

MANUAL CLINICO DE HIPERTENSION ARTERIAL

Dr. Miguel Rondón Nucete

Dra. Ana Verónica Rondón Guerra

Licenciada Ana O. Guerra de Rondón

AGRADECIMIENTO

A la TSU. Coromoto Belandria
por su meticulosa ayuda en la transcripción
y diagramación de este texto.

A los Doctores, Médicos Nefrólogos
Hernan Diaz Perez y Hernan Diaz Alvarado por la completa revisión de este texto.

DEDICATORIA

Los autores, dedican este texto
a todos los nefrólogos venezolanos que,
con su esfuerzo previenen y tratan las enfermedades renales
a lo largo y ancho de nuestra patria Venezuela.

PRÓLOGO

La hipertensión arterial (HTA) es uno de los problemas médicos mas prevalentes en el mundo contemporáneo y junto a la diabetes constituyen factores de riesgo cardiovascular y renal, siendo en la actualidad las dos principales causas de ingreso a los programas de suplencia renal a nivel mundial. La población venezolana no escapa a este flagelo y por tanto los integrantes del equipo de salud y particularmente los médicos deben familiarizarse en el estudio y comprensión de esta enfermedad y ese es el objetivo de este Manual Clínico sobre la hipertensión arterial en humanos (HTA). Este Manual consta de 14 capítulos en los cuales se analiza a profundidad desde la patogenia hasta el tratamiento integral del paciente hipertenso. La publicación del libro MANEJO DEL PACIENTE HIPERTENSO EN LA PRÁCTICA CLÍNICA de A Coca y colaboradores (Editorial Medica Panamericana 2009) ha constituido una buena guía para completar los capítulos de este nuevo Manual que pretende ser una fuente de consulta para los integrantes del equipo de salud que se ocupan de este tipo de problemas. Además en el presente Manual ha sido incluido un artículo de Elosua R y colaboradores sobre las bases genéticas del control de la presión arterial, el cual fue publicado en Nefrología Suplemento Extraordinario (2011; 2: 102-110), y para esta inclusión los autores fueron suficientemente autorizados (Anexo 1). Por otra parte el Manual va dirigido así mismo a los estudiantes de Medicina y carreras afines, ya que su contenido es de fácil interpretación y se ha hecho en base a una revisión bibliográfica bastante actualizada como se puede observar en la bibliografía disponible. Se pretende motivar a los integrantes del equipo de salud sobre la HTA y que ellos motiven a los pacientes sobre la necesidad de adherirse al tratamiento y que los médicos abandonen el hábito de la inercia clínica es decir que profundicen sus conocimientos sobre la HTA y un mejor manejo de los pacientes hipertensos.

Los autores

INDICE

	Pag.
Agradecimientos	ii
Dedicatoria	iii
Prólogo	iv
Capítulo 1 Introducción	12
Capítulo 2 Epidemiología	17
Capítulo 3 Clasificación y etiología	21
Capítulo 4 Patogenia	36
Capítulo 5 Manifestaciones clínicas	45
Capítulo 6 Diagnóstico	49
Capítulo 7 Tratamiento	65
Capítulo 8 Hipertensión arterial en las enfermedades renales	101
Capítulo 9 Hipertensión arterial resistente Emergencias hipertensivas Hipertensión arterial maligna Hipertensión arterial en el embarazo	127
Capítulo 10 Microalbuminuria e Hipertensión Arterial	141
Capítulo 11 Edad e Hipertensión arterial	146
Capítulo 12 Avances en el conocimiento de las bases genéticas del control de la presión arterial	155

Capítulo 13	
Apneas del sueño e Hipertensión Arterial	179
Capítulo 14	
Hipertensión Arterial y enfermedades autoinmunes	192
Capítulo 15	
La nutrición en el paciente hipertenso	202
Bibliografía	210

INDICE DE TABLAS

Tabla N°	Título	Pag.
3.1	Causas de hipertensión arterial secundaria	7
3.2	Clasificación de la presión arterial en adultos de 18 años o más.	9
3.3	Factores mayores de riesgo cardiovascular en pacientes con hipertensión arterial.	9
3.4	Daño de los órganos blanco en los pacientes con hipertensión arterial.	10
3.5	Estratificación del riesgo cardiovascular en los pacientes con hipertensión arterial (HTA).	11
3.6	Estratificación del riesgo y terapéutica antihipertensiva	11
3.7	Clasificación y manejo de la presión arterial en adultos mayores de 18 años	12
3.8	Medicamentos específicos de acuerdo a condiciones clínicas	13
3.9	Clasificación de la presión arterial en adultos propuesta	13
3.10	Definiciones y clasificación de los niveles (mm de Hg) de la presión arterial (PA)	14
3.11	Factores de riesgo para el paciente hipertenso	15
3.12	Factores que influyen el pronóstico del paciente hipertenso	16
3.13	Pacientes hipertensos de alto y muy alto riesgo	17
3.14	Disponibilidad, valor pronóstico y costo de algunos marcadores de lesión orgánica	20
4.1	Principio clínico de la hipertensión arterial en relación a su patogenia	28
4.2	Principios fisiológicos de la hipertensión arterial en relación a su patogenia	28
6.1	Etiología de la HAS de acuerdo a la historia clínica	32
6.2	Síntomas de enfermedad vascular en los hipertensos	33
6.3	Factores de riesgo ECA	33
6.4	Factores que actúan sobre la HAS y su tratamiento	34
6.5	Clasificación de la HTA según su severidad de acuerdo al VI JNC	35
6.6	Clasificación de Keith-Wagener-Barker	36
6.7	Estudios paraclínicos en todo paciente con HAS	39
6.8	Estudios paraclínicos ante la sospecha de hipertensión arterial secundaria o fracaso del tratamiento	40
6.9	Indicaciones para el monitoreo ambulatorio de la presión arterial	41
7.1	Terapia antihipertensiva individualizada	56
7.2	Principales combinaciones de los medicamentos antihipertensivos	57

Tabla N°	Título	Pag.
7.3	Medicamentos hipotensores y sitio de acción.	58
7.4	Escogencia de las drogas hipotensoras.	64
7.5	Requisitos de las drogas hipotensoras	65
7.6	Mecanismo de acción de los nuevos hipotensores	65
7.7	Hipotensores con múltiples mecanismo de acción	67
7.8	Nuevas acciones del SRAA	70
7.9	Recomendaciones para la combinación de medicamentos hipotensores	77
8.1	Hipertensión arterial de origen renal	83
8.2	Diagnostico diferencial entre la nefropatía primaria y la nefroangioesclerosis	86
8.3	Protección renal y cardiovascular en la enfermedad renal crónica por nefropatía diabética y no diabética con hipertensión arterial	87
8.4	Características de la estenosis de la arteria renal	88
8.5	Prevalencia de estenosis ateromatosa de la arteria renal	89
8.6	Criterios clínicos y diagnósticos de la enfermedad de la arteria renal (EAR)	90
8.7	Exámenes por imágenes no invasivos para el diagnóstico de EAR	91
8.8	Posibilidades terapéuticas para la estenosis de la arteria renal	93
8.9	Indicaciones para la revascularización de la estenosis de la arteria renal	93
8.10	Complicaciones de la revascularización por estenosis de la arteria renal	94
8.11	Recomendaciones terapéuticas individualizadas para los pacientes portadores de estenosis de la arteria renal	96
8.12	Tratamiento antihipertensivo en pacientes diabéticos	102
8.13	Tratamiento hipotensor en los pacientes con ERC	103
9.1	Etiología de la hipertensión arterial resistente al tratamiento hipotensor	110
9.2	Emergencias hipertensivas más importantes	112
9.3	Medicamentos en las emergencias hipertensivas de acuerdo al diagnóstico	113
9.4	Medicamentos más beneficiosos en las emergencias hipertensivas	114
9.5	Etiología más frecuente de la hipertensión arterial maligna	115

Tabla N°	Título	Pag.
10.1	Cualidades del medicamento modelo para el tratamiento de la hipertensión arterial en el adulto	133
10.2	Hipotensores de uso individual en el anciano, beneficios (b) problemas (p)	136
11.1	Variantes genéticas y loci asociados con la presión arterial identificados en estudios de asociación global del genoma	149
12.1	Sintomas diagnósticos del SAHS	162
12.2	Manifestaciones clínicas de la apnea obstructiva del sueño	164
12.3	Mecanismos y enfermedades cardiovasculares asociadas a la apnea obstructiva del sueño	165
12.4	Medidas higiénicas dietéticas para los pacietnes portadores de SAHS	171
12.5	Beneficios de la PPCA en pacientes portadores de SAHS	171
13.1	Criterios del AAR para el diagnóstico del lupus eritematoso sistémico (LES)	178
13.2	Manifestaciones clínicas más comunes de las EA que originan Hipertensión arterial	180
13.3	Escogencia del tratamiento hipotensor en pacientes portadores de EA	182
14.1	Factores higiénico dietéticos de influencia científicamente comprobada sobre la presión arterial	185
14.2	Factores higiénico dietéticos de efecto dudoso sobre la presión arterial	185
14.3	Consejos higiénico dietéticos para el tratamiento, prevención y control de la hipertensión arterial	191

INDICE DE FIGURAS

Figura N°	Título	Pag.
1	Fondo de ojo normal	37
2	Angiograma normal	37
3	Retinopatía isquémica por hipertensión arterial	38
4	Edema de papila en la hipertensión maligna	38
5	Sistema renina-angiotensina-aldosterona	69
6	Incremento compensatorio de la actividad de renina plasmática por el uso de IECA y ARA II	71
7	Representación gráfica de las posibles combinaciones de la frecuencia de la variante genética en la población (rara a frecuente) y el efecto de esa variante sobre el riesgo de presentar la enfermedad (pequeño a grande).	140
8	Representación gráfica del fundamento de los estudios de ligamiento en el que se presenta un pedigree y se observa que la presencia del marcador genético 1 cosegrega con la enfermedad de forma autosómica dominante.	142
9	Representación gráfica del fundamento de los estudios de asociación en un estudio de casos y controles que compara la frecuencia de alelos y de genotipos entre casos y controles.	143

CAPITULO 1

INTRODUCCIÓN

La hipertensión arterial sistémica (HAS), se asocia con un aumento de la morbilidad y mortalidad cardiovascular, accidente cerebrovascular (ACV) y enfermedad renal crónica (ERC). La hipertensión arterial (HTA) afecta a un elevado número de personas de la población general en la mayoría de los países en donde se ha estudiado y, sin duda alguna, es la alteración cardiovascular más frecuentemente tratada dentro de la medicina. Además, proyecciones mundiales muestran un incremento sostenido de los pacientes en diálisis crónica, y una tendencia epidémica de la diabetes mellitus y de la hipertensión arterial, dos enfermedades que son las principales causas de enfermedad renal crónica (ERC) en muchos países. Así se considera que la enfermedad vascular renal, incluyendo la nefroangioesclerosis y/o la nefropatía isquémica aparecen como una causa importante de enfermedad renal crónica. Si bien el incremento de estas patologías es indudable, tampoco es menos ciertos que en los últimos años varias publicaciones han demostrado el papel preventivo cuando se utilizan los IECA y los ARAII en pacientes con alto riesgo vascular o con diabetes; también se ha demostrado que los antagonistas del calcio dihidropiridínicos en enfermos coronarios o de alto riesgo vascular son beneficiosos y así se contradicen posiciones previas sobre estos agentes. Probablemente el argumento más destacado es la demostración, en el estudio VALUE, de la necesidad de un control estricto y precoz de la presión arterial (PA) en hipertensos con patología vascular asociada. Dicho estudio descarta el concepto de que puede existir un beneficio más allá del ocasionado por el descenso de la PA.

La definición de la hipertensión ha sido, y continua siendo, un problema insoluble. A lo largo del tiempo se han elegido arbitrariamente diversos factores para separar la hipertensión como enfermedad, de la normotensión. La PA es una variable biológica cuantitativa continua cuya influencia nociva sigue una correlación lineal con el nivel de presión desde valores de 115 mm de Hg. de presión arterial sistólica (PAS) y de 75 mm de Hg de presión arterial diastólica (PAD), sin que exista un límite franco entre normalidad y enfermedad. Pero en términos prácticos, la hipertensión arterial significa salud alterada y es necesario el tratamiento; por el contrario normotensión implica buena salud y no se requiere tratamiento. De manera tal que la Organización Mundial de la Salud ha sugerido con fines epidemiológicos las siguientes definiciones: normal, por debajo de 140 mm de Hg de presión sistólica y 90 mm de Hg de diastólica; hipertenso, por encima de 160 mm de Hg de sistólica y 95 mm de Hg de diastólica, en el límite entre 140 mm de Hg de sistólica y 90 mm de Hg de diastólica y 159 mm de Hg de sistólica y 94 mm de Hg de diastólica. Más recientemente, el *Joint National Committee on Detection, Evaluation and Treatment of High Pressure* en su VII Informe (The JNC 7 Report) y tomando en consideración que el riesgo de complicaciones cardiovasculares aumenta continuamente a medida que se elevan los niveles de la presión arterial sistólica (PAS) y de la presión arterial diastólica (PAD),

señala que los individuos con PAS de 120-139 mm de Hg o PAD de 80-89 mm de Hg deberían ser considerados como prehipertensos y requieren promoción de la salud respecto a modificaciones de estilos de vida para prevenir la enfermedad cardiovascular (ECV) y la ERC. Por lo tanto y según el VII Informe del JNC la PA normal debe ser menor de 120 mm de Hg para la sistólica y de 80 mm de Hg para la diastólica en personas de 18 y más años. Se considera que en los Estados Unidos de Norteamérica, 43 millones de personas sufren de hipertensión arterial y que en el tratamiento de estas personas se gastan al año 21.8 billones de dólares más 8.2 billones de dólares de costos adicionales debido a la pérdida de productividad como consecuencia de la morbilidad y mortalidad. Se estima así mismo que la HAS afecta a mil millones de personas en todo el mundo. En Venezuela, y en Mérida, la prevalencia de hipertensión arterial es de un 19 a un 20 %. Al aumentar la edad poblacional, la prevalencia de HAS se incrementará en adelante a menos que se implementen medidas preventivas eficaces. Recientes datos del *Framingham Heart Study* sugieren que los individuos normotensos mayores de 55 años tienen un 90% de posibilidad de riesgo de desarrollar HAS. La relación de PA y riesgo de eventos de ECV es continua, consistente e independiente de otros factores de riesgo. Cuanta más alta es la PA, mayor es la posibilidad de infarto de miocardio, insuficiencia cardiaca, accidentes cerebro vasculares (ACV) y enfermedad renal. Para individuos entre 40 y 70 años, cada incremento de 20 mm de Hg en PAS ó 10 mm de Hg en PAD dobla el riesgo de ECV en todo el rango desde 115/75 hasta 180/115 mm de Hg. La clasificación de prehipertensión, reconoce esta relación y señala la necesidad de incrementar la educación para la salud por parte de los profesionales sanitarios y las autoridades oficiales para reducir los niveles de PA y prevenir el desarrollo de HAS en la población en general. La incidencia de la HAS está asociada a la herencia, la raza, la ingesta excesiva de sal, el estrés y la obesidad. Por otra parte considerables avances han sido realizados para conocer mejor la patogenia de la hipertensión arterial, particularmente en el campo de las investigaciones para explicar las causas genéticas del aumento de la PA, el papel de las endotelinas y del óxido nítrico, la importancia del aparato yuxtaglomerular en la génesis de la hipertensión arterial, y de los cationes intracelulares. En relación a los aspectos genéticos se sabe que la PA es un rasgo complejo multifactorial, determinada tanto por factores genéticos, ambientales, la edad, el sexo la masa corporal. Estudios epidemiológicos y en familias han puesto de manifiesto que

entre un 20 y un 40% de la variación interindividual de la PA en la población viene determinada genéticamente. Aunque se estima que la base genética de la HTA esencial se encuentra en variaciones de diversos genes, cada uno de los cuales tendría efectos relativamente pequeños e independientes, aunque aditivos (trastorno poligénico), existen ciertos tipos de HTA en las que la clínica está producida íntegramente por mutaciones en un solo gen, por lo que se les llama HTA monogénicas, como por ejemplo en el síndrome de Liddle.

Además en el tratamiento de la PA se ha establecido un desarrollo cualitativo y cuantitativo con la aparición de nuevas drogas antihipertensivas que no solo controlan las cifras de PA sino que también retardan la progresión por ejemplo de la enfermedad renal y han reducido las muertes por ACV en un 59 %, y las muertes por enfermedad coronaria en un 53 %. En los ensayos clínicos, la terapia antihipertensiva se ha asociado con reducciones en incidencias de ACV de un 35-40%, de infarto de miocardio de un 20-25%, y de insuficiencia cardíaca en más de un 50%. Se estima que en pacientes con HAS en estadio 1 (PAS 140-159 mm de Hg y/o PAD 90-99 mm de Hg) y factores de riesgo adicionales, manteniendo una reducción sostenida de 12 mm de Hg, en 10 años se evitará una muerte por cada once pacientes tratados. En presencia de ECV o daño en órgano diana, solo 9 pacientes requieren ser tratados para evitar una muerte. Por otra parte y en el mismo sentido, He y colaboradores han mostrado analizando varios trabajos de estudios randomizados y controlados que si en promedio se reduce la presión arterial sistólica (PAS) entre 12 a 13 mm de Hg sobre 4 años de seguimiento, esta reducción se asocia con una disminución del 21% en enfermedad coronaria, 37% de disminución de ACV, 25% de disminución en la mortalidad cardiovascular y 13% de disminución en todas las tasas de mortalidad total. El tratamiento activo de la hipertensión arterial sistólica aislada (HASA) del anciano redujo la mortalidad total en un 13%, la mortalidad cardiovascular en un 18%, la tasa total de complicaciones cardiovasculares en un 26%, el ictus en un 30% y los episodios coronarios el 23%. Estos datos indican que la PAS es un independiente y fuerte predictor de riesgo de ECV y de ERC. La mejor prevención de las complicaciones de la hipertensión arterial, reside en un tratamiento precoz de la HAS, es necesario además el despistaje temprano de los hipertensos y la educación del público y los médicos sobre este

problema de salud pública. El despistaje y el tratamiento de la hipertensión arterial se corresponden con las acciones de una prevención secundaria (despistaje y tratamiento precoz de las enfermedades). La prevención primaria de la hipertensión arterial depende del conocimiento de sus causas y mecanismos lo cual se encuentra ahora bien avanzado pero todavía existe un largo camino por recorrer, sin embargo se debe poner atención a el exceso de sodio en la alimentación y a la obesidad. Se debe recordar que, el incremento de la presión arterial es un evento necesariamente ligado con la edad y, como se puede determinar la población más susceptible de padecer de hipertensión arterial, es obligatorio instaurar en forma precoz, las medidas no farmacológicas tendientes a prevenir la aparición de la hipertensión arterial. Estas medidas son básicamente modificaciones del estilo de vida, que incluyen una dieta rica en frutas, vegetales y baja en grasas saturadas y sodio, el control de peso y la actividad física aeróbica regular, limitar el consumo de alcohol y una ingesta adecuada de potasio. Se ha demostrado que estas dietas no sólo disminuyen la PA en los sujetos normales sino también en los hipertensos y queda por resolver, si las medidas no farmacológicas pueden modificar la aparición de complicaciones cardiovasculares y la muerte en los pacientes hipertensos. En definitiva dos observaciones, la primera se refiere a que la hipertensión arterial es el más importante riesgo modificable para enfermedad coronaria, accidente cerebrovascular, insuficiencia cardiaca congestiva, ERC y enfermedad vascular periférica. La segunda observación se refiere a la prehipertensión (120/139/80/89 mm de Hg), es ahora conocido que la prehipertensión se asocia a infarto al miocardio y enfermedad arterial coronaria por tanto se debe establecer un tratamiento referido fundamentalmente a los cambios en los hábitos de vida y se discute un tratamiento farmacológico.

CAPITULO 2

EPIDEMIOLOGIA

La hipertensión arterial puede considerarse de amplísima distribución mundial, se encuentra distribuida en todas las regiones del mundo condicionada por múltiples factores de índole económicos, sociales ambientales y étnicos, en todo el mundo se ha producido un aumento de la prevalencia evidentemente relacionado con patrones diversos que van desde la alimentación inadecuada hasta los hábitos tóxicos y el sedentarismo.

Se estima que mundialmente 1.5 billones de personas padecen esta enfermedad es decir aproximadamente el 20% de la población mundial. De los 15 millones de muertes causadas por enfermedades circulatorias, 7,2 millones son por enfermedades coronarias y 4,6 millones por enfermedad vascular encefálica. La HTA esta presente en la causas de estas defunciones. En la mayoría de los países la prevalencia se encuentra entre un 15% y el 30%. La frecuencia de HTA aumenta con la edad, demostrándose que después de los 50 años casi el 50% de la población padece de HTA. En muchos países es la causa más frecuente de consulta médica y de mayor demanda de uso de medicamentos En cuanto a su etiología la HTA es desconocida en el 95% de los casos, identificándose como esencial o primaria. El restante 5% es debido a causas secundarias.

Estado Actual de la Hipertensión en Venezuela

De acuerdo a la Organización Mundial de la Salud, en la subregión de Latinoamérica se estimó una mortalidad cardiovascular en 990.000 personas para el año 2010, y correspondió a la primera causa de muerte en la región, en donde un 39% fue debida a cardiopatía isquémica; 28% a enfermedad cardiovascular y un 12% a la cardiopatía hipertensiva como primera causa de muerte. La enfermedad hipertensiva es además el factor de riesgo fundamental que condiciona la cardiopatía isquémica y la enfermedad cerebrovascular.

En Venezuela las enfermedades cardiovasculares representan, en concordancia con Latinoamérica, la primera causa de muerte, las estadísticas de salud muestran que para el año 2006 (Anuario de Mortalidad 2006, Ministerio PP de la Salud) las enfermedades del corazón representan el 20,6% de las muertes; los accidentes cerebrovasculares en 7,7% y la diabetes un 5,9% del total de muertes, esto es un 34,2% son muertes de origen

cardiovascular. Todos los tipos de cáncer produjeron un 15,3% de todas las muertes en Venezuela.

El Estudio CARMELA, donde se estudió la prevalencia de la hipertensión arterial y otros factores de riesgo cardiovascular, diabetes mellitus, dislipidemias, hábito tabáquico, en 7 ciudades Latinoamericanas, donde se incluyó a Barquisimeto, como ciudad representativa de las comunidades urbanas de Venezuela encontró una prevalencia de hipertensión de un 24,7%, la segunda más alta entre las ciudades estudiadas en Latinoamérica, después de Buenos Aires con un 29%. La prevalencia general entre los grupos etarios 25 a 64 años, fue mayor en los hombres (27%) que en mujeres (22%), a medida que avanza la edad la prevalencia se incrementa y en el grupo etario de 55 a 64 años, la prevalencia de hipertensión arterial en mujeres (59,9%) supera a la de los hombres (54,7%); además un 9,7% de la población tiene presión Normal-Alta.

El 95,6% de la población general encuestada en el estudio CARMELA en Barquisimeto reportó haberse tomado la presión arterial más de una vez en su vida, y el 72% de los hipertensos tenían el diagnóstico previo; esto es, conocían padecer la enfermedad; pero el 41,3% reportaron seguir alguna forma de tratamiento no farmacológico o cambio en el estilo de vida; el 48,9% reportaron cumplir tratamiento farmacológico; sin embargo, el 79,3% no tenía la presión arterial bajo control (PA <140/90 mmHg).

Los demás factores de riesgo cardiovascular fueron evaluados mediante interrogatorio (tabaco) examen físico (obesidad, síndrome metabólico) o determinación en sangre de lípidos o glucosa (dislipidemia, diabetes, síndrome metabólico).

Además de todo ello el estudio CARMELA determinó la presencia de daño subclínico a órgano blanco, medido a través de ultrasonido en arterias carótidas, bien por incremento del espesor mio-intimal o la presencia de placa; y se encontró que el 14% de la población general de Barquisimeto tenía placa en al menos una de las dos carótidas, el doble del promedio latinoamericano (7,4%).

El 49,18% de la población de Barquisimeto, tiene 1 ó 2 factores de riesgo cardiovascular, además de la hipertensión arterial; el 36,68% tiene 3 o más factores de riesgo, tiene diabetes, síndrome metabólico o presencia de placa o espesor mio-intimal por encima de 0,9 mm, un 3,5% reportaron enfermedad cardiovascular ya establecida. Un 18% de la población entre 25 y 64 años de edad tiene un alto o muy alto riesgo cardiovascular agregado a su edad y sexo.

Las principales causas de enfermedad renal crónica, tanto a nivel mundial como en Venezuela, de acuerdo al Registro Venezolano de Diálisis y Trasplantes, son la Diabetes Mellitus y la Hipertensión Arterial. En Venezuela, actualmente hay más de 12 mil pacientes en diálisis, lo que constituye un importante problema de salud pública teniendo en cuenta el alto impacto social y económico que causa, relacionado con la incapacidad en sectores productivos de la población, ya que la edad promedio está entre los 35 a 55 años de edad, y los elevados costos de las terapias de sustitución de la función renal con diálisis o trasplante.

Mejorar la atención y los métodos utilizados para tratar de erradicar la patología, es fundamental para disminuir índices de morbi-letalidad de esta complicación de la hipertensión arterial.

Todo este conjunto de factores de riesgo en Venezuela conforman un cuadro donde existe una alta mortalidad cardiovascular, con alta prevalencia de hipertensión arterial, donde el 80% de los hipertensos no están controlados, una alta asociación con otros factores de riesgo cardiovascular, una alta prevalencia de riesgo cardiovascular global y especialmente una alta prevalencia de aterosclerosis. Todo ello llama a la necesidad de mantener programas de detección, tratamiento y control de la hipertensión y factores de riesgo cardiovascular y de seguir normas de tratamiento para conseguir las metas de control y prolongar la vida del paciente venezolano.

CAPITULO 3

CLASIFICACIÓN Y ETIOLOGÍA

En general, la hipertensión arterial se puede clasificar de acuerdo a su etiología y a su severidad, es decir de acuerdo a las cifras de la presión arterial sistólica y diastólica. La etiología de la HAS en la mayoría de los pacientes se desconoce de manera tal que aún se utiliza el término de esencial, sin embargo un número importante de fenotipos y genotipos serán identificados en los próximos años y así el número de hipertensos esenciales disminuirá. La hipertensión arterial secundaria es aquella en la cual se determina la causa, es decir que existe un defecto orgánico estructural y funcional específico responsable de la hipertensión arterial (un 10 % de todos los casos). Las causas más frecuentes de hipertensión arterial secundaria son las renales, endocrinas, vasculares, neurógenas, hipertensión arterial inducida por el embarazo y farmacológicas (**Tabla 3.1**).

Tabla 3.1 Causas de hipertensión arterial secundaria

Renales o parenquimatosas
Glomerulonefritis aguda y crónicas
Nefritis intersticial crónica
Nefropatía diabética
Riñón poliquistico autosómico dominante
Nefropatías crónicas unilaterales
Endocrinas
Hiper o hipotiroidismo
Síndrome de Cushing
Hiperaldosteronismo primario
Feocromocitoma
Acromegalia
Síndrome carcinoide
Vasculares
Hipertensión renovascular
Coartación aórtica
Fístulas arteriovenosas
Periarteritis nudosa
Neurógenas
Traumatismo craneoencefálico
Lesiones ocupantes de espacio
Apnea del sueño
Hipertensión arterial inducida por el embarazo
Farmacológicas
Anticonceptivos orales
Estrógenos
Esteroides
Dopamina
Fenilefrina
Ciclosporina A

La distinción, entre hipertensión arterial benigna y maligna es de uso clínico corriente, sin embargo para algunos clínicos el término benigno es incorrecto ya que implica ausencia de riesgos y en la actualidad se hace hincapié en el tratamiento de elevaciones modestas de las cifras tensionales, sobre todo si se asocian a determinados factores de riesgo: diabetes, IC, enfermedad renal crónica, obesidad, síndrome metabólico. La fase **maligna** de la hipertensión arterial se caracteriza por cifras de PAD superiores a 120 mm de Hg, con rápido deterioro de los "órganos blancos" particularmente del riñón y existe daño vascular. Hipertensión arterial **limítrofe**: cuando la PA se encuentra entre 140/90 mm de Hg y 160/95 mm de Hg. La hipertensión arterial lábil y prehipertensión se identifican con la hipertensión arterial limítrofe o con la PA normal alta pero estos términos (lábil y prehipertensión) se consideran ahora obsoletos. Hipertensión arterial **sostenida**, pacientes con un aumento real de las cifras de PA a lo largo del día y de la noche. **Hipertensión arterial sistólica (HAS) aislada**, definida como una PAS superior o igual a 140 mm de Hg y la presión PAD inferior a 90 mm de Hg (Según las guías europeas para el tratamiento de la HTA de 2007). Las **emergencias hipertensivas**, comprenden las **crisis hipertensivas** y las **urgencias hipertensivas**, en las crisis hipertensivas existe un aumento de la PAD superior a 130 mm de Hg, con compromiso de los "órganos blancos" y se debe disminuir la PA en minutos a horas ya que peligra la vida del paciente. En la urgencia hipertensiva la PAD es mayor de 120 mm de Hg, no hay compromisos de "órganos blancos" y la PA se debe disminuir en horas a días. En la **Tabla 3.2** se muestra la nueva clasificación propuesta por el *Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure*, de los Estados Unidos de Norteamérica (VII JNC). A este respecto es preciso señalar, que para hablar de hipertensión arterial los sujetos no deben estar tomando drogas antihipertensivas o cursando con cualquier tipo de enfermedad. Los datos obtenidos en diferentes ensayos clínicos han revelado que la hipertensión leve requiere atención médica. Como se puede observar en la (**Tabla 3.2**) el 7 Informe del JNC modifica la clasificación del 6 Informe JNC, en el sentido de añadir una nueva categoría denominada prehipertensión y los estadios 2 y 3 han sido unificados.

Tabla 3.2 Clasificación de la presión arterial en adultos de 18 años o más.

Categoría	PAS (mm de Hg)	PAD (mm de Hg)
Normal	<120	<80
Prehipertensión	120-130	80-89
Estadio 1	140-159	90-99
Estadio 2	≥160	≥100

Fuente: The JNC 7 Report

Los pacientes con prehipertensión tienen un riesgo incrementado para desarrollar HTA; los situados en cifras de 130-139/80-89 mm de Hg tienen un doble riesgo para presentar HTA que los sujetos que tienen cifras menores.

En la actualidad se considera que, más importante que la determinación de los valores absolutos de las cifras de tensión arterial, es la estratificación del riesgo de cada uno de los pacientes hipertensos, tomando en consideración las enfermedades coexistentes, la presencia de factores de riesgo cardiovascular y el compromiso de órganos blanco. Se consideran factores de riesgo mayores el tabaquismo, las dislipidemias, la diabetes mellitus, la edad mayor de 60 años y otros que se señalan en la (**Tabla 3.3**).

Tabla 3.3 Factores mayores de riesgo cardiovascular en pacientes con hipertensión arterial.

- Hipertensión: sistólica ≥ 180 mm de Hg., diastólica ≥ 110 mm de Hg.
- Presión arterial sistólica > 160 mm de Hg. con diastólica baja > 70 mm de Hg
- Obesidad $IMC \geq 30$ *
- Edad (> 55 años para los hombres y > 65 años para las mujeres)
- Tabaquismo
- Dislipidemias
- Sedentarismo
- Diabetes mellitus
- Síndrome Metabólico
- Microalbuminuria o TFG** calculada < 60 ml/minuto
- Sexo masculino
- Historia familiar de enfermedad cardiovascular en
- Mujeres menores de 65 años o en hombres menores de 55 años

Fuente: The JNC 7 Report

Al momento de evaluar el compromiso de órganos blancos, debemos tomar en consideración: la presencia de hipertrofia ventricular izquierda, angina o infarto al miocardio, insuficiencia cardiaca congestiva, ACV, insuficiencia renal o retinopatía (**Tabla 3.4**) todos factores de riesgo cardiovascular.

Tabla 3.4 Daño de los órganos blanco en los pacientes con hipertensión arterial.

-
- Enfermedad cardiovascular
 - Hipertrofia ventricular izquierda
 - Angina de pecho
 - Infarto al miocardio previo
 - Revascularización coronaria
 - Insuficiencia cardiaca
 - Enfermedad arterial periférica
 - Accidente cerebrovascular o isquemia cerebral transitoria
 - Nefropatía
 - Retinopatía
-

Modificado de The JNC 7 Report

Tomando en consideración los datos anteriores es posible ubicar los pacientes, en uno de los tres grupos de riesgo, es decir A, B o C lo cual permitirá orientar el tratamiento antihipertensivo. Es así como los pacientes con estadios 1,2 o 3 de HTA, pero sin lesión de órganos blancos ni otros factores de riesgo adicionales se incluyen en el grupo A. Los pacientes hipertensos sin ECV ni compromiso de otros órganos blancos, pero con uno o más factores de riesgo, excepto diabetes mellitus se incluyen en el grupo B. Finalmente, el grupo C incluye los pacientes hipertensos, con ECV clínicamente evidente o lesión de órgano blanco y los pacientes diabéticos (**Tabla 3.5**).

Tabla 3.5 Estratificación del riesgo cardiovascular en los pacientes con hipertensión arterial (HTA).

	Grupo A	Grupo B	Grupo C
Estadio HTA	1, 2, 3	1, 2, 3	1, 2, 3
Enfermedad cardiovascular	No	No	Si
Lesión órgano blanco	No	No	Si
Otros factores de riesgo	No	Si, excepto diabetes mellitus	Diabetes mellitus

Fuente: The JNC 7 Report

De esta manera, tanto el VI JNC como los expertos en la HTA de la Organización Mundial de la Salud aconsejan que el tratamiento se prescriba teniendo en cuenta primordialmente la estratificación del riesgo, y no solo los valores aislados de la PA como se hacía anteriormente (**Tabla 3.6**)

Tabla 3.6 Estratificación del riesgo y terapéutica antihipertensiva

PA mmHg	Grupo A	Grupo B	Grupo C
Normal alta	Modificar estilo de vida	Idem	Tratamiento farmacológico
Estadio 1	Modificar hábitos por un año y reevaluar	Modificar hábitos por 6 meses y reevaluar	Tratamiento farmacológico
Estadíos 2 y 3	Tratamiento Farmacológico	Tratamiento Farmacológico	Tratamiento Farmacológico

Fuente: The JNC 7 Report

Sí bien el VII JNC no establece las anteriores clasificaciones y su relación con el manejo de la hipertensión arterial y como ya aparecía en otros informes anteriores, ha sido estimado prudente señalarlo en este tratado, por su interés académico, práctico y útil. En todo caso en la **Tabla 3.7** se hace referencia a la nueva clasificación de la hipertensión arterial y su manejo de acuerdo a si es normal, prehipertensión o estadios 1 y 2. En la **Tabla 3.8** se señalan las indicaciones claras para los medicamentos específicos.

Tabla 3.7 Clasificación y manejo de la presión arterial en adultos mayores de 18 años

			Manejo *		
			Terapia medicamentosa inicial		
Clasificación	PAS mmHg	PAD mm Hg	Estilo de vida	Sin clara indicación	Con clara indicación
Normal	<120	y <80	Estimular		
Prehipertensión	120-139	o 80-89	Si	No tratamiento	Medicamentos Para indicaciones claras**
Estadio 1	140-159	o 90-99	Si	Diuréticos Para la mayoría Considerar: IECA, ARAII Betabloqueantes, BCC o Combinaciones	Medicamentos indicaciones claras Otras drogas (Diuréticos IECA, ARAII, Betabloqueantes BCC) si es necesario
Estadio 2	≥160	o ≥ 100	Si	Dos medicamentos Para la mayoría (Diuréticos y IECA ARAII, BCC, Betabloqueantes) ***	Igual Estadio 1

(*) Tratamiento de acuerdo a las categorías de presión arterial

(**) Si existe ERC o diabetes la presión arterial debe ser menor de 130.80 mm de Hg

(***) La terapia inicial debe ser cautelosa en pacientes con tendencia a la hipotensión ortostática

Abreviaturas:

IECA: Inhibidores de la enzima convertidora; **ARAI:** Inhibidores de los receptores de la angiotensina II; **BCC:** Bloqueadores de los canales del calcio; **PAS:** Presión arterial sistólica; **PAD:** Presión arterial diastólica.

Tabla 3.8 Medicamentos específicos de acuerdo a condiciones clínicas

Condiciones Clínicas de Alto riesgo con indicación clara de medicamentos hipotensores	Drogas recomendadas					
	Diuréticos	Beta bloqueantes	IECA	ARA II	BCC	AA
IC	•	•	•	•		•
Post-IM		•	•			•
Riesgo Elevado de EC	•	•	•		•	
Diabetes	•	•	•	•	•	
ERC			•	•		
Prevención de ACV Recurrente	•		•			

Abreviaturas: **IC:** Insuficiencia cardiaca; **IM:** Infarto al miocardio; **EC:** Enfermedad Coronaria; **ERC:** Enfermedad renal crónica; **ACV:** Accidente cerebro vascular; **IECA:** Inhibidores de la enzima convertidora; **ARA II:** Bloqueadores de los receptores de la angiotensina II; **BCC:** Bloqueadores de los canales del calcio; **AA:** Antagonistas de la aldosterona.

El Dr. López Rivera y colaboradores proponen otra clasificación de la presión arterial en adultos que se muestra en la **Tabla 3.9** y señalan que la clasificación estará en función de la cifra mayor de presión arterial encontrada en el paciente hipertenso, sin tratamiento previo.

Tabla 3.9 Clasificación de la presión arterial en adultos propuesta

Clasificación PA	PA Sistólica (mm de Hg)		PA Diastólica (mm de Hg)
Normal	< 120	y	< 80
Normotenso alto	120-139	o	80-89
Hipertensión	140-159	o	90-99
Hipertensión Grado 1	>= 160	o	>= 100
Hipertensión Sistólica Aislada Grado 2	>=140		>90

Muy recientemente la Sociedad Europea de Hipertensión (ESH siglas en ingles) y la Sociedad Europea de Cardiología (ESC siglas en ingles) han publicado las guías de 2007 para el manejo de la HTA (Journal of Hipertensión 2007, Vol. 25 N° 6). Se trata de un extenso análisis de la HTA referida particularmente a los países europeos ya que las

referidas sociedades estiman que muchas de las recomendaciones de la OMS y de la Sociedad Internacional de Hipertensión (ISH siglas en ingles) no son aplicables a todos los países de aquel continente. En las guías europeas para el manejo de la HTA del 2007 se mantiene la definición y clasificación de la HTA señalada por los guías de 2003 de la ESH/ESC y que se muestran en la tabla 3.10.

Tabla 3.10 Definiciones y clasificación de los niveles (mm Hg) de la presión arterial (PA)

Categoría	Sistólica		Diastólica
Optimal	<120	y	<80
Normal	120-129	y/o	80-84
Normal alta	130-139	y/o	85-89
Hipertensión grado 1	140-159	y/o	90-99
Hipertensión grado 2	160-179	y/o	100-109
Hipertensión grado 3	≥ 180	y/o	≥ 110
Hipertensión sistólica aislada	≥ 140	y	< 90

Como se puede observar en esta clasificación no aparece el termino prehipertensión utilizado en el 7 informe de la JNC en el 2003, ya que según los autores de estas guías – las europeas- puede crear ansiedad y visitas medicas innecesarias en muchos sujetos.

El informe europeo hace hincapié en los factores de riesgo cardiovascular, enfermedad arterial periférica y la enfermedad renal crónica estadio V (filtración glomerular menor de 15 ml/minuto) al señalar la relación de las cifras de presión arterial sistólica y diastólica con estas patologías. Además señalan las guías europeas, que la simple y directa relación de los factores de riesgo cardiovascular con las cifras de presión arterial se ha complicado debido al hecho de que muchos estudios observacionales en adultos mayores han mostrado que el riesgo es directamente proporcional a la presión arterial sistólica, y que para un nivel dado de presión sistólica, el resultado es inversamente proporcional a la presión arterial diastolica con un valor predictivo importante para la presión del pulso (PP) (sistólica menos diastolica). El valor predictivo de la PP puede variar de acuerdo a las características clínicas de los individuos. En importantes metanálisis, los datos disponibles en sujetos sin

cardiopatía evidente muestran que ambas presiones tanto la sistólica como la diastólica fueron independientemente predictoras de ACV y mortalidad coronaria y la contribución de la PP fue pequeña particularmente en los individuos menores de 55 años. Sin embargo la PP en personas de mediana edad y en adultos mayores hipertensos y con riesgos cardiovasculares o con condiciones clínicas asociadas, la PP mostraba un fuerte valor predictivo para eventos cardiovasculares. La PP puede ser utilizada para identificar adultos mayores de alto riesgo con hipertensión sistólica. En estos pacientes una PP elevada (mayor de 55 mm de Hg) es un marcador de endurecimiento arterial importante y por tanto lesión orgánica avanzada. En conclusión del informe europeo en cuanto a la clasificación de la hipertensión arterial se puede señalar que el límite de presión arterial para comenzar a tratar un paciente debe ser flexible basado en sus niveles y en el perfil de riesgo cardiovascular. En la **Tabla 3.11** se señalan los factores de riesgo para el paciente hipertenso y de acuerdo a la guías europeas del 2007.

Tabla 3.11 Factores de riesgo para el paciente hipertenso

-
- Niveles de presión arterial sistólica y diastólica
 - Nivel de presión del pulso (Adultos mayores)
 - Edad: hombres >55 años, mujeres >65 años
 - Fumadores
 - Dislipidemia
 - Colesterol total mayor de 190 mg por dl
 - LDL-C mayor de 115 mg por dl
 - HDL-C menor de 40 mg por dl en los hombres y menor de 46 mg por dl en las mujeres
 - Triglicéridos mayor de 150 mg por dl.
 - Niveles de glicemia entre 102 y 125 mg por dl.
 - Circunferencia abdominal en el hombre mayor de 102 cm y en la mujer mayor de 88 cm.
 - Historia familiar de muerte prematura por enfermedad cardiovascular: en el hombre menor de 55 años y en la mujer menor de 65 años
-

Fuente: 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension

Las guías europeas del 2007, señalan otros parámetros que además de los factores de riesgo influyen en el pronóstico del paciente hipertenso y que se muestran en la **Tabla 3.12**.

Tabla 3.12 Factores que influyen el pronóstico del paciente hipertenso

-
- Factores de riesgo (Ver Tabla 2.11)
 - Diabetes Mellitus
 - Glicemia en ayunas > de 126 mg/dl en repetidas determinaciones, **o**
 - Glicemia postprandial > de 198 mg/dl
 - Lesión orgánica subclínica
 - HVI electrocardiográfica **o**:
 - HIV ecocardiografica
 - Endurecimiento carotideo
 - Velocidad de la onda del pulso carotideo-femoral > 12 m/s
 - Índice tobillo-brazo inferior a 0.9
 - Elevaciones moderadas de la creatinina plasmática
 - Hombres: 1.3-1.5 mg por dl
 - Mujeres: 1.2-1.4 mg por dl
 - Filtración glomerular < de 60 ml/minuto/1.73 m2 *
 - Microalbuminuria: 30-300 mg/24 horas **o**
 - Relación albúmina creatinina: ≥ 22 (hombre) **o** ≥ 31 (mujer) mg/gr
 - Creatinina
 - Enfermedad cardiovascular o renal establecida
 - ACV*
 - Infarto al miocardio, agina, revascularización coronaria, IC*
 - Nefropatía diabética, proteinuria > 300 mg/24 horas, azoemia
 - Enfermedad arterial periférica
 - Retinopatía avanzada: exudados **o** hemorragias, edema de papila
-

Fuente: 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension

Abreviaturas: ACV: Accidente Cerebro Vascular IC: Insuficiencia Cardíaca

Las guías europeas ya citadas también señalan los pacientes hipertensos que son de alto y muy alto riesgo de presentar morbi y mortalidad cardiovascular y que aparecen en la **Tabla 3.13**

Tabla 3.13 Pacientes hipertensos de alto y muy alto riesgo

-
- Presión arterial ≥ 180 mm de Hg para la sistólica o ≥ 110 mm de Hg para la diastólica
 - Presión sistólica > 160 mm de Hg. con presión diastólica < 70 mm de Hg
 - Diabetes Mellitas
 - Síndrome Metabólico
 - \geq Factores de riesgo cardiovascular

Uno o más de los siguientes datos subclínicos de lesión orgánica:

HIV por ECG* y ecocardiografía

Engrosamiento pared carotídea o placa de aterona por ultrasonido

Engrosamiento arterial generalizado

Aumento moderado de la creatinina plasmática

Disminución estimada de la FG* o del clearance de la creatinina

Microalbuminuria o proteinuria

- Enfermedad renal o cardiovascular establecida

Fuente: 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension

Abreviaturas: ECG: Electrocardiograma FG: Filtración Glomerular

Como se observa las guías europeas hacen hincapié en los factores de riesgo que han sido señalados en las **tablas 3.11, 3.12 y 3.13** y esas variables clínicas deben ser usadas para precisar el riesgo. Ellas se basan en los factores de riesgo (demográficos, antropométricos, historia familiar de enfermedad cardiovascular prematura, presión arterial, el hábito de fumar, y las variables de glicemia y lipidograma), en la existencia de lesión en los órganos diana y el diagnóstico de diabetes con las condiciones clínicas asociadas existentes. En base a lo anteriormente citado los siguientes aspectos deben ser tomados en consideración:

1. El síndrome metabólico se señala ya que constituye un conjunto de factores de riesgo que se asocian a menudo con la presión arterial elevada lo cual incrementa de una manera importante el riesgo cardiovascular.
2. Es necesario identificar si existe lesión en los órganos diana, ya que lesiones en estos órganos con manifestaciones subclínicas en varios de ellos es indicativo de enfermedad cardiovascular progresiva, lo cual sin duda incrementa el riesgo más allá de la simple presencia de los factores de riesgo.

