 años de tratamiento activo, la PAD conseguida fue de 68 mmHg y se asociaba a una reducción del 27% en la incidencia de infarto de miocardio<sup>20</sup>. En otros ensayos clínicos realizados en la población anciana (Syst-Eur, Syst-China) se obtuvieron resultados similares que, junto con los resultados obtenidos en el estudio HOT (Hypertension Optimal Treatment)<sup>21</sup>, rechazaban definitivamente el concepto de la curva en “J” hasta valores de PAD de 65 mmHg. En un análisis a posteriori del estudio SHEP también se concluyó que la PAD se puede reducir con seguridad hasta 65-70 mmHg en pacientes hipertensos ancianos.

Sobre la base de las pruebas científicas obtenidas en estos estudios, en la población anciana hipertensa puede recomendarse una reducción por debajo de 140/90 mmHg, bien tolerada. El éxito para alcanzar estos objetivos dependerá de los valores basales de PA. Así, en un gran número de pacientes ancianos será difícil conseguir una PAS por debajo de 140 mmHg, particularmente cuando los valores iniciales están por encima de 180/110 mmHg.

### Fármaco antihipertensivo ideal en la población anciana

El tratamiento farmacológico debe ser individualizado y deberá utilizarse el fármaco que mejor controle la PA con el menor número de efectos secundarios, teniendo en cuenta que actúa sobre un organismo envejecido y, frecuentemente, con otras enfer-

Tabla 2. Cambios fisiológicos del proceso de envejecimiento que pueden afectar la regulación de la presión arterial<sup>12</sup>

---

↓ Vasodilatación mediada por receptores $\beta$ -adrenérgicos
↓ Respuesta vasoconstrictora $\alpha$ -1-adrenérgica frente a estímulos del sistema nervioso simpático
↓ Actividad parasimpática
↓ Sensibilidad de los barorreceptores
↓ Rigidez arterial
↓ Llenado diastólico del ventrículo izquierdo
Modificación de la respuesta vascular endotelio-dependiente. Deterioro del sistema del óxido nítrico
– Favorece la vasoconstricción y el $\uparrow$ resistencia vascular
– $\uparrow$ Sustancias (interleucina, endotelina, insulina-like GF-1) que favorecen secreción de colágeno en la pared vascular
↓ Actividad renina plasmática
↓ Producción de prostaglandinas renales y mayor sensibilidad a variaciones de Na (↓ perfusión renal, ↓ retención líquidos/Na)

---

medades asociadas que implican la utilización de determinados grupos farmacológicos (tabla 2). En principio, puede utilizarse cualquier fármaco antihipertensivo o asociación fija capaz de alcanzar el objetivo terapéutico, si bien en las recomendaciones de la Sociedad Europea de Hipertensión<sup>5</sup> se destacan los antagonistas del calcio y los diuréticos por el mero hecho de que son los fármacos utilizados en los ensayos clínicos realizados en la población anciana. Es recomendable la utilización de dosis bajas de fármacos antihipertensivos y realizar la titulación de dosis, cuando sea necesario, de forma gradual.

En referencia a las características de los diferentes grupos farmacológicos disponibles para el tratamiento de la HTA y su posible

utilización en la población anciana, es preciso matizar los siguientes aspectos:

- En el envejecimiento se ha descrito una discreta intolerancia a la glucosa, y tampoco es infrecuente la presencia de dislipidemia e hiperuricemia. Por ello, los fármacos que alteren el metabolismo lipídico, de los hidratos de carbono o induzcan hiperuricemia no deberían emplearse como de primera opción (diuréticos tiacídicos, bloqueadores beta).
- Se evitarán fármacos que favorezcan la depleción de volumen, hiponatremia, hipopotasemia, así como los que produzcan bradicardia.
- Sería preferible la utilización de fármacos que pudieran revertir la esclerosis glomerular e intersticial que acompaña al proceso de envejecimiento renal. En modelos de experimentación, este fenómeno se ha observado con la utilización de antagonistas del calcio, IECA y la combinación de ambos.
- Debido a un aumento de la permeabilidad de la barrera hematoencefálica, la población anciana es más susceptible a los efectos adversos de fármacos con acción sobre el sistema nervioso central (reserpina, clonidina, alfametildopa).
- Evitar, si es posible, fármacos que puedan provocar ortostatismo (bloqueadores alfa y beta), dada la mayor prevalencia de hipotensión ortostática en la población anciana (15-20%).

## Bibliografía

1. International Society of Hypertension Writing Group. International Society of Hypertension (ISH): statement on blood pressure lowering and stroke prevention. *J Hypertens*. 2003;21:651-63.
2. Laurent S, Katsahian S, Fassot C, Tropeano A-I, Gautier I, Laloux B, et al. Aortic stiffness is an independent predictor of fatal stroke in essential hypertension. *Stroke*. 2003;34:1203-06.

3. Qiu C, Winblad B, Fratiglioni L. The age-dependent relation of blood pressure to cognitive function and dementia. *Lancet Neurol.* 2005;4:487-99.
4. MacMahon S. Blood pressure and the prevention of stroke. *J Hypertens.* 1996;14:S39-46.
5. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other blood-pressure-lowering drugs: results of prospectively designed overviews of randomised trials. *Lancet.* 2000;355:1955-64.
6. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, et al. 2007 ESH-ESC Practice Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: ESH-ESC Task Force on the Management of Arterial Hypertension. *J Hypertens.* 2007;25:1751-62.
7. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different regimens to lower blood pressure on major cardiovascular events in older and younger adults: meta-analysis of randomised trials. *BMJ.* 2008;336:1121-23.
8. Dahlof B, Sever PS, Poulter NR, Wedel H, Beevers DG, Caulfield M, et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multi-centre randomised controlled trial. *Lancet.* 2005;366:895-906.
9. Liu L, Zhao Y, Liu G, Li W, Zhang X, Zanchetti A, for the FEVER study group. The Felodipine Event Reduction (FEVER) Study: a randomised long-term placebo-controlled trial in Chinese hypertensive patients. *J Hypertens.* 2005;23:2157-72.
10. Verdecchia P, Reboldi G, Angeli F, Gattobigio R, Bentivoglio M, Thijs L, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and calcium channel blockers for coronary heart disease and stroke prevention. *Hypertension.* 2005;6:386-92.
11. Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE, Julius S, Beevers G, Faire U, et al, for the LIFE study group. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention for Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet.* 2002;359:995-1003.
12. Lithell H, Hansson L, Skoog I, Elmfeldt D, Hofman A, Olofsson B, et al. The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE): principal results of a randomised double-blind intervention trial. *J Hypertens.* 2003;21:875-86.

13. Gueyffier F, Bilpitt C, Boissel JP, Pocock S, Coope J, Cutler J, et al. Antihypertensive drugs in very old people: a subgroup meta-analysis of randomised controlled trials. INDANA Group. *Lancet*. 1999;353:793-6.
14. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, Staessen JA, Liu L, Dumitrascu D, et al. Treatment of hipertensión in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med*. 2008;358:1-12.
15. Rodgers A, MacMahon S, Gamble G, Slattery J, Sandercock P, Warlow C, for the United Kingdom Transient Ischaemic Attack Collaborative Group. Blood pressure and risk of stroke in patients with cerebrovascular disease. *BMJ*. 1996;313:147.
16. Gueyffier F, Boissei JP, Boutitie F, Pocock S, Coope J, Cutler J, et al. Effect of antihypertensive treatment in patients having already suffered from stroke. *Stroke*. 1997;28:2562-77.
17. PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood pressure lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet*. 2001;358:1033-41.
18. Schrader J, Lüders S, Kulchewski A, Hammersen F, Plate K, Berger J, et al. Morbidity and mortality after stroke, eprosartan compared with nitrendipine for secondary prevention. Principal results of a prospective randomized controlled study (MOSES). *Stroke*. 2005;36:1218-24.
19. Forette F, Seux ML, Staessen JA, Thijs L, Birkenhäger WH, Babarskiene MR, et al. The prevention of dementia with antihypertensive treatment. New evidence from the Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) study. *Arch Intern Med*. 2002;162:2046-52.
20. Somes GW, Pahor M, Shorr IR, Cushman WC, Applegate WB. The role of diastolic blood pressure when treating isolated systolic hypertension. *Arch Intern Med*. 1999;159:2004-9.
21. Zanchetti A, Hansson L, Clement D, Elmfeldt D, Julius S, Rosenthal T, et al. on behalf of the HOT Study Group. Benefits and risks of more intensive blood pressure lowering in hypertensive patients of the HOT Study with different risk profiles: does a J-shaped curve exist in smokers? *J Hypertens*. 2003;21:797-804.
22. Sierra C, Sobrino J. La hipertensión arterial en la población anciana. *Hipertensión* 2006; 23:118-27.

# CAPÍTULO V

## Tratamiento de la hipertensión arterial en el paciente con diabetes mellitus o enfermedad renal crónica

---

JOSEP M. GALCERÁN

*Servicio de Nefrología. Fundación Althaia.*

### Introducción

Aunque pueda parecer extraño agrupar 2 entidades tan diferentes como la diabetes y la enfermedad renal crónica (ERC) en un mismo capítulo, en realidad hay importantes similitudes que en el ámbito práctico lo justifican, sobre todo en cuanto a control tensional se refiere.

Cuando se observan los objetivos para la nefroprotección y prevención del riesgo cardiovascular en la ERC<sup>1</sup>, el primer punto consiste en controlar la presión arterial hasta valores < 130/80 mmHg. El segundo punto es la mayor reducción posible de la proteinuria mediante fármacos contra el sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA). El tercero, un óptimo control glucémico. El cuarto es el abandono del consumo de tabaco y el quinto y el sexto, el control lipídico (colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad [cLDL] < 100 mg/dl) y antiagregación plaquetaria. Si repasamos estos 6 puntos observaremos que se parecen como 2 gotas

de agua a la pauta de actuación en caso de diabetes. Ciertamente, aun siendo entidades muy distintas, el abordaje terapéutico es muy similar (con particularidades importantes en cuanto a utilización de hipoglucemiantes orales, control de la anemia y del metabolismo fosfocálcico en el caso de la ERC), lo cual facilita enormemente recordar los protocolos de actuación.

## Diabetes mellitus

### Objetivo de presión arterial

El objetivo de control tensional en diabetes no es el habitual en la población general, sino más ambicioso: inferior a 130/80 mmHg<sup>2,3</sup>. En realidad, en ningún gran estudio realizado en pacientes diabéticos hipertensos se ha alcanzado este valor de control<sup>4</sup>, así que dicha recomendación no se basa en pruebas científicas clínicas de alto nivel. Sin embargo, en diversos estudios se indica que la población diabética se beneficia de un control tensional más estricto que la población general. En el estudio HOT se observó que, mientras el grupo de pacientes sin diabetes no obtenía mayor beneficio por reducciones de presión arterial diastólica (PAD) por debajo de 85,2 mmHg, en los pacientes diabéticos sí se reducían los eventos cardiovasculares con la menor PAD conseguida (81,1 mmHg)<sup>5</sup>. En el estudio ABCD, con un reducido número de pacientes (470 diabéticos hipertensos), se obtuvo una menor mortalidad en el grupo de control intensivo (133/78 mmHg)<sup>6</sup>. Finalmente, en el estudio ADVANCE se demuestra el beneficio de reducir la PA a 136/73 mmHg<sup>7</sup>, más allá de lo que en su día estableció el estudio UKPDS<sup>8</sup>, y se argumenta con acierto que sólo fijándose objetivos ambiciosos de presión arterial nos podremos acercar a los resultados de control alcanzados en dichos estudios.

## Tratamiento no farmacológico

Al igual que en población no diabética, se recomienda reducir la ingesta de sal, moderar el consumo de alcohol, corregir el sobrepeso y realizar actividad física<sup>2,3</sup>.

## Tratamiento farmacológico

En cuanto al tipo de fármacos utilizados, dado que el mayor beneficio se obtiene de la reducción tensional y es notable que pocos pacientes diabéticos la alcanzan<sup>9,10</sup>, la recomendación más importante es utilizar combinaciones de fármacos, tantos como sea necesario para alcanzar el control < 130/80 mmHg.

Si realizamos un análisis algo más en profundidad, cabe comentar algunas particularidades que tienen importancia:

- Los antagonistas del SRAA (tanto inhibidores del enzima de conversión de la angiotensina [IECA] como antagonistas del receptor ATI de la angiotensina II [ARA II]) presentan un perfil metabólico que mejora la sensibilidad a la insulina<sup>11</sup>, tienen una actividad preventiva y reductora de la proteinuria más allá de la mera reducción tensional<sup>12-15</sup> y están recomendados tanto en el caso de la nefropatía diabética como en pacientes diabéticos sin afectación renal. Deberían estar siempre en el “cóctel” de fármacos utilizados y son de elección en los casos en que se controle eficazmente la PA con monoterapia<sup>2,3</sup>. Los antagonistas del SRAA son teratógenos y están, pues, contraindicados durante el embarazo.
- Los bloqueadores de los canales del calcio o antagonistas del calcio (CA) tienen un perfil metabólico neutro y constituyen una combinación sinérgica con los antagonistas del SRAA<sup>11,3</sup>. Algunos estudios muestran que dicha combinación presenta mejores resultados en el control glucémico que la asociación

de antagonistas del SRAA con diuréticos<sup>16</sup>, y recientemente, el estudio ACCOMPLISH, en el que se incluyó a 6.946 diabéticos (el 60,4% del total), mostró que con la combinación IECA-CA se obtenían mejores resultados cardiovasculares que con la combinación IECA-diurético<sup>17</sup>.

