

HIPERTENSIÓN ARTERIAL SISTÉMICA

CAPÍTULO IV

Fisiopatología de la hipertensión arterial esencial

Dagnovar Aristizábal Ocampo, MD

Diagnóstico de la hipertensión arterial sistémica

Mauricio Pineda Gómez, MD

Complicaciones de la hipertensión arterial sistémica

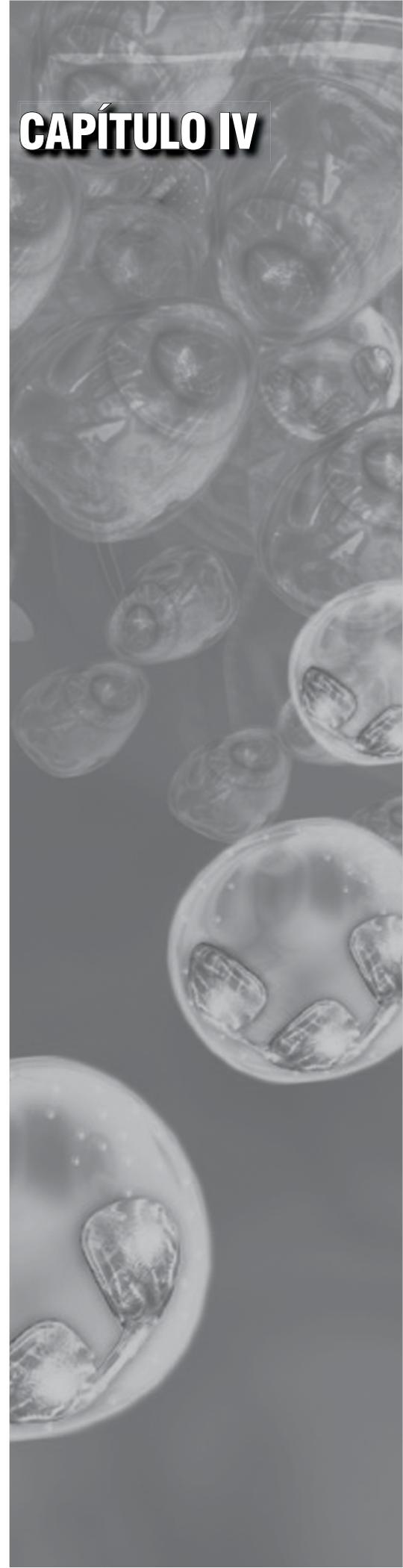
Miguel A. Úrina Triana, MD, FACC

Tratamiento de la hipertensión arterial

Dagnovar Aristizábal Ocampo, MD

Crisis hipertensiva

Fernando Manzur Jattin, MD; Carlos García del Río, MD; Carlos Olivo Arrieta, MD





Fisiopatología de la hipertensión arterial esencial

DAGNOVAR ARISTIZÁBAL OCAMPO, MD

Introducción

La hipertensión arterial es un trastorno cardiovascular altamente frecuente en las poblaciones y con unas consecuencias epidemiológicas reconocidas. Los orígenes de la hipertensión, desde el punto de vista fisiopatológico, son múltiples y para entenderlos es necesario iniciar por una adecuada comprensión de la fisiología del control normal de la presión arterial (PA) y de los mecanismos propuestos que predisponen a individuos y a poblaciones a la hipertensión primaria. Revisaremos el papel de la genética, el ambiente y la interacción genes-ambiente. En este marco de referencia se presentará el espectro de estados fisiopatológicos que dan lugar a elevaciones crónicas del PA. En particular, analizaremos las características de los sistemas de modulación primaria, como son el sistema nervioso central y periférico, el sistema renina-angiotensina-aldosterona y otras hormonas circulantes. Finalmente, miraremos la razón de la importancia que actualmente han adquirido los vasos sanguíneos y su pared muscular, con sus interacciones con factores endoteliales y otras sustancias vasoactivas.

Una comprensión adecuada de la fisiopatología de la hipertensión es fundamental para entender los nuevos escenarios que buscan mejorar el diagnóstico y tratamiento de esta patología y para afinar las herramientas para su prevención.

Fisiología del control de la presión arterial

La presión arterial es la fuerza o tensión que la sangre ejerce sobre las paredes de las arterias al pasar por ellas. Esta presión alcanza su valor máximo durante la sístole ventricular (presión sistólica) y el más bajo durante la relajación cardíaca (presión diastólica). Aunque la presión ar-

terial de un individuo varía con las actividades de la vida diaria, los valores promedio o "normales" generalmente están cerca a 140 mmHg para la presión sistólica y a 80 mmHg para la presión diastólica. Hemodinámicamente, la presión arterial depende del gasto cardíaco y la resistencia vascular total, parámetros que son finalmente controlados por el sistema nervioso autónomo¹.

Las cifras de presión arterial de los individuos en una población muestran una distribución normal (**FIGURA 30.1**), donde existe un número pequeño de sujetos con presiones extremas (muy altas o muy bajas). La definición de los individuos que se consideran con presión arterial elevada se hace estableciendo un punto de corte por encima del cual los sujetos se consideran hipertensos. Dependiendo del valor del punto de corte, el porcentaje de individuos hipertensos varía. El punto de corte se elige con criterios epidemiológicos en los que se considera a partir de qué valor de presión arterial se presenta un mayor número de complicaciones cardiovasculares relacionadas con una presión más alta. Como norma general, entre mayor sea la presión arterial mayor es la morbimortalidad de las poblaciones, comenzando a partir de valores de presión arterial diastólica de 70 mmHg y de presión arterial sistólica de 110 mmHg. Por lo tanto, desde el punto de vista epidemiológico, la hipertensión arterial es un trastorno cardiovascular que acelera el daño de varios órganos blanco e incrementa la aparición de complicaciones cardiovasculares, tales como la arteriosclerosis coronaria, la falla cardíaca y la enfermedad cerebrovascular.

La presión arterial como rasgo cuantitativo

La presión arterial como parámetro biológico vital tiene un gran número de sistemas muy bien sincronizados que intervienen en su regulación, de manera que la cifra de presión se mantenga en rangos estables y con

poca variabilidad (**FIGURA 30.2**). Tomando en consideración el gran número de sistemas que controlan la presión arterial, en principio, resulta poco probable que exista un desajuste en su regulación que termine en hipertensión crónica¹. Sin embargo, como clínicamente es un hecho que así ocurre, se ha buscado con mucho interés dónde reside el descontrol fisiopatológico primario que conduce a la hipertensión sostenida. En la actualidad todavía desconocemos dónde está el desajuste inicial que provoca hipertensión sostenida. Es muy probable que existan varios factores que en forma independiente provoquen respuestas anormales de la presión arterial, los cuales pueden ser amplificados por otros sistemas endógenos o exógenos; la combinación de estas respuestas resultaría en una presión crónicamente elevada por medio de tres vías amplificadoras que revisaremos a continuación.

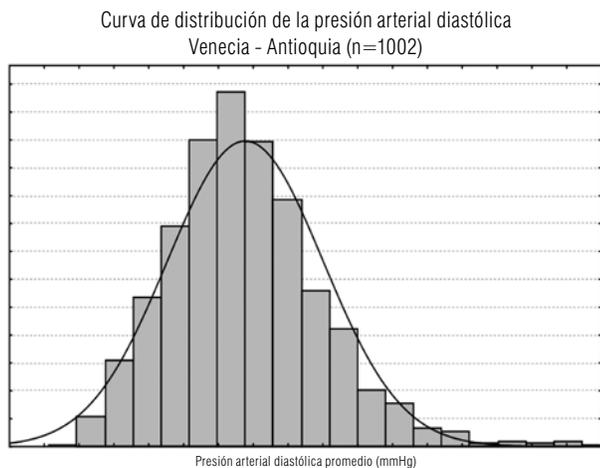


FIGURA 30.1 Curva de distribución poblacional de la presión arterial diastólica en la población colombiana de Venecia (Antioquia).

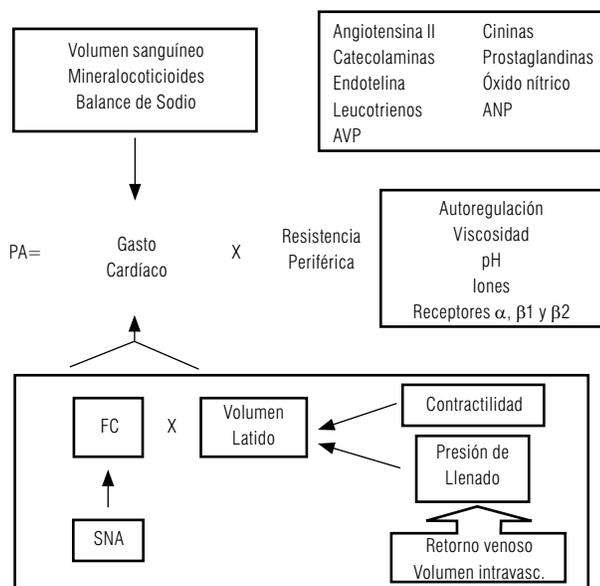


FIGURA 30.2 La presión arterial (PA) es el producto hemodinámico del gasto cardíaco por la resistencia periférica total. Cada una de estas dos variables está controlada por un sinnúmero de factores neuroendocrinos y circulatorios, así como por factores locales a nivel de la vasculatura. AVP: arginina vasopresina; ANP: factor natriurético auricular; FC: frecuencia cardíaca; SNA: sistema nervioso autónomo.

Determinantes de la cifra de presión arterial

En un individuo, factores genéticos, ambientales y demográficos contribuyen a la variación de la presión arterial. Tradicionalmente se acepta que entre un 90-95% de los humanos hipertensos presentan una forma de hipertensión donde no es posible identificar una causa (orgánica) que explique la elevación de la presión. Sin embargo, si reconocemos que la presión arterial es determinada por factores ambientales y endógenos, varios de los factores medioambientales deben ser incluidos en el análisis cuando se trata de estudiar la cifra de presión arterial de un individuo. Nuestro interés debería centrarse, entonces, en comprender la contribución cuantitativa (en milímetros de mercurio) de cada una de las características de un individuo, como su peso, sexo, edad, hábitos, etc.

Para entender los determinantes de la hipertensión en poblaciones, nuestro grupo realizó una evaluación de adultos menores de 55 años, en donde se registraron y analizaron variables categóricas y continuas que han sido relacionadas con la aparición de hipertensión³. Para construir un modelo de predicción de la presión arterial, se efectuó un análisis de regresión múltiple con el fin de determinar aquellos factores individuales que explican en nuestra población la variación de la presión arterial. La **TABLA 30.1** ilustra los valores obtenidos con un ejemplo. De acuerdo con nuestros hallazgos, los factores individuales que explican en nuestra población la variación de la presión arterial son: índice de masa corporal (IMC), edad, sexo, ingesta de alcohol y los niveles de insulinemia en ayuno. En este modelo se logró explicar hasta un 44% de la variación de la presión arterial sin tomar en cuenta factores genéticos (**TABLA 30.1**)³.

TABLA 30.1 Factores individuales que explican en una población colombiana la variación de la presión arterial			
Variable dependiente	Estimativo	Ejemplo	Presión arterial sistólica mmHg
Edad	0,41	Hombre de 45 años	18,5
Índice de masa corporal	0,52	27	11,3
Sexo masculino	7,6		7,6
Ingesta de alcohol	4,1	Sí	4,1
Insulinemia en ayuno	0,22	16	3,5
Intercepto	91,2		91,2
R2	0,44	Total PAS	136

Variable dependiente	Estimativo	Ejemplo	Presión arterial diastólica mmHg
Edad	0,22	Hombre de 45 años	9,9
Índice de masa corporal	0,47	27	12,7
Sexo masculino	4,3		4,3
Ingesta de alcohol	2,5	Sí	4,1
VLDL	0,1	16	1,6
Intercepto	59,0		59,0
R2	0,41	Total PAD	91

Tanto la PA sistólica como la PA diastólica presentan determinantes comunes y, en general, los hombres independientemente de su peso se

caracterizan por presentar presiones sistólicas y diastólicas mayores que las mujeres (8 y 4 mmHg, respectivamente). De los factores exógenos, el que más afecta la cifra de presión arterial es el peso del individuo, expresado por medio del índice de masa corporal. Si al tomar en cuenta estas características individuales, los valores de presión de una persona exceden los esperados para su edad y sexo, se considera que debe existir algún factor de susceptibilidad endógena mediado genéticamente o alguna forma de interacción entre el medio ambiente y las características endógenas.

También puede apreciarse que mediante este análisis cuantitativo de las cifras de presión de un individuo, se reduce el número de sujetos con hipertensión esencial, ya que el sobrepeso, la ingesta excesiva de alcohol y el estado metabólico hacen variar la presión y pueden producir hipertensión. Los sujetos con alguna de estas características no deberían llamarse hipertensos esenciales. Igualmente, algunos pacientes hipertensos con un trastorno metabólico intenso (ej. diabetes no insulino dependiente), pueden presentar un factor (resistencia a la insulina e hiperinsulinismo) que puede contribuir cuantitativamente a la cifra de presión arterial en forma importante³. En estos individuos, la persistencia del desorden metabólico podría convertirse en un factor que perpetúe la presencia de hipertensión. Esta interrelación del estado hemodinámico con el estado metabólico ha sido enfatizada a raíz de varios estudios experimentales y clínicos y, como puede observarse, los hallazgos de nuestra población así lo ilustran⁴.

Estas características individuales que modifican la cifra de presión arterial hacen parte de la categoría de factores denominados ambientales, los cuales explican un 50% o más de la cifra de PA individual. Se debe tener en cuenta que estos factores ambientales deben tener transductores biológicos endógenos que también tienen regulación genética. Los tres sitios principales en donde esta regulación se presenta, son:

- El sistema nervioso simpático.
- El riñón y el control de volumen circulante.
- La vasculatura periférica.

Esta regulación se manifiesta por medio del mecanismo de acción inmediata, de acción intermedia y de acción a largo plazo⁵.

La mayor parte del control agudo de la presión arterial (en segundos) es de tipo reflejo a través del sistema nervioso autónomo, con mecanismo de acción intermedia (en minutos a horas) por medio del sistema renina-angiotensina-aldosterona, tanto circulante como local (**FIGURA 30.3**). Los sistemas de control a largo plazo involucran el mecanismo de presión-natriuresis a nivel renal y, posiblemente, la regulación vascular periférica por vía endotelial o por cambios directos en el tono vascular.

En algún momento dentro de esta regulación normal de la presión arterial ocurre la transición hacia la hipertensión crónica, la cual se presenta cuando ocurre alguna de las siguientes alteraciones:

- Trastorno en el manejo renal del sodio y volumen intravascular.
- Elevación de resistencia periférica total.
- Excesiva activación neurohumoral.

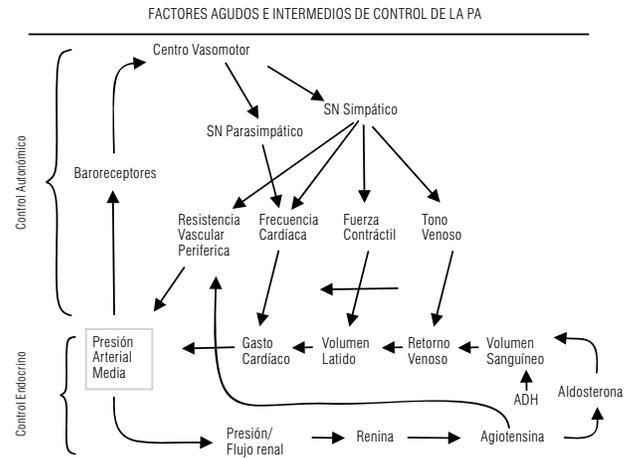


FIGURA 30.3 Sitios de regulación a corto y mediano plazo de la presión arterial por medio de la activación de factores neurales y endocrinos. ADH: hormona anti-diurética.

Importancia de la regulación genética

La hipertensión arterial es considerada una enfermedad compleja, ya que en su aparición están involucrados, casi por partes iguales, factores genéticos y ambientales que en forma combinada determinan el valor de la presión arterial (**FIGURA 30.4**). Descubrir qué factores genéticos contribuyen con hasta el 50% de los valores de presión arterial de un individuo, ha sido una tarea ardua en los últimos 30 años a partir de estudios en gemelos mono y dizigóticos y con estudios epidemiológicos de agregación familiar de la PA^{6,7}.

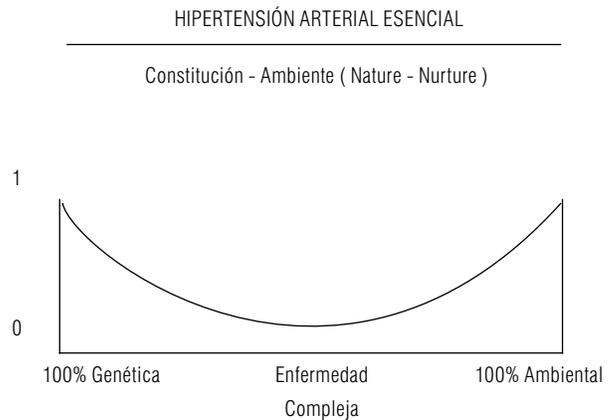


FIGURA 30.4 La hipertensión esencial como enfermedad compleja tiene componentes genéticos y ambientales con altos niveles de interacción.

En los últimos años se le ha dedicado mucho interés a identificar los genes responsables de formas familiares severas de HT arterial, las cuales involucran un solo gen. Las razones para hacerlo son varias, pero en particular se piensa que los genes y vías fisiológicas involucradas en las formas severas de hipertensión pueden también estar implicadas en formas más moderadas o leves de la enfermedad como se encuentra en la población general. Al descubrir estos genes podremos tener mayor claridad

acerca de la patogénesis de las formas comunes de hipertensión, las cuales por mucho tiempo se han propuesto que sean el resultado de anomalías primarias en el sistema nervioso central, corazón (estructural), vasos (estructural), suprarrenales (sobreactividad, tumores), hígado (sobreactividad) o riñón (trastorno funcional o de perfusión).

El mapeo genético como instrumento para identificar genes asociados a trastornos como la hipertensión

El estudio del aspecto genético de las enfermedades, entre ellas la hipertensión esencial, no hubiera sido posible sin los avances que se han venido realizando en otras ramas diferentes de la medicina. Gran parte de la contribución se debe a los avances en biología molecular, epidemiología y las técnicas de análisis estadístico. A continuación resaltamos algunos de los avances que nos permiten, en la actualidad, buscar cuál es el papel que los genes puedan tener en el desarrollo de la hipertensión.

Polimorfismos genéticos en el estudio de la HE

Una de las características de todas las especies en la naturaleza es la diversidad, la cual se debe a variaciones en la secuencia de ADN entre los diferentes individuos; estas variaciones genéticas, llamadas polimorfismos, han sido estudiadas por más de un siglo. Los polimorfismos genéticos son prueba de la diversidad de una especie, tal como ocurre en los humanos. Cada ser humano lleva una vasta librería de diferentes polimorfismos; sin embargo, estos cambios en la estructura del ADN son neutrales y a menudo son benignos cuando estas variaciones ocurren en genes que determinan el color de los ojos o la forma de la nariz. Las formas alternativas de un gen son llamadas alelos. La frecuencia de un cambio polimórfico en un gen está entre 10^{-4} a 10^{-7} por cada generación. Esto significa que 1 de cada 10 personas ha adquirido un nuevo alelo en particular proveniente de uno de sus padres^{7, 8}.

Cuando estas variaciones en la secuencia de ADN afectan un gen de gran importancia en el control de un rasgo biológico (presión arterial, hemoglobina, etc.), aparecen defectos en el control de ese rasgo en muchos de los individuos con tal alteración genética. La variación (mutación) se transmite de padres a hijos con cierto patrón de acuerdo con las leyes de Mendel, originando, de esta forma, un defecto monogénico (en un solo gen) con una transmisión familiar.

Desórdenes monogénicos de hipertensión arterial

La metodología del clonaje posicional ha permitido identificar causas completamente genéticas de hipertensión arterial en humanos (**TABLA 30.2**), al identificar formas de hipertensión determinadas por mutaciones genéticas en un solo gen. Estos síndromes son raros y usualmente se caracterizan por hipertensión severa desde el nacimiento. Hoy se sabe que se deben a mutaciones específicas que conducen a una retención exagerada de sodio por el riñón, con un aumento del volumen circulante y elevación de las cifras de presión arterial. Vamos a revisar brevemente algunas de las características de estos síndromes monogénicos⁹.

TABLA 30.2

Algunas formas monogénicas de hipertensión en humanos

Desorden	Sitio de la alteración en el SRA	Genes mutados
Aldosteronismo que responde a los glucocorticoides	Adrenal (Aldosterona)	Sintasa de aldosterona
Deficiencia de la 11B hidroxilasa, 17 alfa hidroxilasa	Adrenal Mineralocorticoide	CYP11B1; CYP17
Síndrome de Liddle	Canal de sodio epitelial renal (CNaER)	Subunidad B o Alfa del CNaER
Síndrome de aparente exceso de mineralocorticoides	Receptor de mineralocorticoide renal	Gen 11BHS2 Isoforma renal

SRAA: sistema renina-angiotensina-aldosterona.

Aldosteronismo remediable con glucocorticoides: desorden autosómico dominante que se caracteriza por hipertensión moderada a severa desde el nacimiento. Es la forma más común de hipertensión en humanos de origen monogénico. La enfermedad cerebrovascular de tipo hemorrágico a temprana edad (en la tercera década de la vida) es uno de los hallazgos que caracteriza a las familias en las que se presenta esta entidad. En estos pacientes, la secreción de aldosterona es regulada por la ACTH y no por la angiotensina II y el potasio, por lo que al suministrar glucocorticoides exógenos se inhibe la liberación de ACTH suprimiendo la secreción de aldosterona en los sujetos afectados, disminuyendo así las cifras de presión arterial.