3. La lista de marcadores de daño renal ha sido aumentada para incluir la estimación del clearance de la creatinina endógena mediante la fórmula de Cockcroft-Gault o estimar la tasa de filtración glomerular utilizando la fórmula MDRD (Modification of Diet in Renal Disease), debido a que existe evidencia que estos valores calculados son más precisos en estimar el riesgo cardiovascular que acompaña a la disfunción renal.
4. La microalbuminuria es ahora considerada como un componente esencial en la valoración de la lesión renal ya que su determinación es sencilla y de poco costo.
5. La hipertrofia concéntrica ventricular izquierda ha sido identificada como el parámetro estructural cardíaco que más incrementa el riesgo cardiovascular.
6. Siempre que sea posible se recomienda precisar la lesión en diferentes órganos, tales como corazón, vasos sanguíneos, riñón y cerebro, ya que si existe lesión multiorgánica el pronóstico es muy pobre.
7. El incremento de la velocidad de la onda del pulso es también ahora anexada a la lista de factores que influyen el pronóstico como un índice temprano de endurecimiento arterial generalizado, aunque con el inconveniente de que su aplicación es limitada en la práctica clínica corriente.
8. La disminución del índice tobillo-brazo, inferior a 0.9 es un marcador de enfermedad aterosclerótica y aumenta el riesgo cardiovascular total.
9. Es necesario valorar la lesión orgánica pretratamiento para estratificar el riesgo y valorar así mismo esta lesión durante el tratamiento ya que si existe evidencia de regresión de la hipertrofia ventricular izquierda y si se reduce la proteinuria todo lo cual indica una protección cardiovascular inducida por el tratamiento.
10. Existen razones para incluir un aumento de la frecuencia cardíaca como un factor de riesgo ya que se encuentran crecientes evidencias de que la elevación de la frecuencia cardíaca se relaciona con el riesgo de morbi y mortalidad cardiovascular y con todas las causas de mortalidad. También existe evidencia de que la elevación de la frecuencia cardíaca aumenta el riesgo de padecer hipertensión arterial y se asocia frecuentemente con alteraciones metabólicas y con el síndrome metabólico. Ahora bien en consideración al rango normal de la

frecuencia cardiaca (60 a 90 rpm) no es posible establecer un nivel exacto para su estratificación en el riesgo cardiovascular total.

11. Los elementos para el diagnóstico de los pacientes de alto y muy alto riesgo se muestran en la tabla 3.13. Es necesario aclarar que múltiples factores de riesgo, diabetes o lesión orgánica sitúan a un paciente con hipertensión, y aún con presión arterial normal, en la categoría de alto riesgo.

Las guías europeas hacen la advertencia que todos los modelos actuales para la valoración del riesgo cardiovascular tienen sus limitaciones y por ejemplo se puede valorar unos factores de riesgo y no tomar en consideración otros que también juegan papel importante en los resultados cardiovasculares como son por ejemplo la actividad física y el estrés. Además el significado de la lesión del órgano diana para calcular el riesgo total depende de cómo la lesión sea valorada en base a los elementos disponibles para su evaluación. Por otra parte existen marcadores de lesión orgánica que no han sido incluidos en las **tablas 3.11, 3.12 y 3.13** ya que no han sido suficientemente estudiados, son poco disponibles y dependen de la habilidad del operador. Pero en todo caso los marcadores de riesgo señalados son muy útiles y en la actualidad se hacen investigaciones sobre ellos y para su valoración clínica se muestran en la **Tabla 3.14** con su valor predictivo, disponibilidad y costos.

Finalmente las guías europeas hacen hincapié en el hecho de que en Europa los recursos se concentran en los adultos mayores y se descuidan los jóvenes con riesgos relativos elevados que sin intervención pueden presentar una situación crítica más adelante en su vida adulta útil y así su expectativa de vida disminuye en forma importante.

Tabla 3.14 Disponibilidad, valor pronóstico y costo de algunos marcadores de lesión orgánica (valorados de 0 a 4 cruces)

Marcador	Valor predictivo	Disponibilidad	Costos
ECG*	++	++++	+
ECC*	+++	+++	++
PCA*	+++	+++	++
Velocidad Pulso	+++	+	++
Índice Tobillo Brazo	++	++	+
CCa* Coronario	+	+	++++
CTCV*	?	+	++
MCC*	?	+	++
DE*	++	+	+++
LC/LMB*	?	++	++++
ETFG* o CCr*	+++	++++	+
Microalbuminuria	+++	++++	+

Fuente: 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension

Abreviaturas: **ECG:** Electrocardiograma; **ECC:** Ecocardiograma; **PCA:** Placa carotídea; **CCa:** Contenido de calcio; **CTCV:** Composición del tejido cardíaco y vascular; **MCC:** Marcadores colágenos circulantes; **DE:** Disfunción endotelial; **LC/LMB:** Laguna cerebral/Lesión de materia Blanca; **ETFG o CCr:** Estimación de la tasa de filtración glomerular o clearance de la creatinina.

CAPITULO 4

P A T O G E N I A

La dificultad primaria, para descubrir el mecanismo o los mecanismos responsables de la hipertensión arterial, es la variedad de sistemas que participan en el control de la presión arterial, es decir el sistema adrenérgico central y/o periférico, los riñones, las hormonas, los vasos y las complejas relaciones de estos sistemas entre sí y con otros. De manera tal que en la génesis de la HAS, participan: la herencia, el medio ambiente, la sensibilidad a la sal (la renina, el sodio, cloro, calcio, magnesio y los defectos de la membrana celular), la resistencia a la insulina, el óxido nítrico, las endotelinas, el estrés oxidativo. Sin olvidar que existen otros factores como la edad, la raza, el sexo, el tabaquismo, la ingesta de alcohol, la hipercolesterolemia, la intolerancia a la glucosa y el peso que pueden alterar el pronóstico de la hipertensión arterial. Desde hace mucho tiempo se ha sospechado que existen factores genéticos que influyen en la génesis de la hipertensión, y existen datos experimentales y estudios en humanos que apoyan esta sospecha. Investigaciones genéticas han permitido un mejor conocimiento de los mecanismos biológicos responsables de la regulación de la presión arterial así como de la hipertensión arterial. De manera tal que según algunos autores la tarea principal en las investigaciones sobre la hipertensión arterial es la de explicar las bases genéticas del aumento de la presión arterial ya que así se comprendería mejor la patogenia de la HAS y por tanto su prevención y tratamiento serían mejores. Se han identificado genes responsables de tres distintas formas de hipertensión a renina baja: dos de estas formas son dominantes: la hipertensión por exceso de glucocorticoides, caracterizada por una frecuencia elevada de accidentes cerebrovasculares, niveles normales o elevados de aldosterona en plasma, hipokalemia, actividad plasmática de renina baja y aumento de los niveles del 18-hidrocortisol y sus metabolitos. En este caso existe un nuevo gen creado por la fusión del 11 β -hidroxilasa y los genes de las sintasas de la aldosterona. Modificaciones en la biosíntesis del cortisol pueden originar una HAS hiporrenimémica sobre todo cuando las enzimas comprometidas son la 11 β y la 17 α -hidroxilasa. La carencia de estas enzimas hace que se acumule la deoxicorticosterona la cual ejerce una acción mineralocorticoide y así se reabsorbe sodio y agua sin participación de la aldosterona. Las mutaciones que suprimen la actividad de la 17 α -hidroxilasa pueden producir una HTA con renina muy baja, aldosterona indetectable, hipopotasemia e hipogonadismo. Cuando se produce el déficit de la 11 β -hidroxilasa la HAS es muy parecida pero existe un

hiperandrogenismo. La otra forma dominante es el síndrome de Liddle, estos pacientes se caracterizan clínicamente por un hiperaldosteronismo, pero la concentración sérica de la aldosterona es suprimida, sin evidencias de hiperaldosteronismo secundario y se ha sugerido un defecto en la regulación de los canales epiteliales de sodio sensible al amiloride y localizado en el túbulo colector cortical. Como se conoce estos canales de sodio están formados por tres subunidades llamadas alfa, beta y gamma, que presentan dos dominios transmembrana y segmentos amino y carboxilo intracitoplasmáticos. Los genes que codifican estas subunidades están localizados en el cromosoma 16p12-p13. Cuando existen mutaciones a nivel de la subunidad beta en el último de sus 12 exones se origina la activación constitutiva del canal del sodio y se produce el señalado síndrome de Liddle. La tercera forma es recesiva, es un síndrome por aparente exceso de mineralocorticoides, en el cual se han identificado mutaciones en la enzima dehidrogenasa 11 β -hidroxiesteroidea (11 β HSD2), en un síndrome caracterizado por renina baja, hipertensión e hipokalemia, a pesar de los niveles bajos de mineralocorticoides circulantes, en estos pacientes el cortisol no es activado a cortisona por deficiencia enzimática y el cortisol se une y activa los receptores renales para los mineralocorticoides. Más recientemente se ha podido comprobar que en este desorden heredado en forma autosómica recesiva existen una serie de mutaciones en el gen que codifica para la enzima 11 β HSD2. Las mutaciones se localizan en su mayoría en un segmento que involucra los exones 3 a 5 y cuya consecuencia es la pérdida total de la actividad de la enzima. Además hoy se conoce que el hiperaldosteronismo primario (HAP) es más frecuente de lo aceptado comúnmente y algunos grupos señalan que existe una prevalencia de HAP del 7% dentro de pacientes diagnosticados como esenciales al no comprobarse hipokalemia en sus exámenes de rutina. Este HAP en su gran mayoría es idiopático y no es debido a un adenoma. En ciertos casos se debe a la presencia de un gen irregular que sintetiza aldosterona bajo el control de la ACTH y no por la angiotensina II. Este gen irregular aparece debido a una recombinación errónea y desigual entre los genes responsables de la síntesis de cortisol (CYP11B1) y de la aldosterona (CYP11B2) y así aparece un gen quimérico llamado CYP11B1/CYP11B2 el cual puede sintetizar aldosterona al tener la secuencia CYP11B2. Existen otros genes que se estudian, como son el gen del angiotensinógeno, el gen tipo I de los receptores de la angiotensina II y el gen Sa y su importancia en la hipertensión humana. Se estudia así

mismo si la actuación de los genes en la hipertensión humana se hace a través de modificaciones en alguna de las funciones renales en particular sobre la reabsorción tubular renal. Un cierto número de factores medioambientales han sido implicados en el desarrollo de la hipertensión arterial tales como: ingesta de sal, obesidad, profesión, ingesta de alcohol, tamaño familiar y promiscuidad. Todos estos factores, son importantes en el aumento de la presión arterial con la edad en las sociedades desarrolladas, en contraste con la disminución de la presión arterial en las culturas más primitivas. La sensibilidad a la sal, es el factor medio ambiental que ha recibido la mayor atención. Aún cuando este factor ilustra la naturaleza heterogénea de la población hipertensa esencial sólo el 60 % de los hipertensos son particularmente sensibles a la ingesta de sal y la elevación tensional en esos pacientes dependería de la renina. La causa de esta especial sensibilidad a la sal varia, en el HAP, en la estenosis bilateral de la arteria renal, en la enfermedad renal parenquimatosa, o en la hipertensión arterial esencial a renina baja que se encuentra en cerca de la mitad de los pacientes. En los restantes pacientes la fisiopatología es todavía incierta, pero recientes postulados implican a ciertos factores como el cloro, calcio, a un defecto generalizado de la membrana celular, la resistencia a la insulina y a la denominada no-modulación. La renina es una enzima secretada por las células del aparato yuxtaglomerular (arteriolas aferente y eferente del glomérulo y mácula densa) del riñón y vinculada a la aldosterona en un mecanismo negativo de retroalimentación. Su secreción puede ser modificada por múltiples factores, pero el determinante primario es el volumen plasmático del individuo y se relaciona particularmente con los cambios en la sal de la dieta. El producto final de la acción de la renina es la formación de un péptido la angiotensina II, a través del angiotensinógeno. La respuesta de los tejidos a este péptido es únicamente determinada por la ingesta de electrolitos en la dieta. Por ejemplo, la ingesta de sodio normalmente modula la respuesta adrenal y vascular renal a la angiotensina II. Si existe restricción sódica, la respuesta adrenal es aumentada y la respuesta vascular renal reducida. La pérdida de sodio tiene un efecto opuesto. Con relación a la actividad de renina plasmática algunos pacientes han sido definidos a renina baja y otros tienen una hipertensión esencial a renina alta. Aproximadamente el 20% de los pacientes que tienen los criterios para ser hipertensos esenciales, tienen suprimida la actividad de renina plasmática, es decir son los hipertensos esenciales a renina baja. Esta situación ocurre más

frecuentemente en la población de raza negra que en la blanca. Estos pacientes no tienen hipokalemia, y si tienen una expansión del volumen extracelular, y así se ha postulado que la retención de sodio y la supresión de la actividad de la renina plasmática son debidas a la producción excesiva de un mineralocorticoide que no ha sido identificado. La participación de la corteza adrenal ha sido sugerida ya que la administración de grandes dosis de espironolactona y la inhibición de la síntesis de los esteroides por aminoglutetimida conducen a la pérdida de sodio y a la disminución de la presión arterial. En estos pacientes el mecanismo patogénico sería una sensibilidad aumentada de la corteza adrenal a la angiotensina II y así se explicarían los niveles bajos de renina y la hipertensión arterial. La administración de dietas normales o ricas en sodio no suprime la producción normal de aldosterona lo cual conduce a un hiperaldosteronismo moderado con retención de sodio, expansión de volumen y aumento de la presión arterial. Ha sido identificado otro grupo de hipertensos en quienes la respuesta adrenal a la restricción de sodio se encuentra reducida. En estos pacientes la ingesta de sodio no modula ni la respuesta adrenal ni la respuesta vascular renal a la angiotensina II. Este grupo de pacientes hipertensos han sido denominados **no moduladores** (en inglés Nonmodulating essential hypertension), debido a la ausencia de la participación del sodio en la respuesta de los órganos diana para la angiotensina II. Aproximadamente un 25 a 30 % de la población hipertensa, son no moduladores, tienen una actividad de renina plasmática normal o alta, y son hipertensos sensibles a la sal debido a un defecto del riñón para la excreción apropiada de sodio. Esta anomalía parece ser genéticamente determinada y puede ser corregida por la administración de un inhibidor de la enzima de conversión. Un 15 % de la población hipertensa esencial tienen niveles elevados de la actividad de renina plasmática son los hipertensos esenciales a renina alta o elevada. Por tanto se ha sugerido que la renina plasmática juega un papel importante en la patogénesis de la presión arterial elevada en estos pacientes. Sin embargo, ha sido demostrado que la saralasin, un antagonista de la angiotensina II, sólo reduce la presión arterial en menos de la mitad de estos pacientes, motivo por el cual algunos investigadores postulan que la elevación de los niveles de renina y de la presión arterial son secundarios a un incremento de la actividad del sistema adrenérgico. Así se ha propuesto que en los pacientes hipertensos a renina alta dependientes de la angiotensina y cuyas cifras de presión arterial son disminuidas por la saralasin, el

mecanismo responsable para el incremento de la renina y de la presión arterial es un defecto de no-modulación es decir como ya se señaló la ausencia de la mediación del sodio en la respuesta de los órganos diana a la angiotensina II. Hasta ahora se ha señalado que el sodio es el ion más importante en el proceso hipertensivo, sin embargo algunos investigadores sostienen que el cloro y el calcio también participan. Se ha observado en animales de experimentación que reciben dietas libres de cloro, pero con sales de sodio y son hipertensos sensibles a la sal no es posible aumentarles las cifras de presión arterial. Una baja ingesta de calcio ha sido asociada con hipertensión arterial en algunos estudios epidemiológicos; por otra parte un aumento del calcio citosólico de los leucocitos ha sido reportado en algunos hipertensos; y finalmente los bloqueadores de los canales del calcio son unos efectivos hipotensores. Además cuando se administra una carga de sal y existe un defecto en la habilidad del riñón para excretar sodio, se observa un aumento secundario de los factores natriureticos circulantes, que pueden inhibir la ATPasa de sodio-potasio ouabaina sensible, se acumula el calcio intracelular y se aumenta la reactividad de la musculatura lisa vascular. También se ha postulado que en los hipertensos sensibles a la sal existe un defecto generalizado de la membrana celular en cuanto al transporte de sodio, calcio, lo cual conduce a un incremento del calcio citosólico y así existe una reactividad vascular aumentada a los agentes vasoconstrictores. Este defecto puede estar presente en un 30 a un 50 % de los hipertensos esenciales basados en estudios que utilizan los glóbulos rojos. En la patogénesis de algunos pacientes hipertensos existe una resistencia a la insulina y/o un estado de hiperinsulinismo. La resistencia a la insulina es común en los pacientes diabéticos tipo II y en los obesos y ambas situaciones ocurren más frecuentemente en la población hipertensa, aún cuando la resistencia a la insulina y el hiperinsulinismo se pueden observar en los pacientes hipertensos sin diabetes. El hiperinsulinismo puede aumentar la presión arterial por varios mecanismos como por ejemplo al aumentar la retención de sodio por el riñón y aumentar la actividad simpática. Por otra parte la insulina tiene una acción mitogénica y produce hipertrofia del músculo liso vascular y finalmente aumenta el calcio citosólico en los tejidos vasculares sensibles a la insulina y en el tejido renal. En la actualidad hay acuerdo en que la presión arterial representa el producto final de influencias vasoconstrictoras y vasodilatadoras y si se acepta que la hipertensión puede ser debida a un exceso de vasoconstrictores ahora también se acepta que la elevación tensional puede ser

debida también a un defecto en el tono vasodilatador y el óxido nítrico (ON) es reconocido como un importante mediador en la relajación vascular dependiente del endotelio, por lo cual cuando disminuye la síntesis o la secreción del ON se observa en la hipertensión arterial un aumento de la resistencia vascular. La disfunción endotelial en la hipertensión esencial se debe a una anomalía selectiva en la síntesis del ON que como se sabe está vinculada al Ca^{++} . Recientes estudios han confirmado el punto de vista de que la reducida disponibilidad de ON no sólo participa en la génesis de la hipertensión arterial sino también en el desarrollo del proceso aterosclerótico. Como se sabe, la hipertensión arterial origina cambios estructurales en el corazón, riñón y en los vasos lo cual puede originar insuficiencia cardíaca, renal y enfermedad coronaria. El ON que es un vasodilatador endógeno y también un agente antitrombótico inhibe las respuestas a los factores de crecimiento en las células vasculares, y además en presencia de hipertensión arterial en el riñón inhibe la hipertrofia e hiperplasia de las células mesangiales y la síntesis de la matriz extracelular y en el corazón y los vasos sistémicos el ON modula la hiperplasia e hipertrofia de las células del músculo liso vascular. Así mismo ha sido demostrado en animales de experimentación que la actividad aumentada de la sintasa constitutiva de óxido nítrico (cNOS) puede proteger a los órganos dianas de las lesiones de la hipertensión arterial. Investigaciones recientes han demostrado que los radicales libres de oxígeno, son capaces de neutralizar la acción vasodilatadora de la prostaciclina y el ON que además de agente vasodilatador ejerce una acción anti-agregante plaquetario y como se conoce en los pacientes hipertensos existe un estado de hiperagregación y un desequilibrio en la producción de eicosanoides. Finalmente se ha comprobado que la actividad de las sintasas del ON (NOS) aumenta durante el embarazo normal y es muy baja en mujeres con preeclampsia. También ha sido implicada en la génesis de la HAS la "hormona endotelina" aún cuando el potencial papel de la endotelina-1 (ET-1) en dicha hipertensión en humanos todavía está sujeto a debate, se conoce que la ET-1 aumentada en el plasma produce retención de sodio y vasoconstricción renal y además se sabe que la ET-1 tiene efectos mitogénicos y así participaría en la patogenia de la HAS. Existen trabajos que muestran que individuos hipertensos esenciales son sensibles al efecto vasoconstrictor de la ET-1 y que el enalapril y la nifedipina pueden prevenir los efectos sistémicos de la ET-1. Por otra parte nuevas moléculas de selectividad aumentada para los receptores de las endotelinas (ETA y

ETB) parecen indicar que el bloqueo de los ETA es beneficioso en la enfermedad cardiovascular y renal y la vasodilatación dependiente del ON y mediada por los ETB pueden tener un efecto protector sobre la respuesta vascular y renal.

En conclusión, el resultado neto del balance de las diferentes sustancias que produce el endotelio muestra que el endotelio disminuye el tono vascular, debido a que relaja el músculo liso de la pared del vaso, y es inhibidor de la proliferación de ese tejido, inhibe la adhesión y agregación plaquetaria, deprime la activación del sistema de coagulación, estimula la fibrinólisis, disminuye la permeabilidad capilar e inhibe la adhesión y migración de neutrófilos y macrófagos generadores de inflamación. El término disfunción endotelial indica que, ya sea en condiciones basales o luego de estimulación, el endotelio no cumple apropiadamente estas funciones. Una menor biodisponibilidad de óxido nítrico (NO), una alteración en la producción de prostanooides (incluyendo prostaciclina, tromboxano-A2 y/o isoprostanos), un deterioro de la hiperpolarización dependiente de endotelio, así como una mayor liberación de endotelina-1, pueden individualmente o asociados contribuir a la disfunción endotelial. Sin embargo, la menor biodisponibilidad de NO, causada por una disminución en su síntesis o un aumento de la velocidad con que se degrada, constituye el fenómeno más temprano y la característica más importante de la disfunción endotelial. Así las alteraciones en la síntesis y/o degradación del NO están asociadas al desarrollo de hipertensión arterial.

Según Oparil y col. existe un principio clínico (**Tabla 4.1**) y principios fisiológicos (**Tabla 4.2**) en relación a la hipertensión arterial y su patogenia.

Tabla 4.1 Principio Clínico de la HTA en relación a su patogenia

Sí se conoce claramente la patogenia de la HTA, se conseguirán terapias más específicas y la morbilidad cardiovascular asociada a la HTA, puede ser reducida en forma importante con los tratamientos actuales para la hipertensión arterial.

Tabla 4.2 Principios fisiológicos de la HTA en relación a su patogenia.

- Más del 90% de los casos de HTA no tienen una etiología concreta.
 - La HTA, afecta a grupos familiares y se debe a la compleja interacción de factores genéticos y medioambientales.
 - La HTA con base genética, se asocia a genes que controlan el metabolismo renal del sodio y del agua.
 - Los mecanismos pato genéticos mayores de la HTA, incluyen la activación del sistema nervioso simpático y del sistema renina-angiotensina-aldosterona.
 - La disfunción endotelial, la reactividad vascular aumentada y el remodelamiento vascular pueden ser causa, más que consecuencia de la HTA. El incremento del endurecimiento arterial origina la hipertensión arterial sistólica aislada del adulto mayor.
-

La complejidad de la patogenia de la HTA, es de tal manera, que en la actualidad no es posible indicar tratamiento específicos para los pacientes hipertensos. La HTA es altamente prevalente en adultos jóvenes y mares y el control de las cifras de PA en estos individuos es pobre. Las guías para el tratamiento de la HTA, recomiendan en lo esencial, un manejo aproximado genérico de la HTA, con poco énfasis en tratamientos selectivos que tomen en consideración la patogenia de la HTA. El futuro indica que en base a los conocimientos genéticos, moleculares, fisiológicos y los estudios de población se desarrollaran terapias más selectivas para el tratamiento de la HTA en las próximas décadas.

CAPITULO 5

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La mayoría de los pacientes con HAS, no tienen síntomas específicos con relación a su hipertensión arterial y a menudo son identificados en un examen médico de rutina. Cuando los síntomas obligan al paciente a la consulta médica, esta sintomatología se relaciona con **(1)** los síntomas de la hipertensión arterial, **(2)** los síntomas de la enfermedad vascular hipertensiva, y **(3)** los síntomas derivados de la enfermedad de base en caso de una hipertensión arterial secundaria. Uno de los síntomas más frecuentes es la cefalea, la cual sobre todo se observa en la hipertensión arterial severa, se localiza en la región occipital, el paciente se despierta con la cefalea y se calma luego de varias horas. Otras manifestaciones pueden ser: vértigos, palpitaciones, fatiga fácil e impotencia.

En la etiopatogenia de la mayoría de los casos de impotencia orgánica se asocian factores de riesgo vascular: diabetes, hipercolesterolemia, hipertensión y tabaquismo. Estos factores provocan un daño sobre el endotelio de los espacios lacunares, dificultando la relajación de los vasos sanguíneos y del músculo liso trabecular en hombres y en animales de experimentación. Independientemente de la variable edad, existe una alta correlación entre enfermedades vasculares y disfunción eréctil (DE), es decir los varones con enfermedades vasculares tienen más del doble de posibilidades de padecer DE que los varones sin enfermedades vasculares de la misma edad. De la misma manera, existe una correlación entre enfermedades cardíacas y disfunción eréctil.

La asociación de impotencia y enfermedad vascular está claramente establecida. Alteraciones en la llegada de sangre arterial (insuficiencia de las arterias cavernosas) o en el flujo venoso de salida (disfunción córporo-veno-oclusiva) son probablemente las causas más frecuentes de impotencia orgánica. En la DE de pacientes diabéticos la enfermedad vascular es, probablemente, la causa más importante de impotencia.

La prevalencia de impotencia orgánica aumenta conforme se incrementan los factores de riesgo identificados en la anamnesis del paciente. Tabaquismo, diabetes e hipertensión son factores de riesgo de impotencia orgánica, de manera que, conforme aumenta el número de dichos factores, aumenta la cantidad de hallazgos anormales en la vascularización peneana.

Los pacientes con hipertensión arterial presentan una alta incidencia de disfunción eréctil. Independientemente de la variable edad, existe una alta correlación entre hipertensión y disfunción eréctil, es decir los varones con hipertensión tiene 1,7 veces más posibilidades de padecer DE que los varones no hipertensos de la misma edad. En estudios anatomopatológicos del tejido eréctil de pacientes hipertensos, se ha podido observar un descenso del porcentaje de fibras musculares lisas y un aumento de fibrosis a nivel de los cuerpos cavernosos.

Los fármacos hipotensores se relacionan con la producción de la disfunción eréctil. Estudios en animales de experimentación sometidos a una dieta con alto contenido en colesterol y triglicéridos, han evaluado la influencia de la arterioesclerosis en la génesis de la disfunción eréctil. La arterioesclerosis puede producir disfunción eréctil debido a la producción de lesiones arteriales obstructivas a nivel de arteria pudenda interna, peneana común y arterias cavernosas. Esta obstrucción arterial mantenida provoca una situación de isquemia crónica en el tejido cavernoso con síntesis excesiva de colágeno y alteraciones fenotípicas del músculo trabecular. Además la hipercolesterolemia por sí misma puede producir impotencia por lesión del endotelio de los espacios lacunares. Así, la arterioesclerosis favorece la aparición de DE por lesión obstructiva, hipoxia crónica con fibrosis y disfunción endotelial.

Los diversos factores de riesgo vascular (arterioesclerosis, hipercolesterolemia, diabetes, hipertensión arterial, tabaquismo) ejercen un efecto sinérgico, acelerando la aparición y agravando la evolución de la disfunción eréctil.

Como consecuencia de la enfermedad vascular el paciente puede presentar epistaxis, hematuria, visión borrosa por los cambios retinianos, así como episodios de debilidad o vértigos debidos a una isquemia cerebral transitoria, angina de pecho y disnea como consecuencia de una insuficiencia cardíaca. Ocasionalmente puede presentar dolor toraco-abdominal por un aneurisma disecante de aorta o la ruptura del mismo. En el caso de una hipertensión arterial secundaria los pacientes pueden presentar poliuria, polidipsia, y debilidad muscular secundaria a una hipokalemia por un aldosteronismo primario o pueden

señalar ganancia de peso y labilidad emocional en pacientes con síndrome de Cushing. Los pacientes con un feocromocitoma pueden presentar episodios de cefalea, palpitaciones, sudoración profusa e hipotensión postural.

CAPITULO 6

DIAGNÓSTICO

La presión arterial se caracteriza por importantes variaciones espontáneas, durante el día, entre días, meses y estaciones. En la evaluación de un paciente hipertenso, la historia clínica inicial, el examen físico y los exámenes de laboratorio, se orientan a **(1)** establecer los niveles de presión arterial **(2)** detectar una forma corregible de una hipertensión arterial secundaria, **(3)** indicar un pretratamiento de inicio, **(4)** establecer los factores que pueden influenciar el tipo de tratamiento o cuales pueden ser adversamente modificados por la terapéutica, **(5)** determinar si existe daño en los órganos dianas, y **(6)** precisar si existen otros factores de riesgo para el desarrollo de la enfermedad cardiovascular arterioesclerótica (ECA). En la historia clínica inicial han de tomarse muy en cuenta los antecedentes familiares de hipertensión que orientan hacia una hipertensión arterial esencial y por ejemplo si la hipertensión se inicio antes de los 35 años o después de los 55 años, lo cual orienta hacia una hipertensión secundaria y se deben investigar otros datos que se muestran en la **Tabla 6.1**, y los cuales son útiles para el diagnóstico etiológico de la hipertensión arterial.

Tabla 6.1 Etiología de la HAS de acuerdo a la historia clínica

Etiología	Interrogatorio
HAS esencial	Antecedentes familiares de HAS
Farmacológica	Uso de esteroides o andrógenos
Pielonefritis crónica	ITU*
Renal	Nicturia
Endocrina	Polidipsia
Cushing	Aumento de peso
Feocromocitoma	Perdida de peso, neurofibromatosis

* ITU: Infección del tracto urinario

En la historia clínica, en el interrogatorio se debe hacer hincapié en síntomas que ayuden a establecer si la enfermedad vascular se ha desarrollado y cual es su influencia en el pronóstico del paciente, tal y como se señala en la **Tabla 6.2**.

Tabla 6.2 Síntomas de enfermedad vascular en los hipertensos

-
- Angina de pecho
 - Síntomas de insuficiencia cerebrovascular
 - Síntomas de ICC*
 - Síntomas de insuficiencia vascular periférica
-

***ICC:** Insuficiencia cardiaca congestiva

Se han de establecer, si están presentes otros factores de riesgo para el desarrollo de enfermedad cardiovascular arterioesclerótica (ECA) como se muestran en la **Tabla 6.3**.

Tabla 6.3 Factores de riesgo ECA

Ingesta excesiva de alcohol
Hábitos tabáquicos
Diabetes mellitus
Dislipidemias
Historia familiar de muertes tempranas por cardiopatías.

En la **tabla 6.4** se señalan otros factores que influyen sobre la hipertensión arterial y su tratamiento y que deben ser investigados.

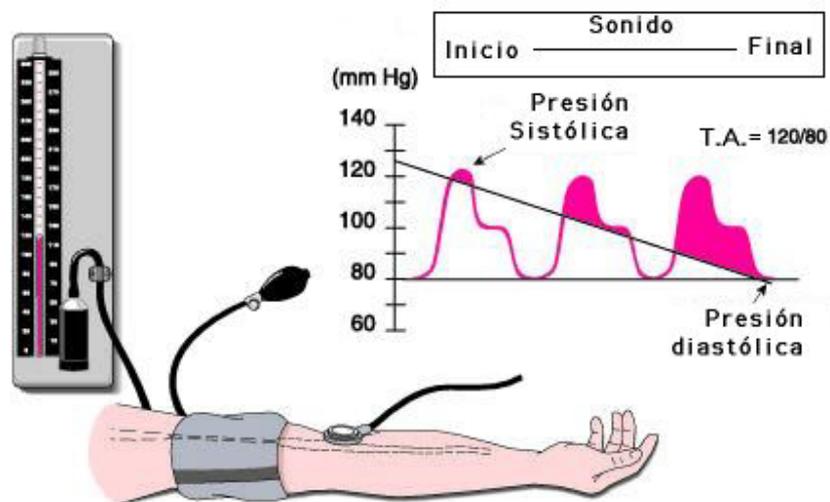
Tabla 6.4 Factores que actúan sobre la HAS y su tratamiento

-
- Estilo de vida
 - Alimentación
 - Actividad física
 - Nivel socio-económico-cultural
-

En el examen físico del paciente hipertenso, es importante la toma de la presión arterial al menos en 3 oportunidades, con intervalo de una semana o días si el paciente tiene una importante elevación de sus cifras tensionales que puede hacer sospechar lesión de órganos dianas o si el paciente presenta evidencias de riesgo cardiovascular alto o muy alto. Por el contrario si la elevación tensional es pequeña o moderada la toma de la presión arterial se puede realizar sobre un periodo de meses. El paciente tranquilo, estableciendo una buena relación médico-paciente, en reposo y utilizando un tensiómetro bien calibrado y de mercurio; se debe tomar en ambos brazos y piernas y en las posiciones decúbito, sentado y de pie. El paciente no debe haber ingerido cafeína, ni alcohol, ni fumado cigarrillos por lo menos 30 minutos antes del examen. Un manómetro de mercurio calibrado, conectado a un manguito inflable, que se sitúa alrededor del brazo permite medir la presión arterial. Se estima que la anchura del manguito debe ser del 40-50% de la circunferencia del brazo y la longitud el 80% de esta última.

- El esfigmomanómetro de mercurio debe ser mantenido de forma adecuada.
- El manómetro aneroide debe ser calibrado en los últimos 6 meses.
- El aparato automático validado y calibrado en el último año
- Se debe disponer de manguitos de diferentes tamaños: delgado, normal, obeso.
- El sistema de aire debe estar sin fugas.
- Seleccionar el brazo con PA más elevada, si lo hubiere.
- Ajustar sin holgura y sin que comprima

- Retirar prendas gruesas, evitar enrollarlas de forma que compriman.
- Dejar libre la fosa antecubital, para que no toque el estetoscopio.
- El centro de la cámara (o la marca del manguito) debe coincidir con la arteria braquial.
- El manguito debe quedar a la altura del corazón, no así el aparato que debe ser bien visible para el explorador
- En ancianos: hacer una toma en ortostatismo tras 1 minuto en posición de pie.



Actualmente existen esfigmomanómetros electrónicos, más caros pero más fáciles de usar ya que utilizan estetoscopio para tomar la presión. Un chip electrónico hace la tarea de detectar el pulso, y un lector digital lee la presión. La fiabilidad de estos sistemas depende de variables que a veces dificultan su medida y por ello tienen errores.

En 1905 el médico ruso Nicolai-Sergievic Korotkoff presentó su método para medir la presión arterial, en el cual describía hasta cinco tonos distintos, los cuales se auscultaban perfectamente al colocar un estetoscopio sobre la arteria humeral. Así la técnica auscultatoria es la más utilizada en clínica para medir la presión arterial, ya que la medida directa de la presión arterial solo se usa en las unidades de hemodinamia cardíaca. De esta manera las fases de Korotkoff son, la I en la cual se ausculta un ruido rítmico, de

baja intensidad y el cual aumenta progresivamente de tono e intensidad. En la fase II el ruido se hace mas prolongado e intenso y es auscultado claramente por el observador. La fase II comienza unos 10 a 15 mm de Hg. luego de la fase I. La fase III se inicia unos 14 a 20 mm de Hg. después de la fase II y se ausculta un ruido de alta tonalidad y sordo, con la percepción de un murmullo breve en el comienzo y finalización de la fase III. En la fase IV se pierde bruscamente la intensidad del sonido auscultándose un ruido ahogado de bajo tono y un murmullo casi continuo. A veces es el último ruido que se oye. En la fase V desaparecen totalmente los ruidos. La presión arterial sistólica se corresponde con la fase I y la diastolica con la fase V al hacerse el flujo laminar. Se recomienda elevar unos 30 mm de Hg. por encima de la desaparición del pulso braquial la columna de mercurio y su descenso se hará lentamente, unos 2 a 3 mm de Hg. Por segundo.. Pueden encontrarse cifras falsas de presión arterial en la fase V, en la anemia, en el ejercicio, en la hipertermia, en el hipertiroidismo y en general en diferentes estados hiperdinamicos En base a los datos obtenidos, se clasifica el grado o severidad de la hipertensión, en 3 estadios definidos por VI JNC para los pacientes mayores de 18 años (**Tabla 6.5**).

Tabla 6.5 Clasificación de la HTA según su severidad de acuerdo al VI JNC.

Estadio	PAS mmHg	PAD mmHg
1	140-159	90 - 99
2	160-179	100 - 109
3	Mayor de 180	Mayor de 110

En el examen físico, se observará el aspecto general del paciente, así una facies de "luna llena" y una obesidad truncal hacen sospechar un síndrome de Cushing. Se compararan los pulsos y presiones arteriales en ambas extremidades y en las posiciones acostadas y de pie. Un aumento en la presión arterial diastólica cuando el paciente pasa de la posición supina a la de pie, orienta hacia una hipertensión arterial esencial, por el contrario si la presión arterial diastólica disminuye en ausencia de tratamiento antihipertensivo, sugiere una forma secundaria de hipertensión. Se tallará y pesará el paciente. El examen del fondo de ojo es mandatario ya que este examen orienta en cuanto a

la duración y el pronóstico de la hipertensión arterial. En este sentido es útil la clasificación de Keith-Wagener-Barker de los cambios en el fondo de ojo que se muestra en la **Tabla 6.6**.

Tabla 6.6 Clasificación de Keith-Wagener-Barker

Grado I:	Angioespasmo con una relación del diámetro arteria: vena menor de 1:2. La relación normal arteria:vena es de 1:2
Grado II:	Angioesclerosis, aumento del brillo y tortuosidad de las arteriolas en aspecto de alambre de "cobre" y la presencia de compresión venosa (signo de Gunn); más angioespasmo.
Grado III:	Hemorragias y exudados más el grado I y/o II.
Grado IV:	Edema de papila más angioespasmo y/o las alteraciones de los grados II y III.

Los grados 1 y 2, así como por ejemplo la hipertrofia ventricular izquierda, las placas carotideas y la microalbuminuria son marcadores de lesión orgánica y con importancia clínica documentada. Sin embargo estos cambios moderados en el fondo de ojo han sido cuestionados en cuanto a su capacidad para determinar el pronóstico del paciente hipertenso según las guías europeas del 2007. Se argumenta lo anterior por el hecho de que estos cambios arteriulares no son específicos, excepto en los pacientes jóvenes en quienes se espera una retina normal y esos cambios deben ser estudiados. Por el contrario los grados 3 y 4 se asocian con un riesgo elevados para eventos cardiovasculares. En la actualidad existen métodos más selectivos para investigar los daños oculares, como por ejemplo las fotografías retinianas digitalizadas, las cuales pueden ser analizadas por programas automatizados cuantitativos que identifican las propiedad geométricas y locales del árbol vascular retiniano. Estos métodos han identificado alteraciones locales de la vasculatura retiniana relacionadas con la hipertensión arterial y se ha mostrado que el estrechamiento vascular arteriolar y venular de la retina precede el desarrollo de la hipertensión arterial. En las figuras 1, 2 se muestran un fondo de ojo normal con su angiograma correspondiente, en

la figura 3 se observa una retinopatía isquémica por hipertensión arterial y en la figura 4 se observa un edema de papila clásico de la hipertensión maligna.

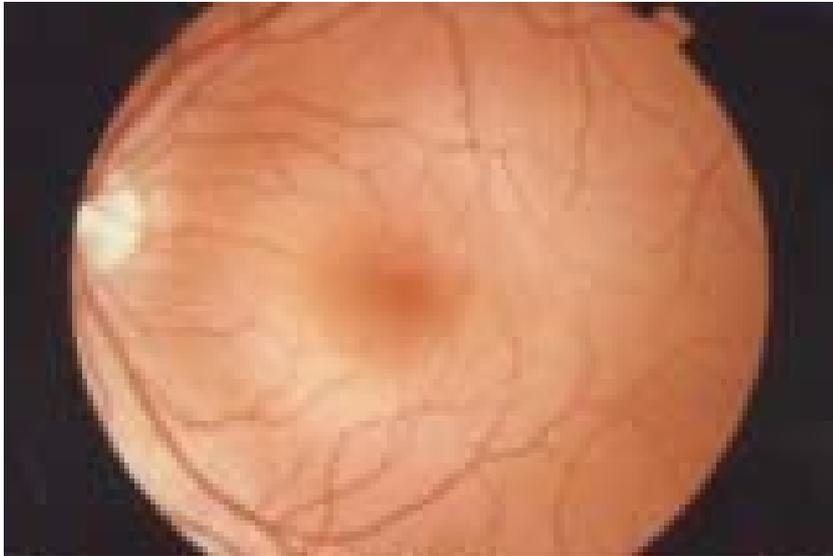


Figura 1. Fondo de Ojo normal

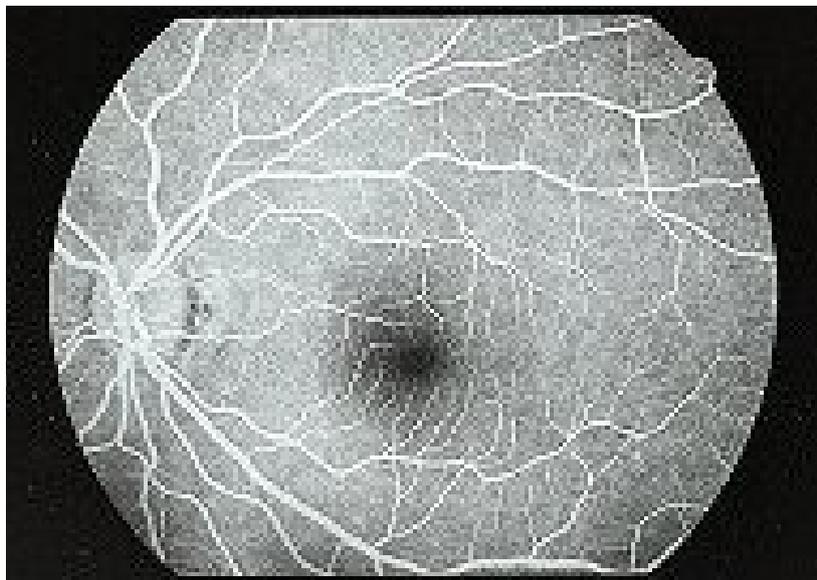


Figura 2. Angiograma normal correspondiente al fondo de ojo normal

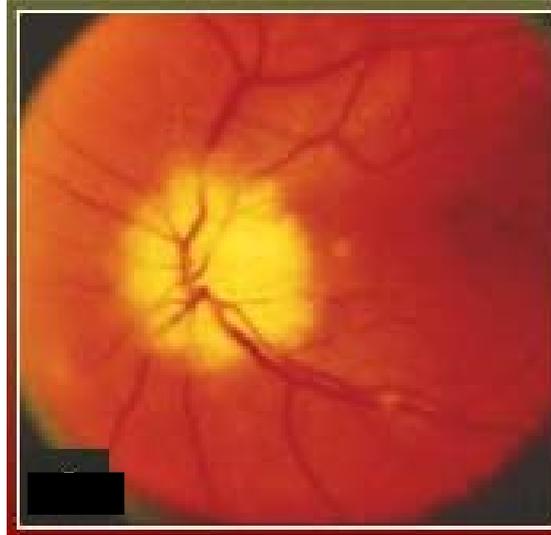


Figura 3. Retinopatía isquémica por hipertensión arterial

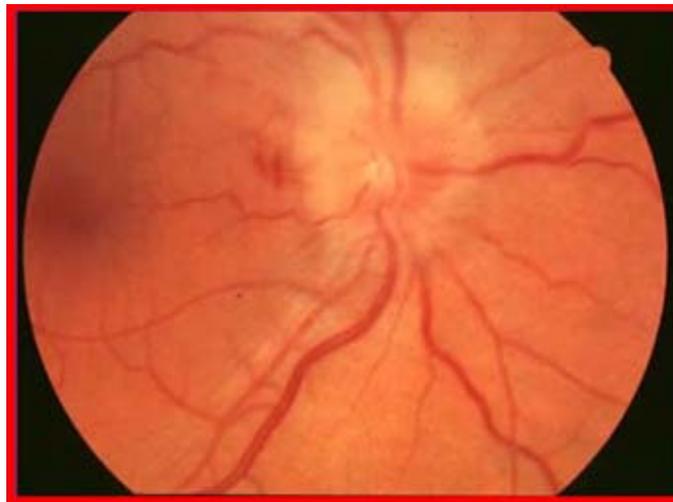


Figura 4. Edema de papila clásico de la hipertensión maligna

En el examen físico, se palparán y auscultarán las arterias carótidas a fin de investigar estenosis u oclusión de las mismas, la estrechez de una arteria carótida puede ser la manifestación de una enfermedad vascular hipertensiva y también puede hacer sospechar

la existencia de una lesión de la arteria renal ya que estas dos lesiones pueden presentarse juntas. Se investigarán signos de crecimiento ventricular izquierdo y de insuficiencia cardiaca congestiva. En el examen del tórax se buscará la presencia de soplos extracardiacos y si existen vasos colaterales palpables que son el resultado de una coartación aórtica. La existencia de soplos abdominales y lumbares, en la región periumbilical derecha e izquierda y en los flancos y en la región lumbar al nivel de la tercera vértebra indicaría lesión de la arteria renal. En el abdomen y mediante la palpación se investigara la presencia de aneurismas y riñones palpable por una enfermedad renal poliquística. Los pulsos femorales deben ser determinados y se tomará la presión arterial en las extremidades inferiores sobre todo en pacientes hipertensos menores de 35 años. Se investigará así mismo edemas en las extremidades y signos de focalización neurológica por accidentes cerebrovasculares previos. Los exámenes de laboratorio y otros estudios básicos que deben realizarse a todo paciente hipertenso se muestran en la **Tabla 6.7** y cuando se sospeche una hipertensión arterial secundaria o cuando la hipertensión arterial no es controlada con la terapia inicial será necesario realizar los exámenes que se muestran en la **Tabla 6.8**.