- Los diuréticos constituyen una asociación sinérgica con los antagonistas del SRAA, son eficaces para contrarrestar la retención de sodio que acontece en la diabetes, han formado parte de la base del tratamiento en grandes estudios de prevención microvascular y macrovascular en pacientes diabéticos<sup>7</sup> y son la combinación de primer escalón recomendada en algunas guías<sup>2</sup>. En contrapartida, empeoran la resistencia a la insulina y el control glucémico<sup>11,16</sup>, y en algún estudio ya mencionado presentan peor resultado cardiovascular en comparación con CA cuando se utilizan en combinación con antagonistas del SRAA<sup>17</sup>.
- Los bloqueadores beta tienen alguna indicación específica como, por ejemplo, los pacientes con cardiopatía isquémica<sup>3</sup>, pero su combinación con antagonistas del SRAA no es sinérgica<sup>3</sup>, empeoran la resistencia a la insulina<sup>11</sup> y su combinación con diuréticos resulta particularmente hiperglucemiante<sup>3</sup>.
- Los bloqueadores alfa son metabólicamente neutros y, aunque no se aconsejan como combinación de primer escalón<sup>3</sup>, pueden usarse en asociaciones múltiples para alcanzar el control tensional objetivo.

Dada la importancia del antagonismo del SRAA en la diabetes y conociendo la capacidad del sistema para escapar a su bloqueo<sup>18</sup>, se ha hipotetizado que una neutralización en distintos niveles (bloqueo doble, triple, etc.) podría proporcionar resultados superiores al bloqueo simple. En referencia al bloqueo múltiple del SRAA, lo primero que debe señalarse es que no constituye una combinación antihipertensiva sinérgica<sup>19</sup> y puede conllevar el riesgo de efectos secundarios, sobre todo renales<sup>20</sup>. En la actualidad,

el bloqueo dual clásico (IECA + ARA II) sólo se recomienda para el control de la nefropatía con proteinuria que no responde suficientemente al bloqueo simple con adecuado control tensional<sup>21</sup>.

Recientemente se ha comercializado en España un nuevo grupo terapéutico, los inhibidores de la renina, cuya descripción no corresponde a este protocolo. Los resultados disponibles hasta el momento indican que puede ser una combinación antihipertensiva más sinérgica que el bloqueo dual clásico<sup>22</sup> y con una acción beneficiosa en pacientes con nefropatía diabética<sup>23</sup>.

El abordaje terapéutico y los objetivos de control del paciente diabético con hipertensión arterial se resumen en la tabla I.

Si la presión arterial es refractaria al tratamiento con múltiples fármacos deben considerarse formas secundarias de hipertensión arterial.

## Enfermedad renal crónica (ERC)

Se considera ERC significativa cuando el filtrado glomerular es  $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  (grados 3-5)<sup>24</sup>. La insuficiencia renal terminal o estadio 5 ( $\text{FG} < 15 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) presenta particularidades importantes y no es objeto de este protocolo. Para hallar el filtrado glomerular estimado (FGe) se recomienda la fórmula MDRD y para estimar el aclaramiento, la de Cockcroft-Gault<sup>25</sup>.

### Objetivo de presión arterial

La hipertensión arterial no sólo comporta un riesgo cardiovascular en estos pacientes, sino que es el factor más importante de progresión de la insuficiencia renal<sup>1,26</sup>. Dicha progresión depende

**Tabla 1. Abordaje terapéutico y objetivos de control del paciente hipertenso con diabetes o ERC**

	Diabetes		Enfermedad renal crónica	
	Sin nefropatía	Con nefropatía	Sin proteinuria	Con proteinuria
Objetivo de presión arterial	< 130/80 mmHg	< 125/75 mmHg <sup>a</sup>	< 130/80 mmHg	< 125/75 mmHg <sup>a</sup>
Fármaco de elección	Antagonista del SRAA	Antagonista del SRAA	Cualquiera	Antagonista del SRAA
Primera combinación recomendada	Diurético o CA	Diurético <sup>b</sup> o CA <sup>c</sup>	Cualquiera sinérgica	Diurético <sup>b</sup> o CA <sup>c</sup>
Posteriores combinaciones	El no utilizado en primera combinación. Posteriormente cualquier otro grupo	El no utilizado en primera combinación. Posteriormente cualquier otro grupo	Cualquiera sinérgica	El no utilizado en primera combinación. Posteriormente cualquier otro grupo
Otras medidas de prevención cardiovascular	HbA1C < 7% Cese del tabaco cLDL < 100 mg/dl Antiagregación plaquetaria	HbA1C < 7% Cese del tabaco cLDL < 100 mg/dl Antiagregación plaquetaria	HbA1C < 7% Cese del tabaco cLDL < 100 mg/dl Antiagregación plaquetaria	HbA1C < 7% Cese del tabaco cLDL < 100 mg/dl Antiagregación plaquetaria

CA: antagonista del calcio; cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; SRAA: sistema renina-angiotensina-aldosterona.

<sup>a</sup>En caso de proteinuria > 1 g/24 h.

<sup>b</sup>Diurético de asa si FGe < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

<sup>c</sup>Los CA no dihidropiridínicos tienen mayor actividad antiplateletaria.

también de otras condiciones, entre las cuales es muy importante la magnitud de la proteinuria<sup>1,26</sup>, que por otra parte también parece ser un factor de riesgo cardiovascular independiente<sup>3</sup>.

Como en el caso de la diabetes, la presión arterial deseable es < 130/80 mmHg. Ello está basado en estudios epidemiológicos que indican que la presión arterial asociada con una mejor supervivencia es una presión arterial sistólica (PAS) entre 110 y 129 mmHg<sup>27</sup>, y en diversos estudios prospectivos en los que se ha observado que en pacientes con nefropatía proteinúrica, en muchas ocasiones diabética, la progresión de la ERC es menor cuanto más baja ha sido la presión arterial alcanzada<sup>28,29</sup>. Por esto, las guías también recomiendan que, en caso de proteinuria > 1 g/dl, el objetivo de presión arterial sea todavía más ambicioso: < 125/75 mmHg<sup>1,3</sup>.

### **Tratamiento no farmacológico**

Como en el resto de pacientes hipertensos, se recomienda reducir la ingesta de sal, moderar el consumo de alcohol, corregir el sobrepeso y realizar actividad física<sup>1,3,26</sup>.

### **Tratamiento farmacológico**

La insuficiencia renal dificulta el control de la presión arterial y, al igual que en diabetes, habitualmente serán necesarias combinaciones de 2 o más fármacos para lograr el objetivo.

Con independencia de sus efectos sobre la presión arterial sistémica, los distintos grupos farmacológicos pueden ejercer acciones distintas sobre la hemodinamia glomerular. Aunque prevalece la importancia de reducir la presión arterial al valor objetivo, distintas estrategias farmacológicas pueden afectar de manera distinta al FGe o a la proteinuria.

- Los antagonistas del SRAA producen una vasodilatación más potente de la arteriola eferente, reduciendo más acusadamente la presión intraglomerular. Al ser el aumento de dicha presión glomerular un mecanismo de deterioro renal, estos fármacos se muestran de particular utilidad. Son más eficaces que otros grupos cuanto mayor sea el grado de proteinuria<sup>30</sup>. Se consideran de elección para ERC con hipertensión y proteinuria (> 300 mg/g)<sup>1,3,26</sup>. Sin embargo, debido a su comentado mecanismo de acción, pueden provocar reducciones agudas o subagudas del FGe e hiperpotasemia. Si la reducción del FGe no es mayor del 30% en 4 meses y el potasio sérico no es > 5,5 mEq/l, no es preciso interrumpirlos<sup>31</sup>.
- Los diuréticos reducen el volumen extracelular, aumentado habitualmente en los pacientes con ERC, y constituyen una combinación antihipertensiva sinérgica con los antagonistas del SRAA. Son la asociación de primer escalón recomendada por la mayoría de guías<sup>1,26</sup>. La elección del tipo de diurético depende de la función renal y la cantidad de expansión de volumen. Las tiacidas no son eficaces en pacientes con FGe < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. En estos casos, y en los casos con edema importante, deben utilizarse diuréticos de asa. Los diuréticos conservadores de potasio deben ser utilizados con mucha precaución en pacientes con FGe < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> y en los tratados con antagonistas del SRAA u otros fármacos que puedan conllevar riesgo de hiperpotasemia como, por ejemplo, antiinflamatorios no esteroideos.
- Antagonistas del calcio: a pesar de que en la ERC tradicionalmente han quedado situados tras los antagonistas del SRAA y los diuréticos, en parte por la menor capacidad antiproteinúrica que los CA dihidropiridínicos clásicos presentan en comparación a los primeros debido a su acción dilatadora más im-

portante de la arteriola aferente, diversas observaciones indican que su papel podría ser de mayor importancia. En primer lugar, las diferencias con los antagonistas del SRAA, incluso en nefropatías proteinúricas, se minimizan si se normaliza la presión arterial sistémica<sup>29</sup>. En segundo lugar, los CA no dihidropiridínicos, y algunos nuevos dihidropiridínicos, modifican la hemodinamia glomerular de manera parecida a los antagonistas del SRAA y son, por tanto, más antiproteinúricos. Y finalmente, en análisis retrospectivos de estudios realizados en grandes poblaciones hipertensas sin proteinuria importante pero con un porcentaje considerable de disfunción renal se indica que los CA dihidropiridínicos podrían ser superiores a los diuréticos, e incluso a los mismos antagonistas del SRAA en cuanto a preservación de la función renal<sup>32</sup>.

- Bloqueadores beta, alfa y otros antihipertensivos son susceptibles de utilizarse en combinación con los anteriores para alcanzar el objetivo de presión arterial.

Las observaciones referentes al bloqueo múltiple del SRAA y a los inhibidores de la renina realizadas en el apartado de diabetes tienen igual aplicación en la ERC. En referencia al bloqueo múltiple, el riesgo que conlleva de reducción del filtrado glomerular obliga a una máxima precaución si se utiliza en pacientes con ERC.

El abordaje terapéutico y los objetivos de control del paciente con ERC e hipertensión arterial se resumen en la tabla I.

Cabe recordar que en ciertas circunstancias se recomienda el control por un especialista en nefrología: insuficiencia renal severa (FGe < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) o progresiva (> 30% en 4 meses) o proteinuria > 500-1.000 mg/g a pesar de un correcto tratamiento antihipertensivo<sup>26</sup>.

## Bibliografía

1. Gorostidi M, Marin R. Tratamiento de la hipertensión arterial en enfermos con insuficiencia renal. Estadios 2 y 3 de la enfermedad renal crónica. *Nefrología*. 2004;24 Suppl 6:91-100.
2. ADA standards of medical care in diabetes-2009. *Diabetes Care*. 2009;32 Suppl 1:S13-61.
3. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens*. 2007;25:1105-87.
4. Mancia G, Grassi G. Systolic and diastolic blood pressure control in antihypertensive drug trials. *J Hypertens*. 2002;20:1461-4.
5. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlof B, Elmfeldt D, Julius S, et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial: HOT Study Group. *Lancet*. 1998;351:1755-62.
6. Estacio RO, Jeffers BW, Hiatt WR, Biggerstaff SL, Gifford N, Schrier RW. The effect of nisoldipine as compared with enalapril on cardiovascular outcomes in patients with non-insulin-dependent diabetes and hypertension. *N Engl J Med*. 1998;338:645-52.
7. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Woodward M, Billot L, et al, ADVANCE Collaborative Group. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2007;370:829-40.
8. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38: UK Prospective Diabetes Study Group. *BMJ*. 1998;317:703-13.
9. Cheung BM, Ong KL, Cherny SS, Sham PC, Tso AWK, Lam KSL. Diabetes Prevalence and Therapeutic Target Achievement in the United States, 1999 to 2006. *Am J Med*. 2009;122:443-53.
10. Goday A, De la Calle H, Costa A, Díez-Espino J, Franch J. Evaluación del cumplimiento de los objetivos de control metabólico de la diabetes mellitus tipo 2: Estudio TranSTAR. *Med Clin (Barc)*. 2003;120:446-50.
11. Elliott WJ, Meyer PM. Incident diabetes in clinical trials of antihypertensive drugs: a network meta-analysis. *Lancet*. 2007;369:201-7.