Síndrome de aparente exceso de mineralocorticoides: desorden autosómico recesivo, caracterizado por un exceso de cortisol que actúa como un mineralocorticoide activando los receptores de mineralocorticoides renales tipo I, que origina una retención de sodio y una supresión del sistema renina-angiotensina-aldosterona.

Síndrome de Liddle: desorden raro, autosómico dominante, caracterizado por hipertensión, retención excesiva de sodio, hipokalemia y actividad plasmática de renina baja. Este síndrome se maneja con amilorida, el cual bloquea la reabsorción de sodio y potasio por un mecanismo independiente del receptor de mineralocorticoides.

El conocimiento de estas formas monogénicas de hipertensión arterial han permitido la noción de nuevas vías fisiopatológicas que originan elevación de la presión arterial en humanos, así como el descubrimiento de nuevas formas secundarias de hipertensión arterial.

A diferencia de los síndromes previamente descritos donde existe un gen único responsable del aumento de la PA, en la mayoría de los hipertensos no se logra determinar un defecto genético específico, inclusive no se consigue establecer un patrón de herencia mendeliana, así la hipertensión esencial (HE) es un trastorno con características genéticas complejas.

Hipertensión arterial como una enfermedad compleja

La definición de "rasgo complejo" se refiere a cualquier fenotipo que no exhibe un patrón de herencia mendeliana clásico atribuible a un solo gen (**FIGURA 30.4**). La complejidad aparece cuando la relación entre el genotipo

y el fenotipo no es clara, o cuando el mismo genotipo puede resultar en diferentes genotipos debido al efecto del azar, el ambiente o a la interacción entre los genes. Una persona puede ser HE por un defecto genético, pero no siempre que se es hipertenso la causa es genética⁸.

Hay individuos que heredan un alelo de predisposición, pero no manifiestan la enfermedad (penetrancia incompleta). Mientras otros que no heredan el gen de predisposición pueden desarrollar la enfermedad como un resultado del ambiente o causas aleatorias. De tal forma, que el genotipo de un *locus* puede afectar la probabilidad de la enfermedad, pero no puede determinar completamente el resultado.

Algunos rasgos pueden requerir la presencia simultánea de mutaciones en múltiples genes (herencia poligénica). Los rasgos poligénicos pueden ser clasificados como rasgos discretos medidos por un resultado específico (desarrollo de diabetes tipo I o infarto de miocardio), o rasgos cuantitativos medidos por variables continuas (presión arterial, concentración de glucosa en ayunas). La herencia poligénica complica el mapeo de genes porque no hay un solo *locus* en particular requerido para producir un rasgo discreto o un valor alto de un rasgo cuantitativo.

Genes candidatos

La hipertensión arterial es de naturaleza multifactorial, y el aumento de la resistencia vascular que se observa en los pacientes con hipertensión arterial esencial es mediado por diferentes mecanismos. Algunos de estos mecanismos son determinados por factores genéticos. Varios investigadores han tratado de identificar los genes responsables para el desarrollo de hipertensión esencial. Se reconoce que del 30% al 50% de la variabilidad de la presión arterial es atribuible a factores genéticos; sin embargo, poco se conoce acerca del número de genes involucrados, su modo de transmisión, su efecto cuantitativo sobre la presión arterial, su interacción con otros genes o su modulación por factores ambientales⁶.

Hasta nuestros días, los diferentes grupos de investigación que han trabajado en las bases genéticas de la HE se han centrado en la metodología de genes candidatos, estudiando, para ello, genes que puedan contribuir a la regulación anormal de la presión arterial debido al conocimiento de la función que tiene en el sistema cardiovascular. Se sabe que hay varias hormonas con sus respectivos receptores, enzimas con sus diferentes substratos, y canales iónicos que están involucrados en la regulación de la presión arterial, por lo tanto, hay muchos genes candidatos para estudiar la hipertensión (TABLA 30.3)⁶. En los últimos años se ha incrementado el número de publicaciones asociando la hipertensión con mutaciones en diferentes genes. Sin embargo, el panorama es confuso y las conclusiones de los diferentes estudios no convergen a un concepto particular.

La estrategia de genes candidatos asume que hay un gen o grupo de genes que tienen una función específica en el control de la presión arterial. A partir de esta hipótesis *a priori* se inician los estudios de ligamiento y/o los estudios de asociación genética. Entre los genes candidatos para HE más estudiados está el angiotensinógeno, el cual, además, fue el primero en mostrar una asociación y ligamiento con la HE.

Gen o proteína	Estadística	
	Ligamiento +/- ^a	Asociación +/- ^a
Sistema de renina-angiotensina-aldosterona o volumen de Na⁺		
Enzima convertidora de angiotensina (ACE)	0/1	12/14
Angiotensinógeno (AGT)	3/4	13/9
Gen de la sintasa de aldosterona	1/1	6/7
Receptor AT1 (AT1R)		6/6
α -Adducin (ADD1)	0/1	5/3
β -Adducin (ADD2)		0/1
Péptido natriurético atrial		2/5
Receptor del péptido natriurético humano (A)		1/1
Receptor del péptido natriurético humano (B)		1/2
Renina (REN)	3/2	2/2
Deficiencia en la proteína quinasa 4 (WNK4)	1/1	
11- β -Deshidrogenasa hidroxisteroidea tipo 2 (HSD11B2)		2/2
Adrenérgico		
β 2-Adrenoreceptor		3/4
β 3-Adrenoreceptor		3/1
Gen del receptor dopaminérgico D2		2/0
α -Adrenoreceptor		1/1
Vascular		
Gen de la endotelina 1		3/1
Sintasa endotelial del óxido nítrico (NOS3)	0/2	5/10
Sintasa inducible del óxido nítrico (NOS2A)		1/1
Metabólico		
Sintasa del glicógeno		1/1
Receptor de insulina	0/1	3/0
Lipasa lipoproteína		1/2
Apolipoproteína C-III		1/1
Misceláneo		
Subunidad β 3 de la proteína G (GNB3)		3/5
SAH	0/1	2/1

a: número de estudios publicados en humanos pertinentes positivos (+) y negativos (-). Se han reportado dos acercamientos estadísticos, el de ligamiento y el de asociación. Las referencias citadas son las que se han publicado desde 1997.

Angiotensinógeno

En la actualidad, está bien documentado el papel que tiene el sistema renina-angiotensina-aldosterona en el control del sistema cardiovascular; por lo tanto, genes que codifican proteínas que conforman este sistema son candidatos atractivos para estudiar la HE. En 1979, Walker¹⁰ describe una correlación positiva entre los niveles de angiotensinógeno en plasma con la presión arterial diastólica. Esta relación fue observada en blancos y negros americanos. Estos niveles elevados de angiotensinógeno en pacientes con presión arterial diastólica mayor de 90 mmHg no fueron secundarios a una supresión de la renina. Usando un análisis de regresión múltiple, Walker y su grupo concluyen que del 15% al 20% de la variación de la presión arterial podía ser explicada por componentes del sistema renina angiotensina.

En 1992 se realiza el estudio de Ladywell, Edimburgo¹¹, donde los mayores niveles de angiotensinógeno en plasma fueron observados cuando ambos padres e hijos eran hipertensos, sugiriendo que el angiotensinógeno genéticamente determina la regulación de la presión arterial.

Ligamiento genético del gen del angiotensinógeno (AGT) a la hipertensión esencial

En la investigación de las bases genéticas de la HE se debe considerar la edad de inicio de la enfermedad (típicamente tardío), la penetrancia incompleta de los genes de susceptibilidad, y la posibilidad de que la influencia genética puede no obedecer un simple patrón de herencia mendeliana. Esto ha llevado a los investigadores a estudiar parejas de hermanos afectados, bajo la hipótesis de que ellos comparten variaciones en el gen del AGT (alelos) más frecuentes de lo esperado contra un grupo de individuos controles tomados al azar de la población en general. En 1992, Jeunemaitre y su grupo¹² usaron este método en 215 parejas de hermanos hipertensos de 2 regiones geográficamente diferentes —83 parejas de París (Francia) y 132 de Utah (EE.UU.)—, demostrando ligamiento genético de este gen con la HE al encontrar asociación de variantes en el gen del AGT. Además, encontraron diferencias en los niveles de AGT plasmático en relación con una variación en un solo nucleótido en el exon 2 del AGT, que convertía al codón que codifica para metionina en un codón que codifica para treonina. Esta variante fue denominada M235T. El polimorfismo 235T fue más frecuente en las personas hipertensas, especialmente en los casos más severos. Los niveles de AGT eran más elevados en las personas que tenían el polimorfismo 235T, implicando un 10% de aumento en los niveles de AGT para los heterocigotos (MT235) y un 20% de aumento para los individuos homocigotos (TT235).

En cuanto al papel del AGT en la población latinoamericana poco se sabe. Nuestro grupo, en el año de 1996, empezó un estudio de casos y controles en la población de Venecia (Antioquia), construyendo una curva de distribución diastólica de la presión arterial en 1.002 individuos entre los 20 y 65 años (**FIGURA 30.1**), sin primer grado de consanguinidad que no tomaran medicación que alterara la regulación de la presión arterial. La curva de distribución fue dividida en 10 percentiles y se analizaron los extremos de la curva definiendo como casos o hipertensos a las personas del percentil 90 al 100 y normotensas o controles a las personas en el percentil 0 al 10. La hipótesis *a priori* de este estudio es que las variantes o alelos que tienen un papel en la HE se encuentran en mayor frecuencia en los casos que en los controles¹³.

Se analizaron 3 variantes en la región promotora del gen del AGT a A-20C, C-18T, y la A-6G, y la variante M235T en el exon 2 del AGT (**FIGURA 30.5**). Encontramos desequilibrio genético entre la variante A-6G y M235T en nuestra población, tal y como lo reportó Jeunemaitre en 1992. Sin embargo, no se encontró asociación entre la variante M235T y el gen del AGT en nuestra población, lo cual quiere decir, que las frecuencias alélicas fueron muy parecidas en ambos grupos, pero se encontró asociación entre el polimorfismo A-6G y la HE al observar que las frecuencias alélicas de la variante A-6 eran más frecuentes en los casos (0,36) que en los controles (0,30). Igualmente, nuestro grupo ha evaluado algunos polimorfismos funcionales que están involucrados en el control de la resistencia vascular sistémica, como el receptor β_2 adrenérgico^{14, 15} donde se ha observado una regulación diferencial según el fenotipo de la resistencia vascular periférica.

Los estudios genéticos en hipertensión han reportado resultados diversos y contradictorios en las diferentes poblaciones del mundo, en parte, porque

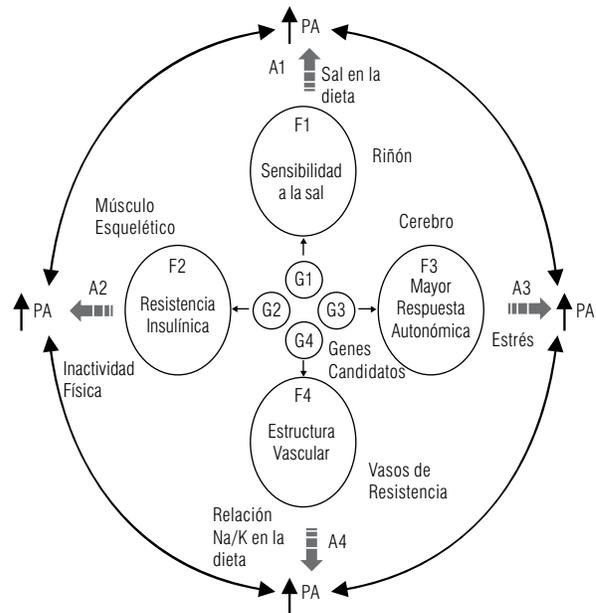


FIGURA 30.5 Ejemplo de la agrupación de la población hipertensa en cuatro fenotipos intermedios: sensibles a la sal, aumento de la actividad simpática, resistentes a la insulina y trastorno vascular primario (resistencia periférica total inicialmente elevada).

los hipertensos son una mezcla de diversos estados fisiopatológicos y no una condición homogénea. Así por ejemplo, existen hipertensos con gasto cardíaco elevado y resistencia periférica total normal; hipertensos con resistencia periférica elevada y gasto cardíaco normal o bajo y también otros que presentan ambos factores (resistencia periférica y gasto cardíaco) elevados. Algunos hipertensos cursan con estados hiperadrenérgicos, otros presentan un componente metabólico notable, etc. Toda esta diversidad clínica hace muy difícil estudiar la hipertensión desde el punto de vista genético como entidad única y se impone la necesidad de subagrupar los hipertensos dentro de los que se denominan fenotipos intermedios, es decir, otras características, además de la hipertensión, que los diferencien (**FIGURA 30.5**)^{1, 16-18}.

Desde el punto de vista fisiopatológico, se ha tratado de unificar los diferentes mecanismos presentes en la hipertensión dentro de dos secuencias posibles:

- Alteraciones directas en el balance renal de sal y agua que causan anomalías de la presión arterial (hipótesis de Guyton)¹⁹.
- Anormalidades intrínsecas de la vasculatura que elevan la resistencia periférica total en forma primaria²⁰.

Ambas secuencias fisiopatológicas tienen evidencias que las apoyan y se estudian con intensidad desde el punto de vista experimental y genético, aunque las anomalías intrínsecas de la vasculatura se miran con mucho interés hoy a partir del reconocimiento de la función endotelial y de la célula del músculo liso vascular como grandes determinantes de la función cardiovascular (**FIGURA 30.6**).

Conclusión

Las causas de la hipertensión esencial son múltiples e involucran factores ambientales y genéticos. Estos se expresan por vías fisiopatológi-

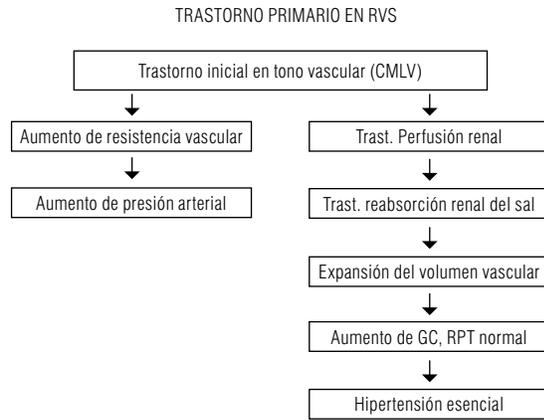


FIGURA 30.6 La hipertensión esencial podría ocurrir por un trastorno primario en el tono vascular debido a cambios en la función de la célula del músculo liso vascular, lo cual afecta la resistencia vascular sistémica y en forma secundaria la perfusión renal.

cas hoy bien reconocidas que involucran el sistema nervioso autónomo, el control renal de la resistencia vascular y volumen circulante y la regulación del tono vascular en forma directa. Algunos de estos tres factores en forma independiente pueden conducir a la hipertensión, pero cada uno produce variantes fisiopatológicas que lo único que tienen en común es la cifra elevada de la presión arterial. Para un mejor diagnóstico y una intervención terapéutica más específica es necesario reconocer estas variantes fisiopatológicas. Varias publicaciones recientes demuestran que esto es posible hacerlo con criterios clínicos y la ayuda de polimorfismos genéticos funcionales. Esta es la tarea que debemos desplegar para lograr una verdadera comprensión fisiopatológica de la enfermedad hipertensiva.

Referencias

1. Mayet J, Hughes A. Cardiac and vascular pathophysiology in hypertension. *Heart* 2003 Sep; 89(9):1104-1109.

2. Delgado C, Weder AB. *Pathophysiology of hypertension*. Philadelphia, PA: WB Saunders; 2000.
3. Fernández RL, Gallego LI, Gallo E, et al. Sensibilidad a la insulina y su relación con la presión arterial y otros factores de riesgo cardiovascular. *Acta Med Col* 1997; 22(1):8-17.
4. Neel JV, Weder AB, Julius S. Type II diabetes, essential hypertension, and obesity as "syndromes of impaired genetic homeostasis": the "thrifty genotype" hypothesis enters the 21st century. *Perspect Biol Med* 1998 Autumn; 42(1):44-74.
5. Bakris GL, Mensah GA. Pathogenesis and clinical physiology of hypertension. *Curr Probl Cardiol* 2003 Feb; 28(2):137-155.
6. Agarwal A, Williams GH, Fisher ND. Genetics of human hypertension. *Trends Endocrinol Metab* 2005 Apr; 16(3):127-133.
7. Ward R. Familial aggregation and genetic epidemiology of blood pressure. In: Laragh J, Brenner B, eds. *Hypertension: pathophysiology, diagnosis, and management*. Vol. 1. 1st ed. New York: Raven Press; 1990:81-100.
8. Timberlake DS, O'Connor DT, Parmer RJ. Molecular genetics of essential hypertension: recent results and emerging strategies. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2001 Jan; 10(1):71-79.
9. Dominiczak AF, Brain N, Charchar F, et al. Genetics of hypertension: lessons learnt from mendelian and polygenic syndromes. *Clin Exp Hypertens* 2004 Oct-Nov; 26(7-8):611-620.
10. Walker WG, Whelton PK, Saito H, et al. Relation between blood pressure and renin, renin substrate, angiotensin II, aldosterone and urinary sodium and potassium in 574 ambulatory subjects. *Hypertension* 1979 May-Jun; 1(3):287-291.
11. Watt G, Harrap S, Foy C, et al. Abnormalities of glucocorticoid metabolism and the renin-angiotensin system: a four-corners approach to the identification of genetic determinants of blood pressure. *J Hypertens* 1992; 10(5):473-482.
12. Jeunemaitre X, Soubrier F, Kotelevtsev YV, et al. Molecular basis of human hypertension: role of angiotensinogen. *Cell* Oct 1992; 71(1):169-180.
13. Aristizábal D. Determinación de las variantes moleculares del gen del angiotensinógeno como posible causa de hipertensión arterial esencial en una población colombiana: Venecia (Antioquia). *Escuela de Ciencias Biológicas. Medicina UPB* 1997.
14. Herrmann V, Buscher R, Go MM, et al. Beta2-adrenergic receptor polymorphisms at codon 16, cardiovascular phenotypes and essential hypertension in whites and African Americans. *American Journal of Hypertension* 2000 Sep; 13(9):1021-1026.
15. Hoit BD, Suresh DP, Craft L, et al. Beta2-adrenergic receptor polymorphisms at amino acid 16 differentially influence agonist-stimulated blood pressure and peripheral blood flow in normal individuals. *American Heart Journal* 2000 Mar; 139(3):537-542.
16. Hall JE, Brands MW, Shek EW. Central role of the kidney and abnormal fluid volume control in hypertension. *Journal Of Human Hypertension* 1996 Oct; 10(10):633-9.
17. Insel PA. Adrenergic receptors. Evolving concepts on structure and function. *Am J Hypertens* 1989 Mar; 2(3 Pt 2):112S-118S.
18. Julius S. The evidence for a pathophysiologic significance of the sympathetic overactivity in hypertension. *Clinical And Experimental Hypertension* 1996 Apr-May; 18(3-4):305-21.
19. Guyton AC. Kidneys and fluids in pressure regulation. Small volume but large pressure changes. *Hypertension* 1992 Jan; 19(1 Suppl):I2-8.
20. Folkow B. Physiological aspects of primary hypertension. *Physiol Rev* 1982 Apr; 62(2):347-504.



MAURICIO PINEDA GÓMEZ, MD

Diagnóstico de la hipertensión arterial sistémica

Introducción

Posiblemente el primer experimento para medir la presión arterial fue realizado por el obispo de Teddington, Stephen Hales, que comunicó en 1733 al Colegio Real de Médicos sus observaciones realizadas en un caballo al que canuló la arteria carótida, notando que la sangre era capaz de subir 270 centímetros por encima del corazón. Así empezó todo, pero no sabemos lo que pasó con el caballo que, posiblemente, encabeza la lista de las víctimas de la iatrogenia (por lo menos de tipo “veterinario”) por la medición inadecuada de la presión arterial.

Hasta fines del siglo XIX las mediciones de la tensión arterial se realizaban con complicados instrumentos de laboratorio y solo en este tipo de ambiente experimental.

En 1896 en la Gaceta Médica de Torino apareció el artículo de “Scipione Riva-Ricci”, sobre las características de un nuevo aparato para medir la presión arterial: el esfigmomanómetro de mercurio. Este descubrimiento simple permitió una gran mejoría en el conocimiento de la hipertensión arterial y posibilitó la medición de la presión en un escenario más amplio y lo introdujo en la práctica clínica diaria.

La técnica fue perfeccionada gracias a la observación de Nikolai Sergeye-vich Korotkoff en 1905, quien, al aplicar el fonendoscopio sobre la arteria colapsada y luego liberada, describió los ruidos que llevan su nombre y de esta manera se introdujo el método auscultatorio utilizado hasta nuestros días.

En el nuevo siglo los estudios experimentales y las observaciones clínicas permitieron conocer las regulaciones mecánicas de la presión arterial en condiciones fisiológicas y patológicas.

En los años cincuenta algunos médicos creían que la presión sanguínea elevada era necesaria para proveer adecuado flujo a los órganos vitales, conforme la persona envejecía¹. Uno de los estudios iniciales que destacó el riesgo de

presión no tratada fue publicado en 1955; de los 500 pacientes evaluados y seguidos desde el diagnóstico de la HTA hasta la muerte, con un seguimiento máximo de 44 años, aproximadamente el 50% desarrolló falla cardíaca y el 12% presentó apoplejía; el daño renal se encontró en 42% de los casos y la falla renal crónica en el 18%. El daño de órganos blancos fue acompañado de un aumento significativo de la mortalidad, con una sobrevida media entre 1 y 8 años después de iniciada la hipertensión² (TABLA 31.1). En forma paralela las estadísticas de las compañías de seguros estadounidenses, resaltaban que las expectativas de vida disminuían cuando la presión arterial aumentaba. Se inicia así la concepción de la hipertensión arterial como factor de riesgo cardiovascular.