Tabla 6.7 Estudios paraclínicos en todo paciente con HAS.

-
- Examen completo de orina (proteínas, hematuria, glucosuria)
 - Proteinuria de 24 horas
 - Creatinina, urea, ácido úrico y glicemia en sangre
 - Test de tolerancia a la glucosa si hay hiperglicemia
 - Estimar el clearance de la creatinina o la tasa de filtración glomerular*
 - Hematología completa
 - Sodio, potasio y calcio séricos
 - Lípidograma
 - Electrocardiograma, ecocardiograma, ultrasonido carotideo
 - Telerradiografía de tórax
 - Ultrasonido renal
-

Tabla 6.8 Estudios paraclínicos ante la sospecha de Hipertensión Arterial secundaria o fracaso del tratamiento.

-
- Urografía de eliminación minutada
 - Doppler arterias renales
 - Arteriografía por sustracción digital
 - TAC espiral
 - Resonancia Magnética
 - Test del captopril
 - Determinación de la renina en venas renales
 - Biopsia renal
 - Catecolaminas y sus metabolitos en la orina de 24 horas
 - Catecolaminas plasmáticas
 - Cortisol plasmático y urinario
 - Determinación de aldosterona
 - Determinación de la actividad de la renina plasmática
-

Los exámenes que se señalan en la **Tabla 6.8** se realizan en medios especializados y permiten orientar el diagnóstico hacia una hipertensión renovascular, en la cual para su diagnóstico en la actualidad se prefieren métodos menos invasivos como el test al captopril o el doppler, también permiten diagnosticar enfermedad renal parenquimatosa, feocromocitoma, síndrome de Cushing e HAP. Recordando que si existe hipokalemia constante la relación entre la actividad de renina plasmática y los niveles de aldosterona es el examen más útil para el diagnóstico del HAP, siendo elevados los niveles de aldosterona y baja la actividad de renina plasmática.

Las guías europeas hacen hincapié en el monitoreo ambulatorio de la presión arterial ya que se sabe por ejemplo que existen pacientes en quienes se puede encontrar cifras de presión arterial elevada sin que el individuo sea realmente hipertenso. Esta

situación puede encontrarse cuando el sujeto al visitar al médico sufre un estrés emocional ante el médico y se origina el efecto de bata blanca y existe la situación inversa es decir que hay personas que normalizan su presión ante el médico ya que se sienten seguros y protegidos. Por otra parte varios estudios longitudinales han mostrado que la presión arterial del consultorio tiene una limitada relación con la presión arterial de las 24 horas y con la que ocurre en la vida diaria y por tanto la presión arterial ambulatoria tiene un valor clínico adicional. Es necesario un control ambulatorio de las 24 horas precisas ya que ahora se sabe que la presión arterial nocturna tiene mayor valor pronóstico que la presión arterial diurna y que la presión arterial responde a cambios circadianos encontrándose así patrones diferentes durante el día y la noche en condiciones normales. De manera que el monitoreo ambulatorio de la presión arterial (MAPA) permite hacer el diagnóstico diferencial entre la HTA de bata blanca y la HTA permanente y orienta en la búsqueda de lesión de órganos diana en sujetos cuya presión arterial es límite o normal en el consultorio médico. En la **Tabla 6.9** se señalan las indicaciones para la MAPA según las guías europeas del 2007.

Tabla 6.9 Indicaciones para el monitoreo ambulatorio de la presión arterial.

-
- Gran variabilidad de la presión arterial en una visita médica o en diferentes visitas
 - Pacientes hipertensos con bajo riesgo cardiovascular
 - Marcada diferencia de presión arterial entre el hogar y el consultorio
 - Sospecha de resistencia al tratamiento hipotensor
 - Sospecha de hipotensión ortostática en adultos mayores y diabéticos
 - Mujeres embarazadas hipertensas con sospecha de preeclampsia.
-

En consideración al desarrollo considerable de la biología molecular y debido al hecho de que existe historia familiar de hipertensión arterial en los hipertensos, se sospecha que la herencia contribuye a la patogenia de esta patología. La hipertensión esencial es un desorden altamente heterogéneo lo cual indica una etiología multifactorial y anomalías que involucran muchos genes. Por tanto la identificación de los genes susceptibles de la hipertensión arterial sería de mucha utilidad para comprender la patogenia de la HTA, para identificar poblaciones con riesgos de padecer HTA y para seleccionar nuevas estrategias

terapéuticas. Las variantes en algunos genes pueden originar una sensibilidad individual frente a factores del medio ambiente. Así mismo se considera, quizás a la hipertensión arterial esencial como un síndrome poligenico caracterizado por una sustancial variabilidad interindividual en la respuesta a las drogas hipotensoras. Se conoce que existen mutaciones en los genes que dirigen los sistemas que controlan la presión arterial, pero su papel exacto en la patogénesis de de la hipertensión esencial aún no esta definido. Sin embargo, la predisposición genética de los pacientes puede influir en el metabolismo de las drogas, lo cual puede afectar tanto a la eficacia como a los efectos adversos de los agentes antihipertensivos. Han sido descritas, raras formas monogenicas de hipertensión arterial como el aldosteronismo glucocorticoide curable, en el cual hay una producción aumentada de aldosterona con baja actividad de renina plasmática, o el síndrome de Liddle que es un desorden postreceptor con una actividad aumentada de los canales epiteliales del sodio y con baja aldosterona plasmática y baja actividad de la renina plasmática, en estos dos casos una sola mutación génica explica toda la patogenia de la hipertensión y asegura un tratamiento correcto.

Las guías europeas, destacan la necesidad de buscar datos clínicos o paraclínicos del daño subclínico de los órganos diana en virtud de que se trata de una etapa intermedia en la progresión del daño vascular en dichos órganos y que influyen en el riesgo cardiovascular total. De tal manera que existen evidencias del papel que juega el daño orgánico subclínico para determinar el riesgo cardiovascular de los sujetos con o sin hipertensión arterial.

- 1) Microalbuminuria, ha sido probado que se asocia con un aumento en la incidencia de enfermedad cardiovascular no solamente en diabéticos sino también en los no diabéticos. Además ha sido documentado que en los pacientes en quienes existen niveles de proteínas urinarias más bajas que la denominada microalbuminuria existe un riesgo cardiovascular aumentado.
- 2) Existe datos bien precisos del pronóstico adverso de la hipertrofia ventricular izquierda, y del engrosamiento de la carótida junto con la evidencia de que su prevalencia es más común en los hipertensos sin lesión de órganos diana solo estudiados con las investigaciones de rutina. Sin investigaciones ultrasonograficas cardiacas y vasculares, más del 50% de los pacientes hipertensos pueden ser

clasificados erróneamente de bajo o moderado riesgo, mientras que la presencia de lesión cardíaca o vascular los clasificaría como pacientes de alto riesgo.

- 3) Análisis retrospectivos de trabajos prospectivos han mostrado que el correcto tratamiento del paciente hipertenso reduce la proteinuria y la hipertrofia ventricular izquierda y que esta reducción se traduce en una disminución de los eventos cardiovasculares en estos pacientes, sugiriendo que la cuantificación de la lesión orgánica es necesaria no solo para valorar el riesgo cardiovascular inicial total sino también para observar la protección obtenida por el tratamiento.
- 4) Las guías europeas hacen hincapié en el riesgo que representan las lesiones de los órganos diana y en los métodos para detectar esas anormalidades. Señalan que en general la determinación de la microalbuminuria se debe considerar un procedimiento rutinario en todos los hipertensos y en los pacientes con síndrome metabólico aún sin hipertensión arterial. La ecocardiografía y el ultrasonido vascular se deben considerar como exámenes recomendados, particularmente en los pacientes en quienes no es diagnosticado por investigaciones rutinarias tales como el electrocardiograma, y en adultos mayores en quienes la hipertrofia cardíaca y la enfermedad arterial son frecuentes.
- 5) En cuanto al riñón se refieren las guías europeas precisan que el daño renal inducido por la hipertensión arterial se fundamenta en la disminución de la función renal y/o la presencia de una excreción urinaria de albúmina elevada. La insuficiencia renal es ahora clasificada de acuerdo a la estimación de la filtración glomerular calculada por la fórmula abreviada MDRD (*Modification of Diet in Renal Disease*) y que requiere de datos como sexo, edad, raza y creatinina plasmática. Los valores estimados de la filtración glomerular por debajo de 60 ml/min/1.73 m² son indicativos de enfermedad renal crónica estadios 4 y 5 respectivamente. La otra fórmula utilizada es la llamada fórmula de Cockcroft-Gault la cual utiliza datos como la edad, sexo, peso y creatinina plasmática. Esta fórmula es válida cuando la filtración glomerular es superior a 60 ml/minuto, pero en los estadios 3 a 5 de la enfermedad renal crónica sobre estima el clearance de la creatinina. Ambas fórmulas son útiles para detectar una moderada alteración de la función renal cuando los valores de la creatinina plasmática todavía se encuentran en niveles

normales. La elevación de la cistatina C plasmática también es útil para detectar reducciones de la tasa de filtración glomerular y así identificar sujetos con elevado riesgo cardiovascular. Se puede observar un modesto aumento de la creatinina plasmática – alrededor del 20%- cuando se inicia la terapia antihipertensiva o cuando se aumenta la misma y esta situación no se debe a un progresivo deterioro de la función renal. La hiperuricemia es vista con cierta frecuencia en pacientes hipertensos no tratados (particularmente en la preeclampsia) y también se sabe que se puede relacionar con una disminución del flujo sanguíneo renal y con la presencia de nefrosclerosis. La elevación de la creatinina plasmática o una disminución del clearance de la creatinina o de la tasa de filtración estimada indican una reducción de la filtración glomerular, mientras que el aumento de la albuminuria o de la excreción de proteínas indican una alteración de la barrera de filtración glomerular. La microalbuminuria predice el desarrollo de una nefropatía establecida en los diabéticos tipo 1 y 2, mientras que la presencia de una proteinuria importante generalmente indica lesión renal parenquimatosa establecida. En pacientes hipertensos sean o no diabéticos, la microalbuminuria, aún por debajo de los valores clásicamente aceptados es un fuerte predictor de eventos cardiovasculares, así como la relación proteína urinaria y creatinina cuando esta es ≥ 3.9 mg/g en el hombre y de 7.5 mg/g en la mujer. Según las guías europeas, el término microalbuminuria puede ser engañoso (también porque los falsos negativos sugieren menor lesión) y debería en teoría ser remplazado por el de albuminuria de bajo grado o albuminuria de menor grado. La microalbuminuria puede ser investigada en una muestra simple de orina y además medir la concentración urinaria de albúmina y la concentración de la creatinina urinaria para evitar cualquier tipo de error instrumental. Las tiras reactivas clásicas detectan la albuminuria por encima de 300 mg/g de creatinina y las tiras reactivas especiales para la microalbuminuria por encima de 30 mg/g de creatinina. Finalmente, si un paciente hipertenso presenta cualquiera de las anomalías renales citadas anteriormente, se encuentra expuesto a eventos cardiovasculares y muerte aún en los pacientes que reciben tratamiento hipotensor. Por tanto se recomienda que la tasa de filtración glomerular sea estimada y se investigue la presencia de proteínas en la

orina (tiras reactivas) en todos los pacientes hipertensos. También se debe investigar la albuminuria de menor grado con los métodos disponibles al menos en dos ocasiones. La albuminuria se debería relacionar con la excreción urinaria de creatinina tomando en consideración los criterios referidos al sexo que como se sabe las mujeres tienen menos desarrollo muscular que los hombres.

CAPITULO 7

TRATAMIENTO

El objetivo más importante en el tratamiento de la HAS, es el de lograr normalizar las cifras de presión arterial, a fin de evitar lesiones de los "órganos blancos". El paciente debe ser informado acerca de la hipertensión arterial, complicaciones y consecuencias. Se debe educar al paciente en cuanto a que la HAS es una enfermedad crónica y su tratamiento debe hacerse durante toda la vida. Pero además y a partir del análisis de los cinco mayores estudios sobre el tratamiento de la hipertensión arterial se ha comprobado que el tratamiento de la hipertensión arterial reduce la mortalidad global en un 20 %, la mortalidad cardiovascular en un 33%, los accidentes cerebrovasculares en un 40% y el infarto al miocardio y la muerte súbita en un 15 %. Estudios más recientes del National Institutes of Health (NIH) de los Estados Unidos de Norteamérica revelan que el tratamiento correcto de la HAS disminuyó las muertes por accidentes cerebrovasculares en un 59% y por enfermedad coronaria en un 53%. El costo económico de tal enfermedad y en ese mismo país es francamente elevado y fue para 1995 de 23.74 billones de dólares. Por tanto hoy en día se cuentan con medidas no farmacológicas y farmacológicas para el tratamiento de la HAS y se estudian nuevos medicamentos para el manejo de la HAS como son por ejemplo los antagonistas de la vasopresina, los inhibidores de la renina, los antagonistas de los receptores de la angiotensina, los antagonistas selectivos de los canales del calcio tipo T y los activadores de los canales del potasio. Existe consenso en cuanto a que un paciente con una presión arterial diastólica superior a 90 mm de Hg en forma persistente o cualquier paciente mayor de 65 años con una presión arterial sistólica superior a 160 mm de Hg debe recibir tratamiento y si existen factores de riesgo el paciente debe recibir su tratamiento para mantener su presión arterial por debajo de 140/90 mm de Hg y si existe lesión de los "órganos blancos" la presión arterial debe ser inferior a 130/85 mm de Hg. La lesión de los órganos blancos tiene un alto valor predictivo para la aparición de eventos fatales y no fatales en el paciente hipertenso y que además los cambios inducidos por el tratamiento sobre la proteinuria o sobre la hipertrofia ventricular izquierda sea electrocardiográfica o ecocardiográfica indican una reducción en la morbilidad y mortalidad del sujeto hipertenso. Por tanto para el beneficio del tratamiento es necesario tomar en consideración las enfermedades concomitantes como por ejemplo diabetes, alteraciones metabólicas y enfermedad renal crónica ya que todas se asocian con un aumento del riesgo cardiovascular.

1.1 Tratamiento no farmacológico

El tratamiento no farmacológico de los pacientes hipertensos debe ser aplicado en todos los pacientes con presión arterial elevada y en aquellos que presentan una presión arterial normal alta e inclusive en el paciente hipertenso que recibe tratamiento medicamentoso. Este tratamiento no farmacológico tiene como propósito, ayudar a disminuir las cifras de presión arterial, así como controlar los factores de riesgo cardiovascular y de reducir la dosis de la medicación antihipertensiva. Se debe recordar que este tratamiento no farmacológico incluye medidas que pueden no ser del agrado de los pacientes por lo que los mismos deben ser controlados estrechamente y comenzar la medicación antihipertensiva si es necesario a su debido tiempo. El tratamiento no farmacológico incluye: pérdida de peso, evitar el consumo excesivo de alcohol, actividad física regular, evitar la ingesta excesiva de sal, abandono del hábito de fumar, y además aumento de la ingesta de potasio a partir de frutas frescas y vegetales y garantizar una adecuada ingesta de calcio y magnesio y reducir la ingesta de grasas y particularmente las saturadas.

1.1.1 Pérdida de peso

El control del peso corporal, se considera la base principal del tratamiento no farmacológico y en consecuencia una de las medidas más eficaces en la prevención primaria de la HTA y de los factores de riesgo cardiovascular asociadas a la misma. La ganancia de peso/obesidad constituye el agente ambiental decisivo que permite la aparición de la HTA.

La obesidad se correlaciona directamente con la hipertensión arterial tanto en adultos como en niños y puede ser responsable de hasta un 30 % de los casos de hipertensión arterial. Field y colaboradores han demostrado recientemente que niños con IMC elevado tienen un mayor riesgo de ser hipertensos aún siendo adultos jóvenes. En la obesidad existe un aumento de la resistencia a la insulina y, se señala este aumento como uno de los mecanismos patogénicos más importantes para explicar la asociación entre

obesidad y HTA. Recordando que el índice de masa corporal (IMC) debe ser inferior a 30 Kg/m² y la circunferencia abdominal en hombres debe ser inferior a 102 cm. y en las mujeres menores de 89 cm. Se recomienda que para minimizar el riesgo de padecer HTA, ECV y ACV, cálculos biliares y diabetes los adultos deberían mantener un IMC entre 18 y 24.9 Kg/m². Al estudiar la relación entre el exceso de peso y la mortalidad en general, se observa que la menor mortalidad se encuentra en la población cuyo IMC varía entre 18,5 y 25 Kg/m² y al superar el IMC los 30Kg/m² la mortalidad aumenta entre un 50% a un 150%. La ganancia de peso está en relación directa con la elevación de las cifras tensionales y puede predecir mejor la aparición de ECV que el peso mismo, particularmente en individuos que se hacen obesos en la edad adulta. Por tanto, si existe obesidad será necesario la reducción del peso con dietas hipocalóricas haciendo hincapié en la ingesta pobre en grasas. Además estudios de pacientes a quienes se ha sometido a restricción sódica, dieta hipocalórica muestran que el 44 % de esos hipertensos no ingieren medicamentos y están libres de patología cardiovascular durante 30 meses comparados con solamente el 16 % de aquellos que no recibieron dietas hiposódicas y se sometieron a una agresiva reducción de peso. Estudios recientes muestran que una pérdida de peso de unos 6.8 kg o más aumenta del 21% al 29% la posibilidad de no padecer de hipertensión arterial, es decir que aún una pérdida modesta de peso, particularmente cuando es sostenida disminuye sustancialmente el riesgo de padecer hipertensión arterial en los individuos con sobrepeso. En meta-análisis disponibles se ha evidenciado que las presiones sistólicas y diastólicas disminuyeron en 4.4 mm de Hg y 3.6 mm de Hg respectivamente cuando la reducción promedio de peso fue de unos 5.1 kilos. Por tanto existe evidencia concluyente que la pérdida de peso se asocia a la disminución de la presión arterial y que esta disminución de peso tiene efectos benéficos sobre ciertos factores de riesgo asociados a la hipertensión arterial como son la resistencia a la insulina, diabetes, hiperlipemia, hipertrofia ventricular izquierda y la apnea obstructiva del sueño.

1.1.2 Consumo excesivo de alcohol

Se considera, que la ingesta excesiva de alcohol es una de las causas más fácilmente reversibles de hipertensión arterial y el 8 % de la hipertensión en los hombres puede ser

debida a una ingesta excesiva del mismo. La mayoría de los trabajos publicados muestran que el aumento del riesgo de ser hipertenso se produce cuando se consume más de 30 gramos por día de alcohol puro. Adicionalmente ha sido demostrado una diferencia significativa entre la PAS de los bebedores de más de 300 gramos de alcohol por semana y los no bebedores, y este efecto del alcohol fue independiente de otras variables como edad, genero, ingesta de sodio, potasio y sobrepeso y demostró ser más potente que el efecto de la sal y el sobrepeso. El alcohol debilita las acciones del tratamiento farmacológico hipotensor, pero, su acción presora, puede ser al menos en parte reversible en las semanas siguientes si se disminuye la ingesta del etanol en un 80%. Sin olvidar que, una moderada ingesta de alcohol parece asociarse a una mortalidad cardiovascular reducida por lo que una abstinencia absoluta no se debe recomendar a los hipertensos que consumen alcohol en forma moderada. En el estudio de Framingham, los hombres y mujeres que bebían alcohol mostraban una menor mortalidad que los no bebedores e incluso entre los hombres existía una relación inversa entre la cantidad de alcohol ingerida y la mortalidad coronaria.

Otros estudios han demostrado que cuando se analizan las causas de muerte los no consumidores de alcohol tenían mayor riesgo de mortalidad cardiovascular especialmente por enfermedad coronaria. Se debe precisar, por otra parte, que quienes consumen grandes cantidades de alcohol pueden sufrir más frecuentemente de ACV hemorrágicos que aquellas personas que no consumen alcohol o lo hacen moderadamente. Se señala que la protección observada contra la enfermedad cardiovascular por el consumo moderado de alcohol se debería a un incremento del HDL colesterol. Recientemente se ha señalado que la protección del alcohol que muestran varios trabajos no es tal, ya que dichos ensayos han presentado errores en el muestreo y que los abstemios, los consumidores de alcohol sean ligeros o moderados tienen igual riesgo de mortalidad por todas las causas y por enfermedad coronaria.

En conclusión sobre la ingesta de alcohol y HTA se puede decir que es recomendable que los grandes consumidores del mismo disminuyan su consumo sean hombres o mujeres, en aquellos no más de 30 gramos de alcohol por día y en ellas el consumo no debe ser superior a 20 gramos día.

1.1.3 Actividad física regular

El ejercicio físico regular (caminatas, natación, ciclismo) confiere una protección independiente contra las ECV y tiene un efecto similar al de dejar de fumar por lo cual tiene un importante papel en el tratamiento del paciente hipertenso. Es útil que el ejercicio sea prolongado, dinámico, isotónico de las grandes masas musculares sin llegar al agotamiento extremo. A los pacientes que no realizan actividad física regular se les debe recomendar ejercicios aeróbicos moderados y de forma regular, como por ejemplo nadar o caminar rápido durante 45 minutos 3 a 4 veces por semana. Este ejercicio simple puede ser de alguna utilidad en reducir la presión arterial más que algún tipo de ejercicio vigoroso como el correr. Recientes meta-análisis de ensayos controlados y randomizados han concluido que el ejercicio aeróbico dinámico reduce la presión arterial sistólica y diastólica en 3.0/2.4 mm de Hg y la medida de la presión arterial ambulatoria en 3.3/3.5 mm de Hg. Para explicar la acción beneficiosa del ejercicio se han sugerido varias hipótesis: reducción del gasto cardíaco, reducción de las resistencias periféricas, disminución de la actividad simpática, reducción de la resistencia a la insulina y el efecto diurético de la actividad física regular.

1.1.4 Ingesta excesiva de sal

La ingesta la excesiva de sal predispone a la ECV sobre todo en pacientes con sobrepeso. Un aumento de 100 mmol de sodio se asocia significativamente con un aumento por mortalidad cardiovascular y accidentes cerebrovasculares especialmente en pacientes obesos. Sin embargo en relación a la ECV aún existen controversias. Así por ejemplo, un grupo de investigadores utilizando los datos del National Health and Nutrition Examination Survey I (NHANES I) observaron una relación inversa entre la ingesta de sal y mortalidad cardiovascular por todas las causas. Otro grupo de investigadores utilizando la misma base de datos (NHANES I) encontraron una asociación significativa entre el consumo de sodio y la mortalidad cardiovascular pero solo en obesos. Se sabe además que los pacientes obesos, los adultos mayores y los de raza negra son los más sensibles en relación a las modificaciones en el consumo de sal de los alimentos. Para explicar estas diferentes

observaciones se piensa que la sensibilidad al sodio juega papel importante, ya que la sensibilidad al sodio se presenta en la mitad de la población sea hipertensa o no. Ha sido comprobado en muchos trabajos que una ingesta moderada de sal (unos 5-6 gramos de sal incluyendo la que contienen los alimentos) conduce a un descenso de la PA en pacientes hipertensos siendo necesario que dicha ingesta se mantenga por un tiempo suficiente y que además depende de la edad y de la presión arterial inicial. Estudios efectuados hace algún tiempo han mostrado que las dietas hiposódicas retrasan la reaparición de la hipertensión arterial cuando se ha suspendido el tratamiento medicamentoso. Ha sido postulado que las dietas ricas en calcio y potasio pueden ayudar a disminuir las cifras de presión arterial y sí a este grupo de pacientes se agrega una dieta hiposódica la disminución de la presión arterial es bastante significativa lo cual no se observa cuando los pacientes tienen sobrepeso. En conclusión un paciente hipertenso no debe consumir más de 6 gramos de cloruro de sodio al día (100 mmol de sodio/día) y una recomendación útil es que no agregue sal a la comida en la mesa.

Es conocido que las dietas hiposódicas no se comportan igual con los medicamentos de uso común en el tratamiento del paciente hipertenso y así es útil conocer la relación de la ingesta baja de sal con los fármacos hipotensores que constituyen el arsenal terapéutico para el tratamiento de la HTA.

1.1.4.1 Diuréticos.

La eficacia de estos medicamentos se encuentra muy relacionada con la cantidad de sodio en las comidas. El uso de diuréticos puede originar un hiperaldosteronismo secundario, el cual provoca hipokalemia uno de los efectos secundarios del uso de diuréticos del asas o de tiazidas. Estos medicamentos al aumentar el aporte de sodio al tubulo distal son los que generan el hiperaldosteronismo, lo cual también se observa cuando aumenta el aporte de sodio en la dieta, por tanto es menester una dieta baja en sal cuando se utilizan los diuréticos en el tratamiento del paciente hipertenso.

1.1.4.2 Alfabloqueantes.

Estos fármacos, son vasodilatadores y pueden producir cierto grado de retención hidrosalina, lo cual aconseja dietas hiposódicas, además como se sabe las dietas hiposódicas, producen alteraciones en el perfil lipídico (hipercolesterolemia) que son prevenidas por los alfabloqueantes.

1.1.4.3 Betabloqueantes

Las dietas bajas en sal, aumentan la capacidad hipotensora de los betabloqueantes, como por ejemplo con el carvedilol. Además la restricción salina importante más la actividad del betabloqueante, previene la disminución de la actividad renina plasmática (ARP) y así se potencia la acción hipotensora del fármaco de manera parecida al asociar diuréticos y betabloqueantes.

1.1.4.4 Inhibidores del sistema renina angiotensina.

La actividad de los IECA, más comunes en la práctica médica, es mayor cuando se asocian a dietas bajas en sodio. Los IECA modifican la homeostasia del sodio a nivel renal y su eficacia hipotensora puede ser modificada por la ingesta salina. Estudios muestran esta realidad y así es prudente dietas hiposódicas e IECAS. Recordando que cuando el sistema de la renina es inhibido, la presión arterial se hace más dependiente de los cambios en el balance de sodio e hídrico.

1.1.4.5 Antagonistas de los receptores de la angiotensina II

Tienen un comportamiento similar a los IECAS, es decir su eficacia puede disminuir si se consume un exceso de sal común en la dieta. Experimentalmente se ha podido comprobar que existe un descenso en la producción de angiotensina y un incremento en la producción de angiotensina II. Lo recomendable cuando se trata a hipertensos con ARAII, es asociar dietas hipo sódicas.

1.1.4.6 Calcioantagonistas

El comportamiento de este tipo de medicamentos y la ingesta de sal, puede estar en relación a las características farmacológicas de este tipo de hipotensores. Se ha mostrado que las dietas con ingesta normal en sal no modifican la acción hipotensora de calcioantagonistas como la nifedipina. Se ha sugerido que en sujetos sensibles a la sal, la ingesta de sodio origina una expresión más acentuada de los receptores de los calcioantagonistas en la membrana celular y por este motivo el efecto del fármaco es mayor y así se limita el ingreso de calcio al interior de la célula desde el espacio extracelular. En todo caso y en la práctica clínica es más conveniente para el paciente una ingesta moderada de sal.

En conclusión, podemos señalar que las dietas con restricción moderada de sal son útiles en los hipertensos, ya que entre otros beneficios permiten disminuir las necesidades farmacológicas y por tanto evitar los efectos secundarios de los medicamentos hipotensores. Además las dietas hiposódicas al parecer aumentan la eficacia de los antihipertensivos lo que permite la utilización de dosis más reducidas.

1.1.5. Abandono del hábito de fumar

Un hipertenso que fume, es decir que tenga el hábito de fumar regularmente, tiene grandes posibilidades de padecer enfermedades cardiovasculares y no cardiovasculares. Por tanto se impone el abandono del tabaco y deben recibir los consejos apropiados para abandonar dicho hábito. El cigarrillo en forma aguda puede originar una respuesta presora la cual tiene una duración de algunos minutos. De acuerdo a trabajos publicados el 52% del exceso de morbimortalidad en los fumadores se debe a causas cardiovasculares y el 27% a cánceres de diferentes tipos y localizaciones. Significativamente cuando el paciente abandona el hábito de fumar de la misma manera el riesgo de padecer cardiopatía isquémica disminuye.

1.2 Tratamiento farmacológico

El uso de medicamentos en la hipertensión arterial, se hace necesario cuando las modificaciones en el estilo de vida no aportan resultados o cuando los pacientes mantienen cifras de presión arterial mayores de 135/85 mm de Hg existiendo lesión de "órganos blancos" y/o diabetes. Si se toma en consideración, que la hipertensión arterial es fundamentalmente un desorden hemodinámico, el hecho hemodinámico más frecuente que se asocia a los altos valores de presión arterial es una elevación de las resistencias vasculares periféricas, motivo por el cual la acción vasodilatadora de los fármacos hipotensores es de mucha utilidad. Tomando en consideración varios estudios controlados, el sexto informe del *Joint National Committee of Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure* (JNC-6) de los Estados Unidos de Norteamérica hace hincapié en la necesidad de establecer una terapia individual para cada paciente y de acuerdo a sus propias características. Dicho informe señala que la terapia inicial farmacológica y en el caso de hipertensión arterial no complicada debería iniciarse con un diurético o un betabloqueador y los estudios tipo metanálisis muestran los beneficios de este tratamiento sobre la mortalidad y morbilidad cardiovascular, beneficios que también se obtienen cuando se utilizan los calcio antagonistas, e inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina. Es útil recordar que los beneficios de la terapia antihipertensiva se alcanzan aún cuando hay disminuciones modestas de las cifras tensionales e incluso en pacientes de alto riesgo. A pesar de estas recomendaciones los bloqueadores de los canales del calcio son los antihipertensivos más utilizados hoy en día. Por otra parte si los pacientes presentan enfermedades asociadas es recomendable utilizar otra terapia antihipertensiva que los diuréticos y los betabloqueadores. Así por ejemplo si existe una enfermedad renal o diabetes los mas útiles parecen ser los inhibidores de la enzima convertidora (IECA), particularmente cuando existe diabetes tipo I con proteinuria importante y los antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARAI) en el caso de diabetes tipo 2. Recordar que los IECA pueden producir tos y broncoespasmo los cuales desaparecen en pocos días al suspender el medicamento. Si los pacientes presentan insuficiencia cardiaca congestiva se deberían utilizar los diuréticos y los IECA. En los pacientes quienes han presentado infarto al miocardio deberían recibir betabloqueadores y

si existe disfunción del ventrículo izquierdo la terapia a escoger serían los IECA. En individuos con angina de pecho se deben medicar con betabloqueadores o bloqueadores de los canales del calcio estos últimos sobre todo en la angina por vasoespasma. En los pacientes ancianos con hipertensión arterial sistólica aislada es recomendable el uso de dosis bajas de diuréticos. Los bloqueadores de los canales del calcio dihidropiridínicos son útiles en los ancianos y estudios recientes muestran que disminuyen la mortalidad y morbilidad por accidentes cerebrovasculares en un 42 % de los ancianos hipertensos. En pacientes con prostatismo son útiles los bloqueadores alfa adrenérgicos. En la terapia a más largo plazo y cuando la lesión del "órgano blanco" no es controlada se debe tener siempre presente la utilización de un diurético como terapia adicional de segunda línea. Como se sabe los riñones responden a la terapia antihipertensiva aumentando la aldosterona y la expansión de volumen al neutralizar esta acción los diuréticos potencian otras terapias. En la **Tabla 7.1** se muestra una aproximación a la terapia individualizada según criterios clínicos.

Tabla 7.1 Terapia antihipertensiva individualizada

Clínica	Medicamento
Falla cardiaca	IECA, diuréticos, carvedilol, losartan
Infarto al miocardio	β -bloqueadores (Sin ASI*), IECA, diltiazem
Diabetes con nefropatía	IECA
Angina, fibrilación auricular	Calcio antagonistas no dihidropiridínicos, β -bloqueadores
Dislipidemia	α -bloqueadores
Hipertiroidismo, migraña	β -bloqueadores
Prostatismo	α -bloqueadores
Osteoporosis	Tiazidas
Adulto mayor	Diuréticos

* **ASI:** actividad simpaticomimética intrínseca

La combinación de medicamentos también puede ser útil en el tratamiento de los pacientes hipertensos y así se recomiendan betabloqueadores más diuréticos, IECA más diuréticos, antagonistas de los receptores de la angiotensina II más diuréticos y bloqueadores de los canales del calcio más IECA. Los beneficios de esta terapia combinada serían los siguientes (1) disminuyen efectivamente la presión arterial, (2) control efectivo de la presión arterial sobre 24 horas con una dosis diaria, (3) altas tasas de respuesta, (4) pocos efectos colaterales, (5) pocos efectos metabólicos, y (6) menos costosa que la terapia múltiple. En la **Tabla 7.2** se muestran las principales combinaciones de los medicamentos antihipertensivos y en la **Tabla 7.3** se hace un resumen de los medicamentos hipotensores según su sitio de acción.

Tabla 7.2 Principales combinaciones de los medicamentos antihipertensivos

Combinación	Dosis
Enalapril + HCT*	10 mg/25 mg
Quinapril + HCT	20 mg/ 12.5 mg
Captopril + HCT	50 mg/ 25 mg
Propranolol + HCT	40 mg/ 25 mg
Nadolol + Bendroflumetiazida	40-80 mg/ 5 mg
Atenolol + Clortalidona	100 mg/ 25 mg
Metroprolol + HCT	50-100 mg/ 25-50 mg
Losartan + HCT	50 mg/ 12.5 mg
Verapamilo + Trandolapril	180-240 mg/ 1-4 mg
Diltiazem + Enalapril	180 mg/ 5 mg
Metildopa + HCT	250-500 mg/ 25-50 mg

* **HCT**: hidroclorotiazida

Tabla 7.3 Medicamentos hipotensores y sitio de acción

- Medicamentos que actúan sobre la volemia y la RP*: diuréticos
- Medicamentos que actúan sobre el tono simpático, simpaticolíticos o bloqueadores adrenergicos:
 - Bloqueadores alfa adrenergicos:
 - De acción central: metildopa, clonidina
 - De acción periférica: Prazosin (postsinápticos)
 - Betabloqueadores: propranolol, nadolol, atenolol, pindolol.
 - Bloqueadores alfa y beta: labetalol
- Medicamentos que actúan sobre el músculo liso o vasodilatadores:
 - Arteriales: hidralazina, minoxidil, diazóxido.
 - Arteriales y venosos: antagonistas del calcio y nitroprusiato de sodio
- Medicamentos inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA):
Captopril, enalapril.
Medicamentos inhibidores de los receptores de la angiotensina II: Losartan

***RP:** Resistencias periféricas

Existen algunas modalidades para el tratamiento de la hipertensión arterial, como es por ejemplo el esquema tradicional por pasos o escalonado y el esquema terapéutico que toma en consideración ciertos patrones hemodinámicos y los cuales están en relación con la edad. En el esquema por pasos se asocian medicamentos en forma progresiva hasta obtener la normalización de la presión arterial. Se pueden ensayar diferentes medicamentos de una etapa antes de pasar a la siguiente; inclusive se pueden utilizar medicamentos de una etapa avanzada si no existe respuesta satisfactoria en las primeras fases. No es prudente llegar hasta la dosis máxima establecida, para realizar las modificaciones. Se sugiere comenzar con dosis bajas e ir aumentando progresivamente. **Etapa I.** Tratamiento no farmacológico. **Etapa II.** Diuréticos o betabloqueadores. **Etapa III.** Asociar a los diuréticos o a los betabloqueadores, los simpaticolíticos como son por ejemplo metildopa, clonidina, reserpina, prazosin y guanetidina. **Etapa IV.** Agregar, vasodilatadores (hidralazina, minoxidil y diazóxido), IECA, antagonistas del calcio. **Etapa V.** Utilizar la guanetidina que es un bloqueador presináptico. El otro esquema terapéutico se relaciona con la edad, en este

caso cuando los pacientes tienen entre **20 y 40 años** y tienen un patrón hiperquinético con aumento de la actividad simpática, elevación de la frecuencia y el gasto cardíaco y cifras altas de renina, responden a los betabloqueadores y a los IECA. Pacientes entre **40 y 60 años**, tienen un patrón intermedio y un 60 % responden a los betabloqueadores y un 40 % a los antagonistas del calcio. Pacientes mayores de **60 años**, tienen un patrón hemodinámico hipoquinético, con disminución de la frecuencia y del gasto cardíaco; además cifras bajas de renina plasmática y vasoconstricción con aumento de las resistencias periféricas, responden a los diuréticos, simpaticolíticos de acción central (metildopa, clonidina), antagonistas del calcio y vasodilatadores. La tendencia ahora es el tratamiento que toma en consideración a cada paciente es decir individualizando la terapia hipotensora y se sugiere seguir las siguientes pautas: 1) se debe hacer comprender al paciente la necesidad de recibir tratamiento para su hipertensión arterial; 2) el paciente debe cumplir su medicación para mantener la hipertensión arterial bajo control, varios estudios muestran que sólo 1 de cada 5 hipertensos está bajo control; 3) el medicamento hipotensor debe ser aquel que mantenga la presión arterial normal y que puede permitir una buena calidad de vida al paciente en lo económico y social.

En consideración a que la HTA es un problema de salud pública y que afecta a más de un billón de personas en el mundo entero, ha parecido interesante plasmar en este libro y como conclusión al tratamiento de la HTA las recomendaciones terapéuticas del Canadian Hypertension Education Program sobre el tratamiento de la HTA. Para la prevención de la HTA se requiere ingerir una dieta balanceada y no más de 100 mmol por día de sodio. En los pacientes hipertensos la ingesta de sodio debe ser entre 65 a 100 mmol por día. Se recomienda ejercicios aeróbicos de 30 a 60 minutos cuatro días a la semana. El IMC se debe situar entre 18.5 kg/m² y 24 kg/m² y la circunferencia abdominal debe ser menor de 102 cm en los hombres y menor de 88 cm en las mujeres. La ingesta de alcohol debe ser moderada tanto en hombres como en mujeres, es decir no más de 14 gramos por semana en los hombres y 9 gramos por semana en las mujeres. La dieta debe ser reducida en grasas saturadas y colesterol y hacer hincapié en la ingesta de frutas, vegetales y alimentos diarios bajos en grasa, ingerir fibras solubles y todos los granos y proteínas de fuente vegetal. Si el paciente se siente emocionalmente alterado debe recibir el apoyo psicológico y la

medicación correspondiente. El tratamiento farmacológico de la HTA debe tomar en consideración el riesgo aterosclerótico global del individuo, la lesión en órganos blancos y las condiciones comorbidas. Las cifras de presión arterial deben ser menores de 140/90 mm de Hg en todos los pacientes y menores de 130/80 mm de Hg en los pacientes diabéticos y con enfermedad renal crónica. Muchos pacientes requerirán más de un agente hipotensor para alcanzar las cifras citadas. En adultos sin indicaciones de otros agentes, la terapia inicial será en base a los diuréticos tiazídicos; otros agentes apropiados de primera línea para el tratamiento de la hipertensión arterial sistólica y diastólica incluyen los bloqueadores de la enzima convertidora (IECA) (excepto en pacientes de raza negra), los inhibidores de acción prolongada de los canales del calcio (CCBs), los bloqueadores de los receptores de la angiotensina (ARBs) y los betabloqueantes (en jóvenes menores de 60 años). El uso prudente de los IECA en los pacientes de raza negra se debe a que en general la respuesta es pobre, además se requieren dosis mayores y finalmente existe el riesgo de producir edema angioneurótico que puede poner en peligro la vida del paciente. Los antihipertensivos de primera línea para la hipertensión arterial sistólica aislada deben ser los CCBs dihidropiridínicos y los ARBs. Si existen otras patologías asociadas que hagan necesario el uso de otros agentes como por ejemplo: pacientes con angina, infarto al miocardio reciente, insuficiencia cardíaca los betabloqueantes y los IECA se recomiendan como medicamentos de primera línea; en pacientes con enfermedad cerebrovascular se recomiendan los IECA más diuréticos; en pacientes con enfermedad renal no diabética, los IECA serán de mayor utilidad; en pacientes diabéticos se usan los IECA y ARBs y en pacientes sin albuminuria las tiazidas y los CCBs son buenos medicamentos de primera línea. Todos los pacientes hipertensos con dislipidemia deben recibir tratamiento y de ser posible con estatinas. Una vez que la presión arterial es controlada se debe estudiar el uso del ácido acetilsalicílico.

Las guías europeas analizan el uso de diferentes tipos de hipotensores a pesar de las dificultades que conlleva la interpretación correcta a partir de metanálisis que comparan los diferentes regímenes hipotensores. Así las guías comparan: Calcio antagonistas versus diuréticos tiazídicos y betabloqueadores, inhibidores de la enzima de conversión versus

calcio antagonistas, antagonistas de los receptores de la angiotensina II versus otras drogas y finalmente analizan varios trabajos randomizados sobre los betabloqueadores.