12. Ruggenenti P, Fassi A, Ilieva AP, et al. Preventing microalbuminuria in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2004;351:1941-51.
13. Parving HH, Lehnert H, Bröchner-Mortensen J, et al. for the Irbesartan in patients with type-2 diabetes and microalbuminuria study group. *N Engl J Med.* 2001;345:870-8.
14. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke W, et al, for the Collaborative Study Group. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2001;345:851-60.
15. Brenner BM, Cooper ME, De Zeeuw D et al, for the RENAAL Study Group. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med.* 2001;345:861-9.
16. Bakris G, Molitch M, Hewkin A, Kipnes M, Sarafidis P, Fakouhi K, et al; STAR Investigators. Differences in glucose tolerance between fixed-dose antihypertensive drug combinations in people with metabolic syndrome. *Diabetes Care.* 2006;29:2592-7.
17. Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, et al. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N Engl J Med.* 2008;359:2417-28.
18. Biollaz J, Brunner HR, Gavras I, Waeber B, Gavras H. Antihypertensive therapy with MK 421: angiotensin II-angiotensin relationships to evaluate efficacy of converting enzyme blockade. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1982;4:966-72.
19. Doulton TW, He FJ, MacGregor GA. Systematic review of combined angiotensin-converting enzyme inhibition and angiotensin receptor blockade in hypertension. *Hypertension.* 2005;45:880-6.
20. Yusuf S, Teo KK, Pogue J, Dyal L, Copland I, Schumacher H, et al, ONTARGET Investigators. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med.* 2008;358:1547-59.
21. Kunz R, Friedrich C, Wolbers M, Mann JF. Meta-analysis: effect of monotherapy and combination therapy with inhibitors of the renin-angiotensin system on proteinuria in renal disease. *Ann Intern Med.* 2008;148:30-48.
22. Oparil, Yarows SA, Patel S, Fang H, Zhang J, Satlin A. Efficacy and safety of combined use of aliskiren and valsartan in patients with hypertension: a randomised, double-blind trial. *Lancet.* 2007;370:221-9.
23. Parving HH, Persson F, Lewis JB, Lewis EJ, Hollenberg NK; AVOID Study Investigators. Aliskiren combined with losartan in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med.* 2008;358:2433-46.

24. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis.* 2002;39 Suppl 1:S1-266.
25. Gracia S, Montañés R, Bover J, Cases A, Deulofeu R, Martín de Francisco AL, et al. Documento de consenso: recomendaciones sobre la utilización de ecuaciones para la estimación del filtrado glomerular en adultos. *Nefrología.* 2006;26:658-65.
26. K/DOQI clinical practice guidelines on hypertension and antihypertensive agents in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis.* 2004;43 Suppl 1: S1-290.
27. Jafar TH, Stark PC, Schmid CH, Landa M, Maschio G, De Jong PE, et al; AIPRD Study Group. Progression of chronic kidney disease: the role of blood pressure control, proteinuria, and angiotensin-converting enzyme inhibition: a patient-level meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2003;139:244-52.
28. Bakris GL. Maximizing cardiorenal benefit in the management of hypertension: achieve blood pressure goals. *J Clin Hypertens.* 1999;1:141-7.
29. Pohl MA, Blumenthal S, Cordonnier DJ, De Alvaro F, Deferrari G, Eisner G, et al. Independent and additive impact of blood pressure control and angiotensin II receptor blockade on renal outcomes in the irbesartan diabetic nephropathy trial: clinical implications and limitations. *J Am Soc Nephrol.* 2005;16:3027-37.
30. Jafar TH, Stark PC, Schmid CH, Landa M, Maschio G, Marcantoni C, et al; AIPRD Study Group. Angiotensin-Converting Enzyme Inhibition and Progression of Renal Disease. Proteinuria as a modifiable risk factor for the progression of non-diabetic renal disease. *Kidney Int.* 2001;60:1131-40.
31. Bakris GL, Weir MR. Angiotensin-converting enzyme inhibitor-associated elevations in serum creatinine: is this a cause for concern? *Arch Intern Med.* 2000;160:685-93.
32. Rahman M, Pressel S, Davis BR, et al. Renal outcomes in high-risk hypertensive patients treated with an angiotensin-converting enzyme inhibitor or a calcium channel blocker vs a diuretic: a report from the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *Arch Intern Med.* 2005;42:67-75.

# CAPÍTULO VI

## Importancia del control de la presión arterial en el pronóstico del paciente hipertenso

---

CARMEN SÁEZ Y CARMEN SUÁREZ  
*Unidad de Hipertensión. Servicio de Medicina Interna.  
Hospital Universitario de la Princesa. Madrid.*

### Introducción

Las enfermedades cardiovasculares (ECV) son la primera causa de muerte en España<sup>1</sup>; adicionalmente, constituyen una creciente causa generadora de morbilidad, hospitalización y discapacidad, con un alto coste económico asociado.

La prevalencia de hipertensión arterial (HTA) en la población general española es del 35%, alcanzando el 68% en los mayores de 60 años<sup>2</sup>. Este hecho, junto con el riesgo que comporta, hace que se identifique como el factor de riesgo (FR) que contribuye en mayor grado a la mortalidad cardiovascular (CV).

La HTA es un condicionante de riesgo, tanto por sí misma como por su frecuente coexistencia con otros FR; así, por ejemplo, en el 11% de los pacientes con síndrome metabólico, la HTA es el principal determinante del riesgo asociado a él<sup>3</sup>.

El beneficio de su tratamiento, tanto mayor cuanto mayor sea el riesgo del sujeto, es hoy incuestionable y puede ser magnificado por el control simultáneo de otros FR.

**Tabla 1. Evolución del control de la hipertensión arterial en España**

	Controlpres 1995 (10)	Controlpres 1998 (24)	Controlpres 2001 (25)
PA<140/90	13%	16.3%	28.8%
PA<130/80 en DM	9.1%	9.5%	10.5%
%>2 fármacos	35%	44%	1.6%

(Pie tabla) PA: presión arterial (en mmHg); DM: diabetes mellitus  
Modificado de las citas (5, 10, 24-28).

El objetivo del tratamiento de la HTA será evitar las complicaciones asociadas a ella. Para ello es necesario controlar las cifras de presión arterial (PA) y, adicionalmente, incidir de manera concomitante en todos y cada uno de los otros factores de riesgo acompañantes, para reducir el riesgo cardiovascular global<sup>4</sup>.

A pesar de ello, la situación actual del control de la HTA es deficitaria; en el último estudio realizado en el ámbito de la atención primaria en 2006, y considerando control cifras < 140/90 mmHg, éste alcanza el 41,4%<sup>5</sup>, y en las consultas de atención especializada los datos son similares (el 40% de pacientes controlados)<sup>6,7</sup>. Es llamativo observar que el grado de control es peor precisamente en los pacientes de mayor riesgo cardiovascular, como los que tienen múltiples FR y, en especial, los diabéticos, de los que sólo el 7,5% alcanzaba el objetivo recomendado actualmente (menor 130/80 mmHg)<sup>8</sup> en otros estudios como PREVENCAT, en el que se evalúa el control en pacientes con coexistencia de dislipemia, diabetes e hipertensión, el 16.8% estaba dentro de objetivo de PA, siendo el control de este FR el más pobre, tras la obesidad<sup>9</sup>. Sin embargo, la evolución está siendo favorable si consideramos que, en 1995, el porcentaje de pacientes controlados era del 13%<sup>10</sup> (tabla 1).

PRESCAP 2002 (26)	Controlpres 2003 (27)	HICAP 2005 (28)	PRESCAP 2006 (5)
36.1%	38.8%	39.3%	41.4%
15.1%			
55.2%	55.6%		

Posibles medidas para optimizar el control incluyen mejorar la metodología habitual de medida de PA, mejorar el cumplimiento terapéutico, clarificar el objetivo terapéutico que debe ser alcanzado, optimizar el tratamiento farmacológico y evitar la inercia terapéutica.

En cuanto al primer punto, la mejora en la metodología de medida hace referencia fundamentalmente al incremento en la utilización de la medición ambulatoria de la PA (MAPA) y a la automejora domiciliar de la PA (AMPA); estas medidas son para excluir la HTA mal controlada de forma aislada en la clínica y para el diagnóstico de HTA enmascarada, una entidad de riesgo por lo que supone de infradiagnosticada y porque la incidencia de eventos cardiovasculares en este tipo de pacientes es dos veces superior a la de pacientes normotensos. La medida clínica aislada de la PA sobreestima la cuantía del mal control, y así, por ejemplo, el estudio CARDIORISC muestra un mayor porcentaje de pacientes controlados (56,1%) cuando la medida utilizada es la MAPA ya que reduce la reacción de alerta. El estudio Ohasama muestra el valor pronóstico de la medida domiciliar de la PA, un tercio de los pacientes con buen control tensional en la consulta no presenta criterios de buen control por MAPA, por lo que esta técnica ayudaría a optimizar el tratamiento en nuestros pacientes<sup>11-13</sup>.

## **Morbimortalidad atribuible a la hipertensión arterial**

La elevada prevalencia de la hipertensión arterial en España y el aumento progresivo de la población de edad superior a 60 años en la que es especialmente frecuente, hace que el control de la hipertensión arterial sea un objetivo fundamental a la hora de reducir la carga de morbilidad cardiovascular en nuestra población.

La HTA se asocia a la aparición de enfermedad coronaria, ictus, deterioro cognitivo, insuficiencia renal, arteriopatía periférica e insuficiencia cardíaca (IC). En la cohorte Framingham se encontró un riesgo 2 veces mayor de enfermedad cardiovascular en los pacientes hipertensos que en los normotensos en cualquier franja de edad<sup>14</sup>. El 66,8% de las muertes de causa CV ocurridas en los sujetos más jóvenes (50-59 años) está relacionado con la HTA y el 58% es directamente atribuible a ella.

El riesgo relativo (RR) de muerte CV aumenta paralelamente a las categorías de PA, desciende con la edad y es mayor para la enfermedad cerebrovascular que para las otras ECV. Sin embargo, la mayor mortalidad poblacional aparece en las categorías iniciales de HTA (grados 1 y 2), con un porcentaje de mortalidad CV total del 20 y el 19,7%, respectivamente. Esto es reproducible para todas las ECV, es decir, que lo que reduciría de forma más importante el número de eventos en la población, tanto mortales como no mortales, sería una actuación correctora en estas fases iniciales de HTA (140-179 mmHg)<sup>15</sup>.

Es fácil entender la importancia de corregir este factor de riesgo a tenor de sus consecuencias en morbimortalidad y del riesgo que supone a nivel poblacional.

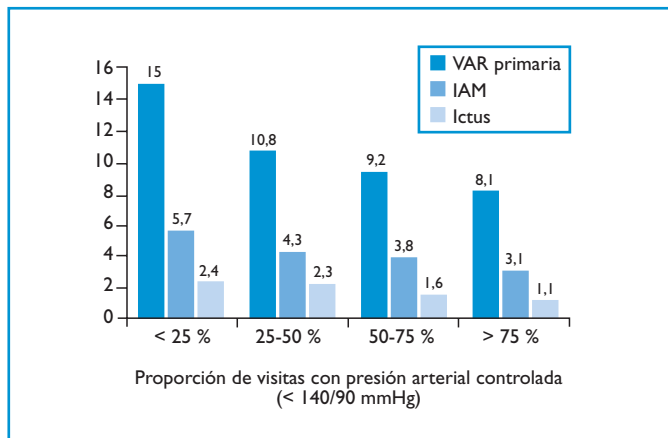
## Beneficios del control de la hipertensión arterial

Metaanálisis como el de la Blood Pressure Lowering Treatment Trialist Collaboration muestran que hay una reducción de la morbimortalidad en los pacientes hipertensos tratados que alcanzaban objetivos terapéuticos<sup>16</sup>.

Las guías de 2007 fijan el objetivo de PA en 140/90 mmHg o inferior si es bien tolerado, y 130/80 mmHg en pacientes diabéticos, debiéndose considerar este objetivo más exigente en pacientes en prevención secundaria de ECV<sup>4</sup>. El descenso de la PA por debajo de estos valores comporta un claro beneficio. Una diferencia en el descenso de la presión arterial sistólica (PAS) de 4 mmHg, y 2 mmHg de la presión arterial diastólica (PAD) ha demostrado reducir un 27% el ictus, un 35% los eventos cardíacos, un 32% los coronarios, y un 33% la muerte cardiovascular, pese a lo sutil de la reducción<sup>17,18</sup> (fig. 1).

En varios trabajos se ha comparado el efecto de distintos regímenes de tratamiento antihipertensivo y los resultados son bastante uniformes, como muestra un metaanálisis reciente, y reflejan que las diferencias entre los distintos fármacos utilizados en la actualidad son pequeñas y que el beneficio que producen está derivado principalmente de su efecto en descender la PA. Más allá de esto, algunos fármacos presentan efectos más específicos para determinadas enfermedades: los antagonistas del calcio sobre los ictus y los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA) sobre los episodios coronarios, así como un papel menos beneficioso de los antagonistas del calcio sobre la insuficiencia cardíaca o de los diuréticos y los bloqueadores beta sobre la diabetes mellitus de reciente aparición, pero se ha cuantificado que estos efectos específicos suponen un 5-10% del efecto global del fármaco<sup>19</sup>.