TABLA 31.1		
Complicaciones en pacientes hipertensos sin tratamiento		
Complicación	Porcentaje afectado	Sobrevida promedio desde el inicio
Cardíaca		
Hipertrofia en RX	74	8
Hipertrofia en EKG	50	6
Falla cardíaca	59	4
Angina de pecho	16	5
Cerebral		
Encefalopatía	2	1
Apoplejía	12	4
Renal		
Proteinuria	42	5
Elevación BUN	18	1
Fase acelerada	7	1

Complicaciones en 500 pacientes tratados. Tomado de Perera. Hypertensive vascular disease: description and natural history. J Chron Dis 1955;1:33-42. Modificado de Crawford. Cardiology página 3:3.4

El manejo de la hipertensión ha sufrido profundos cambios desde los años 40 del siglo pasado, cuando muchos médicos aún no estaban convencidos de que una elevación de la presión sanguínea incrementaba grandemente el riesgo.

El tratamiento de la hipertensión en aquellas épocas era primitivo y consistía en una dieta muy rígida baja en sodio que pocos pacientes podían seguir, cirugías mutilativas (simpatectomía o adrenalectomía bilateral), y unas pocas medicaciones cuyos efectos tóxicos impedían su utilización amplia. Los estudios a finales de los años 40 establecieron que si la presión lograba ser reducida en pacientes con la presentación maligna y además era mantenida en un nivel bajo, se evitarían muchos accidentes cerebrovasculares y episodios de falla cardíaca, también se incrementaba la sobrevida. Los médicos empezaron a tratar pacientes con hipertensión menos severa en los años 60 a 80, en la medida que los datos de estudios clínicos confirmaron que aun elevaciones de la tensión arterial por encima de un límite arbitrario de 140/90 mmHg incrementaban el riesgo cardiovascular, y que disminuyéndola por debajo de estos niveles disminuirían las complicaciones. Con la acumulación de más información se hizo aparente que los beneficios de tratar grados menos severos de hipertensión sobrepasaban los riesgos, tanto en sujetos jóvenes como viejos¹. La información más reciente tiene que ver con los beneficios claros de tratar pacientes de edad avanzada con hipertensión sistólica aislada.

La disminución de las enfermedades cardiovasculares es a lo lejos el mayor logro de la medicina en la última mitad del siglo XX. Podemos decir que el tratamiento de la HTA es la única intervención médica que ha dejado una huella clara en las tendencias de mortalidad³.

Epidemiología

La prevalencia mundial estimada de HTA es de 1.000 millones de individuos afectados y aproximadamente 7 millones de muertes anuales pueden atribuirse a esta enfermedad. La Organización Mundial de Salud ha reportado que el control inadecuado de la PA es responsable del 62% de la enfermedad cerebrovascular y del 49% de la enfermedad cardíaca isquémica, con escasa variación por el género^{4, 6, 7}.

Claramente ha habido mejoría en los objetivos generales trazados por las entidades encargadas de velar por el control de la HTA, especialmente en los países desarrollados, pero aún falta mucho por hacer. Se estima que en Estados Unidos el 30% de los adultos no saben que son hipertensos, más del 40% no reciben tratamiento y dos tercios de los hipertensos no tiene adecuado control de sus cifras tensionales.

La hipertensión es un tema médico y de salud pública con una importancia en aumento. La prevalencia de la HTA se incrementa con la edad al punto que la mitad de las personas mayores de 60 años están afectadas. El incremento de la presión arterial sistólica aislada, relacionada con la edad es la responsable del aumento tanto en la incidencia como la prevalencia de la HTA. El riesgo cardiovascular asociado a la HTA es continuo, consistente e independiente de otros factores de riesgo. Entre más alta sea la presión, mayor es la probabilidad del infarto de miocardio, falla cardíaca, apoplejía y enfermedades renales.

Los últimos datos de estudios observacionales⁴ en más de un millón de individuos indican que la muerte por enfermedad isquémica cardíaca (EIC) y enfermedad cerebrovascular (ECV) se incrementa progresivamente y en forma lineal desde los niveles de presión sanguínea tan bajos como una sistólica de 115 mmHg y diastólica de 75 mmHg. El riesgo incrementado se presenta en todos los grupos etareos desde los 40 a los 89 años. Por cada

incremento de 20 mmHg en la presión sistólica y de 10 mmHg en la presión diastólica, se duplica la mortalidad por EIC y ECV. Estos análisis llevaron a un replanteamiento en la clasificación de la hipertensión arterial durante el último reporte del comité nacional de HTA en Estados Unidos, como veremos más adelante⁴.

La tendencia actual es reevaluar esta cifra arbitraria, especialmente en pacientes con enfermedad cardiovascular establecida, o diabetes mellitus, ubicándola como ideal por debajo de 130/85¹⁰.

Presentación clínica y técnica de medición

No hay síntomas específicos que sugieran hipertensión arterial. Ocasionalmente los pacientes refieren cefalea occipital o mareos, síntomas completamente irrelevantes y no específicos.

La hipertensión solo puede ser identificada después de tomada con los equipos convencionales. Hay tres razones para explicar su variación: métodos inadecuados de toma, variabilidad inherente por ritmos circadianos y tendencia al incremento de la presión arterial en presencia del médico (el llamado efecto de “bata blanca”). En la práctica clínica el “patrón de oro” es la medición hecha con el esfigmomanómetro de mercurio con la técnica auscultatoria de Korotkoff. Uno de los problemas actuales es que el mercurio está siendo prohibido en ciertos países y aun no hay certeza de qué lo va a reemplazar, aunque los equipos aneroides parecen ser los indicados. Para los propósitos clínicos debe establecerse un umbral por encima del cual los pacientes deben ser tratados, aunque no hay otra justificación para esta separación tan rígida.

Hasta el momento los valores de la presión en el consultorio son tomados como los promedios o “verdaderos”, para definir una estrategia terapéutica, sin embargo la situación empieza a modificarse. Los avances recientes en las técnicas de medición de la presión arterial, particularmente el monitoreo ambulatorio, han comenzado a proveer la oportunidad de examinar el rol patológico de otras mediciones, como las anomalías en el ritmo diurno y la variabilidad a corto plazo⁵.

Técnicas básicas de la medición de la presión arterial

Localización

La habitual es en la arteria braquial, se puede hacer sobre otras arterias, pero puede variar substancialmente. En general la presión sistólica se incrementa en las arterias más distales, mientras la diastólica disminuye.

Método auscultatorio

No se ha modificado ni mejorado en 100 años. El método de Korotkoff tiende a dar valores de presión sistólica menores que la intraarterial y valores de presión diastólica que son mayores que con la técnica invasiva. La recomendación es tomar el inicio de ruidos como la presión arterial sistólica y la fase 5 (desaparición del ruido) como la presión arterial diastólica. La mayoría de los estudios clínicos a gran escala que han evaluado los beneficios de tratar la HTA han usado la fase cinco como dato de la PAD.

Técnica oscilométrica

Durante la toma de la presión arterial convencional con tensiómetro de mercurio o manómetro siempre se observan oscilaciones en el nivel del mercurio o la aguja cuando se inicia el desinflado del manguito. La primera oscilación ocurre con la aparición de la presión sistólica y continúa aún por debajo de la presión diastólica. Esta anotación clínica se trasladó al terreno experimental encontrando que cuando se presenta la máxima oscilación, el nivel de presión que se registra en ese momento corresponde a la presión arterial media (PAM). Después de obtenido este dato y conociendo la PAS, con un algoritmo derivado empíricamente, las máquinas de toma de presión logran dar todos los datos que necesitamos: PAS, PAM y PAD.

El manguito de estos equipos tiene sensibilidad para detectar estas oscilaciones de un modo muy exacto.

Una ventaja del método es que no necesita transductor y se afecta menos por el ruido externo, pero no funcionan bien durante el ejercicio físico. Es la técnica usada en monitores ambulatorios, módulos de presión no invasiva de hospitales y equipos de monitoreo casero; tienen buena correlación con el método auscultatorio.

Técnica por ultrasonido

Hay un transmisor y receptor sobre la arteria braquial. Más útil en niños e infantes.

Método del cojín en el dedo de Penaz

La pulsación arterial en el dedo es detectada por un fotopletoismógrafo ubicado debajo del cojín de presión. Las oscilaciones de la presión arterial lucen iguales a las ondas de presión intraarterial⁶.

Aspectos técnicos

Hay varias fuentes de error, algunas de las más comunes son:

Efecto de la postura: se recomienda que el paciente esté sentado, con los pies apoyados en el piso y la espalda con soporte. Si se toma en posición erecta afecta la presión diastólica en jóvenes. En los pacientes de edad o con sospecha de ortostatismo se recomienda realizar mediciones de pie después de tres minutos.

Posición del miembro superior: por efecto de presión hidrostática, la PA es más alta si el brazo no se mantiene a la altura del corazón, apoyado en una mesa o en la mano del médico. Cada centímetro que el centro del manguito ocupe por debajo del corazón implica un aumento de 0,8 mmHg, en la medición.

Hipertensión inducida por el inflado: en pacientes ocasionales puede subir transitoriamente, hasta 40 mmHg la cifra de presión arterial, por la aprehensión que produce el inflado del manguito. Debe diferenciarse de la HTA de bata blanca, porque esta precede la toma.

Tamaño del manguito: es crucial. Debe usarse un manguito que ocupe 2/3 del brazo y la longitud de la "vejiga" del manguito debe cubrir al menos el 80% de la circunferencia del brazo. El error más común es usar un manguito pequeño, lo que resulta en una sobreestimación de la presión.

Desinflado: debe hacerse a una tasa de 2 mmHg por latido. Si se realiza rápido las lecturas, especialmente en pacientes bradicárdicos serán muy inadecuadas.

El efecto de la bata blanca: es una de las principales razones para el auge de las determinaciones de la presión arterial por fuera del consultorio. El mecanismo subyacente no está bien establecido pero puede incluir ansiedad, respuesta alerta hiperactiva o una respuesta condicionada. Se ve en mayor o menor grado en todos los hipertensos y es poco frecuente en normotensos⁵.

La HTA de bata blanca: define un grupo de pacientes que son hipertensos en el consultorio y normotensos por fuera de allí. Por más de cuarenta años se ha sabido que los niveles de tensión sanguínea tomados por el médico pueden ser hasta 30 mmHg más altos que los tomados en casa por el paciente, usando la misma técnica y postura. Los médicos obtienen también mediciones más altas que las enfermeras y los técnicos. Es importante clínicamente porque se considera una condición de bajo riesgo. Entre los pacientes diagnosticados como hipertensos leves se encuentra una prevalencia del 20%. Solo puede ser diagnosticada con el monitoreo ambulatorio de presión arterial y no debe rotularse el paciente como tal en la primera cita. Una vez diagnosticada la hipertensión de bata blanca el seguimiento debe ser cercano pues un porcentaje importante terminan siendo hipertensos reales.

Situaciones clínicas

Medición en hospitales y consultorios

El interés reciente en métodos alternos para medir la presión arterial ha enfatizado las deficiencias que se pueden corregir en la medición clínica rutinaria. Incrementando el número de lecturas por visita y el número de visitas permite obtener una presión más verdadera. No se puede dejar de lado la posibilidad de hipertensión de bata blanca, no importa el número de mediciones hechas. Existen numerosos errores en la toma de la presión, que podemos encontrar al evaluar el personal de salud en múltiples escenarios. Se debe trabajar en corregirlos.

Automedición

Si el paciente se toma la presión en su casa, existen básicamente dos ventajas: se elimina el efecto de la bata blanca y se pueden obtener muchas mediciones durante prolongado períodos de tiempo. También existen desventajas: hay poca información del valor diagnóstico y pronóstico de las lecturas en casa, y puede haber errores en la toma al compararla con las mediciones realizadas por un médico. De todos modos los datos tomados en casa ayudan para monitorear la respuesta al tratamiento.

Monitoreo ambulatorio de 24 horas (MAPA)

Desarrollado hace más de 30 años ha empezado a ser aceptado como un instrumento clínico útil. Los avances tecnológicos han permitido el desarrollo de monitores pequeños que logran hacer hasta 100 mediciones en un día mientras el paciente desarrolla sus actividades normales y generalmente son muy precisos. Dan generalmente información acerca de las tres mediciones principales de la presión arterial: el nivel promedio de presión, la variación diurna y la variabilidad a corto plazo.

Pueden definirse varios diagnósticos:

MAPA que no establezca HTA: si las cargas de presión arterial son menores del 40%, es decir que menos del 40% de las tomas están por encima de 140/90.

MAPA que establece HTA: si más del 40% de las tomas diurnas están por encima de 140/90.

MAPA con HTA bata blanca: si las cifras y cargas son normales, pero la presión sufre un incremento durante la instalación o retiro del equipo (**FIGURA 31.1**).

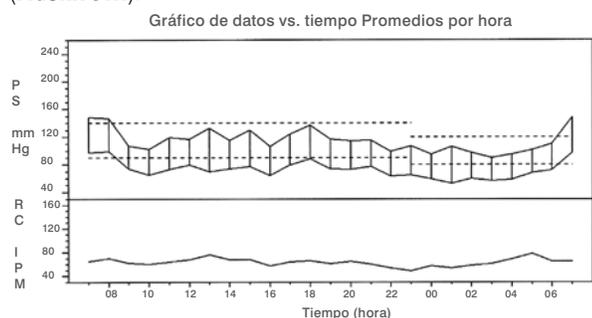


FIGURA 31.1 Hipertensión arterial de bata blanca. Nótese las cifras de presión más alta durante la visita al consultorio.

MAPA con dipper: si presenta descenso comparativo de la presión arterial en más del 10%, entre el promedio del día y la noche (**FIGURA 31.2**).

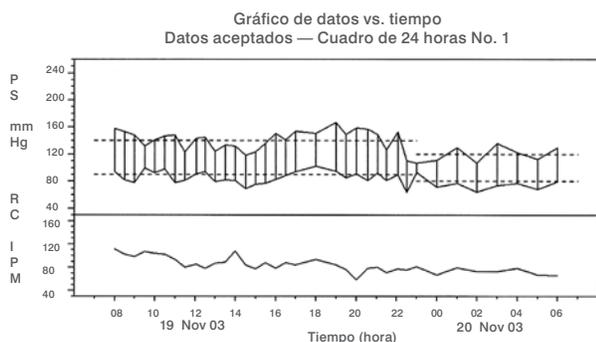


FIGURA 31.2 MAPA de un paciente hipertenso controlado y dipper (descenso fisiológico nocturno).

MAPA nondipper: si no hay descenso fisiológico nocturno (**FIGURA 31.3**).

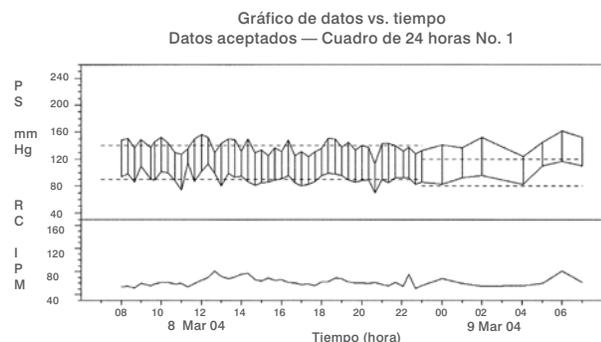


FIGURA 31.3 Paciente hipertenso refractario y nondipper (no hay descenso fisiológico nocturno).

Se acepta que el nivel de presión arterial promedio del MAPA es más bajo que la presión obtenida en el consultorio; de manera que las cifras promedio ambulatorias de 135/85 equivalen a 140/80 de una toma ocasional en el consultorio. Se sospecha además que esta discrepancia origine diferencias en la predicción del riesgo. Hay al menos treinta estudios que correlacionan el daño cardiovascular con mediciones clínicas y de MAPA; casi todas han demostrado que hay mayor correlación con el monitoreo ambulatorio; esta superioridad del MAPA se atribuye en parte al mayor número de lecturas que se consideran más

representativas que las tomadas en escasos minutos durante la consulta clínica. De los estudios que valoran el factor pronóstico cabe destacar el realizado por Verdecchia que siguió a 1.187 individuos normotensos e hipertensos por tres años; la tasa de eventos mórbidos fue 0,49% pacientes – año en HTA de bata blanca, muy similar a la tasa de 0,47 de los normotensos; mientras fue de 1,79 en hipertensos con descenso nocturno (dippers) y de 4,99 en los que no tenían descenso nocturno (nondippers). También el estudio Syst-Eur que evaluó el tratamiento de la presión sistólica en ancianos encontró que el MAPA fue un predictor pronóstico más potente que las mediciones de consultorio⁵.

Cómo utilizar las diferentes técnicas de medición

La discusión se origina porque la toma casual durante la consulta (realizada en unos cuantos minutos), define las medidas terapéuticas por seguir durante meses o años. La presión arterial tiene ritmo circadiano con una disminución de 10 a 20 mmHg durante el sueño y un incremento importante durante el despertar en la mañana. Las presiones más altas son usualmente registradas entre las seis de la mañana y el mediodía, tiempo en el cual la prevalencia de eventos mórbidos cardiovasculares es también mayor. El patrón durante el día depende de la actividad, con cifras de presión que tienden a ser más altas durante el trabajo que durante el descanso en casa. El ritmo diurno normal de la presión arterial está alterado en algunos hipertensos, con pérdida de la caída nocturna y son llamados “nondippers”; este hallazgo sugiere varias entidades como hipertensión maligna, falla renal crónica, hipertensión secundaria, preclampsia y condiciones asociadas a neuropatía autonómica.

Uso combinado de mediciones en consultorio, en casa y MAPA

La toma convencional con tensiómetro continuará siendo el principal método de evaluación clínica de la HTA. Una regla importante es que entre más cerca esté la presión del umbral de tratamiento se deben realizar más mediciones en más visitas antes de tomar una decisión terapéutica.

Si el paciente tiene valores iniciales en más de dos tomas mayores de 180/110 el diagnóstico se considera establecido y debe iniciarse el tratamiento.

En los pacientes con presión persistentemente elevada, mayor de 140/90 y menor de 180/110, con daño de órgano blanco se debe iniciar el tratamiento de una vez.

Si el paciente tiene la PA elevada y no existe daño en órgano blanco se pueden hacer mediciones en casa o MAPA. La gran ventaja del MAPA es que permite tomar la presión arterial en el trabajo y durante el sueño (**FIGURA 31.4**).

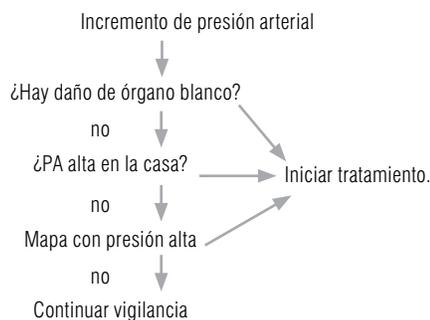


FIGURA 31.4 Esquema para combinar diferentes mediciones de la PA en la evaluación del paciente con sospecha de HTA. Tomado de referencia 5.

Nivel de presión arterial sistólica y riesgo cardiovascular

Como ya hemos dicho el riesgo se incrementa con el aumento de la presión: entre más alta la PA mayor la incidencia de complicaciones cardiovasculares en todas las edades y en ambos géneros. Los datos recientes de más de 300.000 hombres del estudio MRFIT determinan que la elevación de la PA sistólica puede ser un factor de pronóstico más importante que la PA diastólica, al menos en hombres. Este estudio confirma los hallazgos del estudio Framingham y otros estudios, que incluyen mujeres, pero la falsa percepción persiste que la PA diastólica es más importante que la PA sistólica como predictor de eventos. La única excepción es en pacientes menores de 50 años, en quienes generalmente se eleva es la PAD y si constituye un predictor adecuado.

Un incremento en la presión de pulso (PAS-PAD = Presión de pulso), la cual refleja una disminución de la distensibilidad arterial en personas de edad, puede ser un índice aún mejor de riesgo cardiovascular⁸. Se considera que si el resultado es mayor de 70 mmHg hay más riesgo, por ejemplo tiene peor pronóstico una PA de 150/70 (presión de pulso = 80 mmHg) que una de 140/95 (presión de pulso = 45 mmHg). La presión de pulso nos da un indicio muy claro de rigidez arterial y envejecimiento del sistema cardiovascular.

Evaluación inicial del paciente hipertenso

Tiene cuatro objetivos mayores:

- Definir la severidad de la hipertensión incluyendo la presencia o ausencia de daño en órganos blancos.
- Determinar otros factores de riesgo cardiovascular;
- Evaluar pistas que sugieran causas secundarias de HTA y
- Confirmar que la hipertensión es sostenida repitiendo las mediciones en el consultorio y la casa⁹.

Es indispensable, entonces, una historia clínica cuidadosa, examen físico completo, varias pruebas básicas de laboratorio y un electrocardiograma.

Pistas para sospechar enfermedad secundaria: siempre debe sospecharse, especialmente en el caso de HTA acelerada o maligna.

Las más importantes son:

Falla renal crónica: se descarta por la ausencia de proteinuria y niveles normales de creatinina.

Hipertensión renovascular: debe sospecharse si aparece la HTA en una persona mayor de 60 años, si se trata de un paciente menor de 12 años, incremento súbito y severo de la PA en un paciente previamente controlado, falla de triple terapia a dosis apropiadas y si hay soplo periumbilical con irradiación a flancos.

Exceso de esteroides adrenales: sospechar del aldosteronismo primario sin el potasio sérico es consistentemente menor de 3,5 mEq por litro en ausencia de diuréticos o de 3 mEq por litro en presencia de diuréticos. Se

debe sospechar del síndrome de Cushing en pacientes con obesidad abdominal, estrías purpúreas y química sanguínea alterada.

Coartación de aorta: puede identificarse por la presencia de un soplo rudo y corto en el segundo espacio intercostal, ausencia o disminución de los pulsos femorales, marcas en la parte inferior de las costillas en la radiografía de tórax.