Las guías europeas a este respecto señalan que los trabajos comparativos y randomizados muestran que para una similar reducción de la presión arterial, las diferencias en la incidencia de morbilidad y mortalidad cardiovascular entre las diferentes clases de drogas es muy pequeña y se concluye que sus beneficios dependen fundamentalmente en la disminución de las cifras de presión arterial. El análisis de los trabajos debería tomar en consideración aquellos que comparen dos tipos de medicamentos hipotensores, conociendo que siempre existen diferencias en lograr una disminución uniforme de la presión arterial en todos los pacientes. A parte de algunas limitaciones en este enfoque. Como previamente se resumió, todos los recientes meta-análisis, señalan el papel importante de reducir la presión arterial para todos los eventos específicos con la excepción de la insuficiencia cardíaca: siempre que la presión arterial sistólica es reducida en 10 mm de Hg, independientemente del agente utilizado, ambos el ACV como los eventos cardiovasculares disminuyen significativamente. Estos metanálisis también sugieren que algunos hipotensores pueden ejercer efectos beneficiosos sobre algunas causas específicas que son independientes de la presión arterial como por ejemplo los calcio antagonistas sobre el AVC y los IECA sobre los eventos coronarios. Este efecto, sin embargo es pequeño (5-10%) en relación a la protección que ejerce la disminución de las cifras de presión arterial. Por otra parte, ensayos particulares y metanálisis concuerdan en que los calcio antagonistas son menos protectores cuando se les compara con los diuréticos, los betabloqueantes, los IECA y los ARAII en prevenir nuevos episodios de insuficiencia cardíaca, independientemente de la disminución de las cifras de presión arterial entre los diferentes tratamientos. Es necesario no confundir nuevos episodios de insuficiencia cardíaca con los edemas que se producen debido a la vasodilatación al utilizar los calcio antagonistas. Es más, algunas drogas tales como los diuréticos, pueden no prevenir nuevos episodios de insuficiencia cardíaca y en ocasiones pueden ocultar sus síntomas. El estudio VALUE ha mostrado que los calcioantagonistas tienen un efecto protector limitado sobre la insuficiencia cardíaca cuando se les compara con los IECA. Así es razonable suponer que en la prevención de los efectos humorales de la insuficiencia cardíaca, los diferentes

hipotensores juegan papel diferente y que los IECA pueden desempeñar un papel determinante. El ensayo ACTION ha demostrado que lo más importante es la disminución de la presión arterial y que una disminución de la presión arterial en 14.6/7.6 mm de Hg en el grupo randomizado se asoció con una reducción en las hospitalizaciones al disminuir lentamente las dosis de nifedipina comparado con el grupo placebo. Otro hecho importante al comparar los diferentes hipotensores es la aparición de nuevas alteraciones metabólicas como la diabetes. Como se conoce la hipertensión y la diabetes ha menudo se encuentran asociadas y su combinación origina serias consecuencias. Se conoce así mismo que la hipertensión, la obesidad, la resistencia a la insulina, el hiperinsulinismo, la elevación de los triglicéridos y la disminución del HDL en general coexisten. En consecuencia se han realizado varias investigaciones para conocer los efectos metabólicos y la aparición de diabetes en los sujetos sometidos a tratamiento hipotensor. Así se han encontrado evidencias de que las nuevas drogas hipotensoras como los IECA, los bloqueadores de los canales del calcio y los bloqueadores de los receptores de la angiotensina II son menos diabetogénos que los diuréticos y los betabloqueadores. Casi todos los trabajos, cuyo objetivo es el de conocer la aparición de diabetes bajo tratamiento hipotensor muestran que existe una mayor incidencia de diabetes en los pacientes tratados con diuréticos y betabloqueantes que en los sujetos tratados con IECA, antagonistas de los receptores de la angiotensina o los calcio antagonistas. Estudios recientes han mostrado que los ARAII y los IECA se asocian con la aparición de menos diabetes que los calcio antagonistas. Hasta ahora es difícil concluir si los agentes que interfieren con el sistema renina angiotensina realmente ejercen una acción antidiabetogena o que ellos simplemente carecen de la acción diabetogena que poseen los beta bloqueadores, los diuréticos y en menor grado los antagonistas de los canales del calcio. También en ensayos con placebo se ha mostrado que en los pacientes tratados con ARAII e IECA existía menos diabetes que en los individuos que recibían placebo y en otros trabajos se mostró que los que recibían placebo tenían menos diabetes que en los sujetos que recibían diuréticos y betabloqueantes. Estudios muy recientes, con la participación de 160.000 sujetos ha mostrado que la asociación de diabetes con la terapia antihipertensiva es mas baja en los antagonistas de los receptores de la angiotensina II, los IECA, seguido de los calcio antagonistas, placebo, betabloqueantes y diuréticos en este orden. Se ha sugerido que la diabetes asociada con el tratamiento

antihipertensivo no tiene el mismo pronóstico que la diabetes de aparición espontánea. Este hecho es basado, en que los pacientes que desarrollan diabetes no tienen mayor mortalidad que los pacientes sin diabetes y lo cual se ha observado en ensayos controlados pertinentes. Es necesario puntualizar que las complicaciones cardiovasculares de esta diabetes inducida pueden estar presentes cuando, la misma tiene una evolución mayor de 10 años. Por otra parte cuando la diabetes tiene una larga evolución (16 a 30 años), los estudios observacionales han mostrado una alta incidencia de complicaciones cardiovasculares sobre todo cuando los pacientes son tratados con diuréticos y betabloqueantes.

Una de las controversias en el tratamiento de la HTA es cuando iniciar su tratamiento y al respecto las Guías Europeas de 2007 hacen una serie de recomendaciones sobre las cuales es necesario meditar. De esta manera y en base a las evidencias disponibles es útil disminuir la presión arterial en cifras $> 140/90$ mm de Hg en todos los pacientes hipertensos y que se pueden obtener niveles más bajos si son tolerados por los pacientes. En los diabéticos el tratamiento antihipertensivo debe ser más agresivo y el objetivo es alcanzar cifras de presión arterial inferiores a $130/80$ mm de Hg. Lo cual también puede ser beneficioso para quienes tienen una historia de enfermedad cerebro vascular y coronaria. Se debe tener cuidado en no producir hipoperfusión de órganos vitales con el tratamiento antihipertensivo en este tipo de pacientes particularmente en los pacientes que han padecido un infarto al miocardio o padecen de insuficiencia cardíaca crónica y en estas situaciones son muy útiles los betabloqueadores y los IECA.

En la escogencia de la medicación antihipertensiva, se sugiere tomar en consideración las recomendaciones que hacen las Guías Europeas 2007 y las cuales se muestran en la **Tabla 7.4**

Tabla 7.4 Escogencia de las drogas hipotensoras.

-
- ◆ El principal beneficio de la terapia hipotensora es el de disminuir las cifras de presión arterial como efecto primordial.
 - ◆ Existen cinco mayores clases de drogas hipotensoras – diuréticos tiazidicos, calcio antagonistas, IECA, ARA II y betabloqueadores- con los cuales se puede iniciar o mantener un tratamiento hipotensor, solos o en combinación. La combinación betabloqueadores y diuréticos se debe evitar en los pacientes con síndrome metabólico o con alto riesgo de desarrollar diabetes.
 - ◆ Como muchos pacientes pueden requerir más de una droga, no es necesario enfatizar cual será la primera droga que deba usarse. Aún cuando se deben tomar en consideración las condiciones generales del paciente para utilizar una o una combinación de drogas.
 - ◆ Se debe hacer hincapié en los efectos adversos de cada una de los medicamentos y tomar en consideración la respuesta de cada paciente, para evitar el no cumplimiento del tratamiento.
 - ◆ El efecto hipotensor debe durar al menos 24 horas, mediante control medico, domiciliario o ambulatorio de la presión arterial.
 - ◆ Se deben preferir las drogas que tengan su efecto hipotensor durante las 24 horas y de una sola administración diaria ya que así se asegura el cumplimiento del tratamiento.
 - ◆ La escogencia de una droga específica o las combinaciones de ellas y el descarte de otras debería hacerse en base a lo siguiente
 1. La experiencia previa favorable o no con un determinado tipo de droga en un paciente determinado.
 2. El efecto del medicamento sobre los factores de riesgo cardiovascular en relación al perfil de riesgo cardiovascular de cada paciente.
 3. La presencia de daño subclínico orgánico, enfermedad cardiovascular clínica, enfermedad renal o diabetes las cuales pueden ser tratadas más favorablemente con unas drogas que con otras.
 4. La presencia de enfermedades concomitantes que pueden limitar el uso de algunos medicamentos hipotensores.
 5. La posibilidad de interacciones con otros medicamentos utilizados para enfermedades co-mórbidas.
 6. El costo de los medicamentos, tomando en consideración que el costo no debe prevalecer jamás sobre la eficacia del medicamento, la tolerancia del mismo y la protección sobre el paciente.
-

Para finalizar este capítulo sobre el tratamiento de la hipertensión arterial se debe señalar que en la actualidad se continúa en la búsqueda de nuevos fármacos para el tratamiento de la HTA y en la combinación de los mismos para un mejor control de la HTA. En ese sentido se anotan algunas observaciones sobre el tratamiento clásico de la hipertensión arterial y algunos investigadores han concluido que el arsenal terapéutico actual para el tratamiento de la HTA no permite ni aportar la protección necesaria ni controlar la presión arterial en una proporción no despreciable de los pacientes hipertensos, con la consiguiente incapacidad para reducir el riesgo cardiovascular hasta el nivel de la población normotensa. Se estima que el porcentaje de control de la HTA en el mundo es de

sólo el 50% debido entre otras causas a la poca adherencia al tratamiento, desidia médica, uso inadecuado de los hipotensores, efectos secundarios o a la insuficiente eficacia de los fármacos disponibles. Las investigaciones que se adelantan se orientan hacia el papel fundamental del SRAA en la génesis de la HTA y la enfermedad cardiovascular. En la **Tabla 7.5** se citan los principales requisitos que deberían cumplir los fármacos hipotensores y en la **Tabla 7.6** los nuevos fármacos que se están desarrollando de acuerdo a las vías metabólicas en que actúan y a su mecanismo de acción.

Tabla 7.5 Requisitos de las drogas hipotensoras

-
- Capacidad de interferir en los mecanismos implicados en la génesis y mantenimiento de la HTA.
 - Mejor control de la PA durante 24 horas
 - Mayor protección de los órganos diana
 - Capacidad de modificar otros factores de riesgo
 - Mayor capacidad de prevenir la enfermedad cardiovascular
-

Tabla 7.6 Mecanismo de acción de los nuevos hipotensores

-
- Inhibidores de la aminopeptidasa A cerebral
 - Moduladores de la enzima de conversión de la angiotensina
 - Antagonistas del calcio tipo L de acción ultracorta, y antagonistas del calcio tipo T
 - Inhibidores de la NAD(P)H oxidasa vascular
 - Fragmentadores del entrecruzamiento anormal del colágeno mediado por productos terminales de la glicosilación avanzada
 - Inhibidores de la quinasa Rho
 - Abridores de los canales del potasio
 - Hipotensores que combinan diferentes mecanismos de acción
 - Inhibidores orales de la renina
 - Inmunización activa contra la angiotensina II
-

Modificado de: López Menchaca R, Suárez Fernández C. Nefrología e Hipertensión. 2007; 3: 274-288.

Se hace a continuación breves observaciones sobre estos diferentes tipos de hipotensores.

1. Inhibidores de la aminopeptidasa A cerebral. La aminopeptidasa A hidroliza la angiotensina II, convirtiéndola en angiotensina III. En trabajos experimentales, la inyección en los ventrículos cerebrales de EC33, un inhibidor específico de la aminopeptidasa A, bloquea la formación de angiotensina III y la respuesta presora de la angiotensina II, lo que hace pensar que la conversión de la angiotensina II en angiotensina III es un prerrequisito para el aumento de la presión arterial. De esta manera los inhibidores de la aminopeptidasa A cerebral podría ser un tratamiento hipotensor en el futuro.
2. Moduladores de la enzima de conversión de la angiotensina II. La enzima de conversión de la angiotensina II (ECA 2) es una carboxipeptidasa, que hidroliza la angiotensina I en angiotensina 1-9 y la angiotensina II, en angiotensina 1-7. La ECA 2 no transforma la angiotensina I en angiotensina II y por tanto no actúan sobre ella los IECA. Se señala que la ECA 2, equilibra los efectos vasoconstrictores de la angiotensina II por lo que medicamentos agonistas de la ECA 2 actuarían sinérgicamente o sumatoriamente con los IECA o ARA II para provocar vasodilatación.
3. Antagonistas del calcio (BCCa). El clevidipino, es un bloqueador dihidropiridinico de los canales del calcio tipo L, produce vasodilatación arteriolar, sin originar taquicardia refleja como el nitroprusiato de sodio. El azelnidipino, el S-amlodipina y el TKY505007 son otros antagonistas de los canales del calcio tipo L bajo investigación.
4. Inhibidores de la NAD(P)H oxidasa vascular. La NAD(P)H oxidasa es el más importante surtidor de superóxido en los vasos sanguíneos y su expresión y acciones están reguladas por la angiotensina II a través del receptor AT1. Experimentalmente se ha observado que los inhibidores de la NAD(P)H disminuyen la liberación de superóxido y aumentan la síntesis del NO y así se disminuye la presión arterial. Estas sustancias no se pueden administrar por vía oral y así su uso en clínica está limitado.
5. Fragmentadores del entrecruzamiento anormal del colágeno mediado por productos terminales de la glicolisación avanzada. La alteración de la disposición propia del

colágeno debido a los productos finales de la glicolización avanzada, propicia la rigidez cardiovascular, siendo esta un predictor de acontecimientos cardiovasculares en ancianos, diabéticos e hipertensos. El alagebrium mejora la distensibilidad arterial y reduce la presión arterial sistólica al fragmentar la disposición alterada del colágeno producto del envejecimiento y se estudia su utilidad en la hipertensión arterial sistólica aislada, la insuficiencia cardíaca y la nefropatía diabética.

6. Inhibidores de la quinasa Rho. La quinasa Rho, está elevada en los individuos hipertensos y a través del metabolismo del calcio produce vasoconstricción. Al inhibirse la vía de la quinasa Rho se origina vasodilatación y disminución de la presión arterial al menos en modelos experimentales, siendo el fasudil un importante representante de estos productos.
7. Abridores de los canales del potasio. Los canales del potasio al activarse originan descenso del calcio iónico y así se produce relajación arteriolar y disminución de la PA. Entre los fármacos que pueden desarrollar esta acción, se encuentra el iptakalim, el cual abre selectivamente los canales del potasio sensibles al ATP y produce vasodilatación permanente sin modificar la frecuencia cardíaca. Además esta sustancia mejora el remodelado cardíaco y se señala que disminuye la liberación de la endotelina procedente de las células endoteliales.
8. Fármacos con múltiples mecanismo de acción. En la **Tabla 7.7** se señalan estos fármacos los cuales actúan inhibiendo la enzima de conversión de la endotelina (ECE), bloqueando los receptores de la angiotensina II, liberando NO, e inhibiendo los receptores tipo 1 de la angiotensina.

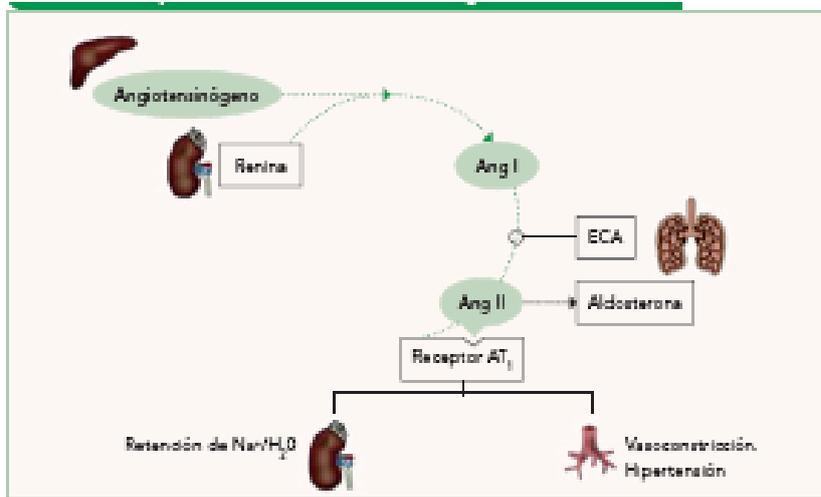
Tabla 7.7 Hipotensores con múltiples mecanismo de acción.

-
-
- Inhibidores de la vasopectidasa
 - Liberadores de NO asociados a estatinas y a ARAII
 - Antagonistas duales de la AT1 y del ETA
-
-

9. Inhibidores orales de la renina. Son quizás los medicamentos que tienen un mayor desarrollo y ya se encuadran comercializados en muchos países y en nuestro país.

Aún cuando en otros capítulos del presente trabajo se ha señalado el papel fundamental de la renina en la génesis de la HTA se hace ahora un recordatorio importante en consideración a los nuevos conceptos sobre el SRAA.

9.1 Concepto clásico del SRAA. El SRAA se caracteriza por regular la PA, de tal manera que su inhibición es necesaria para el tratamiento de la HTA y además el SRAA interviene en el desarrollo de la enfermedad cardiovascular. Se sabe que cuando existe una disminución de la presión arterial sistémica o existe un descenso de la presión en la arteria renal las células granulares del aparato yuxtaglomerular secretan renina y así la liberación de renina inicia una serie de complicados eventos bioquímicos. La renina es un enzima proteolítica (endopeptidasa) que desdobra el angiotensinógeno circulante (un péptido producido en el hígado) para formar angiotensina I la cual es inactiva. Por acción de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA) producida en las células endoteliales de los capilares de los pulmones y los riñones, al descomponer la angiotensina I se forma la angiotensina II (Ang II). La angiotensina II es un potente vasoconstrictor y aumenta las resistencias periféricas totales y la presión arterial, al fijarse al receptor AT1 de los miocitos del músculo liso de los vasos sanguíneo periféricos (**Ver Figura 5**). Por otra parte al activarse los receptores AT1, por la acción de la Ang II, se estimula la liberación por parte de las suprarrenales de la aldosterona la cual provoca retención de sodio y agua en la nefrona y así aumenta en mayor grado la presión arterial.



Ang I: angiotensina I; Ang II: angiotensina II; ECA: enzima de conversión de la angiotensina. Adaptado de J.H. Laragh, 1989 y citado por López Menchaca R. y col en Nefrología e Hipertensión. 2007; 3: 274-288.

Figura 5.- Sistema renina-angiotensina-aldosterona

9.2 Nuevas ideas sobre el SRAA. Además de su bien establecida participación en el control de la PA y de la homeostasis del organismo, este sistema desempeña un papel crucial en el desarrollo de la enfermedad cardiovascular. En la actualidad no hay dudas de que el SRAA se produce a nivel tisular y vascular, además del riñón, en el corazón y el cerebro y en ellos origina vasoconstricción. Por otra parte la Ang II modula diversas citoquinas inflamatorias y fibrogénicas y por tanto desempeña un papel importante en el crecimiento e hipertrofia tisular, desarrolla actividad protrombotica e incluso genera superóxido al activar el sistema NADP (dinucleótido de nicotinamida y adenina fosfato), y así contribuye al estrés oxidativo y finalmente la aldosterona favorece la fibrogénesis del tejido vascular y renal. En la **Tabla 7.8** se plasman estas nuevas acciones del SRAA.

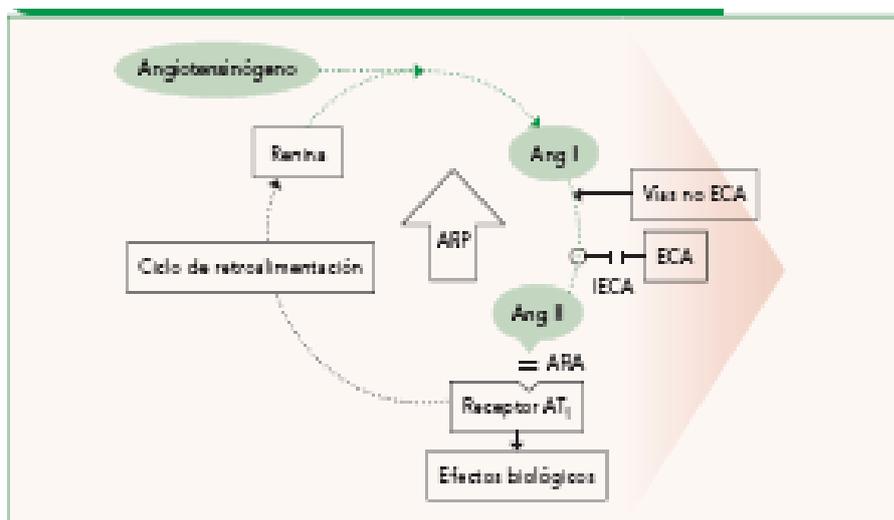
Tabla 7.8 Nuevas acciones del SRAA

Angiotensina II
Inductor de citoquinas inflamatorias y fibrogénicas
Participa en el crecimiento e hipertrofia tisular
Actividad protrombotica
Contribuye al estrés oxidativo
Aldosterona
Participa en la fibrogénesis del tejido vascular y renal

Todo lo anteriormente expuesto, demuestra que si la inhibición del SRAA es fundamental para el control de la PA no es menos cierto que su utilidad en el tratamiento de las enfermedades cardiovasculares y renales es esencial, siendo su papel en la nefroprotección de primer orden a cualquier nivel de la lesión renal y para algunos autores aún cuando no haya sido detectada.

- 9.3 Alcance del aumento de la actividad de la renina plasmática. La actividad de la renina plasmática (ARP) muestra la capacidad de la renina circulante para actuar sobre el angiotensinógeno y originar angiotensina I, siendo de esta manera un reflejo de la actividad del SRAA. La asociación de la renina con su sustrato, es el paso limitante del SRAA y así es un nivel clave. Cuando se bloquea el sistema con los IECA o ARAII, se eleva la ARP, al desaparecer la inhibición de la liberación de renina, como consecuencia de una disminución de la angiotensina II o debido a que su acción sobre los receptores AT1, situados en el aparato yuxtglomerular del riñón se encuentran bloqueados, y por tanto aumenta la ARP (**Figura 6**). Los diuréticos activan el SRAA y e incrementan la liberación de renina al producirse depleción de volumen. En resumen, la inhibición del SRAA, origina un aumento compensatorio de la liberación de renina, lo cual no ocurre cuando la inhibición se produce a nivel de la misma renina. Hoy se conoce que los IECA, los ARAII y el Aliskiren (bloqueador oral de la renina) tienen diferentes efectos sobre los componentes del SRAA, así por ejemplo los IECA aumentan la angiotensina I, la Renina y la ARP y

disminuyen la angiotensina II, los ARAII tienen los mismo efectos que los IECA salvo que elevan discretamente la angiotensina II y el aliskiren disminuyen la angiotensina I, la angiotensina II, la ARP y aumentan la renina.



Ang I: angiotensina I; **Ang II:** angiotensina II; **ARP:** actividad de la renina plasmática; **ECA:** enzima convertora de la angiotensina. Adaptado de: D.N. Müller y F.C. Luft, 2006 y citado por López Menchaca R. y col en Nefrología e Hipertensión. 2007; 3: 274-288.

Figura 6.- Incremento compensatorio de la actividad de renina plasmática luego del uso de los IECA y ARAII

9.4 Estrategias para el bloqueo del SRAA. La inhibición del SRAA ha resultado de mucha utilidad no solo por su capacidad hipotensora sino también por la protección orgánica que establece en el caso de la hipertrofia del ventrículo izquierdo (HIV), la diabetes, la enfermedad renal crónica, la existencia de microalbuminuria, el ACV y la disfunción sistólica del ventrículo izquierdo. Como se conoce los IECA bloquean el SRAA a nivel de la ECA, los ARAII actúan a nivel de los receptores de la angiotensina II y la espironolactona bloquea la aldosterona. A pesar de ser muy eficaces estos compuestos no originan un bloqueo total por lo que se investigan otras alternativas y estas son: asociación de medicamentos que inhiban el SRAA a diferentes niveles, el aumentar la dosis de los fármacos que bloqueen el SRAA en un solo nivel y los inhibidores directos de la renina.

La asociación de fármacos que inhiban el SRAA a diferentes niveles ha mostrado ser muy beneficioso en el caso de la disfunción ventricular postinfarto, la insuficiencia cardiaca con disfunción sistólica y la enfermedad renal crónica (ERC) con proteinuria. En el caso de la ERC, el uso combinado de losartan y trandolapril permitió una disminución importante de la proteinuria y una mejor evolución de la ERC.

Los inhibidores del SRAA a dosis elevadas, administrados a los pacientes hipertensos en monoterapia, minimizan los efectos que se producen cuando se bloquea el SRAA en forma crónica. Los ARA II podrían ser de utilidad a dosis elevadas sin que existan problemas graves de efectos secundarios o de seguridad para los pacientes. Aranda y col, en un trabajo prospectivo muestran que el telmisartan a dosis elevadas aumenta la eficacia del medicamento para disminuir la proteinuria y enlentecer la progresión de la enfermedad renal crónica en hipertensos no diabéticos con enfermedad renal.

Los inhibidores directos de la renina han tratado de utilizarse desde hace mucho tiempo, ya que constituye la inhibición del SRAA en sus inicios es decir impedir la hidrólisis del angiotensinógeno por la renina. Los primeros inhibidores directos de la renina tenían baja biodisponibilidad, escasa acción hipotensora y no fueron mayormente utilizados, situación que se ha modificado con la aparición del aliskiren que es un inhibidor oral de la renina. Este medicamento ha sido aprobado por la FDA americana y por la Unión Europea. Entre sus ventajas esta en que se puede administrar en una dosis diaria única ya que su vida media plasmática se sitúa entre 20 a 45 horas y así muestra una eficacia de 24 horas. Además reduce los niveles de PA en las primeras horas de la mañana al poseer un perfil circadiano favorable para prevenir los eventos cardiovasculares que se producen a esas horas. En estudios controlados no ha demostrado tener efecto rebote de la PA cuando se interrumpe su uso. Desde el punto de vista farmacocinético el aliskiren es eliminado en un 99% por vía biliar, lo cual supone una ventaja en los pacientes nefropatas crónicos y como no se metaboliza por el citocromo p450 no origina interacciones farmacológicas importantes con fármacos como la digoxina, el atenolol, la hidroclorotiazida,

ramipril o valsartan. Desde el punto de vista farmacodinámico, el aliskiren potencia el efecto hipotensor de los IECA, ARA II y diuréticos y su uso a dosis de 300 mg, combinado con el valsartan a dosis de 320 mg, reduce de forma muy importante la PA sin la aparición de mayores efectos secundarios. El aliskiren también tiene efecto órgano protector sobre el corazón y el riñón y en modelos experimentales tanto el aliskiren como el valsartan disminuyeron la albuminuria y la fibrosis cardiaca y renal. El aliskiren tiene algunos efectos secundarios como la elevación de la creatinina, diarrea e hiperkalemia sobre todo cuando se asocia con los IECA y ARA II. Se debe evitar su uso durante el embarazo y en los enfermos con antecedentes de angioedema o estenosis bilateral de la arteria renal.

Finalmente el uso de los bloqueadores directos de la renina tendría ciertas ventajas sobre otros tratamientos ya que:

1. Produciría un bloqueo más completo del SRAA al inhibir la renina en su punto de activación.
2. Tendría mayor efecto en la protección de los órganos dianas al disminuir la ARP y así evita la actividad de la renina sobre los tejidos sin necesidad de penetrar en los mismos.
3. Impiden la unión de la renina con su receptor y por tanto su activación evitando de esta manera las alteraciones que se producen a nivel local luego que se activa el SRAA.

La terapia farmacológica hipotensora combinada

Sever y colaboradores, en una reciente publicación, y en base a análisis de diversos estudios científicos sobre la HTA a nivel mundial, llegan a la conclusión de que la combinación de las drogas hipotensoras es el mejor camino para evitar las complicaciones de la HTA, sean cardiovasculares, renales, cerebrales y que al menos el 75% de los enfermos hipertensos requieren terapia combinada hipotensora. Así se señala, que una satisfactoria respuesta de la presión arterial, muy raramente es conseguida con la monoterapia. Además se conoce que existe respuesta hipotensora diferente de acuerdo al

género, en general los blancos responden bien a todo tipo de hipotensores y los de raza negra responden mejor al diltiazem que a otros agentes. Se ha establecido que por ejemplo los ancianos y los de origen africano tienen la actividad del sistema renina angiotensina aldosterona suprimida, de manera tal que la reducción de la presión arterial con un IECA puede ser muy pequeña. Por otra parte cuando la PA disminuye por efectos de la monoterapia, a esa reducción se oponen mecanismos opuestos reguladores y en casos extremos la respuesta es nula. Luego se han propuesto tres alternativas para alcanzar unas cifras tensionales óptimas: la dosificación máxima del hipotensor o de los hipotensores, la sustitución de una droga hipotensora por otra de diferente tipo o una terapia combinada racional.

La dosificación máxima del hipotensor o de los hipotensores debería ser puesta en práctica solo si es definitiva y se pueden obtener buenos resultados, pero en nuestro medio su costo es prohibitivo. Además ciertos hipotensores como los IECAS a pesar de que su dosis se aumente su efecto sobre la PA es mínimo, mientras que los inhibidores de los canales del calcio al doblar su dosis tienen mayores efectos sobre la PA que los IECAS pero conociendo que la incidencia del edema maleolar de estos pacientes es dosis dependiente de la amlodipina.

La sustitución de una droga por otro medicamento solo debe ser considerada sino tiene efecto hipotensor a dosis razonables, lo cual ocasionalmente se observa en pacientes de raza negra cuando reciben betabloqueantes o inhibidores del SRAA. También se debe sustituir una droga por otra cuando se presentan efectos adversos serios como el edema angioneurótico.

Se considera que una terapia combinada racional es útil en el tratamiento de la HTA. Este tipo de terapia puede actuar sobre mecanismos fisiológicos diferentes y se logra así un impacto mayor sobre la PA. La combinación de medicamentos puede neutralizar los mecanismos reguladores opuestos que cuando se utiliza la monoterapia pueden actuar impidiendo la acción del medicamento. Un buen porcentaje de hipertensos, se asocian a múltiples factores de riesgo como lesión orgánica subclínica, diabetes, ERC o enfermedad

cardiovascular y en esta subpoblación de hipertensos la terapia combinada es más eficaz. Como se sabe la variabilidad de la presión arterial es un factor de riesgo mayor para ACV e infarto agudo al miocardio, y esta variabilidad disminuye cuando se utiliza la terapia farmacológica combinada.

Wald y colaboradores, al revisar 42 ensayos en los cuales participaban 10.968 individuos, encontraron que cuando se combina un diurético tiazidico y un betabloqueante en pacientes hipertensos la reducción de la presión sistólica fue de 18.9 mm de Hg, con un IECA fue de 13.9 mm de Hg, y de 14.3 mm de Hg con un calcio antagonista. Estos autores concluyen que cuando se combinan dos hipotensores de diferente clase su efecto es aproximadamente 5 veces mayor que cuando se dobla la dosis de un solo hipotensor.

En su trabajo Sever y colaborador, analizan cuatro ensayos, que según estos autores son los mejores para guiar un tratamiento hipotensor combinado. Estos ensayos son el LIFE Trial (Uso del Losartan para la reducción de eventos), el ASCOT (Ensayo anglo-escandinavo sobre resultados cardiovasculares), el ACCOMPLISH (Ensayo sobre el tratamiento de pacientes con hipertensión arterial sistólica) y el VALUE (Uso y evaluación del losartan en el tratamiento hipotensor a largo plazo). Estos cuatro ensayos evaluaron en su conjunto a 54.944 pacientes quienes recibieron diferentes tratamientos hipotensores con los siguientes resultados:

- 1) En el ensayo LIFE, se utilizaron dos tipos de hipotensores un IECA más una hidroclorotiazida (HCT) y un betabloqueante más HCT y luego de 5 años de seguimiento se observó en el grupo que recibieron losartan+HCT una disminución del 13% de eventos cardiovasculares al compararlo con el grupo que recibió betabloqueantes+HCT y de eventos tipo ACV la disminución fue del 25% en el grupo que recibió losartan más HCT.
- 2) En el estudio ASCOT, un grupo de pacientes recibió un bloqueador de los canales del calcio (amlodipina) más una tiazida y otro grupo recibió el betabloqueante atenolol más un diurético tipo tiazida y luego de 5,5 años de seguimiento en el grupo de la amlodipina más la tiazida, todos los eventos cardiovasculares se redujeron en un 26%, los ACV en un 23% y todos las

causas de mortalidad en un 11% al compararlas con el grupo que recibió atenolol+tiazida. Es necesario señalar que la amlodipina mejoro significativamente la variabilidad de la PA, observada en este ensayo ASCOT.

- 3) En el ensayo ACCOMPLISH, un IECA (benazepril) más HCT fue comparado con un bloqueador de los canales del calcio (amlodipina) más un IECA. En ambos grupos se logro un buen control de las cifras tensionales. En el grupo amlodipina+IECA los eventos cardiovasculares disminuyeron en un 20% si se compara con el grupo que recibió IECA+HCT, los infartos al miocardio en un 22% y los ACV una reducción no significativa del 16%. Los beneficios del IECA+amlodipina sobre IECA+HCT fueron observados tanto en pacientes diabéticos como no diabéticos.
- 4) En el estudio VALUE se comparo un ARAII (Valsartan) más HCT y el bloqueador de los canales del calcio la amlodipina más HCT. Estos pacientes tuvieron un seguimiento de 4.5 años y se observo que la PA fue mejor y más rápidamente controlada en el grupo que recibió amlodipina. La morbilidad y mortalidad cardiaca fue similar en ambos grupos, sin embargo el infarto al miocardio fue menos frecuente en el grupo de la amlodipina en una reducción significativa del 19% y el ACV así mismo fue menor en el grupo de la amlodipina pero con una reducción no significativa del 15%.

El análisis de los estudios referidos, permite establecer que las asociaciones más beneficiosas para el tratamiento del hipertenso no complicado son los IECAS más los bloqueadores de los canales del calcio y estos más los ARAII. Así mismo estas combinaciones ofrecen mejor protección cardiovascular que por ejemplo la asociación IECA+HCT. Las combinaciones en todo caso deben tomar en cuenta sus resultados, la eficacia hipotensora, la seguridad y/o la tolerancia de los pacientes. En la **Tabla 7.9** las asociaciones de los medicamentos hipotensores tomando en consideración lo señalado en el párrafo anterior, es decir en cuanto a resultados, eficacia, seguridad y tolerancia de los pacientes.

Tabla 7.9 Recomendaciones para la combinación de medicamentos hipotensores.

Combinaciones favoritas

IECAS/diuréticos
ARAII/diuréticos
IECAS/ BCCa
ARAII/BCCa

Combinaciones consentidas

Betabloqueadores/diuréticos
BCCa (dihidropiridínicos/betabloqueantes
BCCa/diuréticos
Inhibidores de la renina/diuréticos
Inhibidores de la renina/BCCa
BCCa (dihidropiridínicos)/BCCa (no dihidropiridínicos)

Combinaciones inadmisibles

IECAS/ARII
Inhibidores de la renina/ARAII
Inhibidores de la renina/IECAS
Inhibidores del SRAA/ betabloqueantes
BCCa no dihidropiridínicos/betabloqueantes
Agentes de acción central/betabloqueadores

ARAII. Antagonistas de los receptores de la angiotensina II; BCCa. Bloqueadores de los canales del calcio; IECAS. Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina; SRAA. Sistema renina angiotensina aldosterona.

Modificado de: Sever PS, Messerli FH. Hypertension management 2011: optimal combination therapy. Eur Heart J. 2011; 32: 2499-2506.

A) Combinaciones favoritas

Inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona y bloqueadores de los canales del calcio.

Como ya se señaló, la combinación de drogas como IECAS, ARAII, BCCa y diuréticos reducen en mayor grado las cifras de presión arterial. Uno de los efectos adversos del uso de los bloqueadores de los canales del calcio (BCCa) es el edema periférico que es dosis dependiente. Un reciente metanálisis de Makani y colaboradores, ha mostrado que los IECAS son un poco más efectivos que los ARAII en disminuir el edema periféricos que se presenta cuando se utilizan los BCCa como monoterapia.

Inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona y diuréticos.

La combinación de diuréticos a los medicamentos hipotensores de uso corriente y actual tiene un efecto sumatorio para la reducción de la presión arterial elevada. Los diuréticos originan depleción del volumen intravascular, se activa el SRAA y como consecuencia se retiene sal y agua así como vasoconstricción. Al agregarse bloqueadores del SRAA se atenúa esta respuesta reguladora. Por otra parte los diuréticos puede causar hipokalemia e intolerancia a la glucosa todo lo cual puede ser mitigado al agregar un inhibidor del SRAA. Se señala que la clortalidona es más efectiva que la hidroclorotiazida, lamentablemente no se dispone actualmente de dicha tiazida. Estudios recientes han mostrado que el uso de la indapamida, una tiazida suave, más un IECA, disminuye la incidencia de ACV en un 30% y la incidencia de insuficiencia cardíaca en un 64% en personas mayores de 80 años.

B) Combinaciones consentidas

Diuréticos y betabloqueadores

Se ha observado, que en pacientes hipertensos con renina baja y en pacientes afroamericanos, la combinación diuréticos más betabloqueadores, aumenta la eficacia de

estos últimos. Estos medicamentos tienen efectos adversos como intolerancia a la glucosa, desarrollo de diabetes, fatiga y disfunción sexual. Las recomendaciones europeas para el tratamiento de la HTA sugieren que el uso de diuréticos debe hacerse en base a clortalidona e indapamida.

Bloqueadores de los canales del calcio y diuréticos.

Sobre esta combinación, no hay unanimidad en los que tratan la HTA. Sin embargo el estudio VALUE demostró que los pacientes que recibieron bloqueadores más diuréticos esta combinación fue bien tolerada y hubo una importante reducción en la morbilidad y mortalidad.

Bloqueadores de los canales del calcio y betabloqueadores

Según Sever y colaboradores, el uso combinado de estos hipotensores es bien tolerado siempre y cuando los BCCa sean del tipo de los dihidropiridínicos y no deben utilizarse los no-dihidropiridínicos (verapamil, diltiazem), ya que al poseer ambos un efecto cronotrópico negativo pueden originar bloqueo cardíaco y bradicardia.

Uso doble de bloqueadores de los canales de calcio.

Al combinar un BCCa dihidropiridimico con diltiazem y/o verapamil se obtienen adecuadas reducciones de la presión arterial sin mayores efectos colaterales de acuerdo a Korniyenko y colaboradores. Se ha observado que estas combinaciones son útiles en pacientes con edema angioneurótico o en caso de ERC avanzada en donde existe el riesgo de hiperkalemia.

C) Combinaciones inadmisibles

Uso doble de bloqueadores del SRAA.

El uso de dos o más bloqueadores del sistema renina-angiotensina-aldosterona para el tratamiento de la hipertensión arterial, se debe evitar. Gonçalves y colaboradores han demostrado que en pacientes con enfermedad renal crónica avanzada al suspender los bloqueadores del SRAA se mejora de manera significativa la filtración glomerular. Yusuf (2008), Ravandi (2009) y Yu (2011), han encontrado que la asociación de dos bloqueadores del SRAA originaba en los pacientes tratados un aumento de los efectos secundarios sin un incremento de los beneficios. Más recientemente, Novartis anunció (www.novartis.com) la terminación del estudio ALTITUDE, el cual se llevó a cabo en pacientes con diabetes y daño renal. En este estudio se utilizaba el bloqueador directo de la renina (Aliskiren) asociados a los IECA o ARAII y se observó un incremento de los ACV no fatales, complicaciones renales, hiperkalemia e hipotensión en este tipo de pacientes catalogados como de alto riesgo. Por tanto sigue siendo más efectivo el combinar los bloqueadores del SRAA, con diuréticos tipo tiazidas, los antagonistas de la aldosterona (espironolactona) o los bloqueadores de los canales del calcio.

Bloqueadores del SRAA y betabloqueantes

Según Sever y colaboradores, la combinación de estas drogas reduce los episodios de reinfartación y mejora la supervivencia de estos pacientes. La disminución de la presión arterial es muy pequeña con esta tipo de combinación, siendo mayor la reducción de la PA cuando se usa un solo hipotensor, es decir que para el tratamiento de la HTA per se, no hay argumentos para utilizar este tipo de combinación.

Betabloqueadores y medicamentos anti adrenérgicos.

Se ha observado un importante incremento de la PA con este tipo de combinación y la suspensión de la clonidina debe hacerse en forma gradual, cuando se utiliza esta combinación para obtener un mayor descenso de la PA.

D) Otras combinaciones posibles con bloqueadores alfa y espironolactona.

Los alfabloqueadores (Prazosin) puede utilizarse en combinación con otros hipotensores para alcanzar niveles razonables de PA en hipertensos (140.90 mm de Hg) y se sugiere que origina modestas reducciones de los lípidos en sangre.

Recientemente se ha observado que en los casos de hipertensión arterial resistente, al agregar la espironolactona a la triple terapia se obtienen reducciones importantes de las cifras tensionales: 22/9.5 mm de Hg. En consecuencia la espironolactona es recomendada como una componente de la terapia combinada en pacientes con HTA resistente.

CAPITULO 8

HIPERTENSIÓN ARTERIAL EN LAS ENFERMEDADES RENALES

INTRODUCCION

La hipertensión arterial producida por las enfermedades renales se debe: (1) a una alteración en el manejo del sodio y los líquidos por los riñones lo cual conduce a una expansión de volumen o (2) a una alteración de la secreción renal de sustancias vasoactivas que origina cambios sistémicos o locales del tono vascular. Los tipos principales de hipertensión arterial de origen renal se muestran en la tabla **Tabla 8.1**

Tabla 8.1 Hipertensión arterial de origen renal

Hipertensión arterial renal parenquimatosa
Preeclampsia-eclampsia
Hipertensión arterial renovascular

En las enfermedades parenquimatosas agudas o crónicas del riñón, la activación del sistema renina-angiotensina (SRA), puede explicar la hipertensión arterial que las acompaña. En esta hipótesis, la sola diferencia entre la hipertensión renovascular y la hipertensión nefrótica es que la disminución de la perfusión del tejido renal en la hipertensión nefrótica se debe a los cambios inflamatorios y fibróticos que envuelven los pequeños vasos intrarenales. Existen suficientes diferencias entre ambas patologías y al parecer existen otros mecanismos que se activan en la enfermedad renal parenquimatosa: (1) La actividad de la renina plasmática (ARP) es menos elevada en la enfermedad renal parenquimatosa que en la hipertensión renovascular; (2) el gasto cardíaco es normal en la hipertensión renal (salvo si existe uremia y anemia) y ligeramente elevado en la hipertensión renovascular; (3) la respuesta circulatoria a la inclinación y a la maniobra de Valsalva son exageradas en la hipertensión renovascular; y (4) el volumen sanguíneo tiende a ser elevado en los pacientes con enfermedad renal severa y bajo en los pacientes con hipertensión renovascular severa. Otras alternativas para explicar la patogenia de la hipertensión arterial nefrótica son que los riñones lesionados (1) produzcan otras sustancias vasopresoras aún no identificadas, (2) sean incapaces de producir sustancias vasodilatadoras como las prostaglandinas y la bradiquinina, (3) sean incapaces de inactivar sustancias vasopresoras, y/o (4) sean incapaces de manejar el sodio y retienen sodio lo cual

explicaría la hipertensión arterial. Como se observa en todas estas hipótesis participa el sistema renina angiotensina y la retención de sodio puede ser un mecanismo válido ya que en algunas patologías renales como la pielonefritis crónica y la enfermedad poliquística renal en donde existe pérdida de sal no desarrollan hipertensión arterial y se debe recordar que cuando se remueve sal y agua por diálisis o diuréticos la presión arterial se controla en la mayoría de los pacientes nefrópatas. La preeclampsia es principalmente una enfermedad sistémica del endotelio que origina activación de las plaquetas y desordenes isquémicos difusos con manifestaciones clínicas renales (proteinuria, edema, hiperuricemia), hepáticas (elevación de transaminasas, hemólisis y plaquetopenia, es decir síndrome de Hellp) y cerebrales (eclampsia). La hipertensión arterial se explicaría por una reactividad vascular aumentada más bien que una pérdida de la relación entre hormonas circulantes vasodilatadoras y vasoconstrictoras. El incremento de la reactividad vascular se debe a una disfunción endotelial con pérdida de la relación entre prostaciclina y el tromboxano A₂ a favor de este, existiendo además una posible disfunción en la síntesis de óxido nítrico y de las endotelinas con la sospecha de que la preeclampsia podría ser un simple estado de deficiencia de óxido nítrico lo cual no es aceptado por todos los investigadores. En la hipertensión arterial renovascular disminuye la perfusión del tejido renal debido a la estenosis de la arteria renal o de una de sus ramas y de esta manera se activa el sistema renina angiotensina. La angiotensina II circulante aumenta la presión arterial por vasoconstricción directa, por estimulación de la secreción de aldosterona que origina retención de sodio, y/o por la estimulación del sistema nervioso adrenergico. En el tumor de las células yuxtaglomerulares o nefroblastoma se puede producir una hipertensión arterial por exceso de renina, puede existir además hipokalemia y secreción aumentada de aldosterona siendo la ARP elevada en lugar de subnormal lo cual lo diferencia del aldosteronismo primario. La nefrosclerosis es una nefropatía asociada a la hipertensión arterial esencial. El papel de la hipertensión arterial como único agente etiológico que conduce a la insuficiencia renal parece estar claro en la población hipertensa de raza negra.