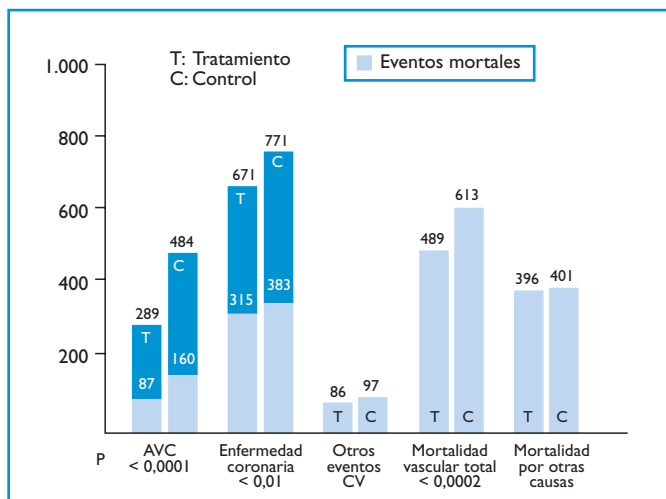
Figura 1. Evolución clínica en función del control de la presión arterial<sup>20</sup>



Se ha postulado que el beneficio del tratamiento de la HTA es mayor en enfermos de alto riesgo, como son los pacientes en prevención secundaria y los diabéticos. En un estudio realizado en pacientes con enfermedad coronaria y HTA mal controlada se demostró que la incidencia de eventos era menor en los pacientes que tenían la PA controlada en un mayor número de visitas<sup>20</sup> (fig. 2). De igual manera, en el estudio VALUE se demostró que los pacientes con PA < 140/90 mmHg presentaron una incidencia significativamente inferior de ictus, infartos de miocardio e insuficiencia cardíaca que los pacientes no controlados, sin diferencias entre los tratamientos asignados<sup>21</sup>.

El estudio CORONARIA, en pacientes diabéticos, mostraba que el tratamiento de la HTA producía un descenso similar de la PAS y la PAD, tanto en diabéticos como en no diabéticos, pero que

Figura 2. Efectos del tratamiento antihipertensivo en la morbimortalidad cardiovascular<sup>18</sup>



PIE: proporción de visitas con presión arterial controlada (<140/90 mmHg).

esto suponía alcanzar los objetivos de control en el 20,2% de los diabéticos frente al 45,9% de los no diabéticos<sup>22</sup>. Los datos referentes a los diabéticos en el estudio INVEST muestran que el porcentaje de pacientes en las categorías con el menor número de visitas con PA controlada era ligeramente mayor en los diabéticos. Para cada grupo de control, la incidencia de eventos CV era mayor en los diabéticos; la proporción de eventos se reducía a medida que aumentaba la de visitas con PA controlada<sup>20</sup>.

En estos pacientes de alto riesgo, las pruebas científicas también muestran que controlar la HTA de forma temprana (antes de los 6 meses) disminuye la morbimortalidad en comparación con la

ausencia de control en este período, con independencia del tratamiento asignado<sup>21</sup>.

El beneficio del tratamiento de la HTA en ancianos ha sido clarificado por el estudio HYVET, en mayores de 80 años, con un objetivo de 150/80 mmHg, y que mostró una reducción del 30% en la incidencia de ictus, un 21% en la mortalidad por cualquier causa, un 23% en la muerte de causa CV, un 64% en la incidencia de insuficiencia cardíaca, sin una mayor incidencia de efectos adversos<sup>23</sup>. Tampoco hay pruebas científicas de un mayor efecto protector de ninguno de los grupos farmacológicos en función de la edad<sup>17</sup>.

## Bibliografía

1. Instituto Nacional de Estadística. Mortalidad en el año 2006. Disponible en: <http://www.ine.es/inebase/>.
2. Banegas JR, Rodríguez-Artalejo F, De la Cruz JJ, De Andrés B, Rey J. Mortalidad relacionada con la hipertensión y la presión arterial en España. *Med Clin (Barc)*. 1999;112:489-94.
3. Martínez-Larrad MT, Fernández Pérez C, González Sánchez JL, López A, Fernández-Alvarez J, Riviriego J, et al. Prevalencia del síndrome metabólico (criterios del ATP-III): estudio de base poblacional en áreas rural y urbana de la provincia de Segovia. *Med Clin (Barc)*. 2005;125:481-6.
4. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens*. 2007;25:1105-87.
5. Santos Rodríguez J, Rodríguez Roca G, González- Segura D, Alsina J, Llisterra Caro, F.Alonso Moreno, et al. Conducta terapéutica del médico de Atención Primaria en los hipertensos mal controlados de mayor edad: estudio PRESCAP 2006. Presentado en el XXVII congreso de la SEMFYC 2007.
6. Suárez C, Cairols M, Castillo J, Esmatjes E, Sala J, Llobet X, et al. Control de FR y tratamiento de la aterotrombosis. Registro REACH España. *Med Clin (Barc)*. 2007;129:446-50.

7. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Whelton PK, He J. Worldwide prevalence of hypertension: a systematic review. *J Hypertens*. 2004;22:11-9.
8. Martín-Baranera M, Campo C, Coca A, De la Figuera M, Marín R, Ruilope LM; en representación del Grupo de Investigadores DICOPRESS. Estratificación y grado de control de los FR cardiovascular en población hipertensa española. Resultados del estudio DICOPRESS. *Med Clin (Barc)*. 2007;129:247-51.
9. Álvarez-Sala LA, Suárez C, Mantilla T, Franch J, Ruilope LM, Banegas JR, et al. Estudio PREVENCAT: control del riesgo cardiovascular en atención primaria. *Med Clin (Barc)*. 2005;124:406-10.
10. Coca A. Control de la hipertensión arterial en España. Resultados del estudio Controlpres 95. *Hipertensión*. 1995;12:182-8.
11. Fagard RH, Cornelissen VA. Incidence of cardiovascular events in white-coat, masked and sustained hypertension versus true normotension: a meta-analysis. *J Hypertens*. 2007;25:2193-8.
12. Banegas JR, Segura J, Sobrino J, Rodríguez Artalejo F, De la Sierra A, De la Cruz JJ, et al. Effectiveness of blood pressure control outside the medical setting. *Hipertensión*. 2007;49:62-8.
13. Ohkubo T, Kikuya M, Asayama K, Metoki H, Hara A, Inoue R, et al. Incorporating self-blood pressure measurements at home in the guideline from the Ohasama study. *Blood Press Monit*. 2007;6:407-9.
14. Kannel WB. Blood pressure as a cardiovascular risk factor. *JAMA*. 1996;275:1571-6.
15. Graciani A, Zuluaga-Zuluaga MC, Banegas JR, León-Muñoz LM, De la Cruz JJ, Rodríguez-Artalejo F. Mortalidad cardiovascular atribuible a la presión arterial elevada en la población española de 50 años o más. *Med Clin (Barc)*. 2008;131:125-9.
16. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists Collaboration. Effects of different blood pressure-lowering regimens on major cardiovascular events in individuals with and without diabetes mellitus. *Arch Intern Med*. 2005;165:1410-9.
17. Liu L, Zhang Y, Liu G, Zanchetti A. FEVER Study group. The Felodipine Event Reduction (FEVER) Study: a randomized long-term placebo-controlled trial in Chinese hypertensive patients. *J Hypertens*. 2005;23:2157-72.
18. Collins R, Peto R, McMahon S, et al. Blood pressure, stroke and coronary heart disease, Part 2, short term reductions in blood pressure: overview

- of randomised drug trials in their epidemiological context. *Lancet*. 1990; 335:827-38.
19. Blood Pressure Lowering Treatment Trialist Collaboration. Effects of different regimens to lower blood pressure on major cardiovascular events in older and younger adults: meta-analysis of randomised trials. *BMJ*. 2008;336:1121-3.
  20. Mancia J, Messerli F, Bakris G, Zhou Q, Champion A, Pepine CJ. Blood Pressure Control and Improved Cardiovascular Outcomes in the International Verapamil SR-Trandolapril Study. *Hypertension*. 2007;50: 299-305.
  21. Weber MA, Julius S, Kjeldsen SE, Brunner HR, Ekman S, Hansson L, et al; Blood pressure dependent and independent effects of antihypertensive treatment on clinical events in the VALUE Trial. *Lancet*. 2004; 363: 2049-51.
  22. Cosín Aguilar J, Rodríguez Padial L, Hernández Martínez A, Arístegui Urrestarazu R, Masramón Morell X, Armada Peláez B, et al. Riesgo cardiovascular en diabetes mellitus e hipertensión arterial en España. Estudio CORONARIA. *Med Clin (Barc)*. 2006;127:126-32.
  23. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, Staessen JA, Liu L, Dumitrascu C, et al, for the HYVET Study Group Treatment of Hypertension in Patients 80 Years of Age or Older. *N Engl J Med*. 2008;358:1887-98.
  24. Coca Payeras A. Evolución del control de la hipertensión arterial en España. Resultados del estudio Controlpres 98. *Hipertensión* 1998;15: 298-307.
  25. Coca Payeras A. Evaluación del control de la hipertensión arterial en España. Resultados del estudio. *Controlpres* 2001. *Hipertensión* 2002;9: 390-9.
  26. Llisterri Caro JL, Rodríguez Roca GC, Alonso Moreno FJ, Lou Arnal S, Divison Garrote JA, Santos Rodríguez JA, et al. Control de la presión arterial en la población hipertensa española atendida en atención primaria. Estudio PRESCAP 2002. *Med Clin (Barc)* 2004;122:165-71.
  27. Coca Payeras A. Evaluación del control de la hipertensión arterial en Atención Primaria en España. Resultados del estudio Controlpres 2003. *Hipertensión* 2005;22:5-14.
  28. Márquez Contreras E, de Rivas Otero B, Divison Garrote JA, Sobreviela Blázquez E, Luque Otero M. ¿Evaluamos y controlamos adecuadamente a los hipertensos atendidos en atención primaria? Estudio HICAP. *An Med Interna (Madrid)* 2007;24:312-6.

# CAPÍTULO VII

## Avances en el tratamiento de la hipertensión arterial

---

MARIANO DE LA FIGUERA VON WICHMANN  
*EAP Sardenya. CatSalut. Barcelona.*

### Introducción

Las guías de práctica clínica (GPC) sobre hipertensión arterial (HTA) basan sus recomendaciones en las mejores pruebas científicas disponibles. Los resultados de los grandes estudios epidemiológicos y de los ensayos clínicos, de manera especial los de morbimortalidad cardiovascular (CV), son algunos de los elementos de mayor influencia en el contenido práctico de las GPC. A lo largo del año 2008 se publicaron varios ensayos clínicos cuyos objetivos eran tratar de determinar la eficacia de determinadas intervenciones farmacológicas sobre la incidencia de eventos relacionados con las enfermedades CV. Sus resultados todavía no se han incorporado a las GPC más utilizadas, tanto de ámbito nacional como internacional, si bien en algunos foros ya se han planteado posibles modificaciones de algunas recomendaciones.

En este capítulo se analizarán, de forma breve, los ensayos clínicos de morbimortalidad en los que se han utilizado fármacos antihipertensivos y que, presumiblemente, incidirán en las próximas GPC.

## Estudio ONTARGET

El estudio ONTARGET (The Ongoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial), realizado con el Antagonista de Receptores de Angiotensina II (ARA II) telmisartán y considerado como el ensayo clínico de morbimortalidad más importante llevado a cabo con este grupo de fármacos hasta la actualidad, nos han proporcionado una información muy relevante sobre el tratamiento del paciente de alto riesgo CV<sup>1</sup>. El diseño del ONTARGET pretendía contestar a una serie de preguntas relacionadas con la prevención CV y renal. Una de ellas, y sin duda la que suscitó *a priori* más expectativas, era evaluar los beneficios potenciales de una doble inhibición del sistema renina-angiotensina (SRA) mediante la combinación de telmisartán y ramipril, este último como paradigma de los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA), cuyos beneficios fueron tan evidentes en el estudio HOPE. Los pacientes con alto riesgo cardiovascular constituyen un porcentaje considerable de los sujetos incluidos en diferentes estudios epidemiológicos y registros realizados en nuestro país<sup>2</sup>, por lo que, con esta premisa, los resultados del ONTARGET podrían ser aplicables a la práctica clínica, con las reservas que supone la selección de pacientes de un ensayo clínico. En este sentido, un análisis detallado de la muestra del estudio ONTARGET revela que un elevado porcentaje de pacientes (74%) tenía antecedentes de enfermedad coronaria.

En este ensayo participaron investigadores del ámbito hospitalario y la atención primaria de 40 países de los 5 continentes. Más de 25.000 pacientes de alto riesgo con antecedentes de enfermedad CV aterosclerótica establecida o diabetes mellitus (DM) con afectación sobre órganos diana fueron aleatorizados para recibir, durante casi 5 años, telmisartán 80 mg/día, ramipril 10 mg/día o la combinación de ambos fármacos, en un diseño doble ciego. Durante 3 semanas todos

los pacientes recibieron, en un diseño simple ciego, ramipril 5 mg/día y telmisartán 40 mg/día con objeto de evaluar la tolerabilidad y la función renal. En esta fase se excluyeron 3.399 casos (1.123 por incumplimiento terapéutico, 597 por abandono voluntario del estudio, 492 por síntomas de hipotensión, 223 por hiperpotasemia, 64 por elevación de la creatinina, 27 fallecieron y 872 por razones diversas). Finalmente, 25.620 pacientes fueron aleatorizados mediante un sistema centralizado. Unos 8.500 pacientes fueron asignados a cada uno de los grupos mencionados. El seguimiento se prolongó durante 56 meses y sólo 43 pacientes se perdieron durante el seguimiento.

La variable primaria combinada de eficacia fue la incidencia de muerte CV, infarto de miocardio, ictus y hospitalización por insuficiencia cardíaca.