Feocromocitoma: sospecharlo cuando hay historia de palpitaciones, sudoración, cefalea, pérdida de peso e hipotensión ortostática.

Aspectos específicos de la historia

Historia familiar: para determinar la urgencia del tratamiento es útil averiguar si hay una historia familiar fuerte de HTA.

Síntomas generales: aunque se considera que los hipertensos son generalmente asintomáticos, los datos han demostrado mejoría en la sensación de bienestar cuando mejoran las cifras en hipertensos tratados, sugiere que los individuos hipertensos no viven tan libres de síntomas como siempre se ha creído.

AINE y otros medicamentos: debe averiguarse sobre su uso ya que pueden causar elevación de la presión arterial o agravar la HTA existente. Entre los medicamentos han de tenerse en cuenta los siguientes: estrógenos a altas dosis, esteroides, antiinflamatorios no esteroideos, descongestionantes nasales, supresores del apetito, ciclosporina y antidepresivos tricíclicos. En algunos pacientes los inhibidores COX2 incrementan la presión arterial⁹.

Alcohol y adicciones: el abuso crónico del alcohol predispone a la hipertensión por mecanismos desconocidos; este tipo de HTA no responde al tratamiento habitualmente. El uso de estimulantes como cocaína o anfetaminas puede incrementar súbitamente la presión arterial.

Historia del sueño: la apnea del sueño está comúnmente asociada a la hipertensión; debe sospecharse en pacientes obesos con patrón de sueño alterado. El ronquido es frecuente pero es mejor reportado por la esposa o los familiares, que por el mismo paciente. Hay somnolencia diurna y fatiga⁹.

Examen físico

Presión arterial: en la primera visita es útil medir la PA en ambos brazos con la técnica estándar. Deben ser similares, aunque si hay un lapso de tiempo entre las dos mediciones pueden existir diferencias entre 5 y 10 mmHg. Si la diferencia entre los brazos es mayor de 15 a 20 mmHg en la sistólica puede haber una placa aterosclerótica en la circulación del brazo que registra una menor cifra de presión. Siempre debe usarse el brazo con el valor más alto para los controles clínicos.

Fondo de ojo: no es muy útil en la mayoría de pacientes con hipertensión leve⁹, pero la presencia de cruces arteriales sugiere cronicidad de la HTA. Las hemorragias, exudados y el papiledema asociado a cifras altas de presión arterial, sugiere daño severo de órganos blanco y un pobre pronóstico a menos que se instaure una terapia rápidamente.

Examen cardíaco: los latidos ectópicos no son raros en pacientes hipertensos, especialmente si presentan hipertrofia ventricular izquierda. También puede encontrarse fibrilación auricular. Puede haber hallazgos físicos de cardiomegalia con impulso apical fuerte. El segundo ruido aórtico está

acentuado. Se encuentra cuarto ruido cuando hay crecimiento de la aurícula izquierda; si hay tercer ruido sugiere disfunción ventricular izquierda.

Pulsos periféricos: ayudan a evaluar enfermedad arterial periférica y a descartar coartación de aorta. Las carótidas también deben ser evaluadas para descartar soplos que indiquen placas ateroscleróticas a ese nivel.

Abdomen: es importante auscultarlo para descartar soplos que sugieran estenosis de arterias renales y palparlo para descartar masas como en la enfermedad poliquistica renal. Las pulsaciones vigorosas de la aorta pueden ser normales en jóvenes, pero en ancianos sugieren un aneurisma de aorta abdominal.

Evaluación de laboratorio

Se deben realizar los siguientes exámenes citoquímico de orina, creatinina sérica, potasio, glicemia, ácido úrico, perfil de lípidos completo y además un electrocardiograma.

El electrocardiograma es útil para determinar la presencia o ausencia de arritmias, isquemia miocárdica, hipertrofia ventricular izquierda o una combinación de todos. La presencia de un bloqueo cardíaco sugiere precaución para utilizar betabloqueadores o calcioantagonistas no dihidropiridínicos. Aunque un ecocardiograma es más sensible para detectar hipertrofia del VI que el electrocardiograma, es costoso y la información obtenida fuera de la masa miocárdica no es de gran importancia en el hipertenso promedio y recientemente diagnosticado. El ecocardiograma, la radiografía de tórax, la urografía excretora y la actividad de la renina plasmática no se recomiendan como procedimientos de rutina en la evaluación del paciente hipertenso. Estos test deben ser reservados para individuos con alta sospecha de enfermedad específica.

Clasificación y seguimiento

El reporte del JNC 7 introdujo una nueva clasificación fundamentado en el aumento impresionante de las complicaciones cardiovasculares asociadas a niveles de PA que previamente se consideraban normales. Propone el tér-

mino "Prehipertensión" para aquellos con PAS entre 120 y 139, y con PAD entre 80 y 89 mmHg. Se pretende identificar precozmente a las personas que necesitan modificar su estilo de vida para prevenir el desarrollo de HTA en el futuro.

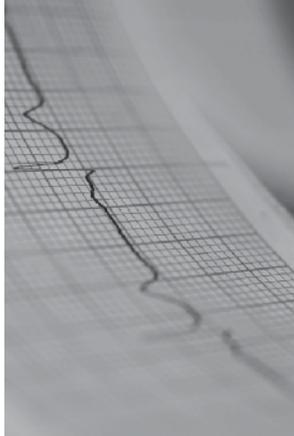
Además simplificó los estados de HTA en dos: estado 1 y 2. (TABLA 31.2).

TABLA 31.2 Clasificación de HTA para adultos según JNC 7		
Clasificación	PAS en mmHg	PAD en mmHg
Normal	Menor 120	y menor 80
Prehipertensión	120-139	o 80-89
HTA estado 1	140-159	o 90-99
HTA estado 2	Mayor 160	o mayor 100

Nueva clasificación de HTA. Tomado de referencia 4

Referencias

- Burke G, Manolio T. Epidemiology of established major cardiovascular disease risk factors. In: Kapoor A, Singh B. Prognosis and risk assessment in cardiovascular disease. Churchill Livingstone, 1993: 61-72.
- Chobanian A, Bakris G, Black H, y cols. Seventh Report of the National Joint Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and treatment of high blood pressure JNC 7 Complete Version. Hypertension. 2003; 42: 1206-1252.
- Cooper RS, Durazo-Arvizu R. Hypertension detection and control: population and policy implications. In: Clinical Hypertension. Cardiol Clin 20 (2002) 187-194, W.B Saunders.
- Flack J, Peters R, Mehra V, et al. Hypertension in special populations. Curr Probl Cardiol feb 2003, 28: 194-223.
- Furberg C, Psaty B, Cutler J. Blood pressure and cardiovascular disease. In: Yusuf S. Evidence Based Cardiology. BMJ 1998: 227-238.
- Gifford R, Moser M. Initial Workup of the hypertensive Patient. In: Izzo Hypertension Primer. Tercera Edición. American Heart Association 2003: 325-328.
- Kaplan N, Benefits of treating systolic Hypertension in elderly patients. In: Kaplan N Systolic Hypertension Risk Management. Science Press 2004: 13-22.
- Moser M. Diagnosis. In: Clinical Management of Hypertension. Quinta edición, 2001: 15-26.
- Pickering T. Principles and techniques of blood pressure measurement. In: Clinical Hypertension. Cardiol Clin 20 (2002): 207-223, W.B Saunders.
- Radford N, Victor R. Clinical Recognition of Hypertension. En Crawford M. DiMarco J. Cardiology, Mosby Int., primera edición, 2001; 3: 3.1-3.6.



Complicaciones de la hipertensión arterial sistémica

MIGUEL A. URINA TRIANA, MD, FACC

El alza de la presión sanguínea en forma sostenida y sin control terapéutico contribuye en forma importante al desarrollo de enfermedades cardiovasculares¹⁻⁶. De los pacientes con hipertensión arterial sistémica (HTA) no tratada, el 50% muere de enfermedad coronaria o falla cardíaca⁷⁻⁹, cerca de un 33% lo hace por enfermedad cerebrovascular¹⁰⁻¹¹ y entre un 10 a 15% por falla renal^{12, 13}. En la **TABLA 32.1**, observamos en qué órganos comúnmente se produce la hipertensión arterial y sus efectos, los cuales podríamos agrupar así:

TABLA 32.1	Efectos sobre órganos producidos por la hipertensión arterial sistémica
Efectos	Clase de efectos
Efectos sobre el corazón	Hipertrofia ventricular izquierda, angina de pecho o infarto miocárdico, por enfermedad coronaria, insuficiencia cardíaca.
Efectos neurológicos	Retinopatía hipertensiva, sistema nervioso central (infarto cerebral, hemorragia cerebral, disfunción del SNC), encefalopatía hipertensiva.
Efectos renales	Arteriosclerosis arterial aferente y eferente, lesión glomerular.
Efectos vasculares periféricos	Enfermedad vascular de miembros inferiores.
Efectos sobre el endotelio	Enfermedad hipertensiva por disfunción endotelial.
Efectos sobre la función sexual	Disfunción eréctil.

Tabla modificada del libro *Cardiología* 1999, pág. 379.

Efectos cardiovasculares

La compensación cardíaca del exceso de carga de trabajo producida por el incremento de la presión arterial sistémica se logra al principio mediante la hipertrofia concéntrica del ventrículo izquierdo, caracterizada por el

aumento del espesor de la pared ventricular. Al final, se deteriora la función de esta cámara y la cavidad se dilata, apareciendo los signos y síntomas de la insuficiencia cardíaca. También la HTA acelera la enfermedad coronaria y puede aparecer la angina de pecho como consecuencia de la combinación de esta y del aumento de las necesidades miocárdicas de oxígeno, debido al incremento de la masa miocárdica. En la exploración física del corazón observamos que está agrandado y muestra un prominente impulso ventricular izquierdo. Está acentuado el ruido de cierre de la válvula aórtica y puede haber un soplo débil de insuficiencia aórtica. En la cardiopatía hipertensiva aparece, frecuentemente, un tono presistólico (cuarto tono) y un protodiastólico ventricular (tercer tono) o ritmo de galope. Puede haber cambios electrocardiográficos de hipertrofia ventricular izquierda, pero en el electrocardiograma se subestima de forma sustancial la frecuencia de hipertrofia cardíaca en comparación con el ecocardiograma. En fases tardías puede haber datos de isquemia o infarto. La mayor parte de las muertes debidas a la hipertensión son consecuencia de infarto de miocardio o insuficiencia cardíaca congestiva.

Patogénesis de la hipertrofia ventricular izquierda (HVI)¹⁴⁻¹⁹

Existen factores promotores de esta hipertrofia, el incremento de la presión arterial sistólica sobrecarga o estira las cardiomiocitos, las que, de acuerdo con los mecanismos de Frank-Starling, incrementan su impedancia. Si la impedancia es sostenida y no disminuye la presión arterial, se produce un mecanismo adaptativo de los miocitos en el que se incrementa su tamaño y la síntesis de actinomicina. Estos cambios celulares hipertróficos contribuyen al aumento concéntrico en el grosor de la pared miocárdica. Además, se aumenta el crecimiento del colágeno de la matriz intersticial y la producción de osteopontina que acompañan el crecimiento del miocito. Los investigadores de Framingham han establecido claramente que la HVI es un

factor independiente de riesgo para la morbimortalidad cardíaca. Existe, en este grupo de pacientes, un alto incremento en la prevalencia de arritmias que contribuyen con la mortalidad elevada que presentan. La HVI también favorece la disfunción sistólica y diastólica presente en la falla cardíaca.

Patogénesis de la enfermedad coronaria²⁰⁻²²

La prevalencia de la HTA esencial es mayor del 60% en pacientes con angina de pecho crónica. La asociación más directa de la HTA con los síndromes coronarios agudos y crónicos es permitir o acelerar el proceso aterosclerótico en los vasos epicárdicos o por el incremento en la demanda metabólica en la presencia de una respuesta inadecuada al flujo coronario.

La HTA contribuye a la formación, progresión y ruptura de la placa aterosclerótica.

El incremento en la incidencia de isquemia miocárdica también puede resultar del imbalance en la suplencia/demanda, en la cual la demanda metabólica del ventrículo hipertrofiado excede el flujo sanguíneo coronario. Esta isquemia coronaria o insuficiencia coronaria, no directamente relacionada al proceso aterosclerótico, puede ser el resultado de este imbalance.

La aterosclerosis es un proceso difuso que compromete la circulación arterial y es concebible que esta pueda ser un contribuyente fundamental patogénico para el desarrollo o mantenimiento de la HTA y de otros síndromes con exceso de vasoreactividad.

Contrariamente las anomalías del tono y la reactividad vascular, las cuales ocurren con la HTA, pueden ser el resultado más de la DE y de la aterosclerosis.

Clinicamente es útil considerar la HTA y la aterosclerosis como condiciones distintas que desarrollan una respuesta que comparte factores genéticos y que se presentan tanto en forma concurrente como de manera independiente. Las manifestaciones clínicas separadas de estos procesos patológicos dependen de la confluencia de múltiples riesgos ambientales y genéticos y de las características individuales de cada lecho vascular.

La terapia combinada para la HTA y la hipercolesterolemia se requiere para una óptima reducción de eventos cardiovasculares en prevención primaria y secundaria.

La angina de pecho, definida como el dolor de pecho precipitado por el ejercicio, el ambiente o el estrés (aunque en ocasiones aparece en reposo), es considerada como la manifestación clásica de la isquemia miocárdica (IM). La IM es causada por la reducción del flujo sanguíneo epicárdico coronario o por el incremento en la demanda del oxígeno que sobrepasa al flujo de reserva. Las anomalías en la reactividad arterial coronaria pueden ocurrir antes o en la ausencia de lesiones ateroscleróticas demostradas angiográficamente.

El endotelio coronario, el cual regula la vasomoción arterial, mantiene un forro luminal no trombogénico y desempeña un papel fundamental en la patogénesis de eventos coronarios.

Diferentes factores endoteliales (ej. óxido nítrico, prostaciclina, tromboxano A₂) han mostrado ser importantes en la regulación de la vasorelajación (verificar término) y vasoconstricción, en la modulación del tono vasomotor y en el balance de suplencia/demanda de O₂.

Los defectos en la función endotelial también pueden ser fundamentales para el aumento de la resistencia vascular periférica en la HTA como también en las formas ateroscleróticas y no ateroscleróticas de la isquemia miocárdica.

Las anomalías en la reactividad vascular coronaria y la disfunción endotelial han sido observadas en pacientes con HTA, independientemente de si poseen aterosclerosis coronaria o hipertrofia ventricular izquierda.

Los pacientes con HTA también han mostrado tener un flujo coronario de reserva reducido en ausencia de HVI o enfermedad angiográfica aterosclerótica coronaria.

El síndrome X (del cardiólogo), es decir, dolor anginoso en ausencia de lesiones angiográficas ateroscleróticas demostrables, ha sido atribuido a una constricción anormal de la microcirculación coronaria debida a disfunción endotelial y asociada con defectos en la agregación plaquetaria y formación del trombo. Anomalías en la función coronaria endotelial han sido observadas, actualmente, en poblaciones con riesgo de enfermedad aterosclerótica vascular, que incluyen fumadores, hombres y aquellos con obesidad, resistencia a la insulina, hipercolesterolemia e hipertensión (síndrome X del endocrinólogo). La aterogénesis comienza temprano en la vida, progresa lentamente por varias décadas y, posteriormente, desarrolla las placas ateroscleróticas maduras en sitios específicos que incluyen sitios de bifurcación o donde existan incrementos de la tensión de la pared vascular. La HTA puede acelerar este proceso aterosclerótico por medio del incremento de la presión transmural, el aumento del estrés mecánico y de la tensión en la pared del vaso coronario. De igual forma, contribuye a la proliferación, la hipertrofia y la hiperplasia de las células del músculo liso, y al engrosamiento fibromuscular y exceso de vasoconstricción.

Patogénesis de la insuficiencia cardíaca (ICC) (FIGURA 32.1)²

En respuesta a la hipertensión, el miocito cardíaco se hipertrofia y genera la HVI tratando de compensar la carga. Esta carga se expresa en términos de la Ley de Laplace, su relación entre la tensión generada en la pared del corazón (T) es directamente proporcional con los tiempos de presión (P) y el radio de la cavidad ventricular (r) e inversamente proporcional a dos veces el grosor de la pared (h), entonces: $T = P \cdot r / 2h$.

En los límites máximos de la tensión de la pared está normalizada en proporción al incremento del grosor de la misma, pero al incrementar la masa existe alteración en el comportamiento contráctil, existiendo, entonces, una prolongación en la contracción y una demora o retardo en la relajación. Estos cambios hacen que se produzca una miosina "lenta" y un sistema de activación de la misma alterado. Aunque todavía, hasta ese momento, la fuerza de contracción se preserva.

Existe una capacidad de llenado ventricular preservada: el volumen y la fracción de eyección diastólica aún son normales, aunque el tiempo sistólico esté aumentado y el diastólico por la frecuencia cardíaca acortado. Posteriormente, con el alza en el grosor de la pared, las presiones diastólicas tienden a elevarse. Al abreviarse la diástole y elevarse las presiones de llenado, pueden ocurrir el edema pulmonar y la congestión pulmonar, aunque el llenado ventricular sistólico esté todavía normal. Estas alteraciones en el funcionamiento ventricular dan las bases para el entendimiento de

lo que hoy conocemos como disfunción diastólica o falla diastólica, que se observa en el curso de la hipertensión.

Posteriormente, y siguiendo este proceso, existe una pérdida de miocitos y aparece la disfunción sistólica común también a los pacientes con infarto agudo de miocardio. La disfunción del ventrículo izquierdo, de igual forma, afecta al derecho por incremento de las presiones pulmonares, por la hipertrofia del *septum* y las presiones de llenado elevadas transmitidas al lado derecho de la circulación.

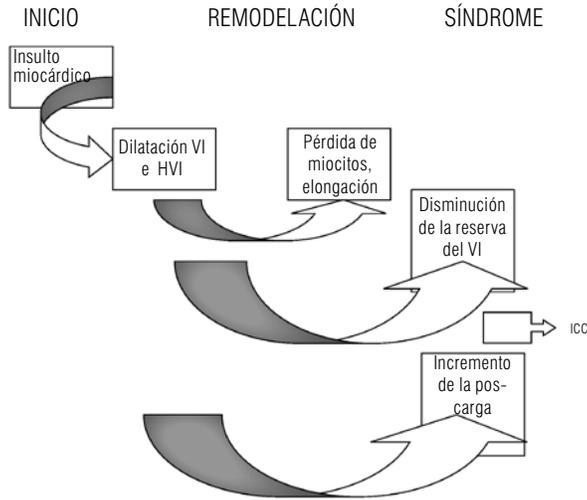


FIGURA 32.1 Los 3 estados de evolución a la ICC. Figura tomada del libro *Cardiología 1999*, pág. 381.

Al estudiar los factores de riesgo para la falla cardíaca crónica en los países latinoamericanos²³ y, en especial, la prevalencia de la HTA en poblaciones urbanas, vemos que la misma varía desde un 14,1% a 30,5% con un promedio alrededor del 20-23% muy similar a la de los Estados Unidos, pero se está incrementando²⁴.

Efectos en el sistema nervioso central^{10, 11}

La HTA es el factor de riesgo más importante para la aparición de la enfermedad cerebrovascular. La ocurrencia de los ataques cerebrales puede ser debida a las causas que se presentan en la **TABLA 32.2**.

TABLA 32.2	Mecanismos arteriales para los ataques hipertensivos cerebrales
	Aneurisma de Berry (hemorragia subaracnoidea).
	Aterosclerosis acelerada (infarto trombótico o embólico).
	Hipertrofia arteriolar de la media con isquemia.
	Lipohialinosis (infartos lacunares).
	Formación de microaneurismas (hemorragia intracerebral).

Tabla tomada del libro de *Cardiología 1999*, pág. 381.

Los efectos sobre el sistema nervioso pueden dividirse en dos grupos: los que comprometen a la retina y al sistema nervioso central. Esto hace a la retina, a través del fondo de ojo, el único sitio en donde en forma directa se puede examinar el estado de las arterias y arteriolas, dando oportunidad de observar de forma muy fácil y simple lo que la clasificación de Keith-Wagener-Barker agrupa sobre el compromiso hipertensivo de los cambios de la retina y que es

especialmente útil en el seguimiento, evolución y pronóstico de los pacientes con hipertensión. El aumento de la gravedad de la hipertensión es asociado con espasmo focal y estrechamiento general progresivo de las arteriolas que, posteriormente, será acompañada por hemorragias, exudados y el estadio final con edema de papila. Este tipo de lesión frecuentemente produce escotomas e incluso ceguera, en especial en aquellos casos en donde se ha producido edema de papila o hemorragia en la región macular. Estas lesiones hipertensivas suelen desarrollarse en forma aguda y al instaurar tratamiento se resuelven en forma rápida, es muy raro que estas lesiones remitan sin tratamiento.

Es también frecuente la llamada disfunción del sistema nervioso central con síntomas como cefalea occipital de predominio matutino, vértigo, mareos, inestabilidad, tinitus, alteraciones visuales o síncope; sin embargo, las complicaciones más temidas son cuando existe oclusión vascular y /o hemorragia con la aparición de infarto o hemorragia cerebral. Aunque la patogenia del infarto es por arteriosclerosis y enfermedad aterotrombótica, la hemorragia es debida al aumento de la presión arterial y el desarrollo de microaneurismas vasculares (aneurismas de Charcot-Bouchard).

Por último, la encefalopatía hipertensiva está compuesta por hipertensión grave, alteración de la conciencia, aumento de la presión intracraneal, retinopatía con edema de papila y convulsiones.

Efectos sobre el riñón

En la hipertensión se producen lesiones vasculares renales de tipo arteriosclerótico en las arteriolas eferente y aferente y en las de los ovillos glomerulares. Estas lesiones causan disminución del filtrado glomerular produciendo proteinuria y hematuria microscópica.