La hipertensión arterial es más común, más severa y menos bien tratada en la población hipertensa de raza negra que en los de raza blanca. En la población caucásica es difícil que la elevación de la presión arterial sola sea responsable de la enfermedad renal progresiva. La enfermedad renal ateromatosa puede ser responsable de la enfermedad renal

crónica en los ancianos hipertensos con aterosclerosis generalizada lo cual origina nefropatía isquémica o la microembolización colesterolinica. El mecanismo por el cual la hipertensión arterial produce daño renal no ha sido muy bien definido y se hace hincapié en que puede existir un determinismo genético para la enfermedad renal hipertensiva en los pacientes hipertensos. Algunas evidencias experimentales sugieren que la hipertensión glomerular/hiperfiltración constituye un probable mecanismo por el cual la hipertensión arterial origina enfermedad renal crónica. La reserva funcional renal en estudios experimentales y en humanos ha sido usada para investigar la presencia o ausencia de hiperfiltración. Los estudios por micropunción han mostrado que la hipertensión glomerular/hiperfiltración se asocia con pérdida de la reserva funcional renal. Sin embargo, la pérdida de la reserva funcional renal en modelos experimentales no siempre indica hiperfiltración ya que algunos agentes antihipertensivos como el verapamilo y el losartan corrigen la hipertensión glomerular/hiperfiltración pero no restauran la reserva funcional renal. En pacientes hipertensos se ha observado que la hipertensión se asocia con pérdida de la reserva funcional renal la cual puede ser restaurada con la terapia antihipertensiva. En algunos pacientes hipertensos se ha observado una reserva funcional renal normal. Existen estudios clínicos y experimentales que señalan un efecto protector renal de los IECA ya que disminuyen la presión arterial, reducen la presión capilar glomerular, mejoran la proteinuria y tiene efectos antiproliferativos.

LESIÓN RENAL

Desde hace mucho tiempo los médicos conocen que existe una asociación entre las formas graves de la HTA y la enfermedad renal crónica. Sin embargo ha existido polémica en cuanto a que si un hipertenso grado 1-2 pueda tener daño renal. Esta polémica parece haber terminado con las publicaciones del trabajo MRFIT (*Multiple Risk Factor Intervention Trial*) el cual demostró que existe una relación continua y creciente, igual a la señalada para otras complicaciones cardiovasculares, entre la presión arterial y la frecuencia de enfermedad renal a partir de cifras de presión arterial de 120/80 mm de Hg.

Otros trabajos recientes concluyen en que la elevación modesta de la presión arterial es un factor de riesgo independiente para la enfermedad renal crónica aún sin datos de nefropatía inicial. Por otra parte es muy frecuente que sea necesario plantear un diagnóstico diferencial entre una nefropatía primaria como causa de la HTA secundaria o un daño renal secundario a la HTA. En la **Tabla 8.2** se señalan esas diferencias.

Tabla 8.2 Diagnóstico diferencial entre la nefropatía primaria y la nefroangioesclerosis

Nefropatía Primaria	Nefroangioesclerosis
Menor de 50 años	Mayor de 50 años
HTA de reciente diagnóstico	Historia antigua de HTA
ERC de evolución rápida	ERC de lenta evolución
Proteinuria > 1,5 g/24 horas	Proteinuria < 1.5 g/24 horas
Microhematuria	Sin microhematuria
Cilindros hemáticos	Simetría renal
Asimetría renal	Riñones pequeños
Ausencia de ECV	Dislipidemia asociada
	ECV concomitante

HTA: Hipertensión Arterial **ECV:** Enfermedad Cardiovascular
ERC: Enfermedad Renal crónica

Es necesario saber que para proteger el riñón el control estricto de la presión arterial es indispensable, sin embargo el enfoque terapéutico debe ser integral tratando todos los factores de riesgo posibles como se muestra en la **Tabla 8.3**.

Tabla 8.3 Protección renal y cardiovascular en la enfermedad renal crónica por nefropatía diabética y no diabética con hipertensión arterial.

Finalidad

- Estricto control de la presión arterial (>130/80 mm de Hg)
En general se requieren 2 o más fármacos hipotensores
Si la proteinuria es > de 1 gramo/24 horas el nivel deseado será 125/75 mm de Hg.
- Reducir la proteinuria:
Asociar IECA y ARAII
Control Nutricional.
- En diabetes la HBA1C debe ser $\leq 7\%$
Control endocrinológico
- Abandonar el hábito de fumar
- Tratar la dislipidemia
Uso de estatinas
- Antiagregación plaquetaria
Bajas dosis de aspirina

Tratamiento

- **Medidas no farmacológicas:** Enfoque nutricional, dietas hiposódicas (2 gramos/día), dietas hipoproteicas si existe ERC moderada o avanzada, control del peso, actividad física.
 - **Medicamentos hipotensores:** Comenzar IECA y ARA II (Sobre todo en diabetes tipo 2)*, de ser necesario agregar diuréticos tiazidicos (12.5 A 25 mg/día), en caso de ERC (diuréticos de asa), luego bloqueadores de los canales del calcio o betabloqueantes (cardiopatía isquémica), alfabloqueantes y drogas de acción central.
- **

* Recomendación de la American Diabetes Association. ** El uso de la medicación hipotensora se hará gradualmente y de acuerdo a la respuesta terapéutica.

ERC: Enfermedad Renal Crónica

ENFERMEDAD RENO-VASCULAR

INTRODUCCION

Se considera que las enfermedades renales parenquimatosas y las diferentes formas de enfermedad renovascular (ERV) son las causas mayoritarias de HTA secundaria. Como se sabe la displasia fibromuscular en pacientes jóvenes, y la enfermedad aterosclerótica en personas de edad avanzada son las responsables principales de la ERV. Se utiliza el término de nefropatía isquémica cuando la enfermedad aterosclerótica se encuentra presente en ambas arterias renales. La nefropatía isquémica y la nefroangioesclerosis pueden estar juntas y se piensa que estas lesiones micro y macrovasculares renales son responsables de muchos casos de ERC especialmente en pacientes mayores y cuya etiología se responsabiliza a la HTA. En la **Tabla 8.4** se muestran las características de la estenosis de la arteria renal sea por displasia fibromuscular o lesión aterosclerótica.

Tabla 8.4 Características de la estenosis de la arteria renal.

Displasia fibromuscular	Aterosclerosis
Pacientes jóvenes	Adultos mayores
Más frecuente en mujeres	Más frecuente en hombres
Debuta como hipertensión arterial	Afecta a los fumadores
Poco frecuente la enfermedad renal crónica	Se asocia con enfermedad renal crónica
	Aterosclerosis generalizada
	HTA resistente al tratamiento

En la **Tabla 8.5** se muestra la prevalencia de la estenosis de la arteria renal en diferentes entidades clínicas.

Tabla 8.5. Prevalencia de estenosis ateromatosa de la arteria renal

-
- En el 27% de las autopsias
 - En el 25% de los pacientes que se someten a una angiografía coronaria
 - En el 50% de los pacientes que requieren una angiografía periférica
 - En el 16 al 20% de los pacientes que inician diálisis
 - En el 25 al 30% de los pacientes mayores de 60 años en programas de diálisis
-

PATOGENIA

La hipertensión renovascular representa un ejemplo claro de cómo se desarrolla una hipertensión arterial. En este tipo de HTA existe una activación del sistema renina-angiotensina cuando la estenosis reduce la luz arterial en más de un 75-80% y así ocurre la HTA, la cual es mediada por la angiotensina II. La angiotensina II origina vasoconstricción directa y estimula la aldosterona lo cual provoca retención hidrosalina.

CLINICA

La ERC ocurre generalmente en pacientes mayores de 50 años, fumadores y en quienes puede existir una enfermedad vascular generalizada. Puede ser subdiagnosticada y se presenta con una gran variedad de síntomas y signos. En general es una hipertensión arterial ligera o moderada pero en un tercio de los casos se asocia con hipertensión arterial maligna. El sedimento urinario de estos pacientes es normal y la proteinuria no alcanza rangos nefroticos aún cuando en algunos casos puede existir una proteinuria importante y lesiones de glomeruloesclerosis focal en la biopsia renal. Estos pacientes pueden presentar una insuficiencia renal aguda sobre todo cuando la estenosis es bilateral o existe una estenosis arterial en un riñón único funcionante y los pacientes reciban medicamentos que

inhiban el sistema renina angiotensina. En la **Tabla 8.6** se muestran los datos clínicos más importantes y diagnósticos de la enfermedad de la arteria renal.

Tabla 8.6 Criterios clínicos y diagnósticos de la Enfermedad de la Arterial Renal (EAR)

-
-
- Pacientes jóvenes sin historia familiar de hipertensión arterial.
 - Enfermedad vascular periférica
 - Hipertensión arterial resistente
 - Deterioro de la presión arterial en pacientes que cumplen adecuadamente el tratamiento
 - Deterioro de la función renal en pacientes que reciben IECA o ARAII
 - Lesión renal con proteinuria mínima
 - Edema pulmonar brusco
 - Diferencia de tamaño en los riñones >1.5 cm
 - Hiperaldosteronismo secundario (Hiponatremia e hipopotasemia).
-

Los signos menos comunes son el edema pulmonar brusco que puede ser recurrente y el cual seguramente se debe a una retención de líquidos y disfunción ventricular diastólica que puede acompañar a una estenosis bilateral ateromatosa de ambas arterias renales. Pueden existir alteraciones de la paraclínica en pacientes con modesta o no grave ERC. Los enfermos con una estenosis unilateral de la arteria renal tienen elevados niveles plasmáticos de renina y aldosterona asociados con hipokalemia; en contraste los pacientes con un hiperaldosteronismo primario, su concentración de sodio es normal o baja. Los pacientes con una estenosis bilateral de las arterias renales comúnmente presentan la función renal alterada. El examen físico de estos pacientes puede mostrar soplos sobre los grandes vasos abdominales como la aorta (siendo esto una característica de una extensa aterosclerosis). Los soplos sobre los vasos renales son menos comunes, los cuales se deben buscar en la cara anterior del abdomen y la región lumbar.

DIAGNOSTICO

El más importante diagnóstico diferencial de estenosis ateromatosa de la arterias renal en pacientes con HTA y alteración de la función renal son la nefroesclerosis hipertensiva benigna y la enfermedad microembolica colesterolinica. Alcanzar un diagnostico correcto puede ser difícil ya que las tres pueden coexistir u ocurrir simultáneamente. En la **Tabla 8.7** se muestran los exámenes por imágenes no invasivos.

Tabla 8.7. Exámenes por imágenes no invasivos para el diagnostico de EAR.

-
- Ultrasonido Doppler
 - Renografía con Captopril
 - Tomografía computarizada helicoidal
 - Resonancia magnética angiográfica.
-

La angiografía es el examen más preciso para el diagnóstico de la estenosis ateromatosa de la estenosis de la arteria renal y es ampliamente utilizado. Sin embargo tiene sus riesgos y puede alterar la función renal. Las técnicas no invasivas buscan remplazar la angiografía convencional, aún cuando hasta ahora no son aceptablemente reproducidas. Cada una de ellas tiene sus propias limitaciones. Por ejemplo el ultrasonido Doppler requiere de personal especializado y es a menudo imposible en los pacientes obesos. La tomografía computarizada helicoidal requiere el uso de medios de contraste y radiación. La renografía isotópica (con o sin captopril) tiene la ventaja de que aporta información sobre la función renal pero es de muy escaso valor cuando existe enfermedad bilateral o cuando la función renal se encuentra seriamente deteriorada. La resonancia magnética angiografica es la más prometedora ya que no utiliza medio de contraste y permite la reconstrucción de imágenes en varios planos y su limitación se refiere a que esta técnica no esta disponible en todo el país. Además de lo señalado estas técnicas requieren una gran colaboración del paciente para obtener imágenes de buena calidad. Por otra parte estas técnicas no nos orientan sobre los pacientes que responderán a la revascularización, ya que el objetivo de la técnica es la de establecer el diagnostico y si la revascularización es

posible o apropiada. En la práctica muchos equipos utilizan el ultrasonido Doppler para establecer el tamaño de los riñones y su simetría antes de realizar la angiografía para identificar la lesión y utilizan la resonancia magnética en aquellos pacientes con un alto riesgo de presentar las complicaciones de la angiografía.

PRONÓSTICO

La progresión de la estenosis ateromatosa de la arteria renal es de difícil evaluación sin embargo sobre esta progresión influyen las enfermedades vasculares concomitantes. Varios estudios estiman que la progresión radiológica de la lesión ateromatosa es cerca del 50% y el riesgo de progresión depende de la severidad inicial de la lesión. La posibilidad de oclusión de la arteria renal cuando la estenosis es mayor al 60% se sitúa en un 5% al año. Los pacientes que tienen una estenosis bilateral ateromatosa de las arterias renales con una arteria renal ocluida tienen tres veces mayor riesgo de progresar a la enfermedad renal crónica que aquellos pacientes que no tienen ninguna arteria ocluida (50% vs 18%). La tasa de pérdida de la función renal es tres veces mayor en los pacientes con una enfermedad bilateral de la arteria renal que en los pacientes con una lesión unilateral (43% vs 13%).

TRATAMIENTO

El tratamiento de la estenosis ateromatosa de la arteria renal debe ser individual y debe tomar muy consideración si la revascularización puede lograr una prolongación de la vida y la calidad de la misma. En estos momentos se conoce que la hipertensión arterial en pacientes con estenosis de la arteria renal puede ser controlada solo con drogas en cerca del 90% de los casos. Los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina disminuyen la tasa de filtración glomerular (TFG) en un tercio de los pacientes con una estenosis bilateral severa de la arteria renal. Se sabe que aún cuando la disminución de la TFG es reversible en muchos casos, estos medicamentos deben ser utilizados con sumo cuidado. En la **Tabla 8.8** se recuerdan las opciones actuales para el tratamiento de la estenosis de la arteria renal.

Tabla 8.8. Posibilidades terapéuticas para la estenosis de la arteria renal.

-
- Tratamiento medicamentoso hipotensor (Evitar IECA y ARAII de ser factible)
 - Dejar de fumar
 - Tratamiento hipolipimiente
 - Tratamiento preventivo para las enfermedades cardiovasculares coexistentes: ejemplo: antiplaquetarios: aspirina
 - Angioplastia cuando la lesión es única, proximal, severa y en la displasia fibromuscular
 - Colocación de stent en la ateromatosis ostial de la estenosis de la arteria renal
 - Bypass quirúrgico en caso de falla de los procedimientos endovasculares
-

En la tabla 8.9 se señalan las indicaciones para la revascularización

Tabla 8.9. Indicaciones para la revascularización de la estenosis de la arteria renal

-
- Hipertensión arterial resistente
 - Disminución de la TFG
 - Estenosis crítica o estenosis con deterioro de la función renal en riñón único funcionante
 - Displasia fibromuscular
 - Estenosis asociada con edema pulmonar súbito (“flash” pulmonary oedema)
-

La angioplastia es el procedimiento tradicional para los procedimientos de revascularización. Los avances técnicos han revolucionado la angioplastia, pero pocos trabajos controlados han examinados sus efectos sobre la estenosis de la arteria renal. Los experimentos controlados y randomizados disponibles comparando el tratamiento medicamentoso con la angioplastia, solo han mostrados una modesta reducción de la presión arterial o necesidad de drogas hipotensoras después de la angioplastia. A diferencia del tratamiento de la displasia fibromuscular, la curación de la estenosis ateromatosa de la arteria renal con sola la angioplastia es rara. Muchas de las estenosis ateromatosas de las arterias renales se deben a la invasión del ostium de los vasos renales por las placas

aorticas. En estos casos la angioplastia no es la solución ya que la elasticidad de las placas aorticas ha disminuido importantemente. La introducción de los stents ha logrado superar este problema. En un reciente y controlada ensayo comparando la inserción de un stent con la angioplastia sola en pacientes con estenosis ostial mostró un gran índice de éxito (88% vs 75%) y más baja reestenosis a los seis meses (14 vs 48%) en los pacientes que tenían un stent insertado. Aún cuando los resultados del bypass quirúrgico son excelentes, se considera que la cirugía se debe reservar a los pacientes en quienes el stent falla o aquellos pacientes que desarrollan complicaciones. En la **Tabla 8.10** se muestran las complicaciones de la revascularización.

Tabla 8.10. Complicaciones de la revascularización por estenosis de la arteria renal

-
- Hematomas
 - Aneurismas falsos de la arteria renal
 - Isquemia distal al sitio de punción
 - Nefropatía por contraste
 - Disección, oclusión o perforación de la arteria renal
 - Síndrome embólico colesterolínico
-

La revascularización beneficia y mejora la función renal aun cuando es difícil conocer que pacientes serán beneficiados y que parte del riñón recobra la función. Algunos estudios muestran que el 25% de los pacientes mejoran a función renal cuando se trata de una enfermedad renal crónica ligera o moderada, permanece estable en un 50% y se deteriora en un 25% de los pacientes después de la revascularización quirúrgica o la colocación de un stent. Así mismo cuando el tamaño renal es igual o mayor de 8 cm al ultrasonido y si la biopsia renal no muestra mayores lesiones glomerulares el pronostico es bueno pero sin embargo estos marcadores de éxito en la revascularización no han sido suficientemente estudiados. Se conoce además que aquellos pacientes que sufren un deterioro de la función renal después de la revascularización requerirán diálisis crónica aproximadamente al año.

Si bien una disminución de la presión arterial o una reducción en el uso de los hipotensores es el objetivo de la revascularización, la protección renal también es muy importante. Estudios en animales han mostrado que el tejido renal debido a la estenosis de la arteria renal está sometido a cambios isquémicos irreversibles, y presenta atrofia tubular, fibrosis intersticial, glomeruloesclerosis a pesar del tratamiento antihipertensivo. La inserción de un stent en pacientes con estenosis de la arteria renal enlentece la progresión de la enfermedad renal crónica a pesar de modestas reducciones en la presión arterial. Además se debe hacer la revascularización por el hecho de que los pacientes con estenosis ateromatosa de la arteria renal tienen muy mal pronóstico en diálisis con una supervivencia media de 27 meses y la prevención de la progresión de la enfermedad renal en este grupo puede ser muy beneficioso para estos pacientes. Los pacientes trasplantados renales y con enfermedad cardiovascular asociada pueden presentar estenosis de la arteria renal del aloinjerto. De tal manera que se desarrolla hipertensión arterial, retención de líquidos y falla renal similar a la encontrada en los pacientes con estenosis bilateral de la arteria renal y es una indicación para la revascularización. En la **Tabla 8.11** se sugieren algunas recomendaciones para el tratamiento individualizado de los pacientes portadores de estenosis de la arteria renal.

La revascularización quirúrgica está raramente indicada, pero puede ser una opción en pacientes en quienes técnicamente no se puede realizar la angioplastia o la inserción de un stent o en pacientes con anomalías vasculares abdominales mayores y que serán sometidos a cirugía vascular. La nefrectomía estaría indicada en pacientes con enfermedad unilateral de la arteria renal y en quienes es imposible controlar la presión arterial debido a la presencia de un riñón muy pequeño y no funcional.

Tabla 8.11 Recomendaciones terapéuticas individualizadas para los pacientes portadores de estenosis de la arteria renal.

Características del paciente	Tratamiento
<ul style="list-style-type: none"> • Presión arterial controlada, • Creatinina < 1.5 mg dl • Estenosis de la arteria • Renal menor del 50% • (Uní o bilateral) 	Médico
<ul style="list-style-type: none"> • Enfermedad renal crónica (IV) y riñón menor de 8 cm., oclusión de la arteria renal o ausencia de función 	Conservador, la intervención no recupera la función renal
<ul style="list-style-type: none"> • En el riñón afectado o biopsia renal Con lesiones irreversibles • Riñón de mas de 8 cm, estenosis mayor del 50% y presión arterial no controlada o deterioro de la función renal con IECA* o enfermedad renal crónica progresiva 	Angioplastia para las lesiones fuera del ostium y angioplastia más stent para la enfermedad del ostium

* Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina

Finalmente la conducta futura ante una estenosis de la arteria renal dependerá de los resultados de importantes y relevantes ensayos controlados como por ejemplo el que se lleva a cabo en Inglaterra con 1000 pacientes y que compara la angioplastia con o sin stent contra el tratamiento medicamentoso.

HIPERTENSION ARTERIAL EN OTRAS ENFERMEDADES RENALES Y EL TRASPLANTE RENAL

INTRODUCCION

En las primeras décadas del siglo XVIII (1830) los estudios de Bright demostraron los nexos entre la enfermedad renal terminal y la lesión cardiaca. Luego los experimentos de Goldblatt permitieron aún más mostrar la relación del riñón con la hipertensión arterial (HTA) definiendo que la retención de sal y la expansión salina son mecanismos esenciales de la HTA. Los pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) en su gran mayoría son hipertensos particularmente quienes sufren de lesión glomerular y/o vascular y en menor grado los que padecen una lesión tubulo-intersticial crónica. Como se observa la HTA puede deberse a enfermedad renal y la vez puede ser consecuencia de la misma y además puede acelerar la progresión de la enfermedad renal situación bien establecida en los diabéticos. Por otra parte la HTA es un importante factor de riesgo cardiovascular y la segunda causa de ingreso a diálisis en el mundo. Un hipertenso esencial sin tratamiento antihipertensivo desarrolla lesión renal y según Perera de una serie de 500 hipertensos controlados hasta su muerte el 42% presentaba proteinuria y el 18% tenía diversos estadios de enfermedad renal crónica. A pesar de que el tratamiento farmacológico de la HTA ha mejorado sustancialmente, la evidencia señala el alto porcentaje de pacientes hipertensos que ingresan a los programas de suplencia renal, es decir diálisis y trasplante renal, y también se observa la existencia de proteinuria en un porcentaje que oscila entre el 4 al 16% de los pacientes hipertensos que reciben terapia antihipertensiva farmacológica. Iseki y colaboradores, en un estudio prospectivo con más de 107.000 pacientes adultos, han mostrado que la presencia de proteinuria era el marcador más sensible de enfermedad renal crónica terminal aún cuando fuere de incremento moderado, seguido por la hematuria y la hipertensión diastólica. Otros estudios señalan a la hipertensión sistólica como el marcador más sensible de enfermedad renal crónica progresiva.

PATOGENIA DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL EN LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA

En situaciones normales cuando se incrementa la volemia el riñón responde aumentando la natriuresis y de esta manera se mantiene constante la relación volumen intravascular y la capacitancia vascular. Esto se logra, gracias a la anulación del sistema renina angiotensina- aldosterona (SRAA), a la interrupción del sistema nervioso simpático y las modificaciones hemodinámicas intrarrenales.

La ERC se asocia indefectiblemente a una disminución de la función renal que se acompaña de alteraciones en muchos sistemas como por ejemplo el manejo del sodio por el riñón. A medida que la enfermedad progresa aumenta la excreción de sodio por nefrona funcionante, este incremento parece ser responsabilidad de factores natriureticos que inhiben la reabsorción distal de sodio particularmente el péptido atrial natriurético. En una situación de ERC se liberan otros factores endogenos que incrementan el calcio citosólico a nivel del músculo liso vascular lo cual origina vasoconstricción y se aumenta la sensibilidad vascular a otros agentes vasoactivos. A esta situación se agregan un aumento a la resistencia a la insulina, la elevación de la hormona paratiroidea (PTH), la incorrecta activación del SRAA y del sistema nervioso simpático y las modificaciones del endotelio vascular todo lo cual conduce a un aumento de la resistencia vascular periférica. Ya en las etapas finales de la ERC la excreción de sodio disminuye y se hace presente la expansión del espacio extracelular cuya manifestación clínica más notable es la hipertensión arterial que acompaña a la mayor parte de los pacientes nefropatas sobre todo si su afección es glomerular o vascular. Uno de los argumentos a favor de la expansión del espacio extracelular como responsable de la HTA en los pacientes con ERC es que la ultrafiltración pura en los enfermos en diálisis disminuye la presión arterial al permitir la pérdida de agua y sal. Otros de los factores citados como responsable de la HTA en los pacientes renales crónicos son el déficit de óxido nítrico, las propiedades de la endotelina-1, el incremento de la actividad del sistema nervioso simpático y el aumento de la reactividad a las catecolaminas.

HIPERTENSION ARTERIAL EN LA POLIQUISTOSIS RENAL AUTOSOMINICA DOMINANTE

La poliquistosis renal autosómica dominante (PKRAD) ocasiona enfermedad renal crónica estadio V (ERCEV). La mutación de PKD1 (región cromosomita 16p13.3) es la causa más frecuente de PKRAD, aproximadamente el 86% de los casos, la mayoría de los casos restantes se deben a las modificaciones de PKD2 (4q22) y el resto a las mutaciones de un locus todavía no conocido. Las características clínicas de PKD1 y de PKD2 son muy parecidas y ellas se reconocieron como enfermedades de etiología diferente al final de los años de 1980 gracias a un análisis de ligazón genética. Las características clínicas son similares en cuanto a las manifestaciones renales y extrarenales. La PKD2 es más benigna en lo relativo a la edad promedio de hacer el diagnóstico, hay menos hipertensión arterial y la edad promedio de aparición de la ERCEV es más tardía, la ERCEV aparece en la PKD1 a los 54.3 años quizás en relación a la posición de las mutaciones PKD1 y en el caso de la PKD2 aparece a los 74.0 años. Por otra parte las mujeres que padecen PKD2 tienen un pronóstico mejor y se observa que la aparición de la ERCEV en los hombres en promedios es a los 68.1 año y en las mujeres a los 76.0 años y no se conoce aun la razón de esta diferencia. En las dos enfermedades hay una gran variabilidad genética intrafamiliar, en lo relativo a la severidad de la enfermedad, a las anomalías extrarenales, todo lo cual indica que existen modificaciones genéticas importantes y que hay factores medioambientales que influyen la evolución de la enfermedad. La enfermedad se expresa primordialmente en los riñones (100%), hígado (57%), valvulopatías cardíacas (26%), páncreas (10%) y aneurismas cerebrales (5%). La HTA en ocasiones es la primera manifestación de la PKRAD y sin existir compromiso de la función renal. La HTA es un factor que causa la ERC en la PKRAD y además ayuda significativamente en la progresión de la ERC. Los quistes renales originan isquemia y así se estimula el sistema renina-angiotensina con la aparición de la HTA y esta se convierte en un factor pronóstico de progresión hacia la ERCEV como ha sido demostrado en varios trabajos. Finalmente para algunos autores la ERCEV es debida a procesos que originan fibrosis intersticial más que a la acción mecánica de los quistes sobre el parénquima renal, ya que existe acumulación de colágeno Tipo I y IV,

laminita, fibronectina, macrófagos y fibroblastos cuya magnitud aumenta a medida que progresa la edad.

HIPERTENSION ARTERIAL EN LA DIABETES MELLITUS

La diabetes mellitus tiene 2 formas diferenciadas, la de tipo 1, que se produce generalmente en pacientes de menos edad y se caracteriza por una destrucción de las células beta y déficit absoluto de insulina, y la de tipo 2, que es más habitual en los individuos de mediana edad o de edad avanzada y se caracteriza por una reducción de la capacidad de la insulina de favorecer el transporte de la glucosa a través de la membrana de las células del músculo esquelético, aunque puede haber también defectos de secreción de insulina. La forma más frecuente de la enfermedad es, con mucho, la diabetes mellitus tipo 2, que se da con una frecuencia que es unas 10-20 veces la de la diabetes mellitus tipo 1 insulino dependiente, y tiene una prevalencia de hipertensión de un 70-80%. Se ha establecido claramente que la concomitancia de hipertensión y diabetes mellitus de uno u otro tipo aumenta sustancialmente el riesgo de que se desarrollen lesiones renales y de otros órganos diana, con lo que aumenta en gran manera la incidencia de ictus, enfermedad coronaria, insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedad arterial periférica y mortalidad cardiovascular. Como se ha señalado anteriormente, la microalbuminuria es un indicador precoz de la enfermedad renal y un marcador de un aumento del riesgo cardiovascular. Los datos relativos a la protección cardiovascular mediante el tratamiento antihipertensivo son escasos en la diabetes mellitus tipo 1, en la que, sin embargo, hay evidencia de que el tratamiento convencional o con IECA retarda la progresión de la nefropatía. La evidencia existente, no deja lugar a dudas en cuanto a que, en la diabetes mellitus tipo 2, la reducción de la presión arterial tiene un notable efecto de protección cardiovascular, con independencia del fármaco o los fármacos utilizados. Los estudios controlados con placebo que han dado resultados positivos han utilizado diuréticos (a menudo en combinación con bloqueadores beta), antagonistas del calcio e IECA. Esto permite llegar a la conclusión de que, incluso en la diabetes mellitus, el efecto beneficioso cardiovascular tiene su origen en gran parte en la reducción de la presión arterial en sí. Un reciente meta análisis indica que el establecimiento de valores más bajos como objetivos de presión arterial puede inducir un

efecto beneficioso cardiovascular superior en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 que en los no diabéticos. La recomendación de iniciar un tratamiento cuando la presión arterial está aún en valores normales altos y alcanzar un valor de presión arterial $< 130/80$ mmHg está respaldada por evidencias bien establecidas. No se ha establecido tan claramente que estos valores más bajos de presión arterial sean útiles también para retrasar la aparición de la nefropatía diabética. En varios ensayos controlados y aleatorizados se ha investigado si, en la diabetes mellitus tipo 2, algunos fármacos antihipertensivos pueden tener propiedades de protección renal específicas que pudieran aumentar la protección asociada a la reducción de la presión arterial en sí. Hay evidencia de que los antagonistas de los receptores de angiotensina y los IECA son superiores, especialmente importantes para la prevención y la reducción de la microalbuminuria y la proteinuria. En resumen, en los pacientes con diabetes tipo 2, puede recomendarse reducir la presión arterial, siempre que sea posible, hasta un valor $< 130/80$ mmHg. Deben aplicarse medidas intensivas de modificación del estilo de vida, haciendo especial hincapié en las intervenciones que favorecen una reducción del peso (como la restricción calórica y el aumento de la actividad física), puesto que el sobrepeso y la obesidad son frecuentes en la diabetes mellitus tipo 2, y la reducción de peso se asocia a una cierta disminución de la presión arterial y a una mejora de la tolerancia a la glucosa. Se debe considerar también el empleo de fármacos antihipertensivos cuando la presión arterial sea normal alta y en situación de microalbuminuria. En principio, cabe considerar todos los fármacos antihipertensivos, teniendo en cuenta que un control efectivo de la presión arterial puede resultar especialmente difícil de alcanzar en la diabetes y que, a menudo, puede ser necesaria la combinación de 2 o más fármacos. No se debe preferir los bloqueadores beta ni los diuréticos tiazídicos como fármacos iniciales, dado que pueden agravar la resistencia a la insulina y motivar un aumento de dosis o del número de fármacos antidiabéticos utilizados. La evidencia existente indica que, en caso de microalbuminuria o nefropatía diabética, el tratamiento debe iniciarse o incluir un fármaco que actúe bloqueando el sistema renina-angiotensina. Dada la evidencia reciente que indica que en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 la inhibición de la enzima de conversión de la angiotensina previene la aparición de microalbuminuria, pueden recomendarse los IECA también como intervención primaria preventiva de nefropatía. Debe considerarse también el empleo de fármacos hipolipemiantes, en vista de los resultados de varios

ensayos, que indicaron que en los pacientes diabéticos se obtiene un efecto beneficioso con un control estricto de los lípidos. En la **Tabla 8.12** se hacen algunas recomendaciones para el tratamiento hipotensor en los pacientes diabéticos y de acuerdo a las guías europeas 2007 para el manejo de la hipertensión arterial

Tabla 8.12 Tratamiento antihipertensivo en pacientes diabéticos.

-
- Cuando sea oportuno, se debe fomentar las medidas no farmacológicas intensas en todos los pacientes diabéticos, con especial atención a la reducción de peso y a la disminución del consumo de sal en la diabetes tipo 2.
 - El objetivo de presión arterial (PA) debe ser $< 130/80$ mmHg y el tratamiento con fármacos antihipertensivos puede iniciarse ya cuando la PA esté en valores normales altos.
 - Para la reducción de la PA, pueden utilizarse todos los fármacos que sean efectivos y bien tolerados. A menudo, es necesaria una combinación de 2 o más fármacos.
 - La evidencia existente indica que la reducción de la PA también tiene efectos protectores contra la aparición y la progresión de una lesión renal. Puede obtenerse una cierta protección adicional con el empleo de un fármaco que bloquee el sistema renina-angiotensina (un antagonista de los receptores de la angiotensina o un IECA).
 - Un bloqueador del sistema renina-angiotensina debe ser un componente habitual del tratamiento combinado y la medicación preferida si basta con una monoterapia.
 - La microalbuminuria debe motivar el tratamiento farmacológico antihipertensivo incluso cuando la PA inicial esté en valores normales altos. Los bloqueadores del sistema renina-angiotensina tienen un intenso efecto antiproteinúrico y deben utilizarse de manera preferente.
 - Las estrategias de tratamiento deben considerar una intervención dirigida a todos los factores de riesgo cardiovascular, incluida una estatina.
 - Dada la mayor probabilidad de hipotensión postural, es preciso determinar también la PA en bipedestación.
-

Fuente: Guía Europea de práctica clínica para el tratamiento de la hipertensión arterial 2007 (Versión en español).

En la **Tabla 8.13** se señalan algunas recomendaciones para el tratamiento hipotensor en los pacientes con enfermedad renal crónica (ERC).

Tabla 8.13 Tratamiento hipotensor en los pacientes con ERC.

-
- La enfermedad renal se acompaña de un riesgo elevado de episodios cardiovasculares
 - Control estricto de la presión arterial <130.80 mm de Hg y aún menor si la proteinuria es superior a 1 gramo/día.
 - Disminución de la proteinuria a niveles cercanos a la normalidad
 - Combinar varios fármacos hipotensores, incluidos diuréticos de asa
 - Utilizar IECAS o ARA II o su combinación
 - El bloqueo del sistema renina-angiotensina es muy útil en los pacientes de raza negra
 - Se debe individualizar el tratamiento y utilizar en forma integral: hipotensores, estatinas, antiagregantes plaquetarios, debido al riesgo cardiovascular.
-

HIPERTENSION ARTERIAL Y TRASPLANTE RENAL

INTRODUCCION

Se acepta universalmente que la HTA es muy común luego del trasplante renal y así mismo que su control solo ha mejorado ligeramente al comparar los periodos de 1993 al 2002 y de 1976 al 2002, incluso con la utilización de dos o más hipotensores y que su frecuencia al cabo de un año se incrementa del 43.5% al 54.6%. En 1987 Huysmans FT y colaboradores señalaban que la HTA apareció en el 48.3% de 329 receptores de riñón de cadáver tratados con azatioprina, luego de un año de haber sido trasplantados. En ese mismo año Kasiske BL señala que la HTA se encontraba presente en el 52.7% de los pacientes trasplantados al año de seguimiento y al cabo de 5 años en el 46.3%. Más

recientemente González-Posada Delgado JM y colaboradores sitúan la prevalencia de la HTA en un 60% hasta un 90% de los pacientes que han recibido un aloinjerto renal. En nuestra casuística particular (Unidad de Nefrología, Diálisis y Trasplante Renal, Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes, Mérida, Venezuela) la prevalencia de HTA entre los pacientes trasplantados es del 90%.

Como se observa, en todo caso, los datos disponibles confirman que la HTA es muy frecuente luego del trasplante renal y lo más importante es que la HTA condiciona el pronóstico de estos pacientes, al asociarse con la pérdida del injerto y la morbi-mortalidad cardiovascular. Por otra parte la elevación de la presión arterial sistólica y/o diastólica se asocia con el rechazo agudo y este se relaciona estrechamente con la sobrevida del injerto renal. El análisis de Kaplan-Meier demostró en el trabajo de Tutote VK y colaboradores que cuando las presiones sistólicas y diastólicas estaban controladas o eran aún bajas la sobrevida del injerto era mucho mejor.

ETIOLOGIA

Los factores involucrados en la génesis de la HTA del paciente trasplantado son múltiples y se citan los siguientes: factores hereditarios (donante/receptor), estenosis de la arteria renal, nefroangioesclerosis previa al trasplante renal, sexo masculino, edad del donante, diabetes, índice de masas corporal (IMC), la presencia de los riñones nativos, retardo en la función del injerto, rechazo crónico, la enfermedad de base que condujo a la enfermedad renal crónica, siendo más frecuente en los pacientes portadores de una glomerulonefritis crónica que en los pacientes portadores de una nefritis intersticial crónica y en niños la hipertensión fue más elevada en aquellos pacientes con enfermedad renal primaria o secundaria adquirida que en el caso de nefropatías hereditarias. A estos factores señalados es necesario añadir el uso de ciertos medicamentos de acción inmunosupresora como los anticalcineurínicos (Ciclosporina y Tacrolimus) y los esteroides todos útiles en la evolución posttrasplante. La hipertensión es menos importante en los pacientes que reciben tacrolimus, debido quizás a que produce menos vasoconstricción periférica que la ciclosporina (CyA). Antes esta situación se recomienda que los niveles de CyA en sangre sean menores a 400 ng/ml luego de un año de trasplante.

PATOGENIA

En la patogenia de la HTA del paciente trasplantado, intervienen diferentes factores de acuerdo a su etiología y otros de carácter genético, es decir que existen factores patogénicos que son intrínsecos al riñón, como rechazo agudo o crónico y enfermedad renal nueva o recurrente y los que son extraños al riñón. Las últimas causas son estenosis de la arteria renal, hipertensión inducida por los riñones nativos y administración de esteroides y ciclosporina. Se conoce que algunos de los medicamentos que garantizan la inmunosupresión y previenen el rechazo pueden elevar la presión arterial, este es el caso de los anticalcineurínicos y los esteroides particularmente. Se sabe por tanto que los pacientes tratados con ciclosporina tienen una incidencia más alta de HTA que aquellos pacientes tratados con azatioprina o mofetilmicofenolato. Epidemiológicamente está establecido que el 80% de los pacientes que reciben anticalcineurínicos presentan hipertensión arterial. En términos generales la ciclosporina origina hipervolemia por retención de sal, aumento de la actividad de los nervios simpáticos renales que a su vez provocan vasoconstricción arteriolar aferente y vasoconstricción mediada por las endotelinas. Hay estudios que demuestran que la ciclosporina y, quizás el tacrolimus activan el SRAA y simultáneamente modifican la secreción de óxido nítrico y la formación de prostaglandinas, todo lo cual origina disfunción endotelial y aumento de las resistencias periféricas. La ciclosporina por otra parte aumentó la sensibilidad al vasoespasmo inducida por la endotelina-1, la cual está ligada directamente a la patogenia de la HTA posttrasplante renal. Khanna y colaboradores han mostrado que una de las secuelas del aumento de la expresión TGF-beta por la ciclosporina es el de incrementar la producción de endotelina por las células del músculo liso vascular y así originar hipertensión arterial y, por tanto, el TGF-beta representa el nexo de unión entre las consecuencias clínicas deseables, como la inmunosupresión e indeseables como la hipertensión por la utilización de la ciclosporina. El otro anticalcineurínico utilizado universalmente es el tacrolimus, el cual produce menos vasoconstricción que la ciclosporina y por tanto menos hipertensión arterial como ha sido demostrado en estudios controlados. Además cuando se realiza la conversión de ciclosporina a tacrolimus se produce una disminución significativa de los niveles de presión arterial. Por otra parte esta conversión – de ciclosporina a tacrolimus- no solo mejora la presión arterial sino que

también confiere un mejor perfil lipídico a estos pacientes y en consecuencia se mejoran los factores de riesgo de acuerdo al estudio Framingham. Los esteroides al producir una mayor retención volumétrica y estimular localmente el SRAA colaboran en la génesis de la hipertensión arterial del paciente trasplantado. Estudios experimentales, han comprobado que dosis crecientes de esteroides como la dexametasona provocan una mayor actividad de la enzima convertidora de la angiotensina (ACE) en las células del músculo liso vascular y lo cual tiene como resultado un aumento de las resistencias periféricas. Se ha considerado que la reducción o suspensión de estos medicamentos conlleva a un descenso de la presión arterial y, además, se piensa de la hipertrofia ventricular izquierda, lográndose así una disminución del riesgo cardiovascular.

TRATAMIENTO

En cuanto al tratamiento de la HTA del paciente trasplantado, su objetivo es el de lograr cifras tensionales de $\leq 130/80$ mm de Hg. en el paciente sin proteinuria y de $\leq 125/75$ mm de Hg. en aquel paciente con proteinuria. Generalmente se acepta que cualquier fármaco hipotensor puede ser útil para alcanzar el objetivo propuesto, pero que en todo caso dependerá de las condiciones clínicas de cada paciente. Se imponen las medidas higiénico-dietéticas como para cualquier paciente hipertenso. Los estudios hasta el presente indican que luego de un trasplante renal se activa el SRAA y por tanto se debería comenzar el tratamiento con fármacos que disminuyan la vasoconstricción intraglomerular y/o la presión intraglomerular. Algunos grupos inician la terapia hipotensora en pacientes sin proteinuria con los calcio-antagonistas o medicamentos que bloquean el SRAA como los IECA o los ARA, aún cuando en ciertos trabajos se prefieren estos últimos ya que se ha observado que la supervivencia del paciente es mejor con estos medicamentos que con los calcio-antagonistas. Si se trata de un paciente con proteinuria lo mejor es asociar IECA y ARA sino existe estenosis de la arteria renal. Significativamente esta asociación disminuye la proteinuria y la masa cardiovascular con la subsecuente mejoría del perfil cardiovascular. Por otra parte si las condiciones clínicas son adecuadas se puede pensar en suprimir los esteroides y hacer la conversión de CyA a Tacrolimus o Sirolimus todo lo cual puede contribuir a mejorar las cifras de tensión arterial. En todo caso se sabe que la enfermedad

cardiovascular es la principal causa de muerte de los pacientes trasplantados y la HTA se asocia a un incremento de la morbilidad y mortalidad cardiovascular siendo mandatorio su control para, no solo lograr una sobrevida del paciente sino también para evitar la pérdida del injerto, con lo cual ahora existen los recursos terapéuticos para lograr su control.

CAPITULO 9

HIPERTENSION RESISTENTE.

EMERGENCIAS HIPERTENSIVAS.

HIPERTENSION MALIGNA.

HIPERTENSIÓN EN EL EMBARAZO.

En este capítulo se asocian cuatro situaciones particulares que se pueden presentar en el manejo del paciente hipertenso: **LA HIPERTENSIÓN RESISTENTE, LAS EMERGENCIAS HIPERTENSIVAS, LA HIPERTENSION MALIGNA y LA HIPERTENSION EN EL EMBARAZO** siguiendo las observaciones de la Guía Europea de práctica clínica para el tratamiento de la hipertensión arterial.

9.1 HIPERTENSION RESISTENTE

Se puede catalogar una hipertensión arterial resistente o refractaria al tratamiento cuando no es posible disminuir las cifras de presión arterial sistólica y diastólica a valores recomendados a pesar de un tratamiento antihipertensivo que combine 3 medicamentos a dosis suficientes (incluido un diurético) y cambios en el estilo de vida. Según Acelajado y colaboradores la hipertensión arterial refractaria es una hipertensión arterial resistente pero la misma se define cuando la PA persiste sin control luego de 3 o más visitas al médico en un periodo de seis meses y recibiendo la máxima terapéutica hipotensora permitida. Según cifras de estudios comparativos la prevalencia de la hipertensión arterial resistente se puede situar en un 8% de los pacientes a quienes les prescribieron 4 medicamentos hipotensores y se debe conocer que la hipertensión resistente se acompaña de lesiones subclínicas de órganos diana y además de un elevado riesgo cardiovascular. Se debe señalar que la hipertensión resistente afecta a un 20% de toda la población hipertensa según Frank y colaboradores. En la tabla **Tabla 9.1** se señalan las causas probables de hipertensión resistente al tratamiento hipotensor respectivo.