En relación con la reducción de las cifras de presión arterial (PA), la diferencia entre el grupo asignado a la combinación IECA + antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA II) y la monoterapia con ramipril fue discreta (2,4/1,4 mmHg para la presión arterial sistólica [PAS] y diastólica [PAD], respectivamente). La incidencia de la variable principal fue del 16,5% (n = 1.412 casos) en el grupo de ramipril en comparación con el 16,7% (n = 1.423) en el grupo de telmisartán (riesgo relativo [RR] = 1,01; intervalo de confianza [IC] del 95%, 0,94-1,09). El grupo asignado a telmisartán tuvo una menor incidencia de tos en comparación con ramipril (el 1,1 frente al 4,2%;  $p < 0,001$ ). En el grupo de combinación, la incidencia de la variable primaria fue del 16,3% (n = 1.386) y hubo un mayor número de casos de hipotensión (el 4,8 frente al 1,7%;  $p < 0,001$ ) y síncope (el 0,3 frente al 0,2%;  $p = 0,03$ ).

Por lo tanto, telmisartán demostró ser tan eficaz como ramipril, pero con una mejor tolerabilidad y menor tasa de abandonos. La doble inhibición del SRA con ambos fármacos no aportó benefi-

cios, en términos de reducción del riesgo, y fue peor tolerada que cada una de las monoterapias.

## **Variables renales del ONTARGET**

Uno de los subanálisis preestablecidos del ONTARGET tuvo como objetivo investigar los efectos renales de ramipril, telmisartán y la combinación de ambos en pacientes de alto riesgo vascular<sup>3</sup>. La variable primaria fue la combinación de diálisis, duplicación de la creatinina sérica y muerte. También se analizaron los cambios de marcadores intermedios como el filtrado glomerular (FG), estimado a través de la ecuación MDRD, y la excreción urinaria de albúmina (EUA).

La incidencia de la variable primaria fue similar en los pacientes del grupo telmisartán ( $n = 1147$ ; 13,4%) y ramipril ( $n = 1150$ ; 13,5%) y mayor con la combinación ( $n = 1.233$ ; 14,5%; *hazard ratio* [HR] = 1,09; IC del 95%, 1,01-1,18;  $p = 0,037$ ). En relación con las variables renales, la incidencia fue similar con telmisartán ( $n = 189$ ; 2,21%) y ramipril ( $n = 174$ ; 2,03%) y, como en el caso anterior, superior con la combinación ( $n = 212$ ; 2,49%; HR = 1,24; 1,01-1,51;  $p = 0,038$ ). El FG disminuyó más con la combinación ( $-6,11$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) que con ramipril ( $p < 0,0001$ ). El incremento de la EUA fue menor con la combinación y con telmisartán en comparación con ramipril ( $p = 0,004$  y  $p = 0,001$ , respectivamente). Un total de 784 pacientes abandonaron el estudio por hipotensión arterial (406 con la combinación, 229 con telmisartán y 149 con ramipril).

## **Estudio TRASCEND**

En el ensayo TRASCEND (Telmisartán Randomised Assessment Study in ACE intolerant subjects) se analizó la eficacia de telmi-

sartán en la prevención CV en pacientes de alto riesgo (con un perfil similar al ONTARGET) con intolerancia previa a IECA<sup>4</sup>. Tras 3 semanas de lavado, 5.926 pacientes fueron aleatorizados para recibir telmisartán 80 mg/día (n = 2.954) o placebo (n = 2.972). La variable primaria de eficacia fue la misma que en el ONTARGET.

Tras un seguimiento medio de 56 meses, la PA media fue inferior en el grupo telmisartán que en el grupo placebo (4,0/2,2 mmHg). La incidencia de la variable primaria fue del 15,7% (n = 465) en el grupo de telmisartán, en comparación con el 17% (n = 504) en el grupo placebo (HR = 0,92; IC del 95%, 0,81-1,05; p = 0,216). Una de las variables secundarias (compuesta por muerte CV, infarto de miocardio o ictus) se observó en el 13% (n = 384) de los pacientes asignados a telmisartán en comparación con el 14,8% (n = 440) en el grupo placebo (HR = 0,87; IC del 95%, 0,76-1,00; p = 0,048 no ajustado y p = 0,068 tras el ajuste por otras variables). El 30,3% (n = 894) de los pacientes asignados a telmisartán fue hospitalizado por causas CV en comparación con el 33% (n = 980) del grupo placebo (RR = 0,92; IC del 95%, 0,85-0,99; p = 0,025). Hubo menos abandonos del tratamiento en el grupo telmisartán.

### **Implicaciones prácticas de los ensayos ONTARGET y TRASCEND**

Considerando que ramipril es el IECA de referencia en la reducción del riesgo CV, el ARA II telmisartán se perfila como una excelente alternativa en pacientes de alto riesgo. La doble inhibición del SRA con IECA + ARA II no aporta beneficios y aumenta el riesgo de acontecimientos adversos, especialmente hipotensión y complicaciones renales, por lo que su uso debe cuestio-

narse en pacientes de alto riesgo con el perfil de los incluidos en estos estudios.

### Estudio HYVET

Hasta la publicación de este ensayo, los beneficios del tratamiento antihipertensivo en pacientes mayores de 80 años no estaban bien establecidos. Datos previos indicaban que dicho tratamiento reducía el riesgo de ictus, pero también podría provocar un aumento de la mortalidad total.

En el HYVET<sup>5</sup> (Hypertension in the Very Elderly Trial) participaron más de 3.800 pacientes hipertensos procedentes de diferentes países europeos, China, Australasia y Túnez. La edad  $\geq 80$  años y la PAS  $\geq 160$  mmHg fueron 2 de los criterios de inclusión. Los pacientes fueron aleatorizados para recibir un diurético (indapamida de liberación retardada 1,5 mg/día) o bien placebo. El objetivo de control fue la reducción de la PA  $< 150/80$  mmHg, para lo cual podía añadirse, en caso necesario, un IECA (perindopril 2-4 mg/día). El objetivo primario del ensayo fue la incidencia de ictus mortal o no mortal.

La media de edad de los pacientes fue de 83,6 años (el 73% tenía 80-84 años y el 4,5%,  $\geq 90$  años). Un 90% tenía el diagnóstico previo de HTA (el 32% con HTA sistólica aislada), sólo el 11,8 % tenía antecedentes de enfermedad CV previa y el 7% era diabético, lo que indica que se seleccionó a pacientes muy ancianos, pero con un aceptable estado de salud. La PA basal, medida en sedestación, fue de 171/90,8 mmHg (PA 168,0/88,7 mmHg medida en ortostatismo). El seguimiento medio fue de 1,8 años y, al final de éste, la PA en el grupo con tratamiento activo fue 15,0/6,1 mmHg inferior a la del grupo placebo. Un 48% de pacientes alcanzó el objetivo de PA

< 150/80 mmHg y 3 de cada 4 recibieron la asociación indapamida + perindopril (el 50% con 4 mg/día de este último).

La disminución del ictus mortal y no mortal fue del 30% (IC del 95%, -1 a 51;  $p = 0,06$ ) y la del ictus mortal del 39% (IC del 95%, 1-62;  $p = 0,05$ ). La mortalidad global (variable secundaria) se redujo un 21% (IC del 95%, 4-35;  $p = 0,02$ ). La mortalidad de origen CV se redujo un 23% ( $p = 0,06$ ) y la incidencia de insuficiencia cardíaca un 64% (IC del 95%, 42-78;  $p < 0,001$ ). Los efectos adversos fueron significativamente más bajos en el grupo con tratamiento activo ( $p = 0,001$ ).

### Implicaciones prácticas

Los pacientes muy ancianos se benefician del tratamiento antihipertensivo, en este caso, con un diurético como indapamida en combinación con el IECA perindopril. Los objetivos de control en pacientes mayores de 80 años podrían establecerse en cifras de PA < 150/80 mmHg.

### Estudio ADVANCE

El estudio ADVANCE<sup>6</sup> (Action in Diabetes and Vascular disease: preterAx and diamicroN-MR Controlled Evaluation) tenía como objetivo evaluar la utilización de un IECA (perindopril) en combinación un diurético (indapamida) sobre la incidencia de eventos vasculares en pacientes con diabetes mellitus (DM), fueran hipertensos o no. Además, este ensayo también analiza el impacto del tratamiento hipoglucemiante con una sulfonilurea.

Se trata de un ensayo multicéntrico realizado en un total de 215 centros de 20 países. Tras un período previo de 6 semanas,

11.140 pacientes con DM2 fueron asignados, de manera aleatoria, a recibir un tratamiento con una combinación fija de perindopril + indapamida o placebo, asociados al tratamiento que ya recibían los pacientes. La variable primaria fue un combinado de eventos macrovasculares y microvasculares (muerte de causa CV, ictus e infarto de miocardio no fatales e incidencia o empeoramiento de enfermedad renal y ocular).

Tras un seguimiento medio de 4,3 años, la reducción de la PA fue mayor en el grupo de pacientes asignados al tratamiento activo en comparación con grupo placebo (PAS 5,6 mmHg y PAD 2,2 mmHg). La reducción del riesgo relativo de complicaciones macrovasculares y microvasculares fue un 9% mayor en el grupo de tratamiento activo. La tasa absoluta de eventos fue de 861 (15,5%) en el grupo de tratamiento frente a 938 (16,8%) en el grupo placebo (HR = 0,91; IC del 95%, 0,83-1,00; p = 0,04) sin diferencias al analizar por separado las complicaciones macrovasculares o microvasculares. La reducción relativa del riesgo (RRR) de muerte CV fue de un 18% en el grupo de tratamiento (n = 211 [3,8%] frente a n = 257 [4,6%]; p = 0,03). La mortalidad total en el grupo de tratamiento se redujo un 14% (n = 408 [7,3%] frente a n = 471 [8,5%]; p = 0,03). En el momento de redactar esta revisión, los resultados sobre la sinergia del tratamiento antihipertensivo e hipoglucemiante en la prevención de las complicaciones macrovasculares y microvasculares está pendiente de publicación.

### **Implicaciones prácticas**

En pacientes diabéticos, la reducción de las cifras de PA con una combinación de indapamida + perindopril comporta beneficios CV. Los resultados de este estudio avalan el tratamiento antihipertensivo en los pacientes con DM, sean hipertensos o no.

## Estudio ACCOMPLISH

El ACCOMPLISH<sup>7</sup> (Avoiding Cardiovascular Events through Combination Therapy in Patients Living with Systolic Hypertension) es un ensayo clínico aleatorizado y doble ciego, realizado en los Estados Unidos, en el participaron más de 11.500 pacientes hipertensos de riesgo alto CV (diabéticos 60%, cardiopatía isquémica 30-40%, enfermedad renal crónica 18%, ictus 13%). Los pacientes fueron aleatorizados a 2 grupos de fármacos en combinación fija: benazepril (20-40 mg) + amlodipino (5-10 mg) o benazepril (20-40 mg) + hidroclorotiacida (12,5-25 mg), con el objetivo de reducir la PA < 140/90 mmHg o < 130/80 mmHg si tenían diabetes o enfermedad renal.

El objetivo primario fue una variable compuesta por muerte de origen CV, infarto de miocardio no mortal, ictus no mortal, resucitación tras parada cardíaca y revascularización coronaria.

Las características basales de ambos grupos fueron similares (media de edad: 68 años, 60% varones y media de PA 145/80 mmHg). A los 3 meses, las tres cuartas partes de los pacientes tenían las cifras de PA controladas. El estudio fue interrumpido tras 36 meses de seguimiento al haber alcanzado el número de eventos CV necesarios. En el grupo benazepril + amlodipino (B + A), la PA final fue de 131,6/73,3 mmHg y de 132,5/74,5 mmHg en el grupo de benazepril + hidroclorotiacida (B + H). Los objetivos de control tensional se alcanzaron en el 75% de los pacientes con B + A y en el 72% de B + H. En relación con la variable primaria, hubo 552 eventos (9,6%) con B + A y 679 (11,8%) con B + H (RR = 0,80; IC del 95%, 0,72-0,90;  $p < 0,001$ ). Entre los objetivos secundarios, la reducción del riesgo de eventos CV no mortales fue del 17% (RR = 0,83; IC del 95%, 0,73-0,93;  $p = 0,02$ ).

## Implicaciones prácticas

A pesar de las limitaciones del ensayo y de las críticas que ha recibido —de manera especial se ha llegado a cuestionar la eficacia de los diuréticos tiacídicos en beneficio de los antagonistas del calcio—, los resultados avalan la utilización de las combinaciones fijas de bloqueadores del SRA y antagonistas del calcio en el tratamiento de la HTA.