Efectos sobre los vasos sanguíneos

En los vasos sanguíneos la hipertensión produce hipertrofia vascular, cambios que ocurren como consecuencia de:

Mecanismos de la hipertrofia vascular²⁵⁻³⁰

El crecimiento de las células del músculo liso vascular es el resultado de múltiples estímulos que afectan de manera directa su evolución, entre ellos podemos enumerar: factores derivados del endotelio vascular, factores circulantes, factores autocrinos, factores derivados de las plaquetas, factores mecánicos y de cambios en la circunferencia del vaso sanguíneo.

La hipertrofia vascular, definida como el aumento del tamaño de la célula, así como la hiperplasia de las células del músculo liso vascular (CMLV) normalmente residente en la pared vascular, se observa en estados patológicos como la HTA y la aterosclerosis en las que existe una modulación fenotípica caracterizada por hipertrofia, hiperplasia, metabolismo lípido alterado, alteración de la expresión de receptores y aumento en los depósitos de la matriz extracelular. En adultos normales estas células del músculo liso vascular tienen un índice mitótico bajo (<5%), son heterogéneas y su población pertenece a una única línea de desarrollo. El endotelio vascular desempeña un papel importante como promotor del crecimiento de estas células a través de mecanismos de transducción modulados por señales químicas o hemodinámicas, que pueden disminuir o aumentar el "estatus" de crecimiento de estas células.

Existen, además, sustancias autocrinas de regulación que hacen que estas células autorregulen su crecimiento. Dentro de ellas están: el factor de crecimiento similar a la insulina (IGF-1), el factor de crecimiento de los fibroblastos (FGF) y el factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF). En las células de músculo liso vascular se encuentran receptores para estas sustancias que transducen señales mitogénicas o antimitogénicas. Otros estímulos también pueden favorecer o atenuar la expresión de tales factores autocrinos de crecimiento y de sus receptores, estos son factores de crecimiento derivados del endotelio, factores hemodinámicos como la rigidez axial o circunferencial, las fuerzas de cizallamiento o rozamiento (shear stress), mitógenos derivados de plaquetas, el estado "redox" de las células, la matriz de proteínas extracelulares y sus fragmentos moleculares. Además, en los sitios de injuria o lesión, la agregación plaquetaria le permite a estas células crecer a través de las señales promoción/inhibición. Por ejemplo, el PDGF estimula la hipertrofia e hiperplasia de la célula del músculo liso vascular, ambas indirectamente a través de la modulación de la función de la célula endotelial y directamente al unirse a los receptores de la CMLV. Adicional a esto, disminuye el óxido nítrico (ON) derivado de las plaquetas, lo cual contribuye a la muerte celular programada (apoptosis).

El flujo pulsátil de la sangre en las arterias y venas es el mayor estímulo para la función de las CMLV. Los cambios en la velocidad del flujo o fuerzas hidromecánicas de cizallamiento o de rozamiento (shear stress) sobre el endotelio, combinados con los cambios con la circunferencia axial y el estrés circunferencial sobre las CMLV en la pared del vaso, producen señales poderosas que afectan la estructura vascular y la función.

La mayoría de las sustancias vasoconstrictoras circulantes son mitogénicas (ej. catecolaminas, angiotensina II, vasopresina y las endotelinas). Estas sustancias disminuyen el diámetro del lumen vascular, con lo cual aumenta la presión sanguínea. La elevación crónica de la presión sanguínea hace que la masa muscular celular y la densidad matriz extracelular proteica incrementen su fuerza contráctil aumentando el grosor y la tensión de la pared (como fue descrito por la Ley de Laplace). Las CML pueden sintetizar varias sustancias vasoconstrictoras y promotoras de factor de crecimiento, tales como la angiotensina II, las endotelinas y factores de crecimiento como el factor derivado de plaquetas (PDGF), factor de crecimiento derivado del fibroblasto (FGF), factor de crecimiento similar a la insulina (IGF-1) y el factor de crecimiento y transformación tipo B (TGF-β).

Rigidez arterial y HTA³¹

En un individuo con HTA las arterias son rígidas en comparación con un sujeto normal. El incremento de la rigidez en los grandes vasos en la HTA y la arteriosclerosis son causados por cambios reversibles e irreversibles en la arquitectura de las paredes de los vasos. La combinación de esta rigidez con el aumento de la resistencia vascular periférica produce un incremento de la presión sistólica. La rigidez arterial está incrementada por dos mecanismos: el primero, es agudo, reversible y pasivo y está relacionado con la estructura de las fibras en la pared arterial normal. Los elementos que conforman la capa media de la pared, como son la capa de elastina y las fibras colágenas, pierden la propiedad elástica; es obvio que esta pérdida es diferente de acuerdo con las características del vaso arterial, por ejemplo, es diferente la aorta ascendente que un vaso arterial de la periferia. El comportamiento elástico de la arteria es mejor a bajas presiones (menos

rigidez). El segundo es un mecanismo crónico e irreversible que acompaña la evolución y la edad de la HTA. Esta HTA crónica causa lo que ya Osler describió como una enfermedad difusa, tortuosa, dilatada y rígida, refiriéndose a lo encontrado en la aorta y grandes vasos. La capa media de estos vasos muestra una fractura y rotura de la capa elástica con engrosamiento y fraccionamiento de esas fibras. Como consecuencia de ello, existe un remodelamiento con la aparición de nuevas fibras colágenas y depósito de matriz intercelular e interlaminar.

Efectos sobre el endotelio

Disfunción endotelial hipertensiva^{13, 32}

De forma general, se puede definir a la disfunción endotelial como a una serie de alteraciones que afectan la síntesis, la liberación, la difusión o degradación de los diversos factores derivados del endotelio. El endotelio es un órgano diana de la hipertensión ya que, como consecuencia de su localización anatómica, está expuesto a fuerzas mecánicas sanguíneas. El principal mecanismo inductor y mediador de la disfunción endotelial hipertensiva es la presión arterial elevada, responsable de un incremento de las fuerzas de roce sobre las células endoteliales vasculares. Ello puede dar lugar a modificaciones estructurales y/o funcionales que afectarían a la producción o a la liberación de los distintos factores vasoactivos, así como a la respuesta de dichos agentes. La disfunción endotelial se manifiesta como una reducida respuesta vasodilatadora dependiente del endotelio o mayor respuesta constrictora dependiente o independiente del endotelio, como consecuencia de una alteración en la que el equilibrio entre factores vasodilatadores y vasoconstrictores se ha descompensado. Dicho desequilibrio sería debido a una menor producción de agentes endoteliales vasodilatadores junto con una expresión de vasoconstrictores normal o incrementada, o bien, a una producción normal de vasodilatadores acompañada de una sobreexpresión de la acción vasoconstrictora. Todo ello conlleva a una elevación de las resistencias vasculares periféricas totales y al mantenimiento o agravamiento de la hipertensión arterial.

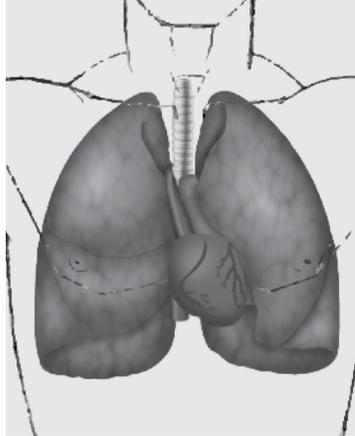
Aunque no sea el objetivo de este capítulo es importante descartar que la disfunción endotelial afecta otras funciones del endotelio y puede suponer una mayor interacción de las plaquetas y monocitos con la pared vascular y un aumento del crecimiento y migración de las células musculares lisas.

Disfunción sexual³³⁻³⁶

La disfunción eréctil (DE) es común en sujetos con hipertensión arterial, especialmente, en hombres mayores, en un promedio a los 55 años según el Massachusetts Male Aging Study³⁵. Al revisar varios estudios, es posible encontrar en el 78% de los casos un factor etiológico orgánico^{33, 34}. La disfunción sexual es frecuente en pacientes con hipertensión, pero también es frecuente encontrarla como resultado de la terapia antihipertensiva³⁶. En los hombres hipertensos la disfunción sexual puede estar presente de varias formas, como disminución de la actividad sexual (frecuencia), disminución para mantener la erección o problemas para la eyaculación³⁶. Desde 1967 al 2001, existen al menos 5 estudios que revisan la prevalencia de problemas sexuales en el individuo hombre hipertenso³⁶ con un rango que va desde el 7,6% al 44,2% en individuos sin tratamiento y del 9% al 57,9% en individuos con tratamiento.

Referencias

1. The seventh report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation and treatment of high blood pressure. *JAMA* 2003; 289:2560.
2. *AHA/hypertension primer* 2nd ed. From the council on high blood pressure research.
3. The sixth report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. *Arch Intern Med* 1997; 157:2413-2445.
4. 1999 World Health Organization-International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension. Guidelines Subcommittee. *J Hypertens* 1999; 17:151-183.
5. Wilson PWF, Kannel WB. Hypertension, other risk factors and the risk of cardiovascular disease. In: Laragh JH, Brenner BM, eds. *Hypertension: pathophysiology, diagnosis and management*, 1. 2nd ed. New York, NY: Raven Press; 1995:99-114. (Revisar)
6. Kannel W. Blood pressure as a cardiovascular risk factor. *JAMA* 1996; 275:1571-1576.
7. Kannel WB, Castelli WP, McNamara PM, McKee PA, Feinleib M. Role of blood pressure in the development of congestive heart failure: the Framingham Study. *N Engl J Med* 1972; 287:781-787.
8. Eriksson H, Svardsudd K, Larsson B, et al. Risk factors for heart failure in the general population: the study of men born in 1913. *Eur Heart J* 1989; 10:647-656.
9. Levy D, Larson MG, Ramachandran V, Kannel W, Kalon H. The progression from hypertension to congestive heart failure. *JAMA* 1996; 275:1557-1562.
10. Meissner I, Whisnant JP, Sheps S, et al. Stroke prevention: assessment of risk in a community. The Sparc Study, part I: blood pressure trends, treatment, and control (abstract). *Ann Neurol* 1997; 42:433.
11. Brown RD Jr., Whisnant JP, Sicks JD, O'fallon WM, Wiebers DO. Stroke incidence, prevalence and survival: secular trends in Rochester, Minnesota, trough 1989. *Stroke* 1996; 27:373-380.
12. US Renal Data System, *USRDS 2004 Annual Data Report: Atlas of End-Stage Renal Disease in the United States*. National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, MD, 2004.
13. American Heart Association. *Heart Disease and Stroke Statistics - 2004 Update*. Dallas, Tex.: American Heart Association, 2003.
14. Perticone F, Maio R, Ceravolo R, et al. Relationship between left ventricular mass and endothelium-dependent vasodilation in never-treated hypertensive patients. *Circulation* 1999; 99(15):1991-1996.
15. Roman MJ, Pickering TG, Pini R, et al. Prevalence and determinants of cardiac and vascular hypertrophy in hypertension. *Hypertension* 1995; 26:369-373.
16. Ganau A, Devereux RB, Roman MJ, et al. Patterns of left ventricular hypertrophy and geometric remodeling in essential hypertension. *J Am Coll Cardiol* 1992; 19:1550-1558.
17. Levy D, Garrison RJ, et al. Prognostic implication of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study. *N Engl J Med* 1990; 322:1561-1566.
18. Koren MJ, Devereux RV, et al. Relation of left ventricular mass and geometry to morbidity and mortality in uncomplicated essential hypertension. *Ann Intern Med* 1991; 114:345-352.
19. Verdecchia P, et al. Left ventricular hypertrophy as an independent predictor of acute cerebrovascular events in essential hypertension. *Circulation* 2001; 104:2039-2044.
20. Abrams J. Role of endothelial dysfunction in coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1997; 79:2-9.
21. Bonow RO, Bohannon N, Hazzard W. Risk stratification in coronary artery disease and special populations. *Am J Med* 1996; 101(Suppl 4A):17S-24S.
22. Brush JE Jr, Faxon DP, Salmon S, Jacobs AK, Ryan TJ. Abnormal endothelium-dependent coronary vasomotion in hypertensive patients. *J Am Coll Cardiol* 1992; 19:809-815.
23. Cubillos LA, Casas JP, Morillo C. Congestive heart failure in Latin America: the next epidemic. *Am Heart J* 2004; 147:412-417.
24. Ventura HO, Mehra M. The growing burden of heart failure. The "syndemic" is reaching Latin America. *Am Heart J* 2004; 147:386-389.
25. Itoh H, Mukoyama M, Pratt RE, Gibbons GH, Dzau VJ. Multiple autocrine factors modulate vascular smooth muscle cell growth response to angiotensin II. *J Clin Invest* 1993; 91:2268-2274.
26. Osol G. Mechanotransduction by vascular smooth muscle. *J Vasc Res* 1995; 32:275-292.
27. Owens GK. Role of contractile agonists in growth regulation of vascular smooth muscle cells. *Ad Exp Med Biol* 1991; 308:71-79.
28. Scott-Burden T, Resink TJ, Bühler FR. Growth regulation in smooth muscle cells from normal and hypertensive rats. *J Cardiovasc Pharmacol* 1988; 12(Suppl 5):S124-S127.
29. Standley PR, Ram JL, Sowers JR. The vasculature as an insulin-sensitive tissue: implications of insulin and IGF-1 in hypertension, diabetes, atherosclerosis and arterial smooth muscle growth. In: Crass BF, ed. *Calcium regulating hormones and cardiovascular disease*. Boca Ratón, FLA: CRC Press; 1994:273-293.
30. Sumpio BE, Banes AJ. Response of porcine aortic smooth muscle cells to cyclic tensional deformation in culture. *J Surg Res* 1988; 44:696-701.
31. Safar ME, London GM. For the clinical committee of arterial structure and function, on behalf of the working group on vascular structure and function of the European society of hypertension. Therapeutic studies and arterial stiffness in hypertension: recommendations of the European society of hypertension. *J Hypertens* 2000; 18:1527-35.
32. Diez J. *Enfermedad vascular e hipertensión arterial*. Harcourt Brace; 1997.
33. Duncan L, et al. Sexual function in women. Do antihypertensive drugs have an impact? *Drug Saf* 1993; 8:225-223.
34. Sociedad Colombiana de Cardiología. Consenso aspectos cardiovasculares del manejo del paciente con disfunción eréctil. *Rev Col Cardiol* 1999; 7(Supl. 1):91-121.
35. Johannes CB, Araujo AB, Feldman HA, et al. Incidence of erectile dysfunction in men 40 to 69 years old: longitudinal results from the Massachusetts male Aging Study. *J Urol* 2000; 163:460-463.
36. Ferrario CM, Levy P. Sexual dysfunction in patients with hypertension: implications for therapy. *J Clin Hypertens* 2002; 4:424-432.



Tratamiento de la hipertensión arterial

DAGNOVAR ARISTIZÁBAL OCAMPO, MD

La hipertensión (presión sistólica ≥ 140 mmHg o presión diastólica ≥ 90 mmHg) está presente en uno de cuatro adultos menores de 60 años¹. La prevalencia es más alta entre los negros y personas de más edad, especialmente en mujeres mayores de 65 años. La **TABLA 33.1** demuestra la clasificación de la presión arterial según el séptimo Comité Nacional para la Prevención, Detección, Evaluación y el Tratamiento de Hipertensión de los Estados Unidos². La hipertensión es un factor de riesgo para accidente cerebrovascular (ACV), infarto del miocardio, falla renal, insuficiencia cardíaca congestiva, arteriosclerosis progresiva y demencia³. La presión sistólica es un predictor más fuerte de eventos cardiovasculares que la presión diastólica⁴ y la hipertensión sistólica aislada, que es común entre personas de más edad, es particularmente lesiva⁵. Existe una relación continua y progresiva entre la presión arterial y el riesgo de enfermedad cardiovascular, además, el nivel y la duración de hipertensión y la presencia o ausencia de factores de riesgo cardiovascular coexistentes determinan las consecuencias⁶. El tratamiento de la hipertensión reduce el riesgo de ACV, enfermedad de las arterias coronarias y la falla cardíaca congestiva, así como la morbilidad y mortalidad cardiovasculares totales. Sin embargo, solo un poco más del 50% de pacientes con hipertensión reciben tratamiento y tan solo el 28% tiene la presión arterial adecuadamente controlada⁷.

En este problema cardiovascular es muy importante una medición apropiada de la presión arterial⁸ y la verificación de la presión elevada en varias ocasiones durante evaluaciones consecutivas. El monitoreo ambulatorio o en casa de las cifras de presión arterial puede identificar hipertensión de bata blanca —presión arterial que se eleva cuando es medida durante una visita al consultorio, pero que es normal en otras partes— y así evitar un tratamiento innecesario. La hipertensión de bata blanca se presenta en el 20% de pacientes con la presión arterial elevada, se asocia a un riesgo cardiovascular más bajo que la hipertensión sostenida, pero puede ser un precursor de hipertensión sostenida y, por lo tanto, amerita seguimiento⁹.

Además de la historia y el examen físico, varios exámenes básicos se ordenan rutinariamente en pacientes con hipertensión: citoquímico de orina, hemograma, potasio y sodio séricos, creatinina, glucosa en ayunas, colesterol total y lipoproteína de alta densidad (HDL), además, un electrocardiograma de 12 derivaciones. La evaluación debe identificar indicios de enfermedad cardiovascular, cerebrovascular o vascular periférica y de otros factores de riesgo cardiovasculares que están presentes con frecuencia en pacientes con hipertensión. La **TABLA 33.2** muestra los hallazgos clínicos que pueden encontrarse en un paciente y que son importantes para la estratificación clínica y de riesgo.

La hipertensión severa o resistente y/o los resultados del examen clínico o de laboratorio que sugieran la presencia de enfermedad renal, hipertensión suprarrenal —debida a la secreción anormal mineralocorticoides o catecolaminas—, o hipertensión renovascular se deben investigar más a fondo.

La meta fundamental del tratamiento de la hipertensión es prevenir la enfermedad y muerte cardiovasculares. Los factores de riesgo cardiovasculares coexistentes aumentan los riesgos asociados a la hipertensión y ameritan un tratamiento más intenso. El riesgo a cinco años de un evento

Presión diastólica	Categoría	Presión sistólica
Rango de presión (mmHg)		
<80	PA Normal	< 120
80-89	Prehipertensión	120-139
90-99	HT (HTA) Estado 1	140-159
>100	HTA Estado 2	≥ 160

cardiovascular en un hombre de 50 años con una presión arterial de 160/110 mmHg es de 2,5 a 5,0%; este riesgo sube al doble si el paciente tiene un colesterol alto y se triplica si, además, es un fumador¹⁰.

TABLA 33.2

Hallazgos clínicos que pueden encontrarse en la evaluación de un paciente hipertenso

Factor de riesgo	Daño de órgano blanco	Enfermedad cardiovascular
Edad > 50	Hipertrofia ventricular izq.	Infarto de miocardio
Género = hombre	Proteinuria	Angina
Historia familiar +	Arteriosclerosis carotídea	Falla cardíaca
Hábito de fumar	Nefropatía diabética	Angioplastia/Stent
Colesterol total elevado	Falla renal	Isquemia cerebral transitoria
Diabetes	Enfermedad arterial	ACV
Obesidad	Retinopatía hipertensiva	

Las ventajas de bajar la presión arterial han sido demostradas en todos los estadios de hipertensión. Ensayos clínicos que involucraron pacientes con hipertensión en estadio 1 ó 2 demostraron que bajar la presión sistólica en 10 a 12 mmHg y la presión diastólica en 5 a 6 mmHg reduce el riesgo de ACV en un 40%, el riesgo de enfermedad coronaria en un 16% y el riesgo de muerte de cualquier causa cardiovascular en un 20%¹¹⁻¹². Cuanto más alta es la presión arterial y el número de los factores de riesgo, mayor es la reducción en el riesgo absoluto —y menor el número necesario de (pacientes) tratados— como se verá más adelante. La determinación de la necesidad de terapia farmacológica se basa en una evaluación combinada del nivel de presión arterial y del número de factores de riesgo de enfermedad cardiovascular (**FIGURA 33.1**)¹³. Los pacientes con hipertensión estadio 1 pueden ser tratados solamente con modificaciones del estilo de vida hasta por un año —si ellos no tienen ningún otro factor de riesgo—, o por seis meses —si tienen otros factores de riesgo—. El tratamiento farmacológico se debe ordenar solamente si la presión permanece elevada después de ensayar las modificaciones del estilo vida. Tanto las modificaciones del estilo de vida como la terapia farmacológica se indican para los pacientes con enfermedad cardiovascular u otra forma de daño de órgano blanco (renal, cardíaco, cerebrovascular o retiniano) y para aquellos con estadio 2 ó 3 de hipertensión. Los pacientes con diabetes son un caso aparte y son de alto

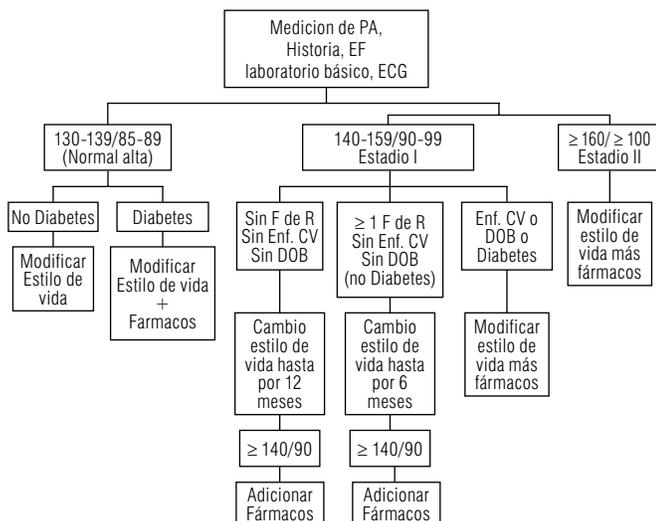


FIGURA 31.1 Tratamiento de la hipertensión según el nivel de presión arterial y el riesgo cardiovascular.

riesgo, en ellos la terapia farmacológica está indicada incluso si la presión arterial está en el nivel normal alto.