Tabla 9.1 Etiología de la hipertensión arterial resistente al tratamiento hipotensor.

-
- No cumplimiento del tratamiento
 - Aumento de peso
 - Consumo abundante de alcohol
 - Consumo de medicamentos que elevan la presión arterial (esteroides, ciclosporina, AINES, cocaína) en forma permanente.
 - Apnea obstructiva del sueño
 - Origen secundario no diagnosticado
 - Lesiones de órganos irreversibles o poco reversibles
 - Sobrecarga de volumen por:
 - Tratamiento diurético insuficiente
 - Enfermedad renal crónica progresiva
 - Consumo exagerado de sodio
 - Hiperaldosteronismo
-

Una de las principales causas por las cuales existe hipertensión arterial resistente es por la falta de cumplimiento del tratamiento hipotensor respectivo. En estos casos se imponen dos alternativas, suspender la terapia actual y modificar radicalmente el tratamiento o bien hospitalizar el paciente para supervisar el tratamiento y además controlar adecuadamente la presión arterial. Una causa ahora frecuente de hipertensión resistente es la apnea obstructiva durante el sueño, debida a la hipoxia prolongada y la estimulación de los quimiorreceptores durante la noche, y a la privación del sueño. Se hace necesario precisar una causa secundaria de hipertensión arterial como por ejemplo una estenosis oculta de la arteria renal que puede ser resuelta por angioplastia con balón y colocación de stents. La incapacidad para reducir las cifras de presión arterial puede tener su origen en una lesión cardiovascular severa poco reversible o reversible solo de forma muy lenta. La sobrecarga de volumen puede deberse a una enfermedad renal progresiva, a un consumo excesivo de sal, a un hiperaldosteronismo o a un tratamiento diurético insuficiente que en general es la causa más frecuente. No se debe olvidar la posibilidad de una hipertensión aislada por bata blanca o a la utilización de maguitos del esfigmomanómetro inadecuados para el tamaño del brazo y finalmente en las personas de mayor edad y con lesiones neuromusculares que impiden tomar las cifras de presión correctamente dando origen a cifras muy superiores a los valores intraarteriales normales. Para el manejo de la hipertensión arterial resistente (HAR) se hace necesario la elaboración cuidadosa de una historia clínica, particularmente en cuanto a se refiere al interrogatorio del paciente para

conocer exactamente la causa de la HAR que puede estar por ejemplo en una ingesta abusiva de alcohol o un mal cumplimiento de la terapia hipotensora. Se deben implementar estudios diagnósticos que hagan posible descubrir una causa secundaria de la hipertensión arterial, siendo necesaria la monitorización ambulatoria de la presión arterial que indique el grado de elevación de la presión arterial y el riesgo cardiovascular. Muchos de estos pacientes requieren 3 o más fármacos hipotensores y actualmente algunos estudios muestran que la administración adicional de antagonistas de la aldosterona como la espironolactona produce una reducción significativa de la presión arterial cuando se utilizan en paciente con HAR. La espironolactona causó una buena respuesta hipotensora cuando se utilizó a dosis relativamente bajas es decir entre 25 a 50 mg por día y también se reportan buenas respuestas con el amiloride. En la actualidad además se han utilizado para el manejo de los pacientes con HAR los antagonistas de la endotelina y la estimulación crónica de los nervios del seno carotideo con dispositivos eléctricos implantados. No se conoce bien si existe en estos pacientes un hiperaldosteronismo primario o secundario al ingerir un tratamiento múltiple. En todo caso, se trata de pacientes que pueden tener una función renal deteriorada por lo que se hace necesario control estricto de la kalemia y las cifras de la creatinina plasmática ya que pueden estar ingiriendo simultáneamente bloqueadores del sistema renina-angiotensina. En los últimos años se ha propuesto una nueva alternativa para el tratamiento de la HAR como es la denervación renal. Como es conocido la activación del sistema nervioso simpático del corazón, riñones y de la vasculatura periférica origina un aumento del gasto cardiaco, de la retención de líquidos y de las resistencias vasculares periféricas, jugando así un importante factor patogenético para la elevación aguda y crónica de la PA. Estudios preliminares en pacientes con HAR y diversas comorbilidades como por ejemplo resistencia a la insulina, síndrome metabólico, apnea obstructiva del sueño y síndrome de los ovarios poliquísticos, han mostrado que la denervación renal atenúa la severidad de estas comorbilidades y al mismo tiempo disminuye la PA. Sin embargo, mayores estudios son necesarios para observar los efectos a largo plazo de este procedimiento así como su efectividad en otras enfermedades tales como la insuficiencia cardiaca congestiva. La denervación simpática renal se hace por vía percutánea con un catéter de radiofrecuencia colocado en la arteria renal. El catéter Simplicity, por vía endovascular estándar se introdujo hasta ambas arterias renales y se conectó a un

generador de radiofrecuencia, administrando de cuatro a seis descargas de baja intensidad en cada arteria e interrumpiendo así los nervios renales (The Symplicity HTN-2 Trial). Al cabo de 6 meses, 41 (84%) de 49 pacientes que se sometieron a la denervación renal tuvieron una reducción de la presión arterial sistólica de 10 mm de Hg o más en comparación con 18 (35%) de los 51 controles ($p < 0.0001$).

9.2 EMERGENCIAS HIPERTENSIVAS

Las emergencias hipertensivas aparecen cuando en el caso de que diversas formas de HTA se acompañen de lesiones **agudas** de órganos diana. En la **Tabla 9.2** se señalan las emergencias más importantes, que requieren un tratamiento rápido y pueden poner en peligro la vida de los pacientes. Se debe tener cuidado en que las reducciones de la presión arterial no sean extremas ya que se pueden asociar con perfusión insuficiente del cerebro, a un infarto cerebral o a una lesión del miocardio o de los riñones. Esto es especialmente cierto en el ictus agudo. Es necesario ser cuidadosos en disminuir la presión arterial, sobre todo en las primeras horas siguientes al ictus ya que las cifras elevadas de presión arterial pueden disminuir espontáneamente en los días siguientes al accidente isquémico como se ha observado en pacientes que han sobrevivido al ictus. Si el ictus se asocia a un edema pulmonar, disección de la aorta o a un infarto del miocardio reciente, la disminución de la presión arterial debe ser inmediata pero de una manera lenta y en estricto control.

Tabla 9.2 Emergencias hipertensivas más importantes

-
- Encefalopatía hipertensiva
 - Insuficiencia ventricular izquierda por HTA
 - Hipertensión e infarto al miocardio
 - Hipertensión y angina inestable
 - Hipertensión con disección de la aorta
 - Hipertensión grave con hemorragia subaracnoidea o ACV
 - Crisis por feocromocitoma
 - Abuso de anfetaminas, LSD, cocaína, éxtasis
 - HTA perioperatoria
 - Preeclampsia o eclampsia graves
-

En la **Tabla 9.3** se señalan las drogas más utilizadas en las emergencias hipertensivas, de acuerdo al tipo de emergencia hipertensiva y cuales medicamentos es necesario evitar.

Tabla 9.3 Medicamentos en las emergencias hipertensivas de acuerdo al diagnóstico.

DIAGNOSTICO	MEDICAMENTO	EVITAR
Encefalopatía	Nitroprusiato Diazóxido Enalapril Labetalol	Clonidina Metildopa
Hipertensión Maligna	Nitroprusiato Enalapril Labetalol	Clonidina Metildopa
Ictus (Hemorrágico)	Nitroprusiato Labetalol	Clonidina Metildopa
Insuficiencia Cardíaca	Nitroprusiato+Furosemida Enalapril+Furosemia Nitroglicerina+Furosemida	Hidralacina Diazóxido
Angor o infarto	Nitroglicerina Labetalol Nitroprusiato Enalapril	Hidralacina Diazóxido
Aneurisma Disecante	Nitroprusiato	Hidralacina Diazóxido
Eclampsia	Hidralacina Labetalol Metildopa	Nitroprusiato Diazóxido IECAS
Feocromocitona	Fentolamina Nitroprusiato Labetalol	Los demás
Cocaína	Calcioantagonistas Diazepan	

Fuente: Alcazar JM. Tratamiento de la hipertensión arterial. En: Hernando L, Aljama P, Arias M, Caramelo C, Egido J, Lamas S, eds. **Nefrología Clínica**. Buenos Aires, BA: Editorial médica panamericana; 2004: 210-214.

En la **Tabla 9.4** se señalan los medicamentos más útiles en el tratamiento de las emergencias hipertensivas, observando como conducta practica los siguiente: a) controlar la presión arterial, la frecuencia cardiaca, y valorar el nivel de la conciencia y de la diuresis; b) canalizar una vía periférica, tanto para la administración de los fármacos como para administrar líquidos expansores, en el caso de hipotensión brusca; c) utilizar los fármacos de forma aislada, ya que la asociaciones pueden inducir hipotensión importante; d) conocer la farmacocinética de cada hipotensor y la duración de su efecto; e) comenzar con dosis bajas e ir aumentando según la respuesta.

Tabla 9.4 Medicamentos más beneficiosos en las emergencias hipertensivas

MEDICAMENTO	VIA/DOSIS	UTILIZACION
Vasodilatadores		
Nitroprusiato de sodio	IVC: 0.5-10 µg/kg/min	50 mg/500 ml glucosa
Nitroglicerina	IVC: 10 µg/min	
Nicardipina	IVC: 5-15 mg/hora	
Fenoldopan	IVC: 0.1-0.3 µg/kg/min	
Diazóxido	IVC: 1.5-2.0 mg/kg	IVC:600 mg/500 ml glucosa B: 150-300 mg
Hidralacina	IVC: 0.5 mg/kg	IVC: 40 mg/ 500 ml
Inhibidores adrenérgicos		
Clonidina	B: 2-5 µg/Kg	B: 150-300 mg
Metildopa	IVC: 600 mg/ 500 ml glucosa
Fentolamina	B: 5-10 mg	IVC: 50-100 mg/500 ml glucosa
Labetalol	IVC: 2 mg/min	B: 20-80 mg
Urapidil	IVC: 2 mg/250 ml	B: 25 mg IVC: 250 mg/500 ml glucose
IECA		
Enalapril	IVC: 5mg/250 ml glucose B: 1 mg/5 m	
Diuréticos		
Furosemida	B: 20-120 mg	
Bumetanida	B: 1-12 mg	

Abreviaturas: IVC: Infusión Continua; B: Bolos

Modificado de: Alcázar JM. Tratamiento de la hipertensión arterial. En: Hernando L, Aljama P, Arias M, Caramelo C, Egido J, Lamas S, eds. **Nefrología Clínica**. Buenos Aires, BA: Editorial médica panamericana; 2004: 210-214.

9.3 HIPERTENSION MALIGNA

Esta situación no es muy frecuente y en general y lamentablemente se observa en las poblaciones de menores recursos socio económico. Este síndrome se caracteriza por un aumento grave de la presión arterial, con una presión arterial diastólica superior a 140 mm de Hg. aún cuando puede ser menor, existiendo lesión vascular que se manifiesta más comúnmente como hemorragias retinianas, exudados y/o edema de papila. (Acá colocar una figura). Para algunos grupos que se dedican al estudio de la hipertensión arterial hablan de una hipertensión acelerada – que según las guías europeas de 2007- es aquel síndrome como el descrito anteriormente pero sin edema de papila al fondo de ojo. En la **Tabla 9.5** se señalan las causas más frecuentes de hipertensión arterial en fase maligna.

Tabla 9.5 Etiología más frecuente de la hipertensión arterial maligna

-
- Hipertensión arterial grave sostenida
 - Tratamiento insuficiente o no cumplimiento del mismo
 - Hipertensión arterial secundaria
 - Abuso del tabaco
 - Raza negra
-

Es necesario precisar que la prevalencia de la hipertensión arterial maligna ha disminuido en forma importante en virtud de un tratamiento más precoz de la hipertensión arterial y de las medidas de prevención empleadas para evitar los factores predisponentes. El mal pronóstico de la hipertensión arterial maligna se debe a la pérdida de la autorregulación como consecuencia de que la pared arterial está sometida en forma continua a una presión arterial muy elevada. El estudio histopatológico de la pared vascular muestran una proliferación de la íntima y una necrosis fibrinoide. Las lesiones necróticas se pueden dividir en exudativas, cuando predomina la exudación de proteínas, en hemorrágicas si existe extravasación de hematíes y trombóticas cuando existe trombosis luminal. La proliferación y su desarrollo está en relación con la duración y exposición a la presión arterial elevada. La necrosis fibrinoide se debe al espasmo y la dilatación

permanente de las arteriolas pequeñas. En el caso de salida del líquido hacia el espacio extracelular se encuentran hemorragias pequeñas y lesiones de los órganos diana.

La encefalopatía hipertensiva constituye el trastorno más peligroso de la hipertensión arterial en fase maligna. En este caso pueden existir alteraciones irreversibles de la función neurológica y el paciente presentará cefaleas, alteración del estado mental y disminución de la agudeza visual. La hipertensión en fase maligna también puede acompañarse de un deterioro de la función renal que puede ser irreversible y en consecuencia el paciente debe ser sometido a tratamientos de suplencia: diálisis y/o trasplante renal. Por otra parte la hipertensión arterial en fase maligna se acompaña de hemólisis, fragmentación eritrocitaria y coagulopatía de consumo.

Si la hipertensión arterial en fase maligna no es correctamente tratada al cabo de 1 año fallecen el 50% de los pacientes, sin embargo en base a los tratamientos actuales esta incidencia ha disminuido y Yu y colaboradores han señalado que la supervivencia actual en un año es del 94% y a los cinco años del 75%. La hipertensión arterial en fase maligna debe ser considerada como una emergencia hipertensiva, se puede utilizar la medicación oral si existe buena respuesta al tratamiento y el objetivo es disminuir la presión arterial diastólica a un valor menor de 100-110 mm de Hg en un plazo de 24 horas.

9.4 HIPERTENSION EN EL EMBRAZO

El aumento de la presión arterial durante el embarazo, es una de las principales causas de morbimortalidad materna, fetal y neonatal los países industrializados o no. En una embarazada normal la presión arterial disminuye en el segundo trimestre y puede alcanzar valores de 15 mm de Hg más bajos que antes del embarazo. En el tercer trimestre la presión arterial regresa a los valores previos al embarazo e inclusive una poco más elevada. Estos cambios de las cifras de presión arterial se observan en las mujeres normotensas, en las que padecen de hipertensión arterial o en las que desarrollan una hipertensión arterial inducida por el embarazo.

La definición de la hipertensión arterial durante el embarazo no es uniforme y según las Guías Europeas de 2007 se prefiere actualmente una definición basada en los valores absolutos de la presión arterial, en este caso presión arterial sistólica ≥ 140 mm de Hg o presión arterial diastólica ≥ 90 mm de Hg. Para un diagnóstico correcto se hace necesario que se mida la presión arterial elevada en dos ocasiones diferentes. En la actualidad la medición convencional de la presión arterial ha sido sustituida por los valores de la presión arterial de 24 horas ya que se ha comprobado que tiene más valor predictivo sobre la proteinuria, el riesgo de parto prematuro, el peso del niño al nacer y la evolución general del embarazo. Se recomienda en aquellas mujeres que presentan un riesgo elevado de padecer de hipertensión arterial, de diabetes o de enfermedad renal y que estén embarazadas una monitorización ambulatoria de la presión arterial. Actualmente se utiliza la fase V de Korotkoff (desaparición del ruido) para la determinación de la presión arterial diastólica durante el embarazo y la fase IV (disminución del ruido) se indica si los ruidos de Korotkoff persisten a presiones de manguito próximas a los 0 mm de Hg.

El Comité de Terminología del Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos clasifica los estados hipertensivos del embarazo de la manera siguiente:

1. Preeclampsia-eclampsia (PE)
2. Hipertensión arterial crónica, sea esencial o secundaria
3. Hipertensión arterial crónica con preeclampsia asociada
4. Hipertensión arterial gestacional, transitoria o tardía.

La PE es una enfermedad propia del embarazo, de reconocida morbimortalidad fetal y materna. Se define como la asociación de hipertensión arterial, proteinuria y edema de la cara y/o manos, sin embargo actualmente el edema que se produce hasta en un 60% de los embarazos normales no se toma en consideración para el diagnóstico de PE. La **PE** es reconocida clásicamente con la condición de que la hipertensión arterial y la proteinuria se desarrollen simultáneamente en el tercer trimestre de la gestación. Puede observarse antes de la 20ª semana. En caso de mola hidatiforme e hidrops fetal. **La hipertensión arterial crónica** se refiere a la elevación tensional no relacionada con el embarazo que, en general, son reconocidas antes de la gestación, siendo la variedad primaria o esencial la más común

de todas. Uno de los criterios para su diagnóstico es el de detectar cifras elevadas de presión arterial (140/90 mm de Hg.) en los primeros meses de la gestación. **Hipertensión arterial crónica con PE intercurrente**, la hipertensión arterial crónica predispone a la PE, esta puede sospecharse si se agrava la hipertensión arterial y aparece proteinuria y edema. Los estudios deben orientarse a conocer la repercusión cardiovascular de la hipertensión arterial, a valorar una eventual nefropatía, a establecer la edad fetal y analizar los elementos clínicos que permitan diferenciarla de la PE y de la hipertensión gestacional. **Hipertensión arterial gestacional, transitoria o tardía**. En este caso se trata de una elevación anormal de la presión arterial que aparece al final del embarazo o en el puerperio, sin asociarse a proteinuria ni edema, que se normaliza en los 10 días siguientes al parto. Algunos autores consideran que se trata de una hipertensión arterial latente que el embarazo pone de manifiesto con una alta prevalencia de desarrollo de hipertensión arterial esencial en el futuro.

Las Guías Europeas sobre la HTA de 2007, señala que la hipertensión en el embarazo incluye:

1. La hipertensión preexistente
2. La hipertensión gestacional
3. La hipertensión preexistente más una hipertensión gestacional sobreañadida con proteinuria
4. Hipertensión prenatal no clasificable.

La hipertensión preexistente se caracteriza por una presión arterial $\geq 140/90$ mm de Hg que precede al embarazo o aparece antes de la 20 semana de la gestación y persiste durante más de 42 días después del parto. Puede asociarse a proteinuria. **La hipertensión gestacional** en este caso se trata de una hipertensión inducida por el embarazo sin proteinuria. La hipertensión gestacional asociada a una proteinuria significativa (>300 mg/L o >500 mg/24 h o $>2+$ en la tira reactiva se denomina preeclampsia. La hipertensión aparece después de las 20 semanas de gestación y, en la mayor parte de los casos, se resuelve en 42 días después del parto. La hipertensión gestacional se caracteriza por una mala perfusión de los órganos. **La hipertensión preexistente más una hipertensión**

gestacional sobreañadida con proteinuria, se refiere a una agravación de la presión arterial y a una excreción de proteínas ≥ 3 g/día en una muestra de orina de 24 horas después de las 20 semanas de gestación. Corresponde a lo que anteriormente definía la “hipertensión crónica con preeclampsia sobreañadida”. **La hipertensión prenatal no clasificable** se trata de una hipertensión con o sin manifestaciones sistémicas, que se basa en determinaciones de la presión arterial obtenidas después de las 20 semanas de gestación, sin confirmación de los valores previos. En este caso se hace necesario una evaluación de la paciente a los 42 días del parto o en fecha posterior. Si la hipertensión se ha resuelto el trastorno debe clasificarse como hipertensión gestacional con o sin proteinuria. Si la hipertensión no se resuelve, la hipertensión debe clasificarse como preexistente.

Los consultores de este breviarío, a los fines didácticos deben estudiar estas dos clasificaciones, en consideración a lo aceptado tradicionalmente que es la clasificación del Colegio Americano de Obstetricia y Ginecología y sería interesante estudios modernos sobre los trastornos hipertensivos del embarazo en nuestra región y país.

En el contexto clínico de la mujer embarazada hipertensa se debe considerar un tratamiento no farmacológico si las cifras de presión arterial sistólica se encuentran entre 140-149 mm de Hg y la presión arterial diastólica entre 90-95 mm de Hg. En consideración a los factores de riesgo maternos y fetales y tomando en cuenta la edad gestacional y las cifras de presión arterial el tratamiento puede incluir un control estricto y la limitación de la actividad física. No es necesario la dieta hiposódica y la alimentación debe ser normal. Según las Guías Europeas de 2007, las dietas ricas en calcio (2 g/día), con suplementos de aceite de pescado, el uso de ácido acetilsalicílico a dosis bajas y medicación antioxidante no han mostrado su uniformidad principalmente con respecto al feto y no deben ser recomendadas. Sin embargo, algunos recomiendan el uso profiláctico del ácido acetilsalicílico a dosis bajas en mujeres con antecedentes de preeclampsia de aparición temprana (< 28 semanas). Como se sabe la reducción del peso es útil para disminuir la presión arterial, sin embargo no se recomienda a las mujeres obesas la pérdida de peso durante el embarazo ya que se puede asociar a una reducción del peso neonatal y a un menor crecimiento posterior del recién nacido.

El tratamiento farmacológico en la embarazada hipertensa de forma leve o moderada preexistente es controversial, debido a que estas pacientes presentan bajo riesgo de complicaciones cardiovasculares por el lapso pequeño de duración del embarazo, con una buena evolución materna y fetal. Por otra parte la medicación hipotensora puede provocar deterioro de la perfusión uteroplacentaria con consecuencias nocivas para el desarrollo fetal y en todo caso el médico debe actuar en el contexto clínico de la mujer hipertensa y embarazada. Según las guías citadas, es razonable iniciar un tratamiento farmacológico cuando la presión arterial sistólica es ≥ 150 mm de Hg. o cuando la presión arterial diastólica es ≥ 95 mm de Hg. Se recomienda por otra parte, cuando la presión arterial es de 140/90 mm de Hg. recurrir al tratamiento farmacológico en el caso de mujeres con hipertensión gestacional (con o sin proteinuria), hipertensión preexistente con hipertensión gestacional asociada o en el caso de hipertensión arterial con lesiones subclínicas de órganos diana o síntomas en cualquier momento del embarazo. Si la presión arterial sistólica es ≥ 170 mm de Hg. y la diastólica es de ≥ 110 mm de Hg. se trata de una urgencia hipertensiva y requiere la hospitalización inmediata. En estos casos se puede emplear el labetalol intravenoso o la metildopa y la nifedipina oral. Ahora no se recomienda la hidralazina por sus efectos secundarios perinatales que no se observan con otros fármacos. El nitroprusiato de sodio, intravenoso, es el fármaco de elección en caso de crisis hipertensiva, teniendo en consideración que su uso prolongado puede intoxicar al feto con cianuro ya que su metabolismo da lugar a tiocianato. El medicamento de elección en el caso de la preeclampsia asociada a edema pulmonar es la nitroglicerina. La metildopa, el labetalol y los antagonistas del calcio son los medicamentos de elección en el caso de hipertensión no grave y sin emergencias hipertensivas. Si el atenolol es utilizado por tiempo prolongado puede existir un retardo del crecimiento fetal. Los IECA y los antagonistas de los receptores de la angiotensina no deben ser utilizados jamás en el embarazo en consideración a sus repercusiones sobre el feto. Debido a la reducción del volumen plasmático durante el embarazo los diuréticos no están indicados en el tratamiento de la preeclampsia a menos que exista una oliguria franca. La prevención de la eclampsia y las crisis epilépticas se tratarán con el sulfato de magnesio que ha resultado eficaz. Cuando

exista hipertensión gestacional con proteinuria, alteraciones visuales, alteraciones de la coagulación o sufrimiento fetal se debe inducir el parto.

Todos los fármacos hipotensores se excretan en la leche materna pero en muy bajas concentraciones, con la excepción del propranolol y la nefidipina cuyos niveles sanguíneos son similares a los del plasma de la madre.

Algunos estudios señalan que las mujeres que han padecido de hipertensión gestacional pueden tener un riesgo mayor de enfermedad cardiovascular en el futuro, lo cual se puede deber a un estado hiperandrogénico relativo o alteraciones de la función endotelial y del metabolismo de los hidratos de carbono y lípidos, como se ha observado en mujeres con hipertensión gestacional por lo demás sanas.

CAPITULO 10

MICROALBUMINURIA E HIPERTENSION ARTERIAL

INTRODUCCION

La presión arterial (PA) influye sobre la excreción normal de albúmina por día la cual oscila entre 1 a 30 mg/día, por tanto la microalbuminuria corresponde a la excreción urinaria de albúmina entre 30 y 300 mg/día. La microalbuminuria es definida como la eliminación urinaria de albúmina elevada en ausencia de proteinuria. Para su diagnóstico en general se cuantifica la albúmina en una orina recolectada durante 24 horas, durante la noche (12 horas) o en una muestra simple de orina. Además de la PA influyen sobre la excreción urinaria de albúmina el ejercicio y la postura. La valoración semicuantitativa de la microalbuminuria se puede realizar cómodamente con las tiras reactivas en la orina de la mañana (Micral-Test®). Si se confirma la microalbuminuria es necesario cuantificarla mediante la recogida de la orina durante 24 o 12 horas. Se debe tomar en consideración que la investigación de la microalbuminuria en la orina se encuentra influenciada por la ingesta de líquidos, el volumen de la diuresis, la hematuria y la infección del tracto urinario (ITU). Con la finalidad de obviar todas estas variables, actualmente se preconiza como método recomendado el hallar el cociente entre la cantidad de albúmina y creatinina excretadas en una muestra simple de orina. Tomando en cuenta, que la cantidad de creatinina excretada en la orina depende entre otros factores de la masa muscular y la cual es menor en las mujeres, los valores normales de este cociente albúmina/creatinina según el sexo son 22 mg/g para los hombres y 31 mg/g para las mujeres. La excreción urinaria de albúmina en niveles superiores a lo considerado normal para la microalbuminuria (30 a 300 mg/día), en diabéticos y no diabéticos se asocia fuertemente con eventos cardiovasculares y la mortalidad en general.

Ha sido demostrado que en la población general sin diabetes que la microalbuminuria existe en un promedio de un 5 a un 10%. En pacientes con HTA esencial la prevalencia de un aumento de la microalbuminuria es del 20 al 30% y es más frecuente si el paciente con HTA se asocia con las manifestaciones metabólicas y fenotípicas de la obesidad, dislipidemia. Se ha estimado que el 40% de los diabéticos tipo 1 presentan microalbuminuria, y el 30% de los pacientes diabéticos tipo 2 también la presentan. Como se sabe, en los pacientes diabéticos con microalbuminuria existe mayor riesgo

cardiovascular y además también riesgo elevado de desarrollar nefropatía diabética establecida. En los pacientes diabéticos con aumento por encima de los valores normales de Microalbuminuria se recomiendan la administración de IECA o ARAII en presencia o no de hipertensión arterial a dosis reducidas de acuerdo a la posología formal.

PATOGENIA DE LA MICROALBUMINURIA

En sujetos sanos, hipertensos y diabéticos, la excreción urinaria elevada de albúmina supone una lesión glomerular, la cual permite un incremento del paso de albúmina a través del filtro glomerular y por tanto el tubulo es incapaz de reabsorber toda esa cantidad de albúmina filtrada. Existen factores hemodinámicos y el aumento de la permeabilidad vascular como responsables del aumento de la excreción urinaria de albúmina. Entre los factores hemodinámicos se deben citar la influencia de la HTA sistémica y la presión intraglomerular. La hipertensión intraglomerular y como consecuencia la Microalbuminuria se origina debido a la alteración de la autorregulación de la circulación glomerular, la respuesta miogénica de la arteriola aferente, el balance glomerulotubular y la vasoconstricción de la arteriola eferente. Se conoce que la autorregulación renal se altera en el caso de la diabetes, obesidad, dislipidemia, procesos inflamatorios y en el caso de la existencia de una nefropatía. El incremento de la eliminación urinaria puede ser debido a modificaciones en la permeabilidad del capilar glomerular. Los estudios moleculares muestran que la poca expresión del ARN mensajero de la nefrina, puede estar asociado al desarrollo y progresión de la proteinuria en la nefropatía diabética humana. Las alteraciones del glicocáliz integrante junto con la nefrina del diafragma interpodocitario, favorecen el aumento de la excreción urinaria de albúmina que se observa en la diabetes y la HTA. Se piensa que la microalbuminuria es la resultante de una disfunción endotelial. La disfunción endotelial se debe a diferentes factores de riesgo vascular, y puede ser el mecanismo patogénico común que une el riesgo vascular y la microalbuminuria. El aumento de la presión arterial y el trastorno metabólico incrementan el daño endotelial y de esta manera y mediante un mecanismo común se

aumenta la excreción urinaria de albúmina, que se reconoce como un marcador de disfunción endotelial.

DIAGNÓSTICO DE LA MICROALBUMINURIA

Para su diagnóstico en general se cuantifica la albúmina en una orina recolectada durante 24 horas, durante la noche (12 horas) o en una muestra simple de orina. Además de la PA influyen sobre la excreción urinaria de la albúmina el ejercicio, la postura, la ingesta de líquidos, el volumen de la diuresis, la hematuria y la infección del tracto urinario (ITU). Para evitar todas estas posibilidades de error, en la actualidad se recomienda calcular el cociente entre la cantidad de albúmina y creatinina excretadas en una muestra simple de orina. Los valores normales de este cociente albúmina/creatinina según el sexo son 22 mg/g para los hombres y 31 mg/g para las mujeres. La excreción urinaria de albúmina en niveles superiores a lo considerado normal para la microalbuminuria (30 a 300 mg/día), en diabéticos y no diabéticos se asocia fuertemente con eventos cardiovasculares y la mortalidad en general. Aún en individuos aparentemente sanos tal asociación ha sido mostrada, por lo que se postula que la cuantificación de la microalbuminuria debería ser hecha rutinariamente, comparable al papel que juega la presión arterial y el perfil lipídico.

TRATAMIENTO DE LA MICROALBUMINURIA

La microalbuminuria requiere tratamiento. De esta manera todo paciente diabético tipo sin o con hipertensión arterial debe recibir medicación hipotensora en base a IECA o ARAII y así se previene la nefropatía diabética. Por otra parte se ha demostrado que los ARAII al bloquear el sistema renina angiotensina, reducen la progresión de la nefropatía diabética establecida en pacientes diabéticos tipo 2 hipertensos. Es preciso señalar según Rossing y col que dicha renoprotección se puede alcanzar con la terapia hipotensora de corriente utilización. En todo caso el tratamiento de la microalbuminuria es necesario ya que como se sabe es un importante factor de riesgo para enfermedad cardiovascular y puede estar presente no solo en diabéticos sino en individuos sanos. Además del tratamiento hipotensor propiamente dicho, los pacientes deben recibir tratamiento para los factores de

riesgo concomitantes que se presentan en los pacientes hipertensos, es decir dejar de fumar, pérdida de peso, estatinas y un buen control riguroso de sus cifras de presión arterial, la cual debe ser inferior a 130.80 mm de Hg. Este control de la presión arterial se acompaña de disminución de la microalbuminuria. En ocasiones será necesario más de un fármaco hipotensor y por ejemplo en los actuales momentos se asocian el bloqueador selectivo de la renina, aliskiren a los ARAII y esta combinación es más efectiva para disminuir la proteinuria en los diabéticos tipo 2 con albuminuria que utilizarlos en monoterapia.

CAPITULO 11

EDAD E HIPERTENSION ARTERIAL

INTRODUCCION

La hipertensión arterial (HTA), es una condición nosológica, cuya prevalencia en el mundo puede estar presente en un 25% de la población mundial adulta sobre todo en los llamados países desarrollados. Se estima que en los países europeos, la mayoría de la población tiene más de 70 años, en tanto que por ejemplo en Venezuela el 94 % de la población tiene una edad comprendida entre los 14 y los 64 años, es decir que el 6 % de la población venezolana es mayor de 65 años(<http://www.indexmundi.com>). Sin embargo ya sea en la población de la tercera edad europea o americana y la venezolana con frecuencia se desarrolla HTA y con más frecuencia la hipertensión arterial sistólica aislada. Esta situación origina que la HTA sea un problema sanitario de singular importancia a escala mundial con las consecuencias de morbimortalidad que se deriva de la prevalencia de HTA y las repercusiones económicas que ello conlleva.

En la actualidad, es un hecho clínico y ético tratar la HTA en cualquier grupo de edad y de esta manera evitar los riesgos de las complicaciones cardiovasculares inherentes a la elevación temprana o tardía de las cifras de presión arterial.

EPIDEMIOLOGIA DE LA HTA EN EL ANCIANO

Si se disponen de datos confiables sobre la prevalencia de HTA en el anciano, se debe entender que la HTA es una situación nosológica muy frecuente en las personas de la tercera edad, siendo la HTA el más prevalente factor de riesgo modificable para morbilidad y mortalidad cardiovascular en todo el mundo. Así, según datos aportados por de Villa y col., la prevalencia de HTA en España en 1959 era de un 37 a un 35% de la población por encima de los 55 años, pero si se consideraba como límite una presión arterial de 160/95 mm de Hg. la prevalencia de la HTA en personas mayores de 65 años era del 40%. En Venezuela se estima que la prevalencia de HTA aumenta un 21% entre los 40 y los 60 años de edad, siendo la prevalencia en Mérida (Venezuela) en sujetos jóvenes de un 20%. Es un hecho bien conocido, que en la población general, el aumento de la presión diastólica se estabiliza con la edad cerca de los 65 años y la presión arterial sistólica continua

aumentando hasta los 70 años. Se considera actualmente que la presión sistólica aislada puede ocurrir en un 25 a 30% de la población general. En estudios poblacionales limitados de personas de la tercera edad, la prevalencia de HTA fue del 85.8% asociándose con antecedentes familiares de hipertensión y la obesidad y en países como la Argentina la prevalencia de HTA entre las personas mayores fue del 77.5%.. En estudios más recientes Pereira y col. solo encontraron diferencias entre las poblaciones de países desarrollados y en vías de desarrollo sobre la hipertensión arterial en el hecho de que la prevalencia es mayor en los países desarrollados 40.8% contra el 32.2%. Todos estos datos hacen concluir que la HTA en el anciano es muy frecuente. Se debe tomar en consideración que factores como la cultura, la dieta, los ingresos económicos y el estrés influyen sobre la evolución de la presión arterial.

PATOGENIA DE LA HTA EN EL ANCIANO

En la génesis de la HTA en el anciano, intervienen factores muy variados como por ejemplo las características de la circulación, la hemodinamia cardiovascular, la actividad de los barorreceptores, la mayor sensibilidad al sodio, los factores ambientales, como se observa existe una gran variabilidad interindividual.

Los cambios que se establecen a nivel de la pared arterial, con el envejecimiento, y las modificaciones que se establecen en los sistemas de regulación neurohormonal son los mayores responsables de la progresiva elevación de la presión arterial a lo largo de la vida. De manera tal que las grandes y medianas arterias pierden elasticidad, son menos distensibles y así se hacen más rígidas y en consecuencia existe un aumento de las resistencias vasculares periféricas. Una alteración importante que aparece en los ancianos es el descenso de la función amortiguadora que tienen las grandes arterias, en particular la aorta, lo cual le permite suavizar las elevadas oscilaciones, debido a que el corazón es una bomba pulsátil y de esta manera los tejidos reciben un flujo de sangre continuo. La pérdida de elasticidad arterial hace que la presión se eleve mas en sístole (mayor sistólica) y luego disminuye más en diástole (menor diastolica), por tanto cuanto mayor sea disfuncionante la

aorta, la presión diastólica desciende más. Clínicamente, los pacientes de pronóstico delicado son aquellos portadores de una hipertensión sistólica aislada.

Los valores de presión arterial en los ancianos son muy dispares. El funcionamiento de los barorreceptores en los ancianos se encuentra alterado. La acción de los barorreceptores permite regular y estabilizar la presión arterial en el corto plazo. Esta situación, es decir, la alteración de la función de los barorreceptores junto a la rigidez arterial, son las causas más notables de la variabilidad de la presión arterial en los ancianos. Es lógico en estos casos un control ambulatorio estricto de las cifras de presión arterial lo cual puede de ser muy útil para valorar la eficacia del tratamiento hipotensor.

En los ancianos, la excreción urinaria del sodio ingerido es menor que en un individuo joven, y así se debe tomar en cuenta esta situación, la cual se involucra tanto en la génesis como en el tratamiento de la HTA en el adulto mayor. Por tanto se recomiendan dietas bajas en sodio de aproximadamente 40 mEq/día y una estricta pérdida de peso que son medidas muy efectivas en la terapia de la HTA del adulto mayor.

Además de lo ya señalado, es necesario precisar que el endotelio y la pared siguen siendo fisiológicamente activos a pesar de la edad aún cuando existe una disfunción endotelial relacionada con la edad. De manera tal que la interacción entre factores relajantes – óxido nítrico y prostaciclina – y factores constrictores – endotelina y angiotensina II – continúa su acción sobre la regulación del tono vascular, lo cual al final se observa alterado por la acción de la HTA y la aterosclerosis sobre el endotelio vascular, con predominio de los factores vasoconstrictores. Desde el punto de vista molecular se conoce que la secreción de sustancias como las interleucinas, el IGF-1 (insulin-like growth factor-1) propician la formación del colágeno en la pared arterial, con lo cual se aumenta la resistencia vascular.

FARMACOS Y EDAD

El proceso de envejecimiento y, particularmente en las personas mayores de 80 años, modifica la respuesta al tratamiento farmacológico del anciano frecuentemente polimedicado. Existen factores no farmacológicos y farmacológicos que influyen en la eficacia y seguridad del tratamiento farmacológico en las personas de mayor edad. En este

sentido, entre los factores no farmacológicos destacan por ejemplo que este tipo de pacientes en general pueden presentar múltiples enfermedades, siendo así la adherencia al tratamiento difícil y sobre todo cuando existen trastornos cognitivos, lo cual origina un inadecuado cumplimiento de las órdenes médicas, lo cual se acentúa debido a factores culturales y económicos. Entre los factores farmacológicos existen modificaciones farmacocinéticas y farmacodinámicas que están presentes en el adulto mayor.

Desde el punto de vista farmacocinético la absorción de los medicamentos se altera con la edad, ya que existe, menor acidez gástrica, retardo en el vaciamiento gástrico, movilidad abdominal disminuida. En cuanto a la distribución de los medicamentos se han observado cambios en la composición corporal del anciano que afectan la distribución de las drogas en los diferentes compartimientos del organismo. Estos cambios en la composición corporal se refieren a que hay menos masa magra, aumenta el tejido adiposo, se disminuye el agua corporal total y hay menor síntesis de albúmina. Si no existen modificaciones en el clearance plasmático del medicamento, los cambios en el volumen de distribución originan variaciones proporcionales en la vida media de eliminación. En el anciano hay cambios fisiológicos a nivel renal, y así se observan disminuciones en el flujo sanguíneo renal, en la filtración glomerular y en la secreción tubular. Por tanto es muy importante estimar la filtración glomerular con las formulas conocidas y sobre todo cuando se administran medicamentos como los amiglicosidos, atenolol, digoxina, litio, cimetidina. En relación al funcionalismo hepático se conoce que hay una disminución del flujo sanguíneo hepático, se observa caída del número de células hepáticas y pérdidas de la cantidad de enzimas microsomales oxidantes sistema que participa en la oxidación del etanol a acetaldehído. Se conoce que las reacciones Fase I (oxido-reducción e hidrólisis) pueden encontrarse alteradas en los ancianos mayores. Esto conduce a las alteraciones metabólicas de ciertos medicamentos y del efecto de primer paso (Alteración química resultante de la biotransformación de un xenobiótico antes de que llegue al sistema circulatorio). Es necesario vigilar estrechamente los siguientes medicamentos, debido a la disminución de su clearance hepático: benzodiazepinas, quinidina, propranolol, amitriptilina, lidocaina, tolbutamida.

En cuanto a la farmacodinamia se refiere, se conoce que los ancianos y los jóvenes no responden de la misma manera a los medicamentos. En este sentido influyen en la respuesta la cantidad y sensibilidad de los receptores presentes en los diferentes tejidos así como los mecanismos fisiológicos homeostáticos de las personas. De tal manera en el adulto mayor existe una tendencia aumentada hacia la hipotermia frente al alcohol, los neurolépticos, y los antidepresivos tricíclicos. Además se observa más hipotensión ortostática cuando se utilizan hipotensores, neurolépticos, benzodiazepinas y agentes contra el mal de Parkinson. Los sedantes al actuar sobre el sistema nervioso central pueden dar origen a caídas, muy frecuentes en el anciano. En relación a la afinidad y sensibilidad de los receptores beta, ha sido señalada una disminución en su respuesta tanto a medicamentos antagonistas (propranolol) como agonistas (isoproterenol).

Otro aspecto importante en el uso de los medicamentos en los adultos mayores es la frecuencia de reacciones adversas o efectos secundarios ya que la edad avanzada predispone a las reacciones adversas. Se ha establecido que en pacientes hospitalizados las reacciones adversas superan el 25% cuando se les compara con adultos jóvenes. Así por ejemplo cuando se administran hipotensores es necesario vigilar la hipotensión ortostática y cuando se administran diuréticos se debe vigilar el estado de hidratación del paciente, si existe hiponatremia o hipokalemia y la presencia de incontinencia urinaria.

TRATAMIENTO

Objetivamente, la evidencia ha mostrado que el tratamiento de la HTA en ancianos además de ser muy efectivo, es más beneficioso que tratar jóvenes con HTA por los factores de riesgo de morbi-mortalidad asociados. En la instauración del tratamiento hipotensor en el anciano se deben tomar en consideración las condiciones fisiológicas propias de los adultos mayores sobre todo a partir de los 75 años. En este sentido es importante que se tome en consideración en las medidas no farmacológicas, la restricción de sal ya que existe una menor habilidad para eliminar el sodio consumido lo cual influye sobre la patogenia de la hipertensión y su tratamiento. Es útil también la reducción prudente

del sobrepeso, realizar con regularidad y de acuerdo a sus condiciones de salud ejercicio físico y finalmente el tratamiento de las dislipidemias y otras enfermedades asociadas.

En cuanto al tratamiento farmacológico, se debe comenzar por señalar que debe ser individualizado y se debe prescribir un fármaco que controle bien la PA y sin efectos secundarios mayores. En la **Tabla 11-1**, se hace una aproximación de las cualidades de un medicamento modelo para tratar la HTA en el adulto mayor.

Tabla 11.1 Cualidades del medicamento modelo para el tratamiento de la HTA en el adulto mayor.

Control progresivo de la presión arterial

Dosis única diaria

Vasodilatador periférico

Mantener presión de perfusión en cerebro, corazón, riñón sin alterar la autorregulación

Sin provocar bradicardia y sin alterar la conducción cardíaca

Ausencia de resistencia a la insulina y dislipidemia

Ausencia de hipotensión ortostática.

En relación, a las acciones de los diferentes medicamentos que son de uso regular para el tratamiento de la HTA y su eventual utilización en los adultos mayores son útiles las siguientes recomendaciones:

1. Se conoce que durante el envejecimiento puede existir una moderada intolerancia a la glucosa y se observa además alteraciones del metabolismo de los lípidos e hiperuricemia. Por tanto el uso de diuréticos tiazídicos y betabloqueadores debe hacerse con prudencia. En todo caso se debe evitar las dosis elevadas de los diuréticos tiazídicos y vigilar la aparición de hipopotasemia y arritmias cardíacas.

2. El uso de los depletors de volumen debe ser cuidadoso así como los fármacos que producen hiponatremia, hipopotasemia y bradicardia.
3. Los calcioantagonistas, los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA) y los antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARII), mejoran la esclerosis glomerular e intersticial en el riñón del envejecimiento.
4. Los hipotensores como la reserpina, clonidina y alfametildopa, pueden tener efectos secundarios en los adultos mayores por sus acciones a nivel del sistema nervioso central, ya que se sabe que la permeabilidad de la barrera hematoencefálica en los ancianos se encuentra aumentada.

En los adultos mayores es muy importante tomar en consideración hasta que nivel se deben disminuir las cifras de presión arterial. Se debe recordar, que una disminución excesiva de la PA en el anciano puede originar alteraciones en la perfusión de órganos como el riñón y el cerebro, ya de por sí sometidos a los cambios fisiológicos y estructurales propios de la edad. Para Mancia et al la PA se debe disminuir por debajo de 140.90 mm de Hg. Hansson et al, al estudiar 18.790 pacientes entre los 50 y los 80 años de edad llegan a la conclusión que a menor PA, menor es el riesgo de padecer de complicaciones cardiovasculares en este grupo etario.