## Bibliografía

1. Telmisartán, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. The ONTARGET Investigators. *N Engl J Med.* 2008;358:1547-59.
2. Martín-Baranera M, Campo C, Coca A, De la Figuera M, Marín R, Ruilope LM, en representación del Grupo de Investigadores DICOPRESS. Estratificación y grado de control del riesgo cardiovascular en la población hipertensa española. Resultados del estudio DICOPRES. *Med Clin (Barc).* 2007;129:247-51.
3. Mann JFE, Schmieder RE, McQueen M, Dyal L, Schumacher H, Pogue J, et al on behalf of the ONTARGET investigators. Renal outcomes with telmisartán, ramipril, or both, in people at high vascular risk (the ONTARGET study): a multicentre, randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet.* 2008;372:547-53.
4. Yusuf S, Teo K, Anderson C, Pogue J, Dyal L, Copland I, et al, Telmisartán Randomised Assessment Study in ACE Intolerant subjects with Cardiovascular Disease (TRANSCEND) Investigators, Effects of the angiotensin-receptor blocker telmisartán on cardiovascular events in high-risk patients intolerant to angiotensin-converting enzyme inhibitors: a randomised controlled trial. *Lancet.* 2008;372:1174-83.
5. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, Staessen JA, Liu L, Dumitrascu D, et al. HYVET Study Group. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med.* 2008;358:1887-98.
6. ADVANCE Collaborative Group. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2007;370:829-40.

7. Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, Dahla B, Pitt B, Shi VS, et al, for the ACCOMPLISH trial investigators. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N Engl J Med.* 2008;359:2417-28.

# CAPÍTULO VIII

## Hipertensión arterial resistente

---

PEDRO ARMARIO, PERE CASTELLANOS Y RAQUEL HERNÁNDEZ DEL REY  
*Unidad de HTA y Riesgo Vascular. Servicio de Medicina Interna.  
Hospital General de L'Hospitalet. Universidad de Barcelona.*

### Introducción

Se define la hipertensión arterial (HTA) refractaria o resistente como la persistencia de valores de presión arterial (PA)  $\geq 140$  mmHg de presión arterial sistólica (PAS) y o  $\geq 90$  mmHg de presión arterial diastólica (PAD) (o PA  $\geq 130/80$  mmHg) en diabéticos o pacientes con enfermedad renal crónica, en sujetos tratados con al menos 3 fármacos antihipertensivos en dosis plenas, uno de ellos diurético, con un adecuado cumplimiento de la medicación antihipertensiva<sup>1-3</sup>. Recientemente, en un documento publicado por Calhoun et al en representación de la American Heart Association se recomienda que los sujetos tratados con 4 o más fármacos antihipertensivos podrían ser considerados como hipertensos refractarios, aunque sus cifras de PA hayan alcanzado la meta terapéutica<sup>4</sup>. Esta definición, lógica desde el punto de vista clínico, no ha sido aún unánimemente aceptada y puede dificultar la comparación futura entre las distintas series.

El diagnóstico de HTA refractaria debe ser realizado tras la confirmación razonable en la práctica clínica del cumplimiento de la medicación antihipertensiva. La prevalencia de incumplimiento en nuestro país ha descendido en los últimos años, pero sigue siendo elevada<sup>5</sup>. En la HTA refractaria, su prevalencia oscila entre

el 10 y el 15%<sup>6-8</sup>. La buena relación entre el médico y el paciente, la oportuna educación sanitaria, en la que la enfermera desempeña un papel importante, y la simplificación del tratamiento son estrategias básicas para optimizar el cumplimiento.

### **Prevalencia de hipertensión refractaria. Mecanismos y factores asociados**

La HTA refractaria es un problema clínico frecuente, no sólo en unidades especializadas, sino también en el ámbito de asistencia primaria. En un amplio estudio de cohorte, Alderman et al<sup>9</sup> encontraron que sólo el 2,9% de los sujetos fue resistente al tratamiento, mientras que la prevalencia en centros terciarios oscila entre el 5 y el 20%<sup>10</sup>, en función de los criterios utilizados para remitir a los pacientes hipertensos a unidades especializadas.

Entre los factores que se asocian a la HTA refractaria cabe destacar los siguientes: edad avanzada, obesidad, diabetes mellitus, resistencia a la insulina e insuficiencia renal crónica<sup>11,12</sup>. También se ha observado una asociación con la elevada ingesta de sal o alcohol, y la raza negra.

Dado el contexto de pacientes que son atendidos por los médicos internistas, es importante resaltar 2 situaciones frecuentes en la práctica clínica, especialmente en el paciente con HTA refractaria: la obesidad y la diabetes mellitus. La obesidad se asocia a formas más graves de HTA y a la necesidad de un incremento en el número de fármacos antihipertensivos para lograr un adecuado control de la HTA<sup>13</sup>. Los mecanismos no se conocen bien, pero pueden estar involucrados la alteración en la excreción de sodio y la activación del sistema nervioso simpático y el sistema renina-angiotensina.

Tabla 1. Fármacos que pueden interferir con el control de la hipertensión arterial<sup>14</sup>

- Analgésicos no narcóticos. AINE, incluidos AAS e inhibidores COX2
- Agentes simpaticomiméticos (descongestionantes nasales, medicamentos anorexígenos, cocaína)
- Estimulantes (anfetaminas, otros)
- Alcohol
- Anticonceptivos orales
- Ciclosporina
- Eritropoyetina
- Regaliz
- Algunas hierbas

AAS: ácido acetilsalicílico; AINE: antiinflamatorios no esteroideos; COX2: ciclooxigenasa 2.

La diabetes y la HTA se asocian entre sí con una elevada frecuencia, especialmente en los pacientes con HTA de difícil control o con HTA refractaria: la causa es multifactorial, con algunos de los factores anteriormente mencionados, y otros que serán comentados con posterioridad, como la enfermedad renal crónica.

Otro factor asociado a la falta de control de la HTA es el uso de determinados fármacos (tabla 1) que facilitan la aparición de HTA refractaria<sup>14</sup>. Debido a su uso amplio en la población general, hay que resaltar especialmente el uso de los antiinflamatorios no esteroideos (AINE). Los efectos de estos fármacos sobre la PA y su control pueden ser muy variables: poco significativos en algunos sujetos mientras que otros pueden presentar elevaciones importantes de la PA. En un metaanálisis se ha mostrado que el incremento medio es de 5 mmHg<sup>15</sup>. Por otra parte, los AINE pueden amortiguar el efecto antihipertensivo de muchos antihipertensivos, como los diuréticos, los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA), los antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA II) y los bloqueadores beta,

*Tabla 2. Causas secundarias de hipertensión arterial refractaria*

- 
- Frecuentes:
    - Síndrome de apnea del sueño
    - Hiperaldosteronismo primario
    - Enfermedad renal parenquimatosa
    - Estenosis arteria renal
  
  - Poco frecuentes:
    - Feocromocitoma
    - Síndrome de Cushing
    - Hiperparatiroidismo
    - Coartación de aorta
    - Tumor intracraneal
- 

sin olvidar la posibilidad de que su administración conjunta con algunos de estos fármacos incremente la posibilidad de producir un empeoramiento de la función renal.

Dado el elevado riesgo cardiovascular que con frecuencia presentan los sujetos con HTA refractaria, también es importante tener en cuenta el incremento de riesgo cardiovascular que puede observarse con la ingesta de AINE<sup>16</sup>.

## **Causas secundarias de hipertensión arterial refractaria**

La HTA secundaria es relativamente común en los pacientes con HTA, incluso en algunos casos sin signos ni síntomas o alteraciones bioquímicas que indiquen inicialmente la presencia de una HTA secundaria<sup>17-20</sup>. En la tabla 2 se pueden observar las causas de HTA secundaria que pueden manifestarse como HTA refractaria, por lo que en estos casos puede tener una buena relación coste-efectividad realizar un cribado de las situaciones en que se

confirme que son HTA refractarias verdaderas, mediante la medición ambulatoria de la PA (MAPA), como se tratará más adelante.

### **Hipertensión arterial resistente y síndrome de apnea del sueño**

Los trastornos respiratorios del sueño, cuya variante extrema sería el síndrome de la apnea del sueño, se caracterizan por episodios intermitentes, parciales o completos de obstrucción de las vías respiratorias superiores, durante el sueño, que interrumpen la ventilación normal y la arquitectura del sueño, y que se asocia típicamente con los fenómenos del roncar por la noche y somnolencia diurna<sup>21-23</sup>. En la práctica clínica este síndrome debe ser sospechado en pacientes que son obesos, hipertensos, roncadores habituales y con somnolencia diurna.

La prevalencia del síndrome de apnea-hipopnea del sueño (SAHS) o apnea obstructiva del sueño varía según las series, pero se estima que en la población general sería del 4-6% en los varones y del 2-4% en las mujeres de 30 a 70 años de edad. Por otra parte, los estudios epidemiológicos han mostrado a su vez una asociación significativa entre la apnea obstructiva del sueño y la hipertensión arterial. Se estima que la prevalencia en la población hipertensa no seleccionada sería del 23-35%. Por otro lado, la apnea obstructiva del sueño es un factor de riesgo independiente de HTA no controlada y se asocia con frecuencia a HTA resistente. Los mecanismos que producen la hipertensión aún no son bien conocidos, pero algunos autores han comunicado el papel de la hiperactividad simpática<sup>24</sup> o, incluso, el incremento en la secreción de aldosterona<sup>25</sup>.

El síndrome de apnea del sueño no sólo eleva la PA, sino que incrementa de forma significativa el riesgo de eventos cardiovascu-

lares<sup>26,27</sup>. Durante los mencionados episodios del microdespertar se han descrito episodios de angina, infarto agudo de miocardio, insuficiencia cardíaca, arritmias y trastornos de la conducción. Por otra parte, se ha descrito una asociación de este síndrome, así como de su gravedad, con la hipertrofia ventricular izquierda, incluso después de ajustar por el valor de PA.

El tratamiento más ampliamente utilizado en la actualidad para tratamiento de este síndrome consiste en la presión positiva continua de aire durante la noche (CPAP), que previene el colapso respiratorio durante el esfuerzo inspiratorio. A largo plazo se ha observado que la CPAP disminuye la actividad simpática y mejora el control de los barorreflejos de la frecuencia cardíaca, lo que mejora el control de la presión arterial. No obstante, aún no se disponen de resultados basados en estudios prospectivos, controlados y aleatorizados que hayan mostrado que el tratamiento efectivo de este síndrome se traduzca en una mejoría de la morbilidad y mortalidad cardiovascular o cerebrovascular.

La obesidad es una condición asociada a los pacientes con SAHS, a la HTA en general y a la HTA resistente, dado que estos sujetos hipertensos precisan más fármacos antihipertensivos y la probabilidad de conseguir un adecuado control disminuye<sup>28</sup>.

### **Enfermedad parenquimatosa renal**

La relación entre HTA y enfermedad renal crónica es bidireccional, pues la HTA puede facilitar la aparición y la progresión de la enfermedad renal crónica y ésta, a su vez, es una causa de aparición o empeoramiento de los valores de PA, probablemente por el aumento de retención de sodio y la expansión de volumen consiguiente a liberación de sustancias vasoconstrictoras, como la angiotensina II y la noradrenalina. A medida que avanza el gra-

do de insuficiencia renal, se hace más difícil conseguir el control de la PA, especialmente el control de la PA sistólica. Esto explica que entre los paciente hipertensos visitados por nefrólogos, la HTA resistente esté presente hasta en el 50% de los casos. Marin et al<sup>29</sup> han confirmado el bajo grado de control de la HTA en pacientes con enfermedad renal crónica en el estudio COPARENAL. Estos autores mostraron que el grado de control de la PAS fue tan sólo del 24,0%, el control de la PAD del 45,5%, y el control de ambas por debajo de 130 y 80 mmHg fue tan sólo del 17,4%. Saelen et al<sup>30</sup> han comunicado resultados similares en pacientes diabéticos con reducción moderada-grave de la función renal; en estos pacientes, el grado de control de la PA por debajo de 130/80 mmHg fue menor del 15%. Es bien conocido el control de la diabetes mellitus, a pesar de ser pacientes de alto riesgo, es peor que en otros tipos de hipertensos, y que las causas son multifactoriales, en especial cuando coexiste con nefropatía.

### **Hiperaldosteronismo primario e hipertensión arterial refractaria**

El hiperaldosteronismo primario es un proceso que engloba diversos procesos que se caracterizan por un incremento crónico en la secreción de aldosterona de forma autónoma (parcial o totalmente) y su regulación por el sistema renina-angiotensina. Es un síndrome que presenta diversas etiologías, pudiéndose manifestar de formas diversas, desde elevaciones ligeras de la PA, con o sin hipopotasemia, hasta casos de HTA refractaria. En la actualidad hay discrepancia acerca de su prevalencia, desde la clásica (< 1%) hasta algunas series que la observan aproximadamente en el 10%, debido a la selección de los casos en consultas especializadas de HTA en pacientes en los cuales se solicita a menudo la determinación de la actividad de renina plasmática y aldosterona.

La prevalencia de hiperaldosteronismo primario es más elevada en las formas más graves de HTA. Douma et al<sup>31</sup> mostraron que la sospecha inicial de hiperaldosteronismo según el cociente aldosterona sérica/actividad de renina plasmática fue del 20,9%, pero el diagnóstico de hiperaldosteronismo mediante pruebas más específicas se confirmó en el 11,3%.