La **TABLA 33.3** enumera las modificaciones del estilo de vida recomendadas para todos los pacientes con hipertensión y la efectividad que tienen estas intervenciones para reducir la cifra de presión arterial.

TABLA 33.3

Modificaciones del estilo de vida para prevenir o manejar la hipertensión

Modificación	Recomendación	Reducción de PA esperada
Reducción de peso	Mantener peso normal IMC < 25 Kg/m ²	10 a 20 mmHg/por 10 Kg de reducción de peso
Adoptar estilo de dieta DASH	Consumir una dieta rica en frutas, vegetales, productos bajos en grasas y en grasas saturadas	8 a 14 mmHg
Reducción de sodio en la dieta	Reducir la ingesta de sodio a 100 mmol/día (6 gm de sal)	2-8 mmHg
Actividad física	Iniciar un programa de ejercicio aeróbico (30 min/día, la mayoría de días)	4-9 mmHg
Moderación en consumo de alcohol	No más de dos tragos día/hombres No más de un trago día/mujeres 1 trago = 30 ml etanol	2-4 mmHg
Suspender hábito de fumar		

Metas de tratamientos para la presión arterial

El riesgo de enfermedad cardiovascular permanece más alto en pacientes tratados con hipertensión que en personas con presión arterial normal, sugiriendo que las metas de tratamiento no han sido suficientemente bajas. Reducciones mayores en la presión arterial han demostrado ser seguras y beneficiosas^{14, 15}. En el ensayo clínico HOT (tratamiento óptimo de hipertensión), el riesgo de eventos cardiovasculares mayores fue el más bajo entre los pacientes cuya presión arterial se redujo a 138/82 mmHg. Una reducción adicional en la presión arterial no disminuyó más el riesgo de eventos en pacientes no diabéticos, pero tampoco fue nocivo. Entre pacientes diabéticos, los índices más bajos de eventos cardiovasculares importantes y la muerte de cualquier causa cardiovascular fueron alcanzados con presiones arteriales más bajas. En pacientes mayores de 65 años, la morbilidad y la mortalidad por enfermedad cardiovascular se redujeron cuando la presión sistólica disminuyó por debajo de 160 mmHg¹⁶. No se sabe si los niveles por debajo de 140 mmHg proporcionan protección adicional.

La elección de las drogas antihipertensivas

La mayoría de drogas antihipertensivas reducen la presión arterial un 10 a 15%. La monoterapia es eficaz en cerca del 50% de los pacientes no seleccionados; aquellos con hipertensión estadio 2 a menudo necesitan más de una droga¹⁷. Se han realizado pocos ensayos comparativos entre agentes antihipertensivos con suficiente poder para demostrar ventaja de una droga sobre otra; igualmente, existe variación individual en la respuesta a las dro-

gas. Así, la elección de la terapia se basa en una evaluación combinada de varias características del paciente: condiciones coexistentes, edad, raza o grupo étnico, y de la respuesta a drogas usadas previamente, incluyendo la presencia o la ausencia de reacciones adversas. Un punto crítico es si una droga reduce la morbilidad y mortalidad cardiovasculares.

Comparado con el placebo, los diuréticos y los betabloqueadores reducen el riesgo de ACV, de enfermedad coronaria y la mortalidad total de enfermedad cardiovascular en pacientes no seleccionados con hipertensión que no tienen enfermedad coronaria preexistente, diabetes, o proteinuria^{11, 12}. Un metaanálisis de ensayos clínicos que involucraban a más de 26.000 pacientes demostró que, con respecto al placebo, los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) reducen el riesgo de ACV, de enfermedad coronaria, de eventos cardiovasculares mayores y muerte de cualquier causa cardiovascular¹⁸, aunque los resultados eran altamente dependientes de un ensayo en el cual todos los participantes tenían enfermedad cardiovascular preexistente o diabetes y algunos no tenían hipertensión¹⁹. Los antagonistas de canales calcio, con respecto al placebo, reducen el riesgo de ACV, eventos cardiovasculares mayores y de muerte de causas cardiovasculares; sin embargo, estas drogas no reducen perceptiblemente el riesgo de enfermedad coronaria, falla cardíaca o muerte de cualquier causa¹⁸.

La pregunta de si los agentes antihipertensivos se diferencian en su capacidad de prevenir resultados adversos, ha sido difícil de contestar²⁰. Algunos datos sugieren diferencias potencialmente importantes. Por ejemplo, en un ensayo²¹ los IECA fueron más eficaces que los calcioantagonistas en la prevención de enfermedad coronaria, pero no en otro estudio mayor²². Un metaanálisis de ensayos clínicos sugiere que los IECA son más eficaces que los antagonistas de canales del calcio en la reducción del riesgo de falla cardíaca, pero no en la reducción del riesgo de ACV, muerte por enfermedad cardiovascular o muerte de cualquier causa¹⁸. Losartan, un antagonista de los receptores angiotensina II (ARA-II), ha demostrado recientemente ser más eficaz que atenolol en la reducción del riesgo de ACV²³. Otro metaanálisis sugiere que los antagonistas del calcio pueden prevenir el ACV en mayor medida que los diuréticos o los betabloqueadores sin haber demostrado protección similar contra la enfermedad coronaria²⁴. El ensayo clínico ALLHAT (tratamiento antihipertensivo y de disminución de lípidos para prevenir eventos coronarios), el cual resulta ser el ensayo aleatorio más grande realizado hasta hoy para comparar varios antihipertensivos como terapia inicial, demostró que en pacientes mayores de 55 años —35% eran de raza negra y 19% hispanicos—, la terapia basada en diurético fue tan efectiva como el tratamiento con calcio antagonista o los IECA en la prevención de eventos coronarios mayores²⁵. La terapia basada en diurético fue ligeramente más eficaz que el tratamiento con calcio antagonista en prevenir la falla cardíaca y fue más efectiva que el tratamiento con IECA en prevención de ACV y falla cardíaca.

¿Cómo integrar los resultados de los ensayos clínicos y los estudios observacionales para establecer guías para tratar la hipertensión?

Con base en los datos disponibles, los diuréticos o los betabloqueadores continúan siendo apropiados para el tratamiento inicial de hipertensión no complicada, a pesar de la preocupación de que estos agentes puedan estar

asociados con efectos metabólicos adversos —tales como hiperuricemia y trastorno de la tolerancia a la glucosa—. Las otras alternativas farmacológicas son preferibles para los pacientes con ciertas condiciones médicas coexistentes (**TABLA 33.4**). En particular, los IECA y los ARA-II son una terapia inicial apropiada en pacientes con diabetes mellitus, enfermedad renal o falla cardíaca congestiva²⁶⁻²⁷ —aunque los betabloqueadores y los diuréticos también son útiles—; los IECA también se pueden utilizar en pacientes con infarto de miocardio previo o enfermedad coronaria crónica. Los antagonistas del calcio utilizados deben ser de larga acción²⁸. Los alfabloqueadores mejoran los síntomas asociados a la hipertrofia prostática. Puesto que no son tan eficaces como otros agentes en la reducción del riesgo de enfermedad cardiovascular, deben ser utilizados como terapia en segunda o tercera línea²⁵.

TABLA 33.4

Indicaciones específicas para uso de agentes antihipertensivos, contraindicaciones y efectos secundarios

Clase de droga	Indicación	Contraindicación	Efectos secundarios
Diuréticos	Falla cardíaca, edad avanzada, hipertensión sistólica	Gota	Hipocalcemia, hipouricemia, intolerancia a la glucosa, hipercalcemia, hiperlipidemia, hiponatremia, impotencia
Betabloqueadores	Angina, falla cardíaca, infarto de miocardio previo, taquiarritmias, migraña	Asma, EPOC, bloqueo cardíaco	Broncoespasmo, bradicardia, falla cardíaca, trastorno circulatorio periférico, insomnio, reducción en tolerancia al ejercicio, hipertrigliceridemia
Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA)	Falla cardíaca, disfunción ventricular izquierda, infarto previo, nefropatía diabética u otra, proteinuria	Embarazo, estenosis renal bilateral, hipercalcemia	Tos, angioedema, hipercalcemia, brote, pérdida del gusto, leucopenia
Antagonistas de los canales del calcio	Edad avanzada, hipertensión sistólica, uso de ciclosporina	Bloqueo cardíaco (verapamilo, diltiazem)	Cefalea, rubor facial, hiperplasia gingival, edema, agentes de corta acción pueden precipitar isquemia coronaria
Bloqueadores de los receptores de angiotensina II (ARA-II)	Tos asociada a IECA, nefropatía diabética u otra nefropatía o proteinuria, falla cardíaca	Embarazo, estenosis arteriales renales bilaterales, hipercalcemia	Angioedema (raro), hipercalcemia
Bloqueadores alfa	Hipertrofia prostática	Hipotensión ortostática	Cefalea, resequead, fatiga, debilidad, hipotensión postural

Otras consideraciones en la elección del tratamiento

La terapia de combinación

El uso de dosis más bajas de dos o más drogas con mecanismos de acción complementarios puede bajar más la presión con pocos efectos secundarios que el uso de las dosis más alta de un solo agente²⁹. La mayoría de las terapias de combinación incluyen dosis pequeñas de un diurético que refuerzan los efectos de otras drogas (IECA, ARA-II o betabloqueadores). La

terapia de combinación puede mejorar la adherencia y permite alcanzar la meta de presión arterial más rápidamente³⁰. Las combinaciones de antihipertensivos más útiles son: Tiazida con betabloqueador, calcioantagonista dihidropiridínico más betabloqueador, inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina más betabloqueador, inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina más diurético, antagonista de receptor de angiotensina II (ARA-II) y diurético; si es necesario utilizar tres medicamentos, las combinaciones tiazida y betabloqueador y calcioantagonista dihidropiridínico por un lado o inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina con betabloqueador y diurético por el otro, resultan frecuentemente muy efectivas.

Con respecto a la superioridad de ciertas combinaciones antihipertensivas, los hallazgos del ensayo clínico Ascot —recientemente publicado³¹— en casi 20.000 pacientes, mostraron que un esquema basado en amlodipino más un IECA (perondopril) tuvo 10% menos infartos no fatales y fatales que el esquema de atenolol más tiazida —diferencia no significativa—. Igualmente, esta diferencia persistió para eventos cerebrovasculares —23% menos— y se observó 30% menos incidencia de diabetes con el esquema basado en amlodipino. Esto ha generado cierta discusión acerca de si los esquemas más nuevos basados en calcio antagonistas más IECA o antagonistas de receptores de angiotensina deben preferirse sobre esquemas tradicionales basados en diuréticos más betabloqueadores. El debate seguirá activo y aún falta información de ensayos clínicos en curso, pero la conclusión es clara: mucho del beneficio de los antihipertensivos deriva del grado de descenso de la presión arterial sin provocar efectos adversos. El uso de terapias de combinación seguras y los esfuerzos extensos por lograr los objetivos de control de la presión arterial deben neutralizar gran parte de las consecuencias de morbimortalidad de la hipertensión.

Guías y consensos de terapia antihipertensiva

Varios grupos nacionales e internacionales han publicado pautas para el tratamiento de la hipertensión. Las diferencias principales entre estas pautas son los criterios para iniciar terapia farmacológica en pacientes de bajo riesgo con hipertensión estadio 1. El Comité Nacional para la Prevención, la Detección, la Evaluación y el Tratamiento de Hipertensión de los Estados Unidos² y la Organización Mundial de la Salud junto con la Sociedad Internacional de Hipertensión³² recomiendan la estratificación de los pacientes en categorías de riesgo con base en la edad, sexo, hábito de fumar, presencia o ausencia de la diabetes, niveles de colesterol, la presencia o la ausencia de enfermedad cardiovascular preexistente y presencia o ausencia de daño de órgano blanco (**FIGURA 33.1**). El tratamiento farmacológico se recomienda para el estadio 1 o mayor de hipertensión si la presión arterial no disminuye después de cierto período de modificación del estilo de vida (6 a 12 meses, según el VII comité americano). Las pautas de la Sociedad Británica de Hipertensión y las guías de Nueva Zelanda recomiendan el uso de las tablas que cuantifican riesgo de un evento cardiovascular a 5 ó 10 años. Se sugieren las drogas solamente si el riesgo a cinco años es —por lo menos— del 10%³³⁻³⁴. Como regla general, si un paciente hipertenso tiene uno o más factores de riesgo anotados en la primera columna de la **TABLA 33.2**, se favorece el tratamiento farmacológico desde el inicio. Si la diabetes está en la lista de factores existentes, se recomienda no demorar el inicio del tratamiento farmacológico.

¿Qué tanto se reduce el riesgo con el tratamiento antihipertensivo?

Estrategia de riesgo cuantitativa

Los resultados primarios en los ensayos clínicos se presentan a menudo como una reducción de riesgo relativo (RRR), la cual describe la disminución proporcional —o aumento— en la ocurrencia de los resultados del estudio entre los sujetos en el tratamiento bajo investigación en relación con el grupo control. La RRR para ACV fue del 39%, 30% y 43% en las tres categorías de ensayos definidas por la presión arterial diastólica (PAD) al ingreso. Estos datos prueban que el tratamiento antihipertensivo baja el riesgo de ACV en un rango amplio de pacientes con hipertensión esencial.

Aunque la RRR está entre las medidas comúnmente encontradas en la literatura médica, tiene utilidad limitada para tomar decisiones de tratamiento porque no incorpora información acerca de la frecuencia global de eventos. Si un paciente tiene pocas probabilidades de experimentar un evento clínico, una reducción sustancial del riesgo de ese evento mediada por el tratamiento puede ser muy poco importante. Aunque exista conciencia de que el tratamiento de un paciente con PAD elevada en el rango de 90-110 mmHg baja el riesgo de ACV en un 39% (**TABLA 33.5**), se podría percibir que un ACV es un evento poco probable en este individuo y no se prescribirá la terapia antihipertensiva por esta razón. En la ausencia de información adicional, una RRR grande y estadísticamente significativa no es a menudo suficiente para justificar el tratamiento.

El número de pacientes que necesitan ser tratados

El número de pacientes que necesitan ser tratados para prevenir un evento clínico (NNT) es más útil al médico que la RRR y puede obtenerse de los datos en los artículos publicados de ensayos clínicos. Esta medida contesta la pregunta: ¿cuántos pacientes como los que se estudiaron necesito tratar para prevenir un evento? El NNT se obtiene como el recíproco de la diferencia en promedio de eventos entre el grupo con tratamiento activo y el grupo control. Por ejemplo, en los ensayos de pacientes con PAD > 115 mmHg, la incidencia de ACV a los 5 años en los individuos no tratados fue de 8,2%, o 0,082 (**TABLA 33.5**). El promedio de ACV a 5 años entre pacientes tratados fue de 4,7%, o 0,047 que pueden derivarse multiplicando 0,082 —la proporción en el grupo no tratado— por 0,57 (1 menos la RRR de 43%). La diferencia en las proporciones entre los dos grupos —tratamiento y control— es de 0,035 (0,082 – 0,047), y el recíproco de esta diferencia (o NNT) es 29.

En los ensayos de pacientes con hipertensión menos severa (PAD 90-110 mmHg), el NNT para prevenir un ACV es de 118 (**TABLA 33.5**). El NNT de los ensayos de pacientes con hipertensión severa es menor (NNT=52 para PAD ≤115 mmHg, y NNT=29 para PAD > 115 mmHg). Estas figuras confirman numéricamente que al tratar a los individuos más severamente hipertensos se logran mayores beneficios.

Usando el NNT se pueden tomar las decisiones con más información con respecto al tratamiento de poblaciones de pacientes hipertensos. Por ejem-

plo, se puede decidir si se justifica — si es costo-efectivo— tratar a 118 pacientes con hipertensión de poca severidad durante 5 años para prevenir un evento cerebrovascular. Factores como los costos y los efectos adversos potenciales asociados con el tratamiento se ponen en la balanza contra el beneficio que se obtiene en cuanto a la prevención de un ACV. Dadas las consecuencias devastadoras de un ACV, la mayoría encontraría sensato tratar a aproximadamente 120 individuos con hipertensión moderada con la expectativa de que un ACV se evite en los siguientes 5 años.

TABLA 33.5 Impacto del tratamiento antihipertensivo sobre la ocurrencia de ACV en pacientes con hipertensión					
¿El riesgo de ACV se disminuirá?		¿Cuántos pacientes de este tipo necesitan tratarse para prevenir un ACV?		¿Cuánto de la carga poblacional de ACV se prevendría con un Tx exitoso?	
Niveles de presión diastólica sin tratamiento	Reducción del riesgo relativo (RRR) asociado con el tratamiento	Incidencia de ACV a 5 años sin Tx	NNT para prevenir un ACV (en 5 años)	Frecuencia poblacional	Fracción atribuible de población (FAP)
90-110 mmHg	39%	2,2%	118	6,9%	8,6%
hasta 115 mmHg	30%	6,5%	52	0,5%	1,5%
> 115 mmHg	43%	8,2%	29	0,5%	2,7%

Búsqueda de nuevos fármacos antihipertensivos

Tres aspectos son inquietantes acerca de la terapia antihipertensiva: el pobre control de la hipertensión en el mundo, las metas cada día más exigentes y la longevidad mayor de las poblaciones. Esto ha estimulado el interés en otras terapias farmacológicas. Estrictamente hablando, las terapias farmacológicas actuales bajan la presión arterial, pero no son agentes antihipertensivos específicos. Los nuevos acercamientos deben idealmente enfocarse en mecanismos que causan la hipertensión o que median el riesgo cardiovascular³⁵.

Las evidencia —proveniente de los ensayos clínicos— ha llevado a tener metas de presión arterial cada vez más bajas. Los intentos para lograr esto han mostrado las limitaciones en eficacia de las terapias antihipertensivas actuales, de ahí la necesidad de hacer combinaciones tempranas de varios antihipertensivos o aun considerar la utilización de lo que se denomina una “polypill” o combo de antihipertensivos con otros agentes^{36, 37}. Igualmente, se busca atacar otros mecanismos específicos que elevan la presión arterial, los cuales harían muy efectiva la terapia. Algunos de estos blancos terapéuticos se ilustran a continuación.

Restablecer la distensibilidad arterial

En condiciones de buena salud, la distensibilidad de grandes vasos sirve para amortiguar el rápido aumento en la presión arterial central durante la sístole y contribuye a la presión arterial diastólica mediante un efecto de recuperación elástica de grandes vasos.

La pérdida progresiva de la distensibilidad de grandes vasos —rigidez arterial—, que acompaña la edad, es acelerada en presencia de cualesquiera de los factores de riesgo mayores que incluye hipertensión, diabetes mellitus, fumar e hipercolesterolemia.

La rigidez arterial de grandes vasos se acompaña de aumento de la presión arterial sistólica central con disminución de la presión arterial diastólica y el consiguiente incremento de la presión de pulso. Esto resulta en aumento de la carga de trabajo del miocardio en sístole y en reducción del flujo coronario en diástole; se cree que estas consecuencias hemodinámicas contribuyen —al menos en parte— a aumentar el riesgo cardiovascular³⁸. Además, la presión arterial sistólica y la presión de pulso parecen ser más predictivas de RCV futuro que la PAD sola³⁹. Una de las limitaciones de los tratamientos actuales es que bajan la PAS y PAD en proporción similar y las metas de PAD son más fáciles de lograr que las de PAS⁴⁰. Entre los agentes más estudiados con este propósito están los que inhiben los productos terminales de glicosilación precoz (PTGP). La glicosilación de las proteínas en la pared vascular y el miocardio provoca un aumento de interconexión del colágeno y una reducción de la elasticidad de grandes vasos. Los PTGP se cree que promueven la pérdida progresiva de la distensibilidad de grandes vasos asociada con edad avanzada y desempeñan un papel particularmente importante en DM. Varios fármacos en desarrollo han mostrado capacidad de romper los PTGP preformados que ligan moléculas de colágeno. Tales compuestos de ruptura de estas interconexiones han revelado que pueden restaurar la distensibilidad miocárdica y vascular en modelos animales de DM y rigidez de grandes vasos. Este grupo de compuestos está en investigación preclínica y clínica y pueden ser un medio efectivo de restaurar la distensibilidad de grandes vasos en el Tx futuro de HT y DM⁴¹⁻⁴².

Drogas que promueven natriuresis

Varios estudios han establecido la fuerte asociación entre ingesta de sal y PA en poblaciones⁴³⁻⁴⁴. El papel de los péptidos natriuréticos se ha explorado recientemente como forma de bajar la PA y reducir el riesgo CV. La endopeptidasa neutral (EPN) es una enzima endotelial que degrada el factor natriurético auricular (ANP) a péptidos inactivos que se excretan por vía renal. El sistema de péptidos natriuréticos causa relajación del músculo liso, inhibe remodelamiento cardíaco potencialmente dañino y aumenta la excreción renal de sodio, por lo tanto, sirve para contrarrestar algunos de los efectos cardiovasculares del sistema renina angiotensina (RAA).

Uno de estos agentes es el omapatrilat que tiene efecto antiHT prolongado en modelos animales de HT y causas reducción de la dosis dependiente de la PA en humanos. Además, omapatrilat ha mostrado un mejor control de la PA que el enalapril en los HT. La limitación es una incidencia significativamente más alta de angioedema (2,1%) vs. enalapril (0,68%). Esta consecuencia adversa potencialmente letal ha generado cuestionamientos importantes acerca de la seguridad de estos inhibidores de vasopectidasas en el Tx de la HT⁴⁵. Falta saber si el efecto es común a todos los inhibidores de vasopectidasa y si la combinación con ARA-II más que con IECA puede evitar estos efectos indeseados del exceso de bradikinina.