Otro de los asuntos a resolver en el tratamiento de la HTA del anciano es el de conocer si existe un límite de edad para dar inicio al tratamiento hipotensor. Ante todo se debe tomar en consideración que a estas edades es muy frecuente la comorbilidad cardiovascular, cerebrovascular, dislipidemia y que son factores independientes para un buen control tensional. Senior et al, en un estudio en Nueva Zelanda, analizó los datos de 3.068 ancianos, se observó que el 56% de estos pacientes eran hipertensos y que el 94% de los hipertensos recibían tratamiento hipotensor. En el estudio de Beckett et al, en el cual se incluyeron 3845 pacientes, para recibir un diurético la indapamida de liberación prolongada y placebo y para alcanzar un control tensional menor de 150.80 mm de Hg, se encontró una disminución significativa del 21% de la muerte por cualquier causa ($p=0,02$), la muerte por ACV se redujo significativamente en un 39% ($p=0,046$), la muerte cardiovascular

disminuyo significativamente en un 23% ($p=0,06$), y la insuficiencia cardiaca en el grupo estudiado disminuyo significativamente en un 60% ($p<0,001$). Así ante estos resultados, es evidente que la HTA en el anciano debe ser tratada e individualizada sobre todo en pacientes con antecedentes cardiovasculares y patología cerebrovascular.

En la **Tabla 11.2** se citan los hipotensores más comúnmente utilizados en el tratamiento de la HTA en el anciano y se señalan dos ventajas y dos inconvenientes, tomando en consideración aspectos médicos y socio-económicos.

Tabla 11.2. Hipotensores de uso habitual en el anciano, beneficios (b) y problemas (p).

Diuréticos

- (b) Bien tolerados
- (b) Económicos
- (p) Diabetes y Gota (Dosis elevadas)
- (p) Hipokalemia

Betabloqueantes

- (b) Eficaces en angor pectoris e ICC
- (b) Mejoran HVI
- (p) Dislipidemia
- (p) Hipotensión ortostática

Calcioantagonistas

- (b) Bien tolerados
- (b) Útiles en angor pectoris
- (p) Edemas en MI
- (p) Estreñimiento

Alfabloqueantes

- (b) Mejoran dislipidemia
- (b) Uso común en HPB
- (p) Hipotensión ortostática
- (p) Bradicardia

IECA

- (b) Disminuyen proteinuria
 - (b) Mejoran la HVI
 - (p) Control regular de la función renal
 - (p) Tos

ARAI

- (b) Bien tolerados
- (b) Disminuyen proteinuria
- (p) Relativamente costosos
- (p) Control regular función renal

ARAI, antagonistas de los receptores de la angiotensina II; HPB, hipertrofia prostática benigna; HIV, hipertrofia ventricular izquierda; ICC, insuficiencia cardiaca congestiva; IECA, inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina; MI, miembros inferiores.

CAPITULO 12

AVANCES EN EL CONOCIMIENTO DE LAS BASES GENÉTICAS DEL CONTROL DE LA PRESIÓN ARTERIAL

R. ELOSUA¹, G. LUCAS², M. TOMÀS²

¹Grupo de Investigación en Epidemiología y Genética Cardiovascular. Programa de Investigación en Procesos Inflamatorios y Cardiovasculares. IMIM. CIBER de Epidemiología y Salud Pública. Barcelona

²Grupo de Investigación en Epidemiología y Genética Cardiovascular. Programa de Investigación en Procesos Inflamatorios y Cardiovasculares. IMIM. Barcelona

Palabras clave: Alelo, Gen, Heredabilidad, Hipertensión, Locus, Presión arterial, Variante genética

Se publica en este Manual, expresamente autorizado por sus autores y la revista Nefrología, Suplemento Extraordinario 2011; 2: 102-110. (Ver ANEXO)

INTRODUCCIÓN

La presión arterial es un fenotipo cuantitativo que presenta una distribución normal en la población. Desde el punto de vista clínico, este fenotipo se suele dividir en dos grandes grupos: normotensión e hipertensión (HTA), si los valores de la presión arterial sistólica (PAS) o de la presión arterial diastólica (PAD) superan unos valores determinados y consensuados por expertos¹. Aunque la HTA ya fue descrita a finales del siglo XIX², hasta mediados del siglo XX se consideraba que era necesario mantener una presión arterial alta para impulsar la sangre a través de las arterias de las personas de mayor edad, y que su existencia era un elemento normal en el envejecimiento³. Los investigadores del estudio de Framingham disiparon estos mitos y describieron una asociación directa entre la presión arterial y el riesgo cardiovascular independientemente de la edad⁴. Posteriormente, un gran número de estudios observacionales ha confirmado que la morbilidad y la mortalidad cardiovascular mantienen una relación continua tanto con la PAS como con la PAD, especialmente con la enfermedad cerebrovascular y la enfermedad coronaria^{5,6}. Además, tanto la PAS como la PAD presentan una relación independiente y gradual con otras enfermedades, como la insuficiencia cardíaca⁷ y la enfermedad renal crónica⁸. Esta asociación con una elevada morbilidad y mortalidad cardiovascular, junto con la elevada prevalencia de HTA en la población^{9, 10}, explica por qué la Organización Mundial de la Salud (OMS) considera que la presión arterial elevada es la primera causa de muerte en todo el mundo¹¹.

En el 5% de casos de HTA se puede identificar la causa que origina las cifras elevadas de PAS o PAD (HTA secundaria), pero en el 95% restante estas causas se desconocen (HTA esencial). Clásicamente, la HTA esencial se ha definido como una enfermedad que puede ser única y cuya causa es desconocida o como un grupo de enfermedades diferentes con una característica común y varios efectos secundarios también comunes que tienen una etiología diferente pero que comparten mecanismos etiopatogénicos¹². Desde hace muchos años, se conoce que existe un componente genético en el control de la presión arterial¹³ y, por lo tanto, el descubrimiento de los genes y las variantes genéticas relacionadas con este control puede ser muy útil para conocer mejor los mecanismos etiopatogénicos de la HTA.

En este artículo revisaremos los últimos avances en el conocimiento de las bases genéticas de la HTA esencial y del control de la presión arterial.

LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL ESENCIAL COMO ENFERMEDAD GENÉTICAMENTE COMPLEJA

La HTA es un ejemplo de enfermedad compleja desde el punto de vista genético. Este tipo de enfermedades se caracteriza por un origen multifactorial, en el que el componente genético, el componente ambiental (como el índice de masa corporal elevado, el sedentarismo o el consumo de alcohol y de sal) y su interacción tienen una gran importancia y determinan la susceptibilidad individual a su aparición y a su progresión. Generalmente, en este tipo de enfermedades el componente genético está relacionado con múltiples genes y variantes que suelen ser comunes (presentes en >5% de la población) y que tienen efectos pequeños, lo que contrasta con las enfermedades monogénicas o oligogénicas, en las que existen variantes genéticas muy poco frecuentes en la población (mutaciones), localizadas en uno o pocos genes, pero que tienen un gran efecto sobre el riesgo de presentar la enfermedad (figura 7). Aunque hay otras dos posibles combinaciones: variantes raras con efecto pequeño y variantes frecuentes con gran efecto, las primeras son muy difíciles de identificar con los medios actuales mientras que las segundas son muy raras en la biología humana.

Estudios con gemelos monocigotos comparados con dicigotos¹⁴ y con hermanos biológicos comparados con adoptivos¹⁵ demuestran que las cifras de presión arterial tienen un notable componente.

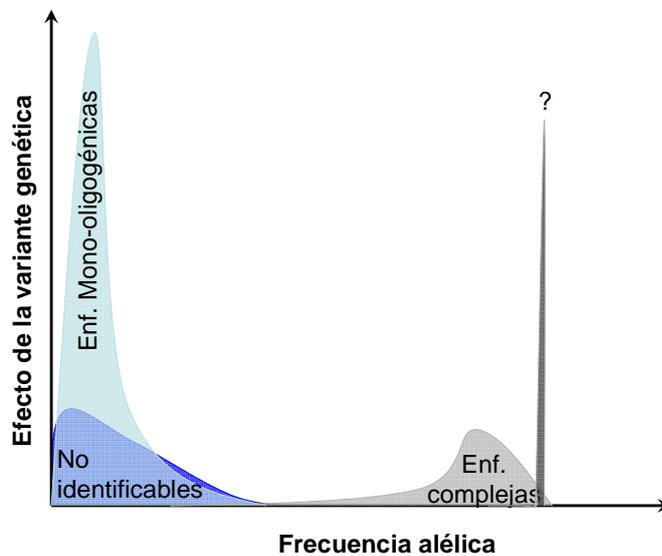


Figura 7 - Representación gráfica de las posibles combinaciones de la frecuencia de la variante genética en la población (rara a frecuente) y el efecto de esa variante sobre el riesgo de presentar la enfermedad (pequeño a grande).

hereditario, que no es sólo atribuible a factores ambientales compartidos por los miembros de la familia. Para cuantificar la relevancia del componente genético en una enfermedad compleja disponemos de un estadígrafo, la heredabilidad, que es la proporción de la variabilidad del fenotipo de interés que está explicada por la variabilidad genética poblacional. La heredabilidad de la PAS o de la PAD, aunque varía entre estudios y oscila entre el 31 y el 68%¹⁶⁻¹⁸, indica que el componente genético es significativo y relevante.

ESTUDIO DEL COMPONENTE GENÉTICO DE LA PRESIÓN ARTERIAL Y LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL ESENCIAL

Para conocer las causas genéticas de la HTA esencial se han utilizado clásicamente dos grandes tipos de estudios: los estudios de ligamiento del genoma completo y los estudios de asociación. En el caso de la HTA mendeliana, de la que no trataremos en este artículo, se han empleado también otro tipo de aproximaciones que han identificado mutaciones¹⁹ en genes que fundamentalmente se relacionan con la reabsorción renal de Na^+ , K^+ y Cl^- .

Estudios de ligamiento de genoma completo

Los estudios de ligamiento requieren la participación de varias familias en las que existen individuos afectados y no afectados por la enfermedad. Clásicamente, se han utilizado unos 400 marcadores distribuidos de forma uniforme a lo largo del genoma²⁰, aunque hoy día pueden emplearse hasta 1.000.000 de marcadores, y se analiza si la transmisión de generación en generación de alguno de estos marcadores se asocia con la aparición de la enfermedad (segregación) (figura 8). Este tipo de estudios ha sido muy útil para identificar los genes causales de numerosas enfermedades monogénicas, pero su contribución en el caso de enfermedades complejas ha sido muy limitada. En el caso de la HTA esencial se han realizado más de 30 estudios que han sugerido la existencia de más de 100 loci asociados con HTA, aunque los resultados en la mayoría de casos no han alcanzado la significación estadística y la replicación generalmente ha sido negativa²¹.

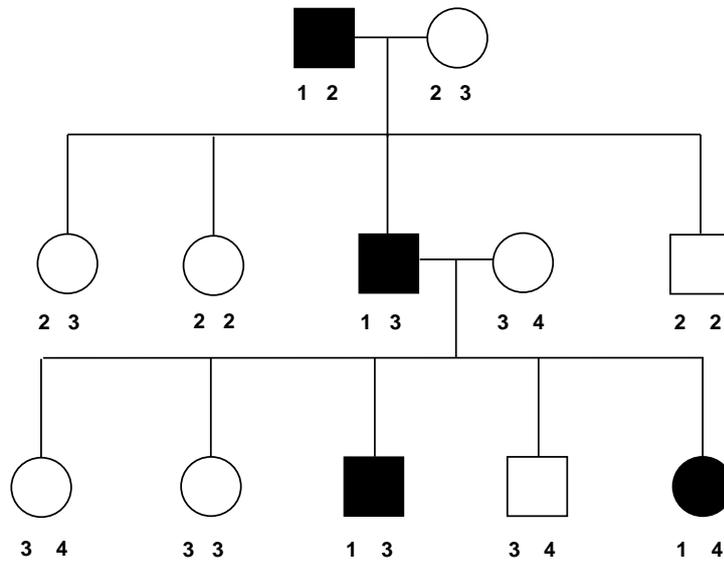


Figura 8 - Representación gráfica del fundamento de los estudios de ligamiento en el que se presenta un pedigree y se observa que la presencia del marcador genético 1 cosegrega con la enfermedad de forma autosómica dominante.

La gran limitación de este tipo de estudios está relacionada con el reducido poder estadístico que tiene, ya que el número de componentes de una familia es limitado y el número de generaciones incluidas se reduce generalmente a tres, lo que en su conjunto reduce el número de meiosis que se producen. Por otra parte, como en la mayoría de características genéticamente complejas, la penetrancia (presencia del fenotipo cuando la variante genética está presente) es variable y puede depender de la interacción con otras variantes genéticas o con factores ambientales.

Estudios de asociación basados en genes candidatos

En este tipo de estudios se usan diseños clásicos en la investigación biomédica: casos y controles o de cohorte, aunque también hay algún tipo de diseño específico para estudios genéticos que incluyen tríos definidos por un caso índice y sus progenitores²². Estos estudios ya se utilizaron en la década de 1950 para estudiar la relación entre los

grupos sanguíneos y el riesgo de presentar úlcera péptica²³. En la década de 1990 se hicieron muy populares y se han publicado un gran número de estudios en los que se analiza la relación entre variantes genéticas y distintos fenotipos. En la figura 9 se presenta el fundamento de estos estudios, que se basa en determinar las diferencias en la frecuencia de genotipos o de alelos entre casos y controles. Recientemente, se han publicado unas excelentes y comprensibles revisiones sobre cómo interpretar un estudio de asociación genética²⁴⁻²⁶.

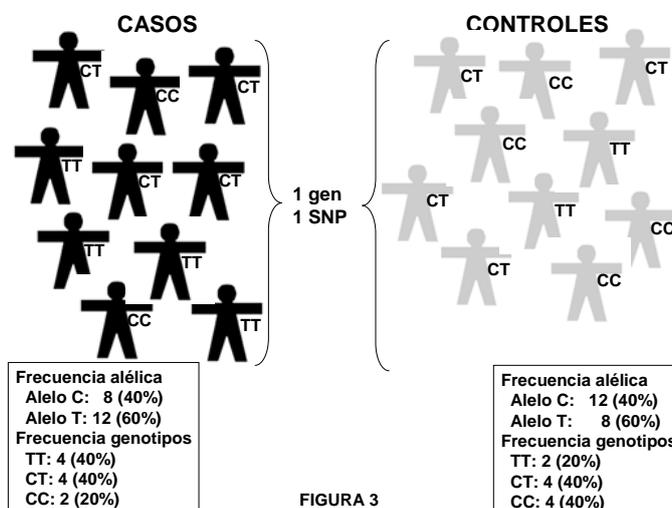


Figura 9 - Representación gráfica del fundamento de los estudios de asociación en un estudio de casos y controles que compara la frecuencia de alelos y de genotipos entre casos y controles.

Una de las características de estos estudios es que los investigadores tienen que seleccionar *a priori* el gen (o genes) y, dentro de dicho gen, la variante, o variantes, genéticas que quieren estudiar. La mayoría de autores seleccionan genes candidatos relacionados con la fisiopatología de la enfermedad. Dentro de ese gen se puede seleccionar una variante ya previamente estudiada por otro grupo o incluir un conjunto de variantes que capture gran parte de la variabilidad genética común de ese gen (tagSNPs). En el caso de la

HTA y de la PAS o la PAD, los estudios de asociación de genes candidatos, con variantes comunes en la población general, han resultado ser, en general, discordantes. Las asociaciones que se han encontrado con el fenotipo de la HTA esencial o la PAS/PAD son débiles, no se suelen replicar y no hay experimentos funcionales que expliquen el papel de las variantes analizadas²⁷.

Uno de los paradigmas es el sistema renina-angiotensina-aldosterona. Se han realizado cientos de estudios analizando alguna variante genética en alguno de los genes relacionados con este sistema y los resultados, a día de hoy, no son concluyentes. Por ejemplo, diversos metanálisis que han analizado la variante inserción/delección del gen *ACE*²⁸, el polimorfismo rs5186 del receptor 1 del angiotensinógeno²⁹, la variante M235T del angiotensinógeno³⁰, o la variante —344 C>T de la sintasa de la aldosterona³¹ han llegado a la conclusión de que no existen evidencias sobre la asociación de estas variantes con la HTA o con los niveles de PAS o de PAD.

Algunas excepciones son, por ejemplo, el gen de la kinasa acoplada a proteína G, *GRK4*, y de la subunidad beta1 del canal de K de gran conductancia activado por Ca²⁺, *KCNMB1*. En el primer caso, se halló en el gen *GRK4* humano una variante humana común, 486Val, asociada con HTA sensible a la sal en italianos. Este hallazgo se confirmó en población blanca australiana y en población africana y japonesa³².

En el segundo caso, la disrupción del gen *KCNMB1* se asociaba con una presión arterial elevada e hipertrofia del ventrículo izquierdo en ratones³³. Se ha descrito que la variante E65K de este gen se asocia con un menor riesgo de aparición de HTA³⁴ y de presentar una enfermedad cardiovascular³⁵. El estudio funcional *in vitro* de esta variante demostró una ganancia de función del canal, que conlleva una mejor capacidad de vasodilatación arterial³⁶. Posteriormente, otros autores han relacionado esta variante con una menor presión de pulso³⁶ y, recientemente, con un mayor filtrado glomerular³⁷.

La gran limitación de este tipo de estudios es la falta de replicación de los resultados en diferentes poblaciones³⁸, lo que sugiere que muchas de las asociaciones identificadas pudieran ser falsas³⁹. Generalmente, la falta de replicación puede relacionarse con sesgos existentes en el estudio de descubrimiento, como la estratificación de poblaciones, errores en la medida del fenotipo, errores en la genotipación y sesgos en la selección de los

participantes o de publicación. En ocasiones, no obstante, la falta de replicación puede explicarse por diferencias en los patrones de desequilibrio de ligamiento entre poblaciones o por la modulación del efecto de las variantes genéticas por factores ambientales que varíen entre poblaciones. Otra de las limitaciones, como ya hemos mencionado anteriormente, es que los investigadores tienen que seleccionar *a priori* el gen que debe estudiarse, y esta selección se basa fundamentalmente en el conocimiento previo de la fisiopatología de la enfermedad, lo que limita el descubrimiento de nuevas vías o mecanismos moleculares. Por otra parte, en muchas ocasiones la selección de variantes en el gen de interés no garantiza que se capture la variabilidad genética común existente en ese gen.

Estudio de asociación de genoma completo

Este tipo de estudios tienen como objetivo identificar loci asociados con la enfermedad o con la característica fenotípica en estudio. Estos estudios se propusieron a mediados de la década de 1990⁴⁰ y se fundamentan en tres grandes asunciones:

1. Existe un conjunto de variantes genéticas que capturan gran parte de la variabilidad genética común descrita en el genoma humano.
2. Las enfermedades raras o mendelianas están relacionadas con variantes genéticas poco frecuentes, mientras que las enfermedades complejas más frecuentes están relacionadas con variantes genéticas comunes (hipótesis de enfermedad común-variante genética común; *common disease-common variant*).
3. No están basados en hipótesis previas.

Desde mediados de la década de 1990 hasta mediados de la primera década del siglo XXI, se desarrollaron los instrumentos para poder llevar a cabo este tipo de estudios. Se puso en marcha el estudio HapMap que, tras genotipificar más de tres millones de variantes genéticas, fundamentalmente polimorfismos, ha descrito el patrón de desequilibrio de ligamiento (asociación entre variantes genéticas) existente en el genoma en distintas poblaciones^{41,42}. Una de las conclusiones de este estudio es que no es necesario

genotipificar los más de 10.000.000 de polimorfismos comunes descritos en el genoma, ya que como muchos están asociados entre sí, con genotipificar entre 500.000 y 1.000.000 polimorfismos puede capturarse una gran parte de la variabilidad común existente en el genoma (figura 4). En paralelo, diferentes compañías pusieron en marcha plataformas para la genotipificación masiva y *chips* que permitían la genotipificación de este número de variantes genéticas. En el año 2006, todo estaba listo para poner en marcha este tipo de estudios y responder a la pregunta de si variantes genéticas comunes explican una parte sustancial de la variabilidad de las enfermedades comunes⁴³.

Este tipo de estudios ha permitido identificar diferentes loci asociados con diferentes enfermedades⁴⁴. En el caso de la presión arterial y la HTA también se han publicado varios estudios de este tipo:

1. En el estudio *Wellcome Trust Case Control Consortium* (WTCCC) no se observó ninguna variante genética que se asociara con HTA de forma estadísticamente significativa ($p < 5 \times 10^{-7}$). Aunque la muestra analizada la formaban 2.000 casos de HTA y 3.000 controles, el estudio no tenía un poder suficiente para detectar riesgos relativos inferiores a 1,5, que se estima que es el rango en el que se sitúa el riesgo para la mayoría de variantes genéticas asociadas con enfermedades complejas⁴⁵.

2. Org, et al.⁴⁶ han identificado como protectora de HTA a una variante en el gen *CDH13* (cromosoma 16q23.3). Este gen está implicado en el remodelado de la pared vascular y en la angiogénesis, mecanismos consistentes con su potencial papel en la regulación de la presión arterial. Este hallazgo se ha replicado en dos otras poblaciones europeas (*odds ratio* [OR] combinada = 0,67; $p = 5,30 \times 10^{-8}$, para el modelo dominante, y OR = 0,78; $p = 8,27 \times 10^{-6}$ para el modelo aditivo).

3. Yang, et al.⁴⁷ identificaron un haplotipo de 4 SNPs asociado con HTA de aparición en edades tempranas de la vida. Este haplotipo está localizado en el cromosoma 2p22.3 que identifica un locus en el que se encuentran varios genes (*MYADML*, *FAM98A*, *RASGRP3*). El gen *RASGRP3* se ha relacionado con una respuesta vascular anómala a la endotelina 1 y a la angiotensina II en modelo animal.

4. En otro estudio, realizado en población Amish que se ha replicado en otras cuatro poblaciones caucásicas, se ha identificado un locus en el gen *STK39* que se asocia con la PAS y con la PAD⁴⁸. La proteína codificada por este gen se expresa en las nefronas e interactúa con las quinasas que regulan la absorción renal de Na⁺, K⁺ y Cl⁻.

5. En población asiática, se ha identificado un locus que contiene el gen *ATP2B1* relacionado con una ATPasa que regula el transporte de calcio, y que también se asocia con la presión arterial⁴⁹.

6. En 2009, se publicaron los resultados de dos grandes estudios que incluían a más de 30.000 individuos, que identificaron 13 loci asociados con presión arterial^{50,51}. La mayoría de las variantes identificadas posee una magnitud de asociación muy pequeña, entre 0,5 y 1 mmHg por alelo de riesgo, y la variabilidad de la presión arterial explicada por el conjunto de variantes identificadas es muy pequeña (1-3%). Los resultados más relevantes de estos dos estudios (y de otros) se presentan en la tabla 12.1. En los próximos meses se publicarán los resultados de un metanálisis de estos dos grandes estudios que permitirá, sin duda, identificar nuevos loci asociados con los fenotipos relacionados con la presión arterial.

7. Recientemente, se ha publicado un estudio que incluía a población norteamericana de origen africano⁵², que también ha identificado nuevos loci, y un estudio realizado en población de Suecia y replicado en población de origen europeo que identifica variantes genéticas en el gen de la uromodulina asociadas con HTA⁵³.

Este tipo de estudios ha permitido avanzar en el conocimiento de las bases genéticas del control de la presión arterial, aunque los loci identificados explican todavía poco acerca de la heredabilidad de este fenotipo⁵⁴.

Los estudios de asociación de genoma completo tienen también una serie de limitaciones⁵⁵: capturan la variabilidad común del genoma (variantes genéticas presentes en más del 5% de la población), pero no la variabilidad rara, que probablemente tiene un

efecto mayor; requiere estudios con un gran tamaño de la muestra para poder alcanzar una potencia estadística suficiente; identifica loci asociados con la enfermedad, no genes, y, en ocasiones, la interpretación del mecanismo fisiopatológico no es directa, y requiere replicación de los resultados en muestras independientes.

Tabla 12.1 - Variantes genéticas y loci asociados con la presión arterial identificados en estudios de asociación global del genoma

rs id	Cromosoma	Estudio Ref. bibliográfica	Genes locus en	Fenotipo asociado	Valor de p	Posible mecanismo
rs17367504	1	52	<i>MTHFR</i> <i>CLCN6</i> <i>NPPA</i> <i>NPPB</i> <i>AGTRAP</i>	PAS PAD	10 ⁻¹³	<i>NPPA</i> y <i>NPPB</i> : codifican péptidos natriuréticos con función vasodilatadora y natriurética <i>AGTRAP</i> : codifica el receptor tipo 1 del angiotensinógeno II
rs9308945	2	49	<i>MYADML</i> <i>FAM98A</i> <i>RASGRP3</i>	HTA	10 ⁻⁴	<i>RASGRP3</i> : gen relacionado con respuesta vascular anómala a la endotelina 1 y la angiotensina II
rs5743185	2	54	<i>PMS1</i>	PAS	10 ⁻¹¹	<i>PMS1</i> : ???
rs6749447	2	50	<i>STK39</i>	PAS	10 ⁻⁷	<i>STK39</i> : proteína que interacciona con quinasas que regulan el transporte renal de cationes y se expresa en nefronas
rs9815354	3	53	<i>ULK4</i>	PAD	10 ⁻⁹	<i>ULK4</i> : ???
rs16998073	4	52	<i>PRDM8</i> <i>FGF5</i> <i>C4orf22</i>	PAD	10 ⁻²¹	<i>FGF5</i> : gen que codifica proteína de la familia de los factores de crecimiento de fibroblastos, estimula la proliferación de cardiomiocitos
rs12153297	5	48	<i>CCNG1</i>	HTA	10 ⁻⁷	<i>CCNG1</i> : ???
rs16877320	6	54	<i>MYLIP</i>	PAS	10 ⁻⁹	<i>MYLIP</i> : ???
rs17365948	8	54	<i>YWHAZ</i>	PAS	10 ⁻⁸	<i>YWHAZ</i> : codifica una proteína que interactúa con el receptor de insulina
rs11191548	10	52	<i>C10orf26</i> <i>CYP17A1</i> <i>C10orf32</i>	PAS PAS	10 ⁻²⁴	<i>CYP17A1</i> : codifica una proteína del citocromo P450 que media la acción de un esteroide que interviene en la síntesis de mineralocorticoides que regulan la absorción renal de Na
rs1004467		53	<i>AS3MT</i> <i>CNNM2</i> <i>NT5C2</i>		10 ⁻¹⁰	
rs1530440	10	52	<i>C10orf107</i>	PAD	10 ⁻⁹	<i>ARID5B</i> : interviene en la diferenciación de las células

			<i>TMEM26</i> <i>RTKN2</i> <i>RHOBTB1</i> <i>ARID5B</i>			musculares lisas
rs11014166	10	53	<i>CACNB2</i>	PAD	10 ⁻⁸	<i>CACNB2</i> : codifica la subunidad beta 2 de un canal de calcio
rs12279202	11	54	<i>IPO7</i>	PAS	10 ⁻⁸	<i>IPO7</i> : ???
rs381815	11	53	<i>PLEKHA7</i>	PAS	10 ⁻⁹	<i>PLEKH7</i> : ???
rs17249754 rs2681492 rs2681472	12	51 53 53	<i>ATP2B1</i> <i>GALNT4</i>	PAS PAD	10 ⁻¹¹	<i>ATP2B1</i> : codifica una proteína que se expresa en endotelio y está relacionada con el transporte de calcio desde el citosol al espacio extracelular
rs653178 rs3184504	12	52 53	<i>SH2B3</i> <i>ATXN2</i>	PAD PAS	10 ⁻¹⁸	<i>SH2B3</i> : se expresa en células progenitoras hematopoyéticas y endoteliales. Modelos animales <i>knock-out</i> presentan una mayor sensibilidad a citoquinas y señalización anormal de factores de crecimiento. <i>ATXN2</i> : asociado recientemente con diabetes e infarto de miocardio
rs2384550	12	53	<i>TBX3-5</i>	PAD	10 ⁻⁸	<i>TBX3-5</i> : ???
rs11160059	14	54	<i>SLC24A4</i>		10 ⁻⁸	<i>SLC24A4</i> : codifica proteína que interviene en el transporte iónico
rs1378942 rs6495122	15	52 53	<i>CYP1A1</i> <i>CYP1A2</i> <i>CSK</i> <i>LMAN1L</i> <i>CPLX3</i> <i>ARID3b</i>	PAD PAD	10 ⁻²³ 10 ⁻¹⁰	<i>CYP1A1</i> y <i>CYP1A2</i> : codifican proteínas del citocromo P450 que regulan el metabolismo del ácido araquidónico <i>CSK</i> : codifica un tirosín quinasa citoplasmática que está relacionada con la proliferación de células de músculo liso vascular dependiente de la angiotensina II
rs13333226	16	55	<i>UMOD</i>	HTA	10 ⁻¹¹	<i>UMOD</i> : codifica proteína que interviene en la absorción de Na ⁺ renal
rs12946454	17	52	<i>PCLD3</i> <i>ACBD4</i> <i>HEXIM1</i> <i>HEXIM2</i> <i>FMNL1</i>	PAS	10 ⁻⁸	<i>PCLD3</i> : es miembro de una familia de fosfolipasas importantes en la señalización de las células musculares lisas vasculares y activada por péptidos como la endotelina y la angiotensina
rs16948048	17	52	<i>ZNF652</i> <i>PHB</i>	PAD	10 ⁻⁹	???

RETOS EXISTENTES EN EL ESTUDIO DEL COMPONENTE GENÉTICO DE LA PRESIÓN ARTERIAL

La identificación de variantes genéticas asociadas con el control de la presión arterial está siendo más complicada y laboriosa que la investigación de las bases genéticas de otras enfermedades complejas. Además de las limitaciones comunes en el estudio de las patologías complejas, como magnitudes de asociación pequeñas, insuficiente tamaño muestral y poder estadístico, en el caso de la HTA se añaden otros dificultades propias del fenotipo concreto de presión arterial, como son la imprecisión en la recogida de los valores de la presión arterial (redondeo de cifras), la variabilidad intrapersonal en las cifras de presión arterial, la variabilidad interobservadores en la medición, y los diferentes métodos de medida. Actualmente se están realizando estudios que utilizan otros instrumentos de medida, como son la monitorización ambulatoria de la presión arterial, cambios en los valores de presión arterial a lo largo de la vida, etc., que pueden contribuir a continuar avanzando en este ámbito.

A la espera de los resultados de nuevos metanálisis de grandes consorcios y de otros estudios que están en marcha, podemos preguntarnos hacia dónde debe dirigirse la investigación en los próximos años:

- 1.** Identificación de los mecanismos moleculares que explican la asociación entre los diferentes loci identificados en los estudios de asociación de genoma completo y la presión arterial. Este paso es necesario para la identificación de nuevas dianas terapéuticas.
- 2.** Farmacogenómica, aunque ya hay algunos estudios que han analizado si la variación genética puede ser útil para identificar respondedores y no respondedores a un tratamiento, los resultados son muy preliminares y son necesarias la replicación y la confirmación en diferentes poblaciones.
- 3.** Estudio de variantes genómicas estructurales (variantes de número de copias, inserciones/deleciones, inversiones, etc.), que recientemente se han incluido en los

chips comerciales de genotipificación y su potencial asociación con la presión arterial.

4. Epigenética; el estudio de cambios, no en la secuencia pero sí en la estructura del ADN, está íntimamente relacionado con la expresión génica, se ha estudiado mucho en cáncer y también puede tener relevancia en los fenotipos cardiovasculares.

5. Micro-ARN; en los últimos años se ha identificado que existen moléculas de ARN que tienen como función la regulación de la expresión de genes⁵⁶.

6. Secuenciación; con el proyecto de secuenciación de los 1.000 genomas empieza probablemente una nueva etapa en el estudio de la genética humana⁵⁷. La información generada puede aplicarse a los estudios de asociación de genoma completo y pasar a imputar entre 6 y 10.000.000 de variantes genéticas (muchas de ellas poco frecuentes), pero el gran salto será obtener la secuencia del ADN de individuos concretos, lo que permitirá el estudio de las variantes raras y su relación con diferentes fenotipos clínicos.

CONCLUSIONES

En los últimos años, hemos avanzado de forma sólida en el conocimiento de las bases genéticas del control de la presión arterial, gracias fundamentalmente a los resultados de los estudios de asociación del genoma completo. Estos resultados van a permitir identificar nuevas dianas terapéuticas para el tratamiento y la prevención de la HTA esencial y de sus complicaciones. De todos modos, gran parte del componente genético de la HTA permanece todavía por descubrir. Será necesario continuar colaborando entre diferentes disciplinas para afrontar este reto.

CONCEPTOS CLAVE

1. La presión arterial es una variable biológica con una distribución normal; entre un 30 y un 68% de la variabilidad de la presión arterial está relacionada con la variabilidad genética (heredabilidad).
2. El descubrimiento de las bases genéticas de la hipertensión esencial está siendo una tarea complicada.
3. Los estudios clásicos basados en la segregación y en la asociación de variantes comunes de genes candidatos con la presión arterial han proporcionado, en general, resultados discordantes.
4. Los estudios de asociación de genoma completo tienen como objetivo identificar loci asociados con la enfermedad o característica biológica de interés, no están basados en hipótesis previas, y se basan en la idea de que las enfermedades complejas más frecuentes están relacionadas con variantes genéticas comunes (*common disease-common variant hypothesis*).
5. Este tipo de estudios ha permitido identificar unos 20 loci asociados con presión arterial. En algunos de estos loci se encuentran genes que intervienen en el remodelado vascular, la respuesta vascular a sustancias vasoactivas, la síntesis de péptidos vasodiladores y natriuréticos, y la absorción renal de electrolitos.
6. La magnitud de la asociación entre los alelos de riesgo y la presión arterial es pequeña, entre 0,5 y 1 mmHg por alelo de riesgo.
7. La variabilidad de la presión arterial que explican las variantes identificadas en la actualidad es pequeña (<5%).

Agradecimientos

Este artículo se ha realizado con una ayuda de la Marató de TV3 (081810). G.L. tiene una ayuda del Ministerio de Educación (JCI-2009-04684). M.T. tiene una ayuda del Comissionat per la Universitat i Recerca del Departament d'Innovació, Universitats i Empresa de la Generalitat de Catalunya (2007-BP-B1-0068).

Referencias

1. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. [The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report](#). JAMA 2003;289:2560-72. Erratum in: JAMA 2003;290:197.
2. Mahomed FA. On the sphygmographic evidence of arterio-capillary fibrosis. Trans Path Soc 1877; 28:394-7.
3. Smirk FH, Veale AM, Alstad KS. Basal and supplemental blood pressures in relationship to life expectancy and hypertension symptomatology. NZ Med J 1959;58:711. [\[Pubmed\]](#)
4. Kannel WB, Sorlie P, Gordon T. Labile hypertension: a faulty concept? The Framingham study. Circulation 1980;61:1183-7. [\[Pubmed\]](#)
5. Kannel WB. Blood pressure as a cardiovascular risk factor: prevention and treatment. JAMA 1996;275:1571-6. [\[Pubmed\]](#)
6. Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. Lancet 2002;360:1903-13. [\[Pubmed\]](#)
7. Levy D, Larson MG, Vasan RS, Kannel WB, Ho KK. The progresión from hypertension to congestive heart failure. JAMA 1996;275:1557-62. [\[Pubmed\]](#)
8. Klag MJ, Whelton PK, Randall BL, et al. Blood pressure and end-stage renal disease in men. N Engl J Med 1996;334:13-8. [\[Pubmed\]](#)
9. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Muntner P, Whelton PK, He J. Global burden of hypertension: analysis of Worldwide data. Lancet 2005;365:217-23. [\[Pubmed\]](#)
10. Wolf-Maier K, Cooper RS, Banegas JR, et al. Hypertension prevalence and blood pressure levels in 6 European countries, Canada, and the United States. JAMA 2003;289:2363-9. [\[Pubmed\]](#)
11. Ezzati M, Lopez AD, Rodgers A, Vander Hoorn S, Murray CJ. Comparative Risk Assessment Collaborating Group. Selected major risk factors and global and regional burden of disease. Lancet 2002;360:1347-60. [\[Pubmed\]](#)

12. Schroeder HA. Hypertensive Diseases-causes and control. Philadelphia: Lea & Febiger, 1953.
13. [Heritability of blood pressure \[editorial\]](#). Br Med J 1978;1:127-8.[\[Pubmed\]](#)
14. Feinleib M, Garrison RJ, Fabsitz R, et al. The NHLBI twin study of cardiovascular disease risk factors: methodology and summary of results. Am J Epidemiol 1977;106:284-5.[\[Pubmed\]](#)
15. Rice T, Vogler GP, Perusse L, Bouchard C, Rao DC. Cardiovascular risk factors in a French Canadian population: resolution of genetic and familial environmental effects on blood pressure using twins, adoptees, and extensive information on environmental correlates. Genet Epidemiol 1989;6:571-88.[\[Pubmed\]](#)
16. Pilia G, Chen WM, Scuteri A, et al. Heritability of cardiovascular and personality traits in 6,148 Sardinians. PLoS Genetics 2006;2:e1132.
17. Van Rijn MJ, Schut AF, Aulchenko YS, et al. Heritability of blood pressure traits and the genetic contribution to blood pressure variance explained by four blood-pressure-related genes. J Hypertens 2007;25:565-70.[\[Pubmed\]](#)
18. Ehert GB. Genome-wide association studies: contribution of genomics to understanding blood pressure and Essential Hypertension. Curr Hypertens Rep 2010;12:17-25.[\[Pubmed\]](#)
19. Lifton RP, Gharavi AG, Geller DS. Molecular Mechanisms of Human Hypertension. Cell 2001;104:545-56.[\[Pubmed\]](#)
20. Donis-Keller H, Green P, Helms C, et al. A genetic linkage map of the human genome. Cell 1987;51:319.[\[Pubmed\]](#)
21. Cowley AW. The genetic dissection of essential hypertension. Nature Reviews Genetics 2006;7:829-40.[\[Pubmed\]](#)
22. Schulze TG, McMahon FJ. Genetic association mapping at the crossroads: which test and why? Overview and practical guidelines. Am J Med Genet 2002;114:1-11[\[Pubmed\]](#)

23. Aird I, Bentall HH, Mehigan JA, Roberts JA. The blood groups in relation to peptic ulceration and carcinoma of colon, rectum, breast, and bronchus; an association between the ABO groups and peptic ulceration. *Br Med J* 1954;2:315.[\[Pubmed\]](#)
24. Attia J, Ioannidis JP, Thakkestian A, et al. How to use an article about genetic association. A: Background concepts. *JAMA* 2009;301:74-81.[\[Pubmed\]](#)
25. Attia J, Ioannidis JP, Thakkestian A, et al. How to use an article about genetic association: B: Are the results of the study valid? *JAMA* 2009;301:191-7.[\[Pubmed\]](#)
26. Attia J, Ioannidis JP, Thakkestian A, et al. How to use an article about genetic association: C: What are the results and will they help me in caring for my patients? *JAMA* 2009;301:304-8.[\[Pubmed\]](#)
27. Hubner N, Wallace CA, Zimdahl H, et al. Integrated transcriptional profiling and linkage analysis for identification of genes underlying disease. *Nat Genet* 2005;37:243-53.[\[Pubmed\]](#)
28. Agerholm-Larsen B, Nordestgaard BG, Tybjaerg-Hansen A. ACE gene polymorphism in cardiovascular disease: meta-analyses of small and large studies in whites. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20:484-92.[\[Pubmed\]](#)
29. Mottl AK, Shoham DA, North KE. Angiotensin II type 1 receptor polymorphisms and susceptibility to hypertension: a HuGE review. *Genet Med* 2008;10:560-74.[\[Pubmed\]](#)
30. Sethi AA, Nordestgaard BG, Tybjaerg-Hansen A. Angiotensinogen gene polymorphism, plasma angiotensinogen, and risk of hypertension and ischemic heart disease: a meta-analysis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003;23:1269-75.[\[Pubmed\]](#)
31. [Sookoian S](#), [Gianotti TF](#), [González CD](#), [Pirola CJ](#). Association of the C-344T aldosterone synthase gene variant with essential hypertension: a meta-analysis. *J Hypertens* 2007;25:5-13.[\[Pubmed\]](#)
32. Zeng C, Sanada H, Watanabe H, Eisner GM, Felder RA, Jose PA. Functional genomics of the dopaminergic system in hypertension. *Physiol Genomics* 2004;19:233-46.[\[Pubmed\]](#)

33. Brenner R, Pérez GJ, Bonev AD, et al. Vasoregulation by the beta1 subunit of the calcium-activated potassium channel. *Nature* 2000;407:870-6. [\[PubMed\]](#)
34. Fernández-Fernández JM, Tomás M, Vázquez E, et al. Gain-of-function mutation in the KCNMB1 potassium channel subunit is associated with low prevalence of diastolic hypertension. *J Clin Invest* 2004;113:1032-9. [\[PubMed\]](#)
35. Sentí M, Fernández-Fernández JM, Tomás M, et al. Protective effect of the KCNMB1 E65K genetic polymorphism against diastolic hypertension in aging women and its relevance to cardiovascular risk. *Circ Res* 2005;97:1360-5. [\[PubMed\]](#)
36. Kelley-Hedgpeath A, Peter I, Montefusco MC, et al. The KCNMB1 E65K variant is associated with reduced central pulse pressure in the community-based Framingham Offspring Cohort. *J Hypertens* 2009;27:55-60. [\[PubMed\]](#)
37. [Chen Y](#), [Salem RM](#), [Rao F](#), et al. Common charge-shift mutation Glu65Lys in K channel β -Subunit KCNMB1: pleiotropic consequences for glomerular filtration rate and progressive renal disease. *Am J Nephrol* 2010;32:414-24. [\[PubMed\]](#)
38. Chanock SJ, Manolio T, Boehnke M, et al, NCI-NHGRI Working Group on Replication in Association Studies. Replicating genotype-phenotype associations. *Nature* 2007;447:655-60. [\[PubMed\]](#)
39. Ioannidis JP, Boffetta P, Little J, et al. Assessment of cumulative evidence on genetic associations: interim guidelines. *Int J Epidemiol* 2008;37:120-32. Epub 2007 Sep 26. [\[PubMed\]](#)
40. Lander ES. The new genomics: global views of biology. *Science*. 1996;274:536-9. [\[PubMed\]](#)
41. International Human Genome Mapping Consortium. Initial sequencing and analysis of the human genome. *Nature* 2001;409:860-921 [\[PubMed\]](#)
42. International HapMap Consortium. A second generation human haplotype map of over 3.1 million SNPs. *Nature* 2007;449:851-61. [\[PubMed\]](#)

43. Manolio TA, Brooks LD, Collins FS. A HapMap harvest of insights into the genetics of common disease. *J Clin Invest* 2008;118:1590-605. [\[Pubmed\]](#)
44. Hindorff LA, Junkins HA, Manolio TA. NHGRI Catalog of published genome-wide association studies. (Acceso, 20 Diciembre 2010 en <http://www.genome.gov/gwastudies>)
45. Wellcome Trust Case Control Consortium. Genome-wide association study of 14,000 cases of seven common diseases and 3,000 shared controls. *Nature* 2007;447:661-78 [\[Pubmed\]](#)
46. Org E, Eyheramendy S, Juhanson P, et al. Genome-wide scan identifies CDH13 as a novel susceptibility locus contributing to blood pressure determination in two European populations. *Hum Mol Genet* 2009;18:2288-96. [\[Pubmed\]](#)
47. [Yang HC](#), [Liang YJ](#), [Wu YL](#), et al. Genome-wide association study of young-onset hypertension in the Han Chinese population of Taiwan. *PLoS One* 2009;4:e5459. [\[Pubmed\]](#)
48. Wang Y, O'Connell JR, McArdle PF, et al. Whole-genome association study identifies STK39 as a hipertensión susceptibility gene. *PNAS* 2009;106:226-31.
49. Cho YS, Go MJ, Kim YJ, et al. A large-scale genome-wide association study of Asian populations uncovers genetic factors influencing eight quantitative traits. *Nat Genet* 2009;41:527-34. [\[Pubmed\]](#)
50. Newton-Cheh C, Johnson T, Gateva V, et al. Genome-wide association study identifies eight loci associated with blood pressure. *Nat Genet* 2009;41:666-76. [\[Pubmed\]](#)
51. Levy D, Ehret GB, Rice K, et al. Genome-wide association study of blood pressure and hypertension. *Nat Genet* 2009;41:677-87. [\[Pubmed\]](#)
52. [Adeyemo A](#), [Gerry N](#), [Chen G](#), et al. A genome-wide association study of hypertension and blood pressure in African Americans. *PLoS Genet* 2009;5:e1000564. [\[Pubmed\]](#)
53. [Padmanabhan S](#), [Melander O](#), [Johnson T](#), et al. Genome-wide association study of blood pressure extremes identifies variant near UMOD associated with hypertension. *PLoS Genet* 2010;6:e1001177. [\[Pubmed\]](#)

54. Manolio TA, Collins FS, Cox NJ, et al. Finding the missing heritability of complex diseases. *Nature* 2009;461:747-53. [\[PubMed\]](#)
55. Hardy J, Singleton A. Genomewide association studies and human disease. *N Engl J Med* 2009;360:1759-68. [\[PubMed\]](#)
56. Liang M, Liu Y, Mladinov D, et al. MicroRNA: a new frontier in kidney and blood pressure research. *Am J Physiol Renal Physiol* 2009;297:F553-F558. [\[PubMed\]](#)
57. [Durbin RM](#), [Abecasis GR](#), [Altshuler DL](#), et al., [1000 Genomes Project Consortium](#). A map of human genome variation from population-scale sequencing. *Nature* 2010;467:1061-73. [\[PubMed\]](#)

CAPITULO 13

APNEAS DEL SUEÑO E HIPERTENSION ARTERIAL

INTRODUCCION

El estudio del síndrome de apneas hipopneas del sueño (SAHS) es relativamente reciente, a pesar de que su prevalencia a nivel mundial, es de aproximadamente un 4% en los hombres y 2% en las mujeres entre los 30 y 60 años de edad. Este síndrome aparece muy frecuentemente en pacientes con enfermedad cardiovascular establecida. La apnea obstructiva del sueño (AOS) se estima que afecta a 15 millones de adultos norteamericanos y se encuentra presente en pacientes que padecen hipertensión arterial, enfermedad coronaria, accidente cerebro vascular, fibrilación auricular, habitualmente son obesos y roncan durante el sueño. Por el contrario la apnea central del sueño (ACS) ocurre principalmente en los pacientes con insuficiencia cardiaca. La ACS se define por una pérdida del esfuerzo durante el cese del flujo de aire, mientras que en la AOS los esfuerzos inspiratorios están presentes. Existen varias manifestaciones de la apnea central del sueño como son por ejemplo la apnea inducida por la altura, la ACS idiopática, la ACS inducida por narcóticos, la hipoventilación por obesidad y la respiración de Cheyne-Stokes. Los pacientes con ACS e hipertensión arterial sistólica, disfunción ventricular izquierda, y presión arterial diastólica baja, tienen un pronóstico muy reservado. El Síndrome de Apneas-Hipopneas durante el Sueño (SAHS) se define como un cuadro de somnolencia excesiva, trastornos cognitivo-conductuales, respiratorios, cardiacos, metabólicos o inflamatorios secundarios a episodios repetidos de obstrucción de la vía aérea superior (VAS) durante el sueño y cuando existe un índice de apneas-hipopneas (IAH) mayor de 5.