Una dificultad añadida en el proceso diagnóstico de este síndrome en los sujetos con hipertensión refractaria es el no poder hacer un estudio sin fármacos antihipertensivos. Es bien conocido el efecto que los distintos antihipertensivos pueden tener en las determinaciones de aldosterona y actividad de renina plasmática. Mulatero et al<sup>32</sup>, en un estudio publicado hace 3 años llevado a cabo en 230 pacientes con HTA y sospecha de hiperaldosteronismo primario, observaron que los bloqueadores alfa podrían ser utilizados en los casos en que no se puede suspender la mediación antihipertensiva (prácticamente la totalidad de los sujetos con HTA refractaria); un antagonista del calcio no dihidropiridínico (amlodipino) dio lugar a un pequeño porcentaje de falsos negativos, por lo que también podría ser utilizado si es estrictamente necesario para el control de la PA, mientras que los bloqueadores beta dan lugar a un incremento en la tasa de falsos positivos. Por lo que respecta a los antagonistas de los receptores AT<sub>I</sub> de la angiotensina II (ARA II), en este estudio, el irbesartán se asoció a una elevada tasa de falsos negativos.

### Otras causas endocrinas de HTA refractaria

Hay otras causas endocrinas de HTA que podrían estar asociadas a HTA refractaria, como son el feocromocitoma y el síndrome de Cushing<sup>33</sup>. El feocromocitoma es un tumor neuroecto-

dérmico que produce un exceso de catecolaminas así como de otros péptidos fisiológicamente activos. Debido a ello se produce un incremento de la PA acompañado de una serie de signos y síntomas, que no están siempre presentes. La prevalencia del feocromocitoma en la población general es del 0,1 al 0,6% de los hipertensos, pero su prevalencia en el contexto de la HTA refractaria no es conocida<sup>4</sup>. Hasta un 40% de estos tumores se descubre durante la cirugía y pueden poner en peligro la vida, en especial durante los episodios quirúrgicos u obstétricos. Es necesario recordar que la mayoría de estos pacientes (aproximadamente el 95%) cursan con HTA, pero no siempre en forma de crisis; cerca del 50% puede cursar en forma de HTA sostenida<sup>4</sup>. La HTA está presente en un 70-90% de los pacientes con síndrome de Cushing. Su prevalencia en la HTA refractaria no es conocida, pero se acompaña de HTA grave hasta en un 17% de los casos<sup>4</sup>.

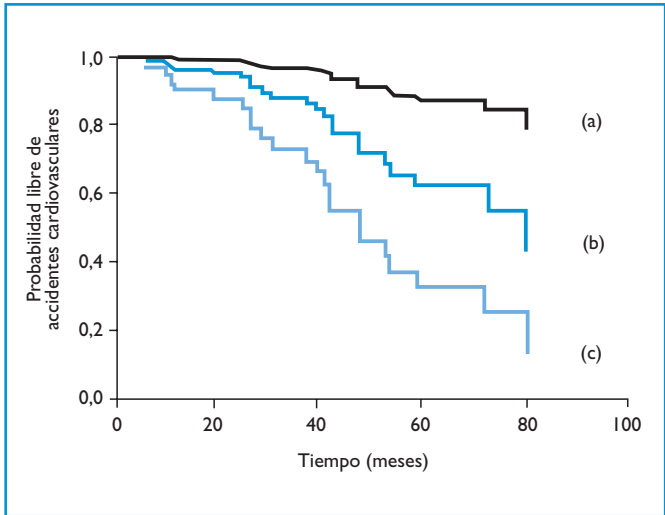
### **Lesión de órganos diana y pronóstico. Diferencias entre la hipertensión arterial refractaria verdadera y la hipertensión arterial seudorrefractaria**

Una inadecuada reducción de la PA es probablemente la principal razón por la cual los sujetos con HTA no controlada presentan una mayor afectación de órganos diana y un incremento de la morbilidad y la mortalidad cardiovascular. Es por ello que la afectación cardíaca y extracardíaca es elevada en sujetos con HTA refractaria<sup>34-36</sup>. A su vez, los sujetos con HTA refractaria presentan con elevada frecuencia otros factores de riesgo asociados<sup>37</sup>. Es bien conocido que una mayor afectación de órganos diana se asocia a un peor pronóstico cardiovascular. Armario et al<sup>38,39</sup>, en un estudio transversal, multicéntrico,

llevado a cabo en sujetos con HTA refractaria, en el cual se realizó una evaluación de los eventos cardiovasculares previos, observaron una relación significativa entre hipertrofia ventricular izquierda medida mediante ecocardiografía y microalbuminuria. En este mismo estudio se observó que, ajustando por la PA clínica y las obtenidas mediante la MAPA, y ajustando por el índice de masa ventricular izquierda y otros factores de riesgo clásicos, la excreción urinaria de albúmina se asoció de forma independiente a los antecedentes de episodios cardiovasculares.

Un porcentaje no despreciable de sujetos con aparente HTA resistente presenta cifras controladas de PA cuando se determina mediante medición ambulatoria de la presión arterial durante 24 h (MAPA). En diversos estudios se ha puesto de manifiesto que aproximadamente el 30% de los pacientes con aparente HTA refractaria presenta una PA controlada cuando se mide mediante la MAPA (HTA seudorretractaria)<sup>40</sup>. Los sujetos con HTA seudorretractaria presentan una menor prevalencia de lesión de órganos diana en comparación con los sujetos con HTA refractaria verdadera. Estos resultados han sido confirmados en estudios prospectivos llevados a cabo en sujetos con HTA refractaria. Redón et al<sup>41</sup> publicaron hace unos años un interesante estudio prospectivo de 86 sujetos con HTA esencial refractaria (PAD > 100 mmHg a pesar de un régimen terapéutico con 3 o más fármacos antihipertensivos, uno de los cuales fuese diurético) en los que realizó una MAPA, y controlaron anualmente la afectación de órganos diana y registraron los eventos cardiovasculares. En este trabajo, los pacientes fueron divididos en terciles según los valores medios de PAD durante la actividad, y mostraron que la incidencia de eventos cardiovasculares fue menor en el tercil inferior (2,2 por 100 pacientes/año) que en los pacientes del tercil medio (9,5 por 100 pacientes/año) o tercil superior (13,6 por

Figura 1. Pronóstico de hipertensión arterial resistente. Valores de presión arterial durante la medición ambulatoria de la presión arterial (MAPA)<sup>41</sup>



Función de permanencia libre de enfermedad de un grupo de 86 pacientes con HTA refractaria en función de las presiones arteriales ambulatorias deñ periodo diurno al inicio del estudio; (a) PAD diurna inferior a 88 mmHg; (b) PAD diurna entre 88 y 97 mmHg; (c) PAD diurna superior a 97 mmHg

100 pacientes/año). El hecho de que un paciente estuviera situado en el tercil superior representó un factor de riesgo independiente de aparición de eventos cardiovasculares (riesgo relativo [RR] = 6,20; intervalo de confianza [IC] del 95%, 1,38-28,1;  $p < 0,02$ ) (fig. 1). En los últimos años se han publicado 2 nuevos estudios prospectivos, llevados a cabo en pacientes con HTA refractaria, que han confirmado estos resultados<sup>42,43</sup>.

## **Conducta a seguir ante un paciente con hipertensión arterial refractaria**

En primer lugar se han de evaluar todas aquellas situaciones descritas anteriormente que son necesarias para confirmar una HTA refractaria: el uso de al menos 3 fármacos antihipertensivos en dosis plenas, uno de los cuales ha de ser un diurético, confirmar de forma razonable que hay un buen cumplimiento terapéutico e identificar los factores o causas que podrían contribuir a la resistencia al tratamiento, como la elevada ingesta de sal o de alcohol o la toma de determinados fármacos como los AINE, que dificultan el control de la HTA, y finalmente, las causas de HTA secundaria. Por otro lado, se ha de hacer, como en todo hipertenso, una evaluación de la afectación de órganos diana y la detección de otros factores de riesgo asociados a la elevación de la PA que, como hemos visto, es frecuente en los sujetos con HTA refractaria.

Una vez confirmado el diagnóstico clínico de HTA refractaria, debe llevarse a cabo una MAPA, pues aproximadamente un 30% de los sujetos con HTA refractaria clínica presenta unas cifras de PA bien controladas en la MAPA: HTA seudorretractaria o HTA refractaria clínica aislada. Como hemos mencionado anteriormente, estos sujetos presentan menor lesión de órganos diana y mejor pronóstico que los sujetos con HTA refractaria verdadera. Deben ser remitidos al especialista los casos con diagnóstico o sospecha de HTA secundaria, así como los sujetos con HTA refractaria verdadera que continúan con PA no controlada después de 6 meses de seguimiento. En los sujetos con HTA refractaria, confirmada por MAPA, se recomienda el cribado de hiperaldoosteronismo primario mediante la determinación del cociente aldosterona sérica/ARP. Un índice superior a 20-30 cuando la aldosterona se expresa en ng/dl y la ARP en ng/ml/h es indicativo

de esta etiología, debido a una elevada sensibilidad, pero el diagnóstico debe ser confirmado mediante otras pruebas de mayor especificidad<sup>4</sup>.

### Tratamiento de la hipertensión arterial refractaria

En primer lugar hay que recordar la importancia de modificar favorablemente los cambios en el estilo de vida que contribuyen a la resistencia de la HTA al tratamiento, como son la obesidad y la elevada ingesta de sal y alcohol. Ya hemos señalado anteriormente que estos factores se asocian con frecuencia a la resistencia al tratamiento antihipertensivo.

Para conseguir un adecuado control de la PA hemos de recurrir es estos pacientes al uso adecuado de 3, 4 o más antihipertensivos, combinados de una forma racional tal como marcan las directrices 2007 de las Sociedades Europeas de Hipertensión y de Cardiología<sup>2</sup> y el Documento de Consenso español 2008 firmado por diversas sociedades científicas<sup>3</sup>. Estos pacientes tienen con frecuencia lesiones de órganos diana o procesos clínicos asociados que nos inclinarán inicialmente por unas u otras familias de antihipertensivos, pero en general precisaremos la mayoría de ellos, pues por definición todos los hipertensos refractarios reciben al menos 3 fármacos antihipertensivos, uno de ellos, un diurético.

Los sujetos con HTA refractaria suelen tener una inapropiada expansión de volumen. El diurético más utilizado suele ser la hidroclorotiacida, en dosis de 25 mg/día, excepto en los sujetos con una insuficiencia renal crónica avanzada (filtrado glomerular estimado < 30-40 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), en los que se precisa un diu-

rético del asa. En un interesante estudio en el que se comparó la hidroclorotiacida, en dosis de 50 mg, con clortalidona 25 mg /día, se observó que esta última ofreció un mejor control de la PA durante 24 h<sup>44</sup>. Es importante recordar que, cuando el filtrado glomerular es  $< 40 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ , las tiacidas no son efectivas, por lo que es necesario el uso de diuréticos del asa. La furosemina y la bumetanida deben ser administradas en 2 o 3 dosis, debido a su corta duración de acción de 3-6 h. Si se utiliza en una sola dosis al día, se produce una natriuresis intermitente y la consiguiente retención reactiva de sodio. La torasemida tiene una acción más prolongada y puede ser utilizada en una o dos dosis.

Una vez se ha confirmado que se trata de verdaderos hipertensos refractarios, precisarán un cuarto fármaco. En un paciente tratado, por ejemplo, con una triplete clásica: diurético, IECA o ARA II y antagonista de calcio, se podrá añadir un bloqueador alfa, o bien un bloqueador beta (siempre que el antagonista del calcio utilizado sea de la familia de los dihidropiridínicos). No obstante, es difícil estandarizar la prescripción en un mismo sujeto del uso de más de 3-4 fármacos antihipertensivos, por lo que el plan terapéutico ha de ser individualizado, en función de las características de cada uno de ellos: historia de efectos adversos, enfermedad concomitante como la diabetes mellitus o la enfermedad renal crónica, e incluso los aspectos económicos de cada paciente<sup>4</sup>.

En la actualidad hay pruebas científicas claras que indican que, en mayor o menor grado, la aldosterona desempeña algún papel en la HTA refractaria<sup>44-46</sup>. En la misma línea de dichos hallazgos, algunos estudios han observado una mejoría en el control de pacientes con HTA resistente, mediante la utilización de espironolactona en dosis bajas<sup>47-49</sup>. La espironolactona no está exenta de

efectos secundarios, por lo que es preciso controlar la función renal y las concentraciones de potasio sérico, y utilizarla en dosis bajas de 25-50 mg/día. Hay ciertas situaciones en las que incrementa el riesgo de hiperpotasemia secundaria al tratamiento con antialdosterónicos: ancianos, pacientes con enfermedad renal crónica, diabetes mellitus, pacientes que toman IECA o ARA II (la mayoría de sujetos con HTA refractaria), o sujetos con antiinflamatorios no esteroideos (AINE) (con frecuencia utilizados sin prescripción médica).

La eplerrenona, un nuevo antagonista de la aldosterona, con menor número de efectos secundarios, puede sin duda ayudarnos al control de estos hipertensos refractarios, como han observado en un reciente estudio Calhoun et al<sup>50</sup>; se debe respetar igualmente su contraindicación en hipertensos con alteración de la función renal o con valores previos elevados de potasio sérico, y precisa asimismo el control de la función renal y el valor de electrolitos séricos.