Restablecimiento de la función endotelial

El endotelio cumple funciones ampliamente reconocidas en la homeostasis cardiovascular a través de la síntesis de factores paracrinos como el óxido nítrico que causa relajación del músculo liso y vasodilatación; además, inhibe la hiperplasia de la íntima y la agregación plaquetaria. En la hipertensión existe un trastorno en la relajación endotelial mediada por óxido nítrico, e igualmente la disfunción endotelial puede contribuir al desarrollo de aterosclerosis⁴⁶. Estos hechos han promovido el desarrollo de agentes capaces de aumentar la biodisponibilidad de óxido nítrico como una forma de reducir la presión arterial. Entre los agentes que pueden revertir la disfunción endotelial están: el nebulolol⁴⁷, algunos inhibidores de fosfodiesterasa tipo 5 como el sildenafil⁴⁸ y los activadores de la guanilato ciclasa⁴⁹.

Conclusiones

Las estrategias para un control óptimo de la hipertensión arterial involucran un abordaje hacia los sistemas mayores que controlan la presión arterial. Estas intervenciones tendrían más impacto en el inicio y mantenimiento de la hipertensión si se busca reducir simultáneamente el tono simpático elevado —betabloqueadores—, la tendencia a la expansión de volumen —diuréticos— y la reducción del tono vascular alto —vasodilatadores— con terapia combinada. Pero, adicionalmente, para un manejo óptimo de la hipertensión se debe utilizar toda la información epidemiológica que identifica a quienes tienen un mayor riesgo cardiovascular, para intervenirlos con terapias de cardio o nefroprotección con ciertos agentes específicos.

Esta estrategia implica que se puede —por un lado— abordar en el hipertenso la susceptibilidad endógena a niveles altos de respuesta vascular, activación simpática y expansión del volumen intravascular, y, por otro lado, la predisposición a determinados daños de órganos blanco. Si se consideran estos componentes, el impacto sobre las cifras de presión arterial y sobre el riesgo cardiovascular sería más consistente y benéfico.

Referencias

- Diago JL. Enfermedades crónicas no transmisibles: Una propuesta para desarrollar a nivel municipal. Bogotá: Ministerio de Salud, Colombia; 1994.
- Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, et al. The seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *Jama* 2003 May 21; 289(19):2560-2572.
- Forette F, Seux ML, Staessen JA, Thijs L, Birkenhager WH, Babarskiene MR, et al. Prevention of dementia in randomised double-blind placebo-controlled systolic hypertension in Europe (Syst-Eur) trial. *Lancet* 1998 Oct 24; 352(9137):1347-1351.
- Kannel W. Blood pressure as a cardiovascular risk factor. *Jama* 1996; 275(24):1571-1576.
- Staessen JA, Gasowski J, Wang JG, Thijs L, Den Hond E, Boissel JP, et al. Risks of untreated and treated isolated systolic hypertension in the elderly: meta-analysis of outcome trials. *Lancet* 2000 Mar 11; 355(9207):865-872.
- Stamler J. Blood pressure and high blood pressure. Aspects of risk. *Hypertension* 1991 Sep; 18(3 Suppl):195-107.
- Burt VL, Cutler JA, Higgins M, Horan MJ, Labarthe D, Whelton P, et al. Trends in the prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in the adult US population. Data from the health examination surveys, 1960 to 1991. *Hypertension* 1995 Jul; 26(1):60-69.
- Pickering TG, Hall JE, Appel LJ, Falkner BE, Graves J, Hill MN, et al. Recommendations for blood pressure measurement in humans and experimental animals: Part 1: 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. *Hypertension* 2005 Jan; 45(1):142-161.
- Gustavsen PH, Hoegholm A, Bang LE, Kristensen KS. White coat hypertension is a cardiovascular risk factor: a 10-year follow-up study. *J Hum Hypertens* 2003 Dec; 17(12):811-817.
- Kannel WB. Potency of vascular risk factors as the basis for antihypertensive therapy. *Eur Heart J* 1992 Dec; 13 Suppl G:34-42.
- Collins R, Peto R, MacMahon S, Hebert P, Fiebach NH, Eberlein KA, 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 Apr 7; 335(8693):827-838.
- Psaty BM, Lumley T, Furberg CD, Schellenbaum G, Pahor M, Alderman MH, et al. Health outcomes associated with antihypertensive therapies used as first-line agents. A systematic review and meta-analysis. *Jama* 1997 Mar 5; 277(9):739-745.
- August P. Initial treatment of hypertension. *N Engl J Med* 2003 Feb 13; 348(7):610-617.
- Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. UK Prospective Diabetes Study Group. *Bmj* 1998 Sep 12; 317(7160):703-713.
- 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 Jun 13; 351(9118):1755-1762.
- Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. Final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). SHEP Cooperative Research Group. *Jama* 1991 Jun 26; 265(24):3255-3264.
- Materson BJ, Reda DJ, Cushman WC, Massie BM, Freis ED, Kochar MS, et al. Single-drug therapy for hypertension in men. A comparison of six antihypertensive agents with placebo. The Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents. *N Engl J Med* 1993 Apr 1; 328(13):914-921.
- Neal B, MacMahon S, Chapman N. Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other blood-pressure-lowering drugs: results of prospectively designed overviews of randomised trials. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. *Lancet* 2000 Dec 9; 356(9246):1955-1964.
- 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 Jan 20; 342(3):145-153.
- Staessen JA, Wang JG, Thijs L. Cardiovascular protection and blood pressure reduction: a meta-analysis. *Lancet* 2001 Oct 20; 358(9290):1305-1315.
- Estacio RO, Jeffers BW, Hiatt WR, Biggstaff 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 Mar 5; 338(10):645-652.
- Hansson L, Lindholm LH, Ekblom T, Dahlof B, Lanke J, Schersten B, et al. Randomised trial of old and new antihypertensive drugs in elderly patients: cardiovascular mortality and morbidity the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2 study. *Lancet* 1999 Nov 20; 354(9192):1751-1756.
- Dahlof B, Devereux RB, Kjeldsen SE, Julius S, Beevers G, de Faire U, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the losartan intervention for endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002 Mar 23; 359(9311):995-1003.
- Pahor M, Psaty BM, Alderman MH, Applegate WB, Williamson JD, Cavazzini C, et al. Health outcomes associated with calcium antagonists compared with other first-line antihypertensive therapies: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet* 2000 Dec 9; 356(9246):1949-1954.
- Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *Jama* 2002 Dec 18; 288(23):2981-2997.
- Hostetter TH. Prevention of end-stage renal disease due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001 Sep 20; 345(12):910-912.
- Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rohde RD. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. The Collaborative Study Group. *N Engl J Med* 1993 Nov 11; 329(20):1456-1462.
- Furberg CD, Psaty BM. Should calcium antagonists be first-line agents in the treatment of cardiovascular disease? The public health perspective. *Cardiovasc Drugs Ther* 1996 Sep; 10(4):463-466.
- Prisant LM, Neutel JM, Ferdinand K, Papademetriou V, DeQuattro V, Hall WD, et al. Low-dose combination therapy as first-line hypertension treatment for blacks and nonblacks. *J Natl Med Assoc* 1999 Jan; 91(1):40-48.
- Prisant LM, Weir MR, Papademetriou V, Weber MA, Adegbile IA, Alemayehu D, et al. Low-dose drug combination therapy: an alternative first-line approach to hypertension treatment. *Am Heart J* 1995 Aug; 130(2):359-366.

31. 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 multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2005 Sep 10-16; 366(9489):895-906.
32. 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2003 Jun; 21(6):1011-1053.
33. Jackson R. Guidelines on preventing cardiovascular disease in clinical practice. *Bmj* 2000 Mar 11; 320(7236):659-661.
34. Ramsay L, Williams B, Johnston G, MacGregor G, Poston L, Potter J, et al. British Hypertension Society guidelines for hypertension management 1999: summary. *Bmj* 1999 Sep 4; 319(7210):630-635.
35. Waring W, Webb D. Is there a need for novel antihypertensive therapies? *Drug Discovery Today* 2004; 1(2):143-148.
36. Frishman WH, Zuckerman AL. Amlodipine/atorvastatin: the first cross risk factor polypill for the prevention and treatment of cardiovascular disease. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2004 Sep; 2(5):675-681.
37. Wald NJ, Law MR. A strategy to reduce cardiovascular disease by more than 80%. *Bmj* 2003 Jun 28; 326(7404):1419.
38. Benetos A. Pulse pressure and cardiovascular risk. *J Hypertens Suppl* 1999 Dec; 17(5): S21-24.
39. Strandberg TE, Pitkala K. What is the most important component of blood pressure: systolic, diastolic or pulse pressure? *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2003 May; 12(3):293-297.
40. Lloyd-Jones DM, Evans JC, Larson MG, O'Donnell CJ, Roccella EJ, Levy D. et al. Differential control of systolic and diastolic blood pressure: factors associated with lack of blood pressure control in the community. *Hypertension* 2000 Oct; 36(4):594-599.
41. Rahbar S, Figarola JL. Novel inhibitors of advanced glycation endproducts. *Arch Biochem Biophys* 2003 Nov 1; 419(1):63-79.
42. Zieman SJ, Kass DA. Advanced glycation endproduct crosslinking in the cardiovascular system: potential therapeutic target for cardiovascular disease. *Drugs* 2004; 64(5):459-470.
43. Law M. Salt, blood pressure and cardiovascular diseases. *J Cardiovasc Risk* 2000 Feb; 7(1):5-8.
44. Stamler J. The Intersalt Study: background, methods, findings, and implications. *Am J Clin Nutr* 1997 Feb; 65(2 Suppl):626S-642S.
45. Kostis JB, Packer M, Black HR, Schmieder R, Henry D, Levy E. Omapatrilat and enalapril in patients with hypertension: the Omapatrilat Cardiovascular Treatment vs. Enalapril (Octave) trial. *Am J Hypertens* 2004 Feb; 17(2):103-111.
46. Peticone F, Ceravolo R, Pujia A, Ventura G, Iacopino S, Scozzafava A, et al. Prognostic significance of endothelial dysfunction in hypertensive patients. *Circulation* 2001 Jul 10; 104(2):191-196.
47. Tzemos N, Lim PO, MacDonald TM. Nebivolol reverses endothelial dysfunction in essential hypertension: a randomized, double-blind, crossover study. *Circulation* 2001 Jul 31; 104(5):511-514.
48. Kloner RA. Pharmacology and Drug Interaction Effects of the Phosphodiesterase 5 Inhibitors: Focus on alpha-Blocker Interactions. *Am J Cardiol* 2005 Dec 26; 96(12S2):42-46.
49. Hobbs AJ, Moncada S. Antiplatelet properties of a novel, non-NO-based soluble guanylate cyclase activator, BAY 41-2272. *Vascul Pharmacol* 2003 Oct; 40(3):149-154.



Crisis hipertensiva

FERNANDO MANZUR JATTIN, MD
CARLOS GARCÍA DEL RIO, MD
CARLOS OLIVO ARRIETA, MD

Introducción

La crisis hipertensiva es una situación clínica que puede amenazar la vida del paciente hipertenso. Ocurre en aproximadamente el 1% de la población hipertensa¹. Actualmente, la crisis hipertensiva es poco frecuente por una detección temprana y adecuado y agresivo manejo de la hipertensión arterial. La crisis hipertensiva tiene muchas causas (**TABLA 34.1**), aparece en cualquier tipo de hipertensión arterial y constituye una amenaza para la vida, por lo cual debe reconocerse en forma oportuna y darle un tratamiento efectivo para evitar el daño de los órganos blanco (cerebro, sistema cardiovascular y riñón).

TABLA 34.1		
Causas de la crisis hipertensiva		
Clasificación de HTA	PAS mmHg	PAD mmHg
Normal	<120	Y < 80
Prehipertensión	120-139	ó 80-89
Estadio 1	140-159	ó 90-99
Estadio 2	>160	o > 100

Definiciones

El séptimo informe del Comité Nacional Conjunto en Prevención, Detección, Evaluación y Tratamiento de la Hipertensión arterial ha clasificado la hipertensión de acuerdo a la elevación de la presión sanguínea² (**TABLA 34.1**).

Se pueden encontrar pacientes en los servicios de urgencias con presión diastólica mayor de 130 mmHg, pero el nivel de presión arterial por sí sola no necesariamente refleja el significado clínico.

Existen dos tipos de crisis hipertensiva: la emergencia hipertensiva, en la que existe elevación de la presión arterial acompañada de lesión

o falla de algún órgano diana (encefalopatía, infarto de miocardio, angina inestable, edema de pulmón, eclampsia, ictus, trauma craneal, hemorragias intensas o disección aórtica), siendo necesario reducir de forma inmediata la cifra de presión; y la urgencia hipertensiva, en la que la elevación de la cifra de presión arterial no se acompaña de ese daño orgánico agudo y deben ser tratadas lentamente, en el transcurso de 24-48 horas —generalmente— con medicación oral, para evitar complicaciones³.

En pacientes con verdadera emergencia hipertensiva, bajar de forma rápida —pero controladamente— la presión sanguínea está indicado para limitar y prevenir el daño de órgano blanco. Sin embargo, la presión sanguínea no debe bajarse a niveles normales, sobre todo en pacientes con emergencias hipertensivas e hipertensión crónica (**TABLAS 34.2 y 34.3**).

TABLA 34.2	
Urgencias hipertensivas	
Hipertensión acelerada	
Hipertensión perioperatoria.	
Hipertensión severa asociada a:	
<ul style="list-style-type: none"> • Falla cardíaca. • Angina estable. • Accidente isquémico transitorio. • Falla renal de otras causas. 	

Aunque la definición de crisis hipertensiva depende más de la patología acompañante que de las cifras tensionales per se, han considerado crisis hipertensiva con TA mayor de 220/120-130 mmHg, siendo más importante para el manejo la velocidad de elevación de la TA y el estado clínico del paciente, que las cifras tensionales absolutas.

Una urgencia hipertensiva puede presentarse como HTA acelerada de larga evolución con cifras sostenidas de 200/130 mmHg, sin compromi-

so de órganos blanco que no requiere reducción inmediata de la TA con agentes parenterales.

La hipertensión acelerada es una urgencia hipertensiva caracterizada por la presencia de hemorragia retiniana y exudados sin papiledema.

La preeclampsia es el incremento de la presión sanguínea, usualmente de forma moderada, asociada al embarazo, que cursa con proteinuria, alteración de la función hepática y convulsiones.

La hipertensión posoperatoria se define como una presión sistólica mayor de 190 o diastólica mayor de 100 mmHg, tomada en dos oportunidades después de la cirugía, en pacientes que habían estado previamente normotensos⁴.

Epidemiología

La verdadera incidencia de crisis hipertensiva es variable e incierta y depende de numerosos factores como prevalencia de hipertensión arterial, variables económicas, demográficas y sistemas de registro en los servicios de urgencias; sin embargo, se considera que ocurre en aproximadamente el 1% de la población hipertensa¹.

Zampaglione, en Italia, encontró en un estudio de prevalencia de crisis hipertensiva en los servicios de urgencias con seguimiento a un año, que las crisis hipertensivas fueron el 3% de las consultas al servicio y el 27% de las verdaderas emergencias⁵. Sobrino et al., en un trabajo realizado hace 10 años, detectaron 104 pacientes con crisis hipertensiva entre 3.626 vistos en la unidad de medicina de un servicio de urgencias, lo que representa un 2,8%⁶.

Para M. Rodríguez Cerrillo, la crisis hipertensiva representa el 0,65% de la patología atendida en el servicio de urgencias⁷. La emergencia hipertensiva más frecuente fue la cardiopatía isquémica. La afectación visceral fue más usual en los pacientes con emergencias hipertensivas; y el 23,9% de las urgencias hipertensivas se resolvió únicamente con reposo.

En Colombia no se tienen datos exactos del número de personas con crisis hipertensivas.

Fisiopatología

La causa fisiopatológica exacta de la hipertensión arterial no se conoce; la mayor parte de las veces obedece a un aumento de la resistencia periférica como consecuencia de una disfunción endotelial asociada con la activación de algunos factores humorales, particularmente, del sistema renina-angiotensina-aldosterona o del sistema nervioso simpático (catecolaminas).

Además de la activación del sistema renina-angiotensina, la vasopresina, la endotelina y las catecolaminas están postuladas de desempeñar un papel importante en la fisiopatología de las emergencias hipertensivas¹⁰⁻¹³.

Estudios recientes han mostrado que el estrés oxidativo y los factores que afectan la función endotelial también son importantes⁹.

Los sitios primarios de daño son el sistema nervioso central, el sistema cardiovascular y el sistema vascular renal.

Manifestaciones clínicas

Los hallazgos clínicos de la crisis hipertensiva usualmente son inespecíficos y son aquellos producidos por los órganos afectados (**TABLA 34.3**).

TABLA 34.3	Manifestaciones clínicas de las emergencias hipertensivas
Sistema nervioso central	Cefalea. Náusea. Confusión. Convulsiones. Coma. Déficit neurológico focal.
Sistema cardiovascular	Dolor torácico. Palpitaciones. Diseña-ortopnea. Sibilancias-estertores. Ingurgitación yugular. Galope por S3. Soplos nuevos. Edemas periféricos.
Vascular	Dolor abdominal o dorsal. Masas abdominales. Soplo abdominal. Anormalidad de pulsos.
Retina	Visión borrosa. Diplopía. Exudados. Hemorragias. Papiledema.
Renal	Hematuria. Oliguria. Dolor en flanco. Edema. Proteinuria.

La disfunción orgánica no es común con presión diastólica menor de 130 mmHg (excepto en niños y mujeres embarazadas)¹⁴.

En el sistema cardiovascular se produce una disfunción del ventrículo izquierdo que lleva a falla cardíaca y edema pulmonar, así como al desencañamiento de síndromes coronarios agudos.

Otras complicaciones asociadas con la elevación aguda de la presión arterial son los exudados y las hemorragias retinianas; si la terapia no se inicia con prontitud, aparece el papiledema y se produce la atrofia del nervio óptico.

Adicionalmente, pueden ocurrir complicaciones renales (oliguria, azoemia, hematuria, proteinuria) por el rápido deterioro de la función renal⁹.

Ha sido descrita una anemia moderada que es atribuida a hemólisis microangiopática, caracterizada por la presencia de glóbulos rojos hemolizados y episodios de coagulación intravascular diseminada, similar a la que ocurre en la hipertensión inducida por el embarazo, en la que, además, se presenta trombocitopenia, proteinuria y elevación de aminotransferasas⁸.

Un síndrome que requiere consideración especial es la disección aórtica. Esta puede ser considerada como una posibilidad diagnóstica en pacientes que presenten dolor precordial agudo y elevación de la presión sanguínea.

Evaluación del paciente

La historia clínica debe enfocarse en los antecedentes de hipertensión del paciente, incluyendo la duración, severidad y nivel de control de la presión arterial, suspensión de medicamento antihipertensivo, en especial, la clonidina, uso de drogas ilícitas, anfetaminas y narcóticos o ingesta conjunta de inhibidores de la monoaminooxidasa con ciertos alimentos como cerveza, vino, queso o pescado.

Se debe tomar la presión arterial en ambos brazos, en los pacientes obesos hay que utilizar el brazalete adecuado y examinar los pulsos de los miembros inferiores. La presencia de estertores y galope por S3 definen severidad, aunque el paciente esté asintomático.

Debe documentarse la presencia de daño de órgano blanco previo a la crisis (insuficiencia renal, falla cardíaca, enfermedad cerebrovascular). El examen físico debe enfocarse en hallazgos del fondo de ojo que sean consistentes con hipertensión crónica, así como en cambios agudos que incluyen espasmo arteriolar focal o difuso, edema de retina, hemorragias y exudados retinianos o papiledema.

Debe realizarse un cuidadoso examen neurológico para descubrir deterioro de la función del SNC (los signos de encefalopatía hipertensiva incluyen desorientación temporoespacial, alteración del estado de conciencia y, en algunos casos, convulsiones y déficit focal).

Los exámenes de laboratorio que deben solicitarse durante la admisión del paciente incluyen cuadro hemático completo, parcial de orina, BUN y creatinina, así como los niveles de potasio sérico para descartar un aldosteronismo secundario, que puede estar presente hasta en un 30% de los casos.

Es necesario realizar EKG que permita la evaluación de cambios isquémicos agudos, hipertrofia del VI y trastornos del ritmo cardíaco y un Rx de tórax que descarte o confirme la presencia de cardiomegalia, edema pulmonar o ensanchamiento mediastinal sugestivo de disección aórtica.

Un TAC de cráneo es requerido si se presentan hallazgos neurológicos anormales, y el ecocardiograma 2D y doppler son necesarios para evaluar la función del ventrículo izquierdo, determinar si la disfunción ventricular es sistólica o diastólica y descartar una disección aórtica⁸.

Hipertensión acelerada y maligna

Este término ha sido utilizado para describir un síndrome caracterizado por la elevación de la presión sanguínea acompañado de encefalopatía o nefropatía aguda²³⁻²⁴. Sin embargo, este término ha sido removido de las guías nacionales e internacionales para el control de la presión sanguínea, y en esta condición es mejor referirse a crisis y emergencias hipertensivas.

La presión arterial usualmente está muy elevada con presión diastólica que excede los 130 mmHg; frecuentemente se acompaña de cefalea occipital intensa, especialmente, en horas de la mañana, síntomas visuales, que van desde visión borrosa hasta ceguera, y signos precoces de encefalopatía, con irritabilidad y alteración del estado mental. La hipertensión acelerada es reconocida por la presencia de retinopatía severa (exudados, hemorragias, espasmo y estrechamiento arteriolar), sin edema papilar.

La hipertensión maligna se distingue por la presencia de papiledema, y ambas formas de hipertensión están asociadas con severo daño vascular renal. Por esta razón, requieren un control estricto de las cifras tensionales (<130/80), usualmente con terapia combinada.

Adicionalmente se puede presentar falla cardíaca congestiva como consecuencia de la disfunción ventricular izquierda o por la retención de líquido asociada a la falla renal.