Esta obstrucción se produce por el colapso de las partes blandas de la garganta, lo que determina hipoxemia e interrupciones del sueño no conscientes y somnolencia y cansancio diurnos. Los recientes consensos definen el SAHS por la combinación de la clínica y el índice IAH. Hablamos de SAHS cuando existe un IAH >5 junto con excesiva somnolencia diurna (ESD) no explicada por otras causas o bien dos o más síntomas de los siguientes (Tabla 13.1):

Tabla 13.1 Síntomas diagnósticos del SAHS

- Asfixias repetidas durante el sueño.
 - Despertares recurrentes durante el sueño.
 - Percepción del sueño como no reparador.
 - Cansancio y/o fatiga durante el día.
 - Dificultades de concentración.
-

El SAHS requiere un diagnóstico temprano ya que si no puede tener una evolución y pronóstico desfavorable para el paciente y su entorno. Así por ejemplo, si el paciente no descansa bien en la noche puede originar accidentes de tránsito o no cumplir con su trabajo de manera eficiente. Por otra parte la hipoxia debida al SAHS aumenta los riesgos cardiovasculares y los derivados de la hipertensión arterial. En el presente capítulo se estudian las relaciones entre la HTA y el SAHS y su manejo terapéutico.

PATOGENIA

Durante el sueño normal, no hay aumento de la actividad simpática ni de las catecolaminas. En el periodo de las apneas como consecuencia de la obstrucción del flujo aéreo, se produce lo contrario es decir se incrementa la actividad simpática y los niveles de catecolaminas y como consecuencia se origina aumento sistémico de la presión arterial (PA), de la presión pulmonar y de la postcarga con disminución del gasto cardiaco. La hipoxemia y hipercapnia debidas a las apneas activan los quimiorreceptores y así se produce el aumento de la actividad simpática. Una vez reiniciado el flujo aéreo, aumentan el retorno venoso y el gasto cardiaco, se incrementan así mismo las resistencias periféricas, todo lo cual conduce a un aumento importante de la PA que se observa al final de las apneas. La activación simpática puede permanecer durante el día con el consiguiente aumento de los valores de la PA diurna. Debido a la activación simpática existe una

importante variabilidad de la PA lo cual origina para el paciente un aumento del riesgo cardiovascular. Se ha postulado que existen otros mecanismos implicados en la HTA del SAHS como son la disfunción endotelial, el estrés oxidativo, la inflamación, la coagulación y los trastornos metabólicos.

En los pacientes con SAHS, existe disfunción endotelial, lo cual origina liberación de sustancias vasoactivas como la endotelina, que contribuye a mantener el efecto vasopresor y de esta manera mediar en el daño cardiovascular presente en estos pacientes. Por otra parte los episodios de hipoxia repetidos y la posterior reoxigenación a nivel de la pared vascular en pacientes con SAHS conlleva un aumento en la liberación de los radicales libres de oxígeno, se aumenta así el estrés oxidativo vascular que junto a la lesión producida por el mecanismo de isquemia reperfusión dan como resultado un riesgo mayor de aterosclerosis.

La hipoxia y la ausencia de sueño originan una inflamación crónica, la cual es debida a la liberación de citoquinas proinflamatorias como la interleuquina-6 (IL-6), el factor de necrosis tumoral alfa (TNF-alfa) y la proteína C reactiva (PCR), estas citoquinas contribuyen a la liberación de moléculas de adhesión celular que actúan sobre los leucocitos y de esta manera se adhieren a la pared endotelial favoreciendo la aterosclerosis.

En el SAHS existe hipercoagulabilidad inducida por un aumento de la agregación plaquetaria como consecuencia de las catecolaminas y se observa por otra parte la poliglobulia por la hipoxia, aumento del fibrinógeno diurno y nocturno y el aumento de la viscosidad sanguínea.

En los pacientes con SAHS. Se ha observado aumento de peso, el cual se debe a una mayor resistencia a la leptina en estos pacientes. En relación al metabolismo hidrogenocarbonato, se observa hiperglicemia, niveles elevados de hemoglobina glicosilada e insulina sin asociación con el peso corporal. Se trata de pacientes que tienen un mayor

riesgo de presentar diabetes mellitus tipo 2 ya que existe una mayor resistencia a la insulina debida a la activación simpática, la resistencia a la leptina y la falta de sueño.

MANIFESTACIONES CLINICAS

APNEA OBSTRUCTIVA DEL SUEÑO (AOS)

En relación a la apnea obstructiva del sueño, en la **Tabla 13.2** se señalan las manifestaciones clínicas más comunes de este síndrome.

Tabla 13.2 Manifestaciones clínicas de la AOS

Signos, síntomas y factores de riesgo

- Sueño no reparador
- Certificación de la apnea por testigos o ronquidos
- Obesidad y/o aumento del tamaño de cuello
- Hipersomnolencia (No es común en niños o en ICC)
- Otros signos y síntomas incluyen: sexo masculino, HTA, cefalea matutina, disfunción sexual, trastornos de conducta (especialmente en niños), episodios nocturnos de asfixia

HTA: Hipertensión arterial. ICC: Insuficiencia Cardíaca Congestiva

Las apneas nocturnas originan una serie de mecanismos señalados en la **Tabla 13.3**, los cuales promueven la enfermedad cardíaca y vascular.

Tabla 13.3 Mecanismos y enfermedades cardiovasculares asociadas a la apnea obstructiva del sueño.

Mecanismos

- Disfunción endotelial
- Inflamación sistémica
- Hipercoagulabilidad
- Activación simpática
- Alteraciones metabólicas
- Crecimiento de la aurícula derecha.

Enfermedades

- Hipertensión arterial y pulmonar
 - Insuficiencia cardíaca
 - Arritmias
 - Enfermedad renal
 - ACV
 - Infarto al miocardio.
-

En consideración a los objetivos del presente Manual se estudiarán las relaciones de la AOS con la hipertensión arterial y la enfermedad renal crónica.

HIPERTENSION ARTERIAL

La prevalencia de la AOS en la HTA.

En general la AOS y la HTA son comunes y muchos sujetos tienen ambas condiciones y el Séptimo Informe del Comité Nacional para el estudio de la HTA de los Estados Unidos determina que la AOS es una causa identificable de HTA. Aproximadamente el 50% de los pacientes con AOS son hipertensos y se ha estimado que el 30% de los pacientes hipertensos tienen AOS a menudo no diagnosticada. Se ha establecido que existe una relación lineal entre la PA de 24 horas y el IAH que fue

independiente de factores de confusión como el índice de masa corporal (IMC). Aquellos pacientes con poca disminución de la PA durante las horas nocturnas (no-dippers) coexisten más fácilmente con la AOS. Además los pacientes con la AOS tienen una gran actividad simpática que conduce al aumento de la PA durante el sueño. También ha sido demostrado que en los pacientes cuya PA no desciende durante el sueño existe un incremento de la mortalidad por todas las causas.

Etiología y progresión de la hipertensión arteriales en la apnea obstructiva del sueño.

La hipoxemia intermitente, la estimulación de los quimiorreceptores, la activación simpática y el sistema renina-angiotensina aldosterona, son los posibles mecanismo por los cuales la AOS origina hipertensión arterial de acuerdo a estudios experimentales en ratas y perros. El aumento de la PA puede ser atenuado mediante el bloqueo farmacológico del sistema nervioso autónomo con hexametonium, lo que indica que el incremento de la PA es debido a la actividad simpática más que a los cambios en la presión intratorácica. Se observa que cuando no existe oclusión nocturna de la vía aérea, no se observa hipertensión arterial durante el día, demostrando la importancia de la hipoxemia en su génesis.

La AOS ha sido propuesta como un factor de riesgo independiente para el desarrollo de la HTA esencial ya que ella precede y predice el inicio de la HTA. Se ha demostrado que existe una relación dosis-respuesta entre la AOS y la PA, aún después de controlar variables como edad, sexo, IMC y medicamentos hipotensores. Los efectos de la AOS sobre la HTA es muy evidente en los adultos menores de 60 años si se compara con los adultos mayores de 60 años y la AOS aumenta preferentemente la presión arterial sistólica. Aún cuando la AOS ha sido implicada en la HTA asociada al embarazo, sus interacciones etiológicas requieren mayores estudios y se sabe que la HTA asociada a la AOS en el tercer trimestre mejora significativamente después del parto, lo cual sugiere que el embarazo exacerba de la apnea del sueño. En el tercer trimestre del embarazo, los ronquidos se hacen más evidentes y el diámetro de las vías aéreas superiores es menor si se compara con los diámetros luego del parto.

En pacientes con HTA resistente, se ha observado que la prevalencia de AOS, definida por un IAH igual o superior a 10 fue del 83 %. Así mismo se ha establecido que la apnea del sueño es un predictor independiente de HTA no controlada en pacientes mayores de 50 años y se ha sugerido que la aldosterona contribuye en la HTA resistente de la apnea del sueño

Manejo de la AOS y sus efectos sobre la HTA.

Durante el sueño, la estimulación simpática y la PA son disminuidas cuando se trata adecuadamente la AOS mediante la presión positiva continua en la vía aérea (PPCA).

Los efectos de la PPCA sobre las cifras de PA en pacientes con la AOS son moderados y variables. Si la PPCA es bien tolerada la reducción de la PA puede ser importante aún en pacientes con mal control de la PA y una AOS severa. La HTA resistente también puede ser mejorada por la PPCA. Por tanto si no existe una buena tolerancia para la PPCA sus efectos sobre las cifras de PA son muy escasos. Por otra parte, tratamientos cortos con PPCA, en pacientes hipertensos bien controlados no origina cualquier mejora en las cifras de PA.

Manejo de la HTA y sus efectos sobre la AOS.

Es bien conocido que las diferentes drogas hipotensoras actúan de manera diferente sobre los pacientes portadores de la AOS. La clonidina que es un antagonista del simpático, y así suprime la apnea durante el sueño y en consecuencia la hipoxemia nocturna es menor. Los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECAS), disminuyen la PA durante el sueño pero no tienen efecto sobre el IAH. Los betabloqueantes disminuyen la PA durante el día pero tienen poco efecto en la noche. El atenolol si reduce en mayor grado la PA durante la noche, más que la amlodipina, enalapril, losartan y la hidroclotiazida. Se ha sugerido recientemente que los IECAS, a través de la tos y la inflamación rinofaríngea que producen, pueden empeorar el IAH, lo cual desaparece al suspender el medicamento. De manera tal, que no existe – hasta ahora - evidencia franca que un medicamento específico

hipotensor tenga efectos directos sobre la severidad de la apnea del sueño.

ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA (ERC)

Prevalencia de la AOS en la ERC

Los pacientes portadores de ERC manifiestan muy a menudo somnolencia diurna. Las alteraciones de la respiración durante el sueño en los pacientes con ERC son mixtas, es decir tienen componente obstructivo y central. La prevalencia de la AOS en pacientes estudiados por polisomnografía es del 40% al 60% y la somnolencia diurna se presenta en un 50% de esos pacientes dependiendo también de la severidad de la uremia o de otras enfermedades intercurrentes. Se ha sugerido que los pacientes portadores de ERC y AOS, su presentación clínica de esos padecimientos pueden ser diferentes a los de la población en general y por tanto puede existir el riesgo de un subregistro.

La AOS y la Etiología y progresión de la ERC

La AOS de larga evolución contribuye en la aparición de una ERC a través del aumento crónico de las cifras de presión arterial es decir a través de la hipertensión arterial. Existen evidencias de que la hipoxia nocturna es un factor de riesgo para una pérdida acelerada de la función renal, en pacientes con AOS. La AOS puede contribuir a la progresión de la ERC, mediante el incremento agudo de las descargas simpáticas sobre el riñón lesionado y otros lechos vasculares, además elevando la PA durante los episodios de oclusión de las vías aéreas superiores y en forma crónica acelerando la progresión de la lesión renal, con elevación sostenida de la PA durante la vigilia.

La AOS ha sido vinculada con la hiperfiltración glomerular que sería otro mecanismo para la progresión de la ERC y sus vínculos con la proteinuria, hasta ahora son controversiales.

Si coexisten la AOS y la patología cardíaca existe la posibilidad de aumentar los eventos cardiovasculares, los cuales son la principal causa de morbilidad y mortalidad en

pacientes portadores de ERC. Los riesgos de eventos cardiovasculares están aumentados en los pacientes con ERC cuando existen hipertensión arterial sistémica, actividad simpática aumentada, hipoxemia nocturna, hipertrofia ventricular izquierda. El índice de despertares durante el sueño, en pacientes con AOS se asocia de manera importante con la mortalidad en pacientes con la ERC.

Tratamiento de la ERC y sus efectos sobre la AOS.

La uremia como tal, puede contribuir independientemente de la patogenia de la AOS a su evolución al originar alteraciones en el control ventilatorio central y además puede causar estrechez edematosa de las vías áreas superiores e incremento de la resistencia faríngea al flujo de aire.

La diálisis peritoneal ni la hemodiálisis crónica no mejoran la prevalencia de la AOS aún cuando si se han reportado casos de resolución de la AOS luego del trasplante renal. Se ha señalado que la diálisis nocturna y/o de mayor duración pueden disminuir la severidad de la AOS. De esta manera si se dializan los pacientes 6 noches por semana con una duración cada diálisis de 6 a 8 horas el IAH pasó de 25 ± 25 a 8 ± 8 . El promedio de saturación de O₂ se aumenta cuando los pacientes son diálisis durante la noche y en su hogar. Para explicar esta mejoría de la AOS se ha señalado un disminución del los líquidos extracelulares a nivel de las vías aéreas superiores y existen datos recientes que muestran que la diálisis peritoneal nocturna es superior a la diálisis peritoneal ambulatoria continua (DPAC) para atenuar la AOS, ya que tiene mayor capacidad de eliminar líquidos durante el sueño.

Finalmente, hasta ahora no es conocida la influencia del tratamiento de la AOS sobre la progresión de la ERC.

APNEA CENTRAL DEL SUEÑO (ACS)

Clínicamente la apnea central del sueño (ACS), aún cuando solo hay pocas publicaciones sobre la ACS, se conoce que estos pacientes y con insuficiencia cardíaca presentan disnea paroxística nocturna y despertar frecuente durante la noche. La ACS se puede manifestar con las características de una respiración de Cheyne-Stokes (RCS). Sin embargo, los ronquidos, la somnolencia diurna y la obesidad son menos frecuente que en la AOS. Si se comparan los pacientes con Insuficiencia cardiaca congestiva (ICC) y sin ACS/RCS con los pacientes con ICC y ACS/RCS, se observa que en su mayoría son del sexo masculino, mayores de 60 años, con fibrilación auricular, baja PCO₂ (≤ 38 mm de Hg) y mayor sensibilidad al CO₂ en las alturas. A los pacientes en ICC con su respiración característica, más evidente durante la falta de sueño y el ejercicio, se les debe investigar ACS y en general tienen mal pronóstico. De esta manera a los pacientes con ICC y alguna de estas características se debe sospechar una ACS/RCS y se debe investigar la naturaleza de su sueño. Si se sospecha una apnea del sueño, las alteraciones respiratorias durante el mismo deben ser detectadas por polisomnografía. La **polisomnografía** (*del gr. poly, "muchos"; somno, "sueño"; y graphy, "escritura"*) es una prueba usada en el estudio del sueño, y la cual permite lograr una completa comprensión del mismo. La prevalencia de la ACS, tomando en consideración el índice de apnea central (IAC ≥ 20) fue del 5% en pacientes mayores de 65 años y no se observó en personas de menor edad ni en mujeres de cualquier edad.

La prevalencia del IAC en personas entre los 40 a los 97 años se situó en 9%. En los pacientes diabéticos la prevalencia de ACS es mayor que en los no diabéticos. La AOS puede coexistir con la ACS en pacientes con ICC.

TRATAMIENTO DEL SINDROME DE LAS APNEAS HIPOAPNEAS DEL SUEÑO (SAHS)

Para el tratamiento del SAHS, son fundamentales un adecuado control clínico y medidas higiénico dietéticas, existiendo además un tratamiento específico a través de la

presión positiva continua de la vía aérea (PPCA) o cualquiera de sus modalidades y finalmente también se utilizan los fármacos hipotensores.

En relación a las medidas higiénico dietéticas se señalan en la Tabla 13.4 siendo muy importante el apoyo familiar y la colaboración del paciente y su apego al tratamiento.

Tabla 13.4 Medidas higiénico dietéticas para los pacientes portadores de SAHS

- Pérdida de peso
 - Educación nutricional para el paciente y familiares
 - Actividad física regular
 - Abandono absoluto de los hábitos alcohólicos
 - Abandono absoluto del tabaco
-

En consideración a que existe la evidencia que el SAHS es responsable de la HTA en estos pacientes, la PPCA o cualquiera de sus variantes es el recurso específico para el tratamiento de la enfermedad de base. La PPCA, es muy útil en corregir la somnolencia diurna y por tanto previene los accidentes viales. Bazzano y colaboradores han mostrado que la PPCA origina disminuciones de la PA en pacientes con SAHS e IAH mayores de 10. La PPCA tiene una influencia positiva sobre la variabilidad de la PA, la fibrilación auricular luego de practicar la cardioversión y mejora la fracción de eyección en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva. Existen otros beneficios de la PPCA en los pacientes portadores del SAHS que se señalan en la Tabla 13.5.

Tabla 13.5 Beneficios de la PPCA en pacientes portadores de SAHS

- Permite mejorar la calidad de vida
 - Mejor sueño
 - Reduce la presión pulmonar
 - Reduce la actividad simpática diurna
 - Reduce los radicales libres de oxígeno
 - Reduce la PCR y la IL-6
-

IL-6: Interleuquina-6; PCR: Proteína C reactiva

En cuanto al tratamiento farmacológico de los pacientes portadores de SAHS, han sido utilizados los diferentes grupos de antihipertensivos sin un claro beneficio de uno en relación a los otros. Por tanto si existen pacientes con el SAHS y cuya PA no se controla con la PPCA se pueden utilizar cualquier fármaco hipotensor solo o en combinación con otros.

CAPITULO 14

HIPERTENSION ARTERIAL Y ENFERMEDADES AUTOINMUNES

INTRODUCCION

Como ha sido señalado a través de este manual, la HTA, es una de las enfermedades más comunes que afectan a millones de seres humanos y en la actualidad constituye la segunda causa de ingreso de pacientes a programas de suplencia renal, la primera causa es la complicación de la diabetes, la nefropatía diabética. La HTA es un factor de riesgo de primer orden para el desarrollo de enfermedad cardiovascular y además la HTA y las enfermedades autoinmunes coexisten muy frecuentemente, motivo por el cual se debe conocer y tratar esta posibilidad para beneficio de los pacientes con enfermedades autoinmunes y presión arterial elevada.

La etiología de las enfermedades autoinmunes (EA), no está del todo aclarada, probablemente sea multifactorial y en su patogenia participan, la autoinmunidad, la inflamación, los agentes infecciosos y las anomalías genéticas. En las enfermedades sistémicas autoinmunes existe una lesión anatomopatológica del tejido conjuntivo que se expresa de diferentes maneras como por ejemplo por una necrosis fibrinoide, la degeneración mucoide, la formación de granulomas, la fibrosis y las vasculitis.

En los últimos años, el tratamiento de los padecimientos autoinmunes sistémicos ha evolucionado de manera importante con el uso de esteroides, inmunosupresores y de tal manera se ha logrado modificar su historia natural. Ahora bien, el uso de estos fármacos no está exento de complicaciones y así se ha observado que ciertos fármacos como por ejemplo los esteroides, los anticalcineurínicos y los antiinflamatorios no esteroideos (AINES) pueden elevar las cifras de presión arterial en estos pacientes con el consiguiente riesgo cardiovascular asociado. Por otra parte, estas enfermedades autoinmunes si se acompañan de lesión renal pueden ser el origen de una hipertensión arterial nefrógica es decir secundaria o agravar una HTA esencial ya existente.

No existe ninguna duda en la importancia del aumento de la PA en el desarrollo de cardiopatía coronaria, del accidente cerebrovascular, existiendo una relación lineal directa entre estas patologías y las cifras de PA tanto sistólicas como diastólicas, siendo por tanto

imperativo la disminución de la PA a cifras optimas según la clínica de cada paciente, recomendándose niveles de PA menores a 130.80 mm de Hg.

PATOGENIA

En general la HTA que se observa en las EA se debe a la propia enfermedad de base, a la lesión renal que estas enfermedades producen y al tratamiento de las mismas, que incluyen los AINES, los esteroides y los inmunosupresores. En este orden de ideas, si se toma como ejemplo el lupus eritematoso sistémico (LES) que es una EA en la cual hay excesiva producción de autoanticuerpos dirigidos contra los propios antígenos celulares del propio paciente se observa que la HTA del LES se asocia a complicaciones cardiovasculares, renales y la gestación. En el síndrome antifosfolipídico existe HTA y en ocasiones de desarrollo maligno y la elevación de la PA se debe a la trombosis de las arterias renales y las lesiones de la vasculatura intrarenal. La crisis renal de la esclerodermia se acompaña de HTA maligna y en las pequeñas arterias arciformes e interlobulillares se observa una proliferación de la intima como se ve en la HTA maligna. Se ha sugerido que la sobre activación de las endotelinas es el mecanismo patogenético de esta evolución de las cifras de presión arterial. En la arteritis de Takayasu, se observa una HTA en más del 50% de los casos y la misma es debida a la reducción del diámetro de la aorta, de las arterias renales, ausencia de la elasticidad vascular y defectos en los barorreceptores carotídeos. La poliarteritis nudosa, es una vasculitis necrotizante de las arterias de pequeño y mediano calibre sin glomerulonefritis, puede existir HTA maligna. La HTA se debe al daño arterial renal, el cual origina infartos renales e hipertensión renovascular. La crioglobulinemia se asocia a fenómenos de hipercoagulabilidad sanguínea y existe HTA la cual se presenta durante la evolución de la enfermedad y es manifestación de que la enfermedad renal empeora. La granulomatosis de Wegener, la enfermedad de Churg-Strauss y la poliangeitis microscópica son vasculitis que se acompañan de enfermedad renal y HTA.

Los pacientes con LES frecuentemente reciben AINES y los mismos retienen sodio, aumentan la respuesta presora de las hormonas vasoconstrictoras, compiten con las acciones de los fármacos hipotensores e interfieren en la normalización de la PA. Johnson

AG y colaboradores, han mostrado que los AINES tanto en pacientes hipertensos como en individuos no hipertensos, presentan un efecto presor, cuyo mecanismo, aún no está suficientemente aclarado. Se ha sugerido, para el desarrollo de este efecto presor, que la inhibición de la síntesis de las prostaglandinas juega un papel de primer orden. Como es conocido las prostaglandinas, al aumentar el flujo renal y la filtración glomerular (FG) originan vasodilatación y además el efecto vasoconstrictor de la noradrenalina, de la angiotensina II y de la vasopresina puede ser inhibido por las prostaglandinas. En pacientes ancianos y en aquellos con depleción de volumen el uso de los AINES debe ser cuidadoso ya que existe un mayor riesgo de aumento de la PA. Los AINES impiden la formación de las prostaglandinas al inhibir la ciclooxigenasa que es la enzima responsable de la conversión del ácido araquidónico en prostaglandinas. Se han identificado dos tipos de ciclooxigenasas: la COX-1 y la COX-2, ambas isoenzimas desempeñan un papel regulador muy importante en la homeostasis cardiovascular. La COX-1 sintetiza el tromboxano A₂ a nivel de las plaquetas y el tromboxano A₂, origina agregación plaquetaria, proliferación del músculo liso vascular y vasoconstricción. La COX-2 a nivel de las células endoteliales participa activamente en la síntesis de la prostaciclina I₂ (PGI₂) que tiene efectos antiproliferativos, inhibe la agregación plaquetaria y es vasodilatadora. Los dos tipos de ciclooxigenasas son inhibidos por la aspirina y los AINES no selectivos y selectivos inhibidores de la COX-2, denominados coxibs que tienen los mismos efectos renales y sobre la PA que los AINES no selectivos.

Los esteroides elevan la PA a través de su acción mineralocorticoidea la cual favorece la retención de agua y sodio, es decir que el aumento de las cifras de PA es volumen dependiente. El cortisol aumenta la actividad de los receptores renales para los mineralocorticoides y así existe aumento de la PA e hipokalemia. La excesiva y crónica activación de los receptores para los glucocorticoides origina obesidad, resistencia a la insulina, intolerancia a la glucosa, dislipidemia e hipertensión arterial. Los glucocorticoides poseen un efecto directo sobre el corazón y los vasos sanguíneos, mediado por los receptores para los glucocorticoides y los mineralocorticoides. Estos efectos influyen la función vascular, la aterogénesis y el remodelaje intravascular luego de producirse la lesión o la isquemia. Los glucocorticoides además de promover la progresión

de la aterogenesis también modifican la recuperación de la oclusión vascular y la lesión intravascular. Los corticoides inducen HTA sobre todo en los ancianos y en aquellos pacientes con historia familiar de HTA esencial.

Los anticalcineurínicos, como la ciclosporina A y el tacrolimus se utilizan en la prevención del rechazo en el trasplante de órganos. Al parecer hasta un 70 a un 80% de los pacientes tratados con estos medicamentos pueden padecer de HTA tomando en consideración la indicación terapéutica. Los anticalcineurínicos aumentan la PA a través de varios mecanismos, por un parte esos medicamentos retienen sodio y consecuentemente expansión de volumen y por otra parte estas drogas originan una disfunción global del endotelio. La ciclosporina en un primer momento origina una nefrotoxicidad funcional la cual es debida a la importante vasoconstricción intrarenal que la misma provoca sobre todo a nivel de la arteriola aferente glomerular, lo cual es seguido por un incremento de la reabsorción tubular de sodio con aumento del volumen plasmático y así se desarrolla la HTA con niveles bajos de renina plasmática. Además las endotelinas, liberadas del endotelio bajo la influencia de la ciclosporina A también contribuyen con la vasoconstricción renal con isquemia.

MANIFESTACIONES CLINICAS

Son muy variables y se relacionan con la patología de base, origen de la HTA. En él LES, se encuentra proteinuria, de intensidad variables llegando a ser superior a 3.5 gramos en 24 horas, lo cual define al síndrome nefrótico. Existe hematuria, HTA y deterioro de la función renal. Coexisten alteraciones inmunológicas como positividad de los anticuerpos anti-DNA e hipocomplementemia. En consideración a que él LES es una enfermedad de mayor prevalencia en las mujeres, en la práctica clínica es útil diferenciar una preeclampsia de la exacerbación de una nefritis lúpica en una mujer embarazada. Ambas entidades clínicas cursan con HTA, proteinuria, insuficiencia renal pero en la preeclampsia no se encontrarán las alteraciones inmunológicas propias del LES y en la **Tabla 14.1** se señalan los criterios diagnóstico para él LES de la Asociación Americana de Reumatología.

Tabla 14.1 Criterios del AAR para el Diagnóstico de Lupus Eritematoso Sistémico (LES)

1. Erupción malar: Eritema fijo, plano o alto, sobre las eminencias malares, que no suele afectar los surcos nasogenianos.
2. Erupción discoide: Placas eritematosas altas, con descamación queratósica adherente y tapones foliculares; puede haber cicatrices atróficas en las lesiones más antiguas.
3. Fotosensibilidad: Erupción cutánea a causa de una reacción insólita a la luz solar, referida por el paciente u observada por el médico.
4. Úlceras bucales: Ulceración nasofaríngea, por lo común indolora, observada por un médico.
5. Artritis: Artritis no erosiva que afecta dos o más articulaciones periféricas, caracterizada por dolor a la palpación, tumefacción o derrame.
6. Serositis: Pleuritis o pericarditis documentada por electrocardiograma o frote o evidencia de derrame pericárdico.
7. Enfermedad renal: Proteinuria persistente mayor a 0,5g/día o 3+ o cilindros celulares.
8. Trastorno neurológico: Convulsiones o psicosis en ausencia de otra causa conocida.
9. Trastorno hematológico: Anemia hemolítica o leucopenia ($< 4.000/\text{mm}^3$) o linfopenia: ($< 1.500/\text{mm}^3$) o trombocitopenia ($< 100.000/\text{mm}^3$) en ausencia de fármacos que produzcan esta alteración.
10. Trastorno inmunológico: Anti-DNA, anti-Sm, y/o Anticuerpos antifosfolipídicos (AFL).
11. Anticuerpo antinuclear: Un título anormal de ANA por inmunofluorescencia o análisis equivalente en cualquier momento y en ausencia de medicamentos relacionados con el síndrome de lupus de origen farmacológico.

AAR: ASOCIACION AMERICANA DE REUMATOLOGIA

Cualquier combinación de 4 o más de los 11 criterios, bien documentados durante cualquier intervalo de la historia del paciente, hace el diagnósticos de LES (especificidad y sensibilidad son del 95% y 75%, respectivamente).

El síndrome de Sjögren primario (SSp) se define por la presencia de un ojo seco (Xeroftalmía) y de la boca (Xerostomía), esta sequedad es debido a la infiltración de las glándulas lagrimales y salivales por células linfoplasmocitarias. La nefritis del SSp es menos frecuente que en él LES, por tanto si existe nefropatía en un paciente con SSp, es

necesario establecer el diagnóstico diferencial con el propio LES, la esclerodermia y la crioglobulinemia.

En el caso del síndrome antifosfolipídico (SAF) los anticuerpos median un estado de hipercoagulabilidad. Desde el punto de vista clínico se observan fenómenos trombóticos y la patología obstétrica con abortos repetidos y óbitos fetales. Los anticuerpos antifosfolipídicos son positivos. La HTA es frecuente e inclusive se puede desarrollar HTA maligna.

En la esclerosis sistémica (Esclerodermia), existe un aumento del colágeno, se altera la microcirculación y existen anomalías inmunológicas. Como la presencia de anticuerpos anticentrómero (esclerodermia limitada) y anticuerpos anti-scl 70 (Antitopoisomerasa I) en la esclerodermia sistémica. Existe el fenómeno de Raynaud. Puede existir en la sistémica, enfermedad renal rápidamente progresiva, HTA maligna, lo cual se conoce como la crisis renal de la esclerodermia de muy mal pronóstico.

La arteritis de Takayasu, es una enfermedad crónica sistémica inflamatoria, de etiología desconocida hasta ahora y que lesiona los vasos arteriales de gran calibre, como la aorta y sus ramas más grandes. Puede ser asintomática. Se pueden encontrar pulsos disminuidos asimétricamente, diferencias de las cifras de PA entre las extremidades, soplos y HTA.

La poliarteritis nudosa, es una vasculitis de las arterias de mediano y pequeño calibre, necrotizante, sin daño glomerular ni de las arteriolas, capilares y vénulas. La HTA es una manifestación frecuente y la HTA maligna se encuentra en un 4% de los pacientes.

La granulomatosis de Wegener, es una vasculitis sistémica que lesionan el aparato respiratorio en su totalidad y los riñones. La glomerulonefritis en estos pacientes es frecuente, hasta en un 80% de ellos, se puede transformar en una glomerulonefritis rápidamente progresiva con enfermedad renal crónica e hipertensión arterial.

El síndrome de Churg-Strauss, es una vasculitis sistémica de los pequeños vasos que origina glomerulonefritis en aproximadamente 25% de los pacientes, se asocia con asma y eosinofilia. Existe hematuria con un dimorfismo superior al 25%, cilindros hemáticos y a la

biopsia renal una glomerulonefritis pauci inmune. Existe proteinuria en ocasiones en rango nefrótico. Se acompaña de HTA e insuficiencia renal. Los ANCA (anticuerpos contra el citoplasma de los neutrofilos) están presentes y en especial los anti-mieloperoxidasa.

La crioglobulinemia es una vasculitis sistémica, que envuelve varios órganos, debida al depósito de inmunocomplejos, principalmente de crioglobulinas, las cuales son inmunoglobulinas que precipitan de manera reversible a temperaturas menores a 37°C. La expansión de los linfocitos B es el mecanismo patogénico de base, frecuentemente iniciada por la infección por el virus de la hepatitis C. Existe nefropatía caracterizada por proteinuria, hematuria microscópica, retención azoada y ocasionalmente síndrome nefrótico. La HTA se encuentra presente así como la hipocomplementemia. La aparición de la HTA se relaciona con una rápida progresión de la enfermedad renal. Las EA, se asocian a lesiones de varios órganos, particularmente los riñones motivo por el cual originan HTA, que se pueden observar en la **Tabla 14.2**.

Tabla 14.2 Manifestaciones clínicas más comunes de las EA que originan hipertensión arterial.

ENFERMEDAD AUTOINMUNE SISTÉMICA	MANIFESTACIONES CLÍNICAS
Lupus eritematoso sistémico	Nefritis lúpica, cardiopatía, preeclampsia/eclampsia
Síndrome de Sjögren	Nefropatía, cardiopatía
Síndrome antifosfolipídico	Trombosis renal
Esclerodermia	Crisis esclerodérmica renal, HTA maligna
Enfermedad de Takayasu	HTA asimétrica, HTA renovascular, insuficiencia aórtica
Poliarteritis nudosa	Vasculitis necrotizante de pequeñas y medianas Arterias
Granulomatosis de Wegener	Nefritis
Enfermedad de Churg-Strauss	Glomerulonefritis
Grioglobulinemia	Glomerulonefritis

EA, enfermedad autoinmune HTA, hipertensión arterial.

Modificado de Ramos-Casals M, Siso Almirall A. Tratamiento del hipertenso con enfermedades autoinmunitarias sistémicas. En: Coca A, Aranda P, Redón J, eds. **Manejo del paciente hipertenso en la práctica clínica**. Bueno Aires, BA: Editorial Médica Panamericana 2009: 333-339.

TRATAMIENTO

Lo básico del tratamiento es el manejo de la enfermedad primaria, que en la actualidad se hace en base a esteroides, ciclofosfamida, azatioprina, micofenolato de mofetil, ciclosporina A, tacrolimus, rituximab, plasmaferisis, medicamentos que ayudan a modificar la respuesta autoinmune en este tipo de pacientes. No hay un tratamiento antihipertensivo específico para tratar la HTA en los pacientes portadores de EA. La escogencia del tratamiento hipotensor se hará tomando en consideración las condiciones clínicas de cada paciente tal y como se muestra en la **Tabla 14.3**. En general son de utilidad los diuréticos, los betabloqueadores, los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA), los inhibidores de los receptores de la angiotensina II (ARAII), los inhibidores directos de la renina, los bloqueadores de los canales del calcio. Se ha establecido que en los pacientes portadores de EA, será necesario bloquear el sistema renina angiotensina aldosterona y el uso de calcioantagonistas dihidropiridínicos y diuréticos y con frecuencia hacer combinaciones de estos medicamentos. El uso de estos últimos dependerá del estadio de la enfermedad renal crónica (ERC). En consideración a que son pacientes polimedicados se debe vigilar su cumplimiento.

Tabla 14.3 Escogencia del tratamiento hipotensor en pacientes portadores de EA.

MEDICAMENTOS	SUGERENCIA CLÍNICA
Diuréticos	ICC, HTA sistólica aislada (adulto mayor), raza negra, ERC, postinfarto del miocardio (antagonistas de la aldosterona).
Beta bloqueantes	Postinfarto al miocardio, angor pectoris, taquiarritmias, ICC, embarazo, glaucoma.
IECA	ICC, postinfarto al miocardio, HVI, estenosis carotídea, fibrilación auricular, proteinuria, síndrome metabólico, disfunción ventricular izquierda, fibrilación auricular.
ARAI	Tos inducida por IECAS, proteinuria, ICC, postinfarto al miocardio, HVI, aterosclerosis carotídea, fibrilación auricular, nefropatía diabética, síndrome metabólico.
Inhibidor directo de la renina	ICC, proteinuria, nefropatía diabética
Bloqueadores de los canales calcio	HTA sistólica aislada (adulto mayor), Angor pectoris, de aterosclerosis carotídea, embarazo, HVI, hipertensos de raza negra, taquiarritmias (excluir DHP)

ARAI, antagonistas de los receptores de la angiotensina II; DHP, dihidropiridínicos; EA, enfermedad autoinmune; ERC, enfermedad renal crónica; HIV, hipertrofia ventricular izquierda; HTA, hipertensión arterial; ICC, insuficiencia cardíaca; IECAS, inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina.

Modificado de Ramos-Casals M, Siso Almirall A. Tratamiento del hipertenso con enfermedades autoinmunitarias sistémicas. En: Coca A, Aranda P, Redón J, eds. **Manejo del paciente hipertenso en la práctica clínica**. Buenos Aires, BA: Editorial Médica Panamericana; 2009: 333-339.

CAPITULO 15

LA NUTRICION EN EL PACIENTE HIPERTENSO

INTRODUCCION.

El aumento de las cifras de presión arterial (PA) es decir la hipertensión arterial (HTA) en un individuo normal se debe a factores genéticos, ambientales y a la combinación entre ambos factores. Los factores ambientales más importantes que influyen sobre la PA son la alimentación, el ejercicio físico y las condiciones psicosociales, y dentro de estos el que predomina es la alimentación. En individuos normotensos y en pacientes prehipertensos e hipertensos las modificaciones dietéticas reducen la PA y de esta manera se previenen las complicaciones derivadas de una presión arterial elevada. La proyección de la disminución de la PA, a nivel de la población en general es muy evidente aún si esa disminución no sea muy importante.

El séptimo reporte del Comité Nacional para la Prevención, Detección, Evaluación y Tratamiento de la HTA, de los Estados Unidos de Norteamérica, señala que la disminución de 8 mm de Hg en la presión sistólica se acompaña de una reducción del 8% en la mortalidad por accidentes cerebrovasculares y del 5% de la mortalidad por infarto agudo del miocardio letal.

Existe evidencia comprobada, que las dietas pobres en sal, la ingesta moderada de alcohol, la disminución de peso, las dietas ricas en vegetales, la ingesta de pescados y de lácteos descremados, con la reducción de carnes y lácteos enteros, conocida como dieta DASH (*Dietary Approaches to Stop Hipertensión*) son los factores higiénicos-dietéticos que tienen mayor influencia sobre la presión arterial tal y como se muestra en la **Tabla 15.1**.

Es necesario aclarar como señala Obarzanek y colaboradores, que existen individuos particularmente sensibles a la sal, pero que su identificación es difícil y por tanto recomiendan una dieta baja en sal en la población general hipertensa.

Tabla 15.1 Factores higiénico dietéticos de influencia científicamente comprobada sobre la presión arterial

FACTOR	ACCIÓN SOBRE LA PA	GRADO DE EVIDENCIA
Sobrepeso	Elevación	A
Sal	Elevación	A
Ingesta alcohólica	Elevación	A
Aceite de pescado Omega3	Disminución	A
Dieta vegetariana	Disminución	A
Dieta DASH	Disminución	A

A, evidencia clara en trabajos clínicos; DASH, Dietary Approaches to Stop Hipertensión; PA, presión arterial

Modificado de Ros Rahola E. ¿Qué dieta debe seguir el paciente hipertenso?. En: Coca A, Aranda P, Redón J, eds. **Manejo del paciente hipertenso en la práctica clínica**. Bueno Aires, BA: Editorial Médica Panamericana; 2009: 201-207.

En la **Tabla 15.2** se citan aquellos factores higiénico-dietéticos de acción no comprobada o incierta sobre la PA.

Tabla 15.2 Factores higiénico-dietéticos de efecto dudoso sobre la PA.

- Potasio
- Calcio
- Magnesio
- Derivados lácteos
- Dieta mediterránea
- Carbohidratos
- Proteínas
 - Vegetal
 - Animal
- Ácidos graso
- Colesterol

Modificado de Ros Rahola E. ¿Qué dieta debe seguir el paciente hipertenso? En: Coca A, Aranda P, Redón J, eds. **Manejo del paciente hipertenso en la práctica clínica**. Bueno Aires, BA: Editorial Médica Panamericana; 2009: 201-207.

FACTORES HIGIÉNICO-DIETÉTICOS DE INFLUENCIA CIENTIFICAMENTE COMPROBADA SOBRE LA PA

Pérdida de peso

Las dietas hipocalóricas y el ejercicio físico, son esenciales para la pérdida de peso en individuos obesos o con sobrepeso, lo cual conlleva a una disminución de la PA en estas personas. Meter JE y colaboradores, ha demostrado claramente que la restricción calórica, el aumento de la actividad física o ambas, en el corto plazo permite disminuir la PA en la relación 1 mm de Hg por cada kilogramo perdido. Por otra parte, en la revisión de estudios a más largo plazo, Aucott L y colaboradores, encuentran que cuando el individuo pierde 10 Kg de peso la PAS disminuye en promedio 6 mm de Hg y la PAD disminuye 4.6 mm de Hg. DE manera tal que los pacientes deben estar informados sobre tres aspectos fundamentales relacionados con su peso. Su peso actual en kilogramos, el índice de masa corporal (IMC) y el diámetro de su cintura (abdominal). El IMC