En la actualidad hay amplias pruebas científicas de la mejor correlación de la PA medida mediante la MAPA con respecto a la PA clínica, y del valor pronóstico de la HTA nocturna, que en general es un mejor predictor pronóstico que la PA diurna, tanto si se analiza según el patrón circadiano de la PA como en forma de la relación noche/día<sup>51-53</sup>. En el caso en concreto de la HTA refractaria, es frecuente el patrón *non-dipper* en la MAPA, por lo que debería indicarse una parte de la medicación en horario nocturno<sup>54</sup>.

Es fundamental recordar la importancia de conseguir un adecuado control de la HTA, en especial en este grupo de hipertensos de alto riesgo. Para ello se deberá intensificar y optimizar el tratamiento antihipertensivo<sup>55</sup>, y es muy importante conseguir un

buen cumplimiento y una intensificación del tratamiento hasta lograr un adecuado control. Sin duda, la simplificación del tratamiento y el uso de tratamiento combinado en dosis fijas facilitará que se pueda lograr y mantener la PA por debajo de la meta terapéutica<sup>56,57</sup>.

A pesar de las diversas opciones terapéuticas disponibles en la actualidad, es posible observar casos en los que no se consigue un adecuado control de la PA. En un estudio recientemente publicado<sup>58</sup> se muestra una forma nueva de control para estos sujetos con HTA resistente, a través de la denervación simpática renal mediante radiofrecuencia percutánea basal en catéter. Obviamente, no es la primera opción, pero podría ser una estrategia para casos muy concretos y, por fortuna poco frecuentes, de difícil control, a pesar del uso de múltiples fármacos antihipertensivos.

## Bibliografía

1. Seven Report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. *Hypertension*. 2003;42:1206-52.
2. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens*. 2007;25:1105-87.
3. De la Sierra A, Gorostidi M, Marín R, Redón J, Banegas JR, Armario P, et al. Evaluación y tratamiento de la hipertensión arterial en España. Documento de Consenso. *Med Clin (Barc)*. 2008;131:104-16.
4. Calhoun DA, Jones D, Textor S, Goff DC, Murphy TP, Toto RD, et al. Resistant hipertensión: diagnosis, evaluation, and treatment. A Scientific Statement from the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research. *Hypertension*. 2008;51:1403-19.

- Márquez Contreras E, Gil Guillén V, Casado Martínez JJ, Martell Clarós N, De la Figuera von Wichmann M, Martín de Pablos JL, et al. Análisis de los estudios publicados sobre el incumplimiento terapéutico en el tratamiento de la hipertensión arterial en España entre los años 1984 y 2005. *Aten Primaria*. 2006;38:325-32.
- Yakovlevitch M, Black HR. Resistant hipertensión in a tertiary care clinic. *Arch Intern Med*. 1991;151:1786-92.
- Garg JP, Elliot WP, Folker A, Izhar M, Black HR. Resistant hypertension revisited: a comparison of two university-based cohorts. *Am J Hypertens*. 2005;18:619-26.
- Bloch KV, De Melo AN, Nogueira AR. Prevalence of anti-hypertensive treatment adherence in patients with resistant hypertension and validation of three indirect methods for assessing treatment adherence. *Can Saude Publica*. 2008;24:2979-84.
- Alderman MH, Budner N, Cohen H, Lamport B, Ooi WL. Prevalence of drug resistant hypertension. *Hypertension*. 1988;11 Suppl II:171-5.
- Yakolevic M, Black H. Resistant hypertension in a tertiary care clinic. *Arch Intern Med*. 1991;151:1786-92.
- Pimenta E, Gaddam KK, Oparil S. Mechanisms and treatment of resistant hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2008;10:239-44.
- Martell N, Rodríguez-Cerrillo M, Grobbee DE, López-Eady MD, Fernández-Pinilla C, Avila M, et al. High prevalence of secondary hypertension and insulin resistance in patients with refractory hypertension. *Blood Press*. 2003;12:149-54.
- Bramlage P, Pittrow D, Wittchen HU, Kirch W, Boehler S, Lennert H, et al. Hypertension in overweight and obese primary care patients is highly prevalent and poorly controlled. *Am J Hypertens*. 2004;17:904-10.
- Grossman E, Messerli FH. Secondary hypertension. Interfering substances. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2008;10:556-66.
- Johnson AG, Nguyen TV, Day RO. Do nonsteroidal anti-inflammatory drugs affect blood pressure? A meta-analysis. *Ann Intern Med*. 1994;121:289-300.
- Farkouth ME, Greenberg BP. An evidence-based review of the cardiovascular risks of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Am J Cardiol*. 2009;103:1227-37.
- Giner Galvañ V, Esteban Giner MJ. Estrategias para el despistaje de la HTA secundaria. *Hipertensión*. 2006;23:284-97.

18. Armario García P, Hernández del Rey R. Hipertensión arterial refractaria. *Hipertension*. 2006;23:184-94.
19. Parker MG. Resistant hipertensión: core curriculum 2008. *Am J Kidney Dis*. 2008;52:796-802.
20. Sarafidis PA, Bakris GL. Resistant hipertensión. An overview of evaluation of treatment. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52:1749-57.
21. Somers VK, White DP, Amin R, Abraham WT, Costa F, Culebras A, et al. Sleep apnea and cardiovascular disease. An American Heart Association/American College of Cardiology Foundation Scientific Statement from the American Heart Association. Council for High Blood Pressure Research Professional Education Committee, Council on Clinical Cardiology, Stroke Council, and Council on Cardiovascular Nursing. *Circulation*. 2008;118:1080-111.
22. Peppard PE, Young T, Palta M, Skatrud J. Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. *N Engl J Med*. 2000;342:1378-84.
23. Torres Cortada G, Gómez Falguera S, Sacristán Gasrcía O, Barbé Illa F, Cabau Rubies J. Síndrome de apneas-hipopneas del sueño, hipertension y riesgo cardiovascular. *Hipertension*. 2009;26:72-9.
24. Fletcher EC. Sympathetic over activity in the etiology of hypertension of obstructive sleep apnea. *Sleep*. 2003;26:15-9.
25. Calhoun DA, Nishizaka MK, Zaman MA, Harding SM. Aldosterone excretion among subjects with resistant hypertension and symptoms of sleep apnea. *Chest*. 2004;125:112-7.
26. Marín JM, Carizo SJ, Agusti AGN. Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea-hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study. *Lancet*. 2005;365:1046-53.
27. Caples SM, Gami AS, Somers VK. Obstructive sleep apnea. *Ann Intern Med*. 2005;142:193-202.
28. Okcay A, Somers V, Caples SM. Obstructive sleep apnea and hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2008;10:549-55.
29. Marin R, Fernandez-Vega F, Gorostidi M, Ruilope LM, Diez J, Praga M, et al. Blood pressure control in patients with chronic renal insufficiency in Spain. Cross-sectional study. *J Hypertens*. 2006;24:395-402.
30. Saelen MG, Prosch LK, Gudmundsdottir H, Dyrbeckk D, Helge Hundert O, Arnesen E, et al. Controlling systolic blood pressure is difficult in

- patients with diabetic kidney disease exhibiting moderate-to-severe reductions in renal function. *Blood Press.* 2005;14:170-6.
31. Douma S, Petidis K, Doumas M, Papefthimiou P, Triantafyllou A, Kartali N, et al. Prevalence of primary hyperaldosteronism in resistant hypertension: a retrospective observational study. *Lancet.* 2008;371:1921-6.
  32. Mulatero P, Rabia F, Milan A, Paglieri C, Morello F, Chiandussi L, et al. Drug effects on aldosterone/plasma renin ratio in primary aldosteronism. *Hypertension.* 2002;40:897-2002.
  33. Sica DA. Endocrine causes of secondary hypertension. *J Clin Hypertens.* 2008;10:534-40.
  34. Cuspidi C, Macca G, Sampieri L, Michev I, Salerno M, Fusi V, et al. High prevalence of cardiac and extracardiac target organ damage in refractory hypertension. *J Hypertens.* 2001;19:2063-70.
  35. Salles GF, Fiszman R, Cardoso CRL, Muxfeldt ES. Relation of Left ventricular hypertrophy with systemic inflammation and endothelial damage in resistant hypertension. *Hypertension.* 2007;50:723-8.
  36. Armario P, De la Sierra A, Hernández del Rey R, Oliveras A, Poch E, Larrouse M, Roca-Cusachs A. High prevalence of left ventricular hypertrophy in subjects with refractory hypertension. *J Hypertens.* 2008;26 Suppl 1:S255.
  37. Hernández del Rey R, Armario P, Martín-Baranera M, Castellanos P. Elevada agregación de factores de riesgo cardiovascular y de prevalencia de síndrome metabólico en sujetos con hipertensión arterial resistente. *Med Clin (Barc).* 2006;127:241-5.
  38. Armario P, Oliveras A, Hernández del Rey R, Poch E, Larrouse M, Roca-Cusachs A. Factors associated with the presence of cardiovascular events in subjects with refractory hypertension. *J Hypertens.* 2008;26 Suppl 1:S408.
  39. Armario P, Oliveras A, Hernández del Rey R, Poch E, Larrouse M, Roca-Cusachs A, et al. Prevalencia de lesión de órganos diana y factores asociados a la presencia de episodios cardiovasculares en sujetos con hipertensión arterial refractaria. *Med Clin (Barc).* 2009;133:127-31.
  40. Oliveras A, Armario P, Hernández del Rey R, Arroyo JA, Poch E, Larrousse M, et al. A. Urinary albumin excretion is associated with true resistant hypertension. *J Hum Hypertens* 2009. Epub 2009 May 17.
  41. Redón J, Campos C, Narciso ML, Rodicio JL, Pascual JM, Ruilope LM. Prognosis value of ambulatory blood pressure monitoring in refractory hypertension. A prospective study. *Hypertension.* 1998;31:712-8.

42. Pierdominico SD, Lapenna D, Bucci A, Di Tommaso R, Di Mascio R, Manente BM, et al. Cardiovascular outcome in treated hypertensive patients with responder, masked, false resistant and true resistant hypertension. *Am J Hypertens.* 2005;14:22-8.
43. Salles GF, Cardoso CRL, Muxfeldt ES. Prognostic influence of office and ambulatory blood pressures in resistant hypertension. *Arch Intern Med.* 2008;168:2340-6.
44. Ersnt ME, Carter BL, Goerdts CJ, Steffensmeier JJ, Phillips BB, Zimmerman MB, et al. Comparative antihypertensive effects of hydrochlorothiazide and chlortalidone on ambulatory and office blood pressure. *Hypertension.* 2006;47:352-8.
45. Epstein M, Calhoun DA. The role of aldosterone in resistant hypertension: implications for pathogenesis and therapy. *Curr Hypertens Rep.* 2007;9:98-108.
46. Pimenta E, Gaddam K, Pratt-Ubunama MN, Nishizaka MK, Cofield SS, Oparil S, et al. Aldosterone excess and resistance to 24-h blood pressure control. *J Hypertens.* 2007;25:2131-7.
47. Ouzan J, Pérault C, Lincoff AM, Carré E, Mertes M. The role of spironolactone in the treatment of patients with refractory hypertension. *Am J Hypertens.* 2002;15:333-9.
48. Nishizaka MK, Zaman MA, Calhoun DA. Efficacy of low-dose spironolactone in subjects with resistant hypertension. *Am J Hypertens.* 2003;16:925-30.
49. Chapman N, Dobson J, Wilson S, Dahlöf B, Sever OS, Wedel H, et al. Effects of spironolactone on blood pressure in subjects with resistant hypertension. *Hypertension.* 2007;49:839-845.
50. Calhoun DA, White WB. Effectiveness of the selective aldosterone blocker, eplerenone, in patients with resistant hypertension. *J Am Soc Hypertens.* 2008;2:462-8.
51. De la Sierra A, Redon J, Banegas JR, Segura J, Parati G, Gorostidi M, et al. Prevalence and factors associated with circadian blood pressure patterns in hypertensive patients. *Hypertension.* 2009;53:466-72.
52. Fagard RH, Celis H, Thijs L, Staessen JA, Clement DL, De Buyzere ML, et al. Daytime and nighttime blood pressure as predictors of death and cause-specific cardiovascular events in hypertension. *Hypertension.* 2008;51:55-61.
53. Fagard RH, Thijs L, Staessen JA, Clement DL, De Buyzere ML, De Bacquer DA. Night-day blood pressure ratio and dipping pattern as pre-

- dictors of death and cardiovascular events in hypertension. *J Hum Hypertens*. 2009.
54. Hermida RC, Ayala DE, Fernández JR, Calvo C. Chronotherapy improves blood pressure control and reverts the nondipper pattern in patients with resistant hypertension. *Hypertension*. 2008;51:69-76.
  55. Messerli FH, Williams B, Ritz E. Essential hypertension. *Lancet*. 2007; 370:591-603.
  56. Feldman RD, Zou GY, Vandervoort MK, Wong CJ, Nelson SAE, Feagan BG. A simplified approach to the treatment of uncomplicated hypertension. A cluster randomized, controlled trial. *Hypertension*. 2009;53:646-53.
  57. Franklin SS, Neutel JM. Initial combination of therapy for rapid and effective control of moderate and severe hypertension. *J Hum Hypertens*. 2009;23:4-11.
  58. Krum H, Schlaich M, Withbourn R, Sobotka PA, Sadowski J, Bartus K, et al. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: a multicentre safety and proof-of-principle cohort study. *Lancet*. 2009;373:1275-81.