Los pacientes con este tipo de hipertensión deben ser hospitalizados para disminuir el daño en órgano blanco y descubrir las causas secundarias de hipertensión acelerada, especialmente las de origen renovascular (proteínuria, hematuria, azoemia).

Aunque puede usarse terapia parenteral, se han utilizado terapias orales (generalmente en combinación) que incluyen IECA, minoxidil, clonidina, labetalol, amlodipino y un diurético como la furosemida. Una vez se estabiliza la presión arterial se debe asegurar un tratamiento a largo plazo que permita el óptimo control de las cifras tensionales.

Encefalopatía hipertensiva

Se define como la hipertensión arterial severa y compromiso neurológico con disfunción cerebrovascular. Incluye la encefalopatía hipertensiva *per se*, así como la enfermedad cerebral isquémica y hemorrágica (subaracnoidea o intracerebral).

La encefalopatía hipertensiva suele ocurrir con mayor frecuencia en pacientes con hipertensión maligna y en aquellos con insuficiencia renal, cuando las cifras tensionales alcanzan valores de 220/150, dada la desviación a la derecha de la curva de autorregulación del flujo cerebral; en pacientes previamente normotensos, con hipertensión asociada a preeclampsia y glomerulonefritis aguda, la encefalopatía se presenta con cifras más bajas (150/100 mmHg) y se manifiesta característicamente con una tríada consistente en cefalea intensa, alteración del estado mental y papiledema, que pueden acompañarse, además, de convulsiones.

El único criterio clínico que confirma el diagnóstico es una pronta mejoría con la terapia antihipertensiva.

El tratamiento de la emergencia hipertensiva en pacientes con enfermedad cerebrovascular es controversial, debido a que cuando la presión arterial desciende puede alterarse el mecanismo de autorregulación cerebral y producirse una penumbra isquémica alrededor de la zona infartada, con un consecuente incremento en la extensión de la isquemia. Alternativamente el infarto puede llevar a edema cerebral elevando la presión intracraneana y disminuyendo el flujo sanguíneo cerebral¹⁵.

Cuando se plantea tratamiento para pacientes con encefalopatía hipertensiva, es importante recordar que si se llega a disminuir en exceso la presión arterial media puede ocurrir hipoperfusión cerebral. Con un adecuado tratamiento los síntomas se revierten en las primeras 12 a 24 horas.

Hay tres tipos de emergencia hipertensiva que envuelven directamente al corazón y los grandes vasos: isquemia o IAM, edema pulmonar y disección aórtica.

Isquemia e infarto del miocardio

Se puede explicar el *angor pectoris* o el IAM en paciente con emergencia hipertensiva. Puede ocurrir en ausencia de enfermedad aterosclerótica de las arterias coronarias epicárdicas; sin embargo, la hipertensión arterial acelera el proceso de aterosclerosis y la formación, progresión y ruptura de la placa aterosclerótica. Existe un desequilibrio entre el aporte y la demanda metabólica del ventrículo, que puede estar hipertrofiado, excediendo el flujo coronario, más que a un proceso de aterosclerosis. El mayor determinante de la demanda de oxígeno por el miocardio es el estrés sistólico de la pared, que depende de dos factores: presión sistólica ventricular izquierda y el diámetro sistólico de la cavidad, los cuales están aumentados en los pacientes con hipertensión arterial e hipertrofia ventricular secundaria, sin ser este un factor indispensable⁶.

Edema agudo de pulmón

Se presenta en pacientes con fracción de eyección normal, según se demostró en un estudio realizado en Winston-Salem por el doctor Sanjay K. Gandhi y su equipo, proponiendo que hay una exacerbación de disfunción diastólica por la hipertensión severa y no por disfunción sistólica o insuficiencia mitral como se había sugerido antes. Sin embargo, encontraron —en más de la mitad de los pacientes— trastornos segmentarios de la contractilidad en el ecocardiograma realizado antes y después del control de la presión arterial, lo que hace pensar que puede haber disfunción ventricular transitoria por enfermedad isquémica¹⁷.

Diseccción aórtica

El síntoma más característico de la diseccción aórtica aguda es un dolor retroesternal severo¹⁸, que puede ser fácilmente confundido con el que se produce en un IAM. Sin embargo, en la diseccción aórtica el dolor se inicia en forma súbita, es constante y su intensidad es severa desde el inicio.

El diagnóstico se hace con ecocardiografía transesofágica, TAC helicoidal, RNM, o angiografía, y, una vez confirmado, debe reducirse la presión arterial con medicamentos parenterales de infusión continua como trimetafán, o betabloqueadores con acción alfa y beta como labetalol. Debe evitarse el uso de monoterapia del nitroprusiato de sodio, que por su acción vasodilatadora arterial solo deberá usarse en combinación con un betabloqueador, para prevenir la taquicardia refleja.

Feocromocitoma

El paciente con feocromocitoma puede presentar una emergencia hipertensiva que se manifiesta por la presencia de cefalea, sudoración profusa, taquicardia, marcada palidez, disestesias y frialdad de extremidades, como consecuencia de la liberación masiva de catecolaminas al torrente sanguíneo. Usualmente estas crisis son paroxísticas y duran desde pocos minutos hasta algunas horas.

El medicamento de elección es la fentolamina por su acción alfaantagonista; el uso de betabloqueadores es útil en la presencia de arritmias cardíacas, pero deben ser siempre precedidos por la fentolamina.

Falla ventricular izquierda aguda

Generalmente la presión arterial está elevada en pacientes con edema pulmonar agudo, especialmente, en aquellos con alto gasto cardíaco en los que la sobrecarga de volumen es importante (falla renal, anemia severa, tirotoxicosis). Se presenta una disfunción diastólica transitoria que debe manejarse con nitroprusiato de sodio y concomitantemente un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina IECA como el captopril en forma oral, o el enalaprilat endovenoso. El uso de diuréticos está ampliamente difundido y debe aplicarse en pacientes con sobrecarga de volumen, teniendo en cuenta que agravan la hipovolemia asociada con natriuresis en pacientes con emergencias hipertensivas y que estimulan el eje renina angiotensina.

En ocasiones las emergencias hipertensivas se acompañan de la presencia de síndromes coronarios agudos, siendo necesario el uso de medicamentos que disminuyan el trabajo miocárdico controlando las cifras de presión arterial, así como la frecuencia cardíaca. La nitroglicerina es un potente vasodilatador coronario capaz de reducir, además, la precarga y la poscarga y puede usarse concomitantemente con betabloqueadores en el control de la presión arterial.

Hipertensión renovascular

La estenosis de la arteria renal se presenta en un 1% de los pacientes con HTA, y debe considerarse este diagnóstico en pacientes con hipertensión rápidamente progresiva y de difícil control (refractaria). La mayoría de pacientes presenta una placa aterosclerótica como factor causal, pero en mujeres jóvenes debe descartarse una fibroplasia de las arterias renales.

En el examen físico debe buscarse un soplo abdominal, que se encuentra en la mitad de los pacientes.

El riñón es un órgano que puede ser causante o la víctima de las emergencias hipertensivas. Los pacientes con hipertensión crónica presentan una nefrosclerosis después de 10-15 años, caracterizada por reducción del tamaño renal, pérdida de la corteza renal y proteinuria en rango no nefrótico. Por ello, la hipertensión es responsable del 30% de las insuficiencias renales crónicas, siendo después de la diabetes, la segunda patología que lleva los pacientes a diálisis.

Tratamiento de la emergencia hipertensiva

Una vez se define que el paciente presenta una emergencia hipertensiva se debe iniciar en forma inmediata una medicación efectiva, que debe tener una acción de inicio rápido y duración corta para lograr una fácil titulación; por ello, se prefiere la vía parenteral en infusión continua.

El objetivo es reducir la presión arterial media en un 20-25% (usualmente se busca llegar a cifras de TA de 160/100 mmHg) durante la primera hora, para evitar un descenso excesivo de TA que pueda precipitar isquemia coronaria, renal o cerebral.

Se tienen varias opciones terapéuticas teniendo en cuenta la patología de base que ocasionó la emergencia hipertensiva (**TABLA 34.4**).

TABLA 34.4 Opciones terapéuticas para el tratamiento de la emergencia hipertensiva

Isquemia miocárdica aguda.
Nitroglicerina IV.
Betabloqueadores IV.
Inhibidores ECA IV.

Disfunción ventricular y edema pulmonar.
Nitroglicerina IV.
Furosemina IV.
Morfina IV.

Diseción aórtica aguda.
Trimetafan.
Nitroprusiato de sodio + Labetalol.

Accidente cerebrovascular.
Nitroprusiato IV.
Labetalol IV.
Nimodipina IV.

Feocromocitoma.
Fentolamina IV.
Nitroprusiato IV.
Labetalol IV.

Eclampsia.
Hidralazina IV.
Labetalol IV.
Magnesio IV.

Nitroprusiato de sodio

El nitroprusiato de sodio sigue siendo la medicación de elección, ya que es potente, tiene un inicio de acción muy rápido (segundos) y una breve duración (1 a 2 minutos), su vida media plasmática es de 3 a 4 minutos¹⁹⁻²². Es vasodilatador arterial y venoso que disminuye tanto la precarga como la poscarga¹⁹⁻²². La dosis inicial es de 0,3 microgramos/Kg/min, y puede ser incrementada cada 5 minutos hasta obtener un control adecuado de la presión arterial; no se debe exceder la dosis de 2 microgramos/Kg/min. La hipotensión es el efecto adverso más frecuente. Aunque es raro, puede presentarse una intoxicación por tiocianato cuando se utiliza a dosis altas por tiempos prolongados y en pacientes con falla hepática o renal. Por tal razón, se recomienda usar una infusión profiláctica de hidroxocobalamina 25 mg/hora y suspender nitroprusiato cuando se tengan niveles de tiocianato cercanos a 100 mg/dl. En casos especiales puede requerirse de una hemodiálisis.

Labetalol

Es una combinación de alfa1 selectiva y bloqueador betaadrenérgico no selectivo, con una relación de bloqueo alfa-beta 1:7²⁵. El efecto hipotensor del labetalol inicia en los primeros 2 a 5 minutos luego de la infusión venosa, alcanzando un pico máximo de acción de 5 a 15 minutos después de la administración y permaneciendo aproximadamente por 2 a 4 horas²⁶.

El labetalol se utiliza en dosis de carga de 20 mg seguidas de dosis incrementadas repetidas de 20 a 80 mg administradas en intervalos de 10 minutos hasta alcanzar la presión sanguínea deseada. Luego de la dosis de carga se continúa en infusión a una dosis de 0,5 a 2 mg/min. Tiene un rápido comienzo de acción y reduce la presión arterial en forma inmediata.

Al igual que el nitroprusiato, requiere un monitoreo estricto para evitar un descenso brusco de la presión arterial, y, como ocurre con los betabloqueadores, debe evitarse su uso en pacientes con falla cardíaca severa, bloqueo aurículo ventricular, asma y EPOC.

Esmolol

Es un betabloqueador cardioselectivo de vida media muy corta (60 segundos) y una acción máxima de 20 minutos²⁷, lo que lo hace el medicamento de elección en crisis hipertensivas transoperatorias y posoperatorias. Es especialmente efectivo en la reducción de la PAS; su dosis inicial es de 0,5 mg/kg, con una infusión posterior de 50-250 mcg/min. El efecto secundario más frecuente es la hipotensión arterial, seguida de bradicardias y, ocasionalmente, de broncoespasmo.

Nitroglicerina

Es un vasodilatador arterial potente con notable efecto sobre las grandes arterias; a bajas dosis causa venodilatación y se requieren dosis elevadas para lograr una reducción efectiva de la presión arterial. Su mayor beneficio se presenta en aquellos pacientes con emergencias hipertensivas asociadas con síndromes coronarios agudos. La dosis de inicio es de 5-15 mcg/min y puede aumentarse progresivamente hasta obtener el control de la presión arterial. No obstante, dosis bajas (60 mg/min) pueden ser usadas conjuntamente a terapia antihipertensiva intravenosa en pacientes con emergencias hipertensivas asociadas con síndrome coronario agudo y edema pulmonar agudo.

Trimetafan

El camsilato de trimetafan es un bloqueador ganglionar que está indicado en el tratamiento de la diseción aórtica aguda, ya que, además de controlar la presión arterial, disminuye la curva ascendente de la onda de presión en la aorta, frenando así la propagación de la diseción.

Se administra en infusión continua iniciando con 1 mg/min. Después de una infusión prolongada puede presentarse taquifilaxis por expansión del volumen intravascular, que puede contrarrestarse con un diurético.

Diazóxido

Es un relajante del músculo liso vascular que produce una rápida caída en la presión arterial desde el primer minuto de la aplicación del bolo; el mayor efecto dura aproximadamente 5 minutos y se asocia con incremento en la frecuencia cardíaca y el gasto cardíaco.

Disminuye el flujo cerebral, lo que contraindica su uso en presencia de encefalopatía hipertensiva. Actualmente es muy poco utilizado por el descenso brusco de la presión arterial.

Hidralazina

La acción hipotensora de la hidralazina resulta de la acción directa vasodilatadora sobre el músculo liso vascular y se acompaña de un incremento reflejo del volumen cardíaco y la frecuencia cardíaca, lo que puede precipitar episodios de isquemia en pacientes con enfermedad coronaria.

Se utilizan dosis de 10 a 20 mg en infusión continua y tiene una acción máxima en los primeros 10-30 minutos que puede permanecer hasta 12 horas.

Aunque la vida media de la hidralazina circulante es de 3 horas, la vida media de su efecto en presión sanguínea es de 100 horas²⁸⁻³¹. Actualmente su uso se encuentra restringido para pacientes con eclampsia.

Enalaprilat

El enalaprilat disminuye la presión arterial al bloquear el sistema renina-angiotensina-aldosterona, lo que previene la conversión de angiotensina I a II. Es el único inhibidor de la enzima convertidora de uso parenteral y se administra a una dosis de 0,625 a 1,25 mg en un período de 5 minutos, que puede ser administrado cada 6 horas. Su mayor indicación es en pacientes con insuficiencia cardíaca y está contraindicado en pacientes embarazadas y en aquellos que tienen estenosis de la arteria renal.

Feldopam

El feldopam es un nuevo agonista selectivo de receptores dopaminérgicos (DA1) que disminuye la presión arterial al reducir la resistencia vascular periférica; su dosis es de 0,1 mcg/Kg/min. Tiene la ventaja de preservar e, incluso, mejorar el flujo renal, lo que ofrece ventajas en el paciente con enfermedad renal.

Tratamiento de las urgencias hipertensivas

Captopril

El uso de inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona obedece a la importancia que tiene este sistema en la génesis de crisis hipertensivas. Por su rápida acción, el captopril se utiliza con frecuencia en un rango de dosis que fluctúa entre 6,25 y 50 mg durante la primera hora.

Clonidina

Este medicamento actúa a nivel del sistema nervioso central, donde produce una disminución de las eferencias simpáticas; además, disminuye la resistencia vascular periférica y renal sin aminorar la tasa de filtración glomerular ni el flujo renal. La dosis inicial recomendada es de 150 mcg, que puede ser repetida después de los primeros 30 minutos, de modo que se logra un descenso gradual de la presión arterial. La dosis terapéutica se obtiene con niveles séricos de 0,5 a 1,5 ng/ml.

Como efectos secundarios produce sedación y resequead de mucosas, y debe usarse con precaución en pacientes con depresión, bradiarritmias, fenómeno de Raynaud o tromboangeitis obliterante.

Nifedipina

La nifedipina sublingual fue ampliamente usada en la anterior década como primera opción en el paciente que ingresaba a un servicio de urgencias con una crisis hipertensiva, hasta que se demostró un aumento de la morbilidad y mortalidad en pacientes que recibieron dosis elevadas, debido al descenso brusco y no controlable de la presión arterial, que favorecería la presentación de isquemia e infarto cardíaco y cerebral³²⁻³³.

Adicionalmente, está demostrado el deterioro renal agudo que genera en pacientes con insuficiencia renal crónica y el aumento del edema cerebral en pacientes con encefalopatía hipertensiva.

Referencias

1. Calhoun DA, Oparil S. Treatment of hypertensive crisis. *N Engl J Med* 1990; 323:1177-83.
2. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 2003; 289:2560-2572.
3. Kaplan NM. Systemic hypertension: mechanisms and diagnosis. In: Braunwald. Heart disease: a textbook of cardiovascular medicine, 6th ed., WB Saunders Company; 2001:967.
4. Elliot WJ. Hypertensive crises. En: Parrillo JE, Dellinger RP (eds). *Critical Care Medicine*. Mosby 2 ed.; 2001:670-683.
5. Zampaglione B, Pascale C, Marchisio M, Cavallo-Perin P. Hypertensive urgencies and emergencies. Prevalence and clinical presentation. *Hypertension* 1996; 27:144-7.
6. Sobrino J, Coca A, De la Sierra A, Closas J. Prevalencia, formas clínicas de presentación y tratamiento de la hipertensión arterial en una unidad de urgencias. *Rev Clin Esp* 1990; 187:56-60.
7. Rodríguez MC, Hernández C, Fernández P. Crisis hipertensiva prevalencia y aspectos clínicos. *Rev Clin Esp* 2002; 202(5):255-8.
8. Botero R. Tratamiento de la hipertensión arterial en situaciones urgentes. En: Guías de Manejo en Enfermedades Cardíacas y Vasculares. *Cardiología Clínica* Medellín; 2004:30-41.
9. Hiren P, Patel A and Mitsnefes M. Advances in the pathogenesis and management of hypertensive crisis. *Curr Opin Pediatr* 2005; 17:210-214.
10. Kohn M, Yokokawa K, Yasunari K, Kano H, Minami M, Ueda M, et al. Renoprotective effects of a combined endothelin type A/type B receptor antagonist in experimental malignant hypertension. *Metab Clin Exp* 1997; 46:1032-1038.
11. Vacher E, Richer C, Cazaubon C, Fornes P, Nisato D, Giudicelli JF. Are vasopressin peripheral V1 receptors involved in the development of malignant hypertension and stroke in SHR-SPs? *Fundam Clin Pharmacol* 1995; 9:469-478.
12. Hiwatari M, Abrahams JM, Saito T, Johnston CI. Contribution of vasopressin to the maintenance of blood pressure in deoxy-corticosterone salt induced malignant hypertension in spontaneously hypertensive rats. *Clin Sci* 1986; 70:191-198.
13. Filep J, Frolich JC, Fejes-Toth G. Effect of vasopressin blockade on blood pressure in conscious rats with malignant two-kidney Goldblatt hypertension. *Clin Exp Hypertens* 1985; 7:1007-1014.
14. Varon J, Marik PE. The diagnosis and management of hypertensive crises. *Chest* 2000; 118:214-227.
15. Tietjen CS, Hurn PD, Ulatowski JA, Kirsch JR.. Treatment modalities for hypertensive patients with intracranial pathology: options and risks. *Crit Care Med* 1996; 24:311-322.
16. Brush JE Jr, Cannon RO, Schenke WH, Bonow RO, Leon MB, Maron BJ, et al. Angina due to coronary microvascular disease in hypertensive. *N Engl J Med* 1988; 319:1302-1307.
17. Gandhi SK, Powers JC, Nomeir AM, Fowle K, Kitzman DW, Rankin KM, et al. The pathogenesis of acute pulmonary edema associated with hypertension. *N Engl J Med* 2001; 344:17-22.
18. Garret BN, Ram CVS. Acute aortic dissection. *Cardiol Clin* 1984; 2(2):227-38.
19. Francis GS. Vasodilators in the intensive care unit. *Am Heart J* 1991; 121:1875-1878.
20. Friederich JA, Butterworth JF. Sodium nitroprusside: twenty years and counting. *Anesth Analg* 1995; 81:152-162.
21. Fung HL. Clinical pharmacology of organic nitrates. *Am J Cardiol* 1993; 72:9C-13C.
22. Pasch T, Schulz V, Hoppenshauser G. Nitroprusside-induced formation of cyanide and its detoxication with thiosulphate during deliberate hypotension. *J Cardiovasc Pharmacol* 1983; 5:77-85.
23. Calhoun DA, Oparil S. Treatment of hypertensive crisis. *N Engl J Med* 1990; 323:1177-1183.
24. Gifford RW Jr. Management of hypertensive crises. *JAMA* 1991; 266:829-835.
25. Lund-Johansen P. Pharmacology of combined alpha-beta-blockade. II. Haemodynamic effects of labetalol. *Drugs* 1984; Suppl 2:35-50.
26. Kanot J, Allonen H, Kleimola T, Mantyla R. Pharmacokinetics of labetalol in healthy volunteers. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol* 1981; 19:41-44.
27. Gray RJ. Managing critically ill patients with esmolol. An ultra short-acting beta-adrenergic blocker. *Chest* 1988; 93:398-403.

28. O'Malley K, Segal JL, Israili ZH, Boles M, McNay JL, Dayton PG. Duration of hydralazine action in hypertension. *Clin Pharmacol Ther* 1975; 18:581-586.
29. Reece PA, Cozamanis I, Zacest R. Kinetics of hydralazine and its main metabolites in slow and fast acetylators. *Clin Pharmacol Ther* 1980; 28:769-778.
30. Ludden TM, Shepherd AM, McNay JL, Lin MS. Hydralazine kinetics in hypertensive patients after intravenous administration. *Clin Pharmacol Ther* 1980; 28:736-742.
31. Moore-Jones D, Perry HM Jr. Radioautographic localization of hydralazine-1-C-14 in arterial walls. *Proc Soc Exp Biol Med* 1966; 122:576-579.
32. Komsuoglu SS, Komsuoglu B, Ozmenoglu M, Ozcan C, Gurhan H. Oral nifedipine in the treatment of hypertensive crises in patients with hypertensive encephalopathy. *Int J Cardiol* 1992; 34:277-282.
33. Levy JH. Treatment of perioperative hypertension. *Anesthesiol Clin North Am* 1999; 17:569-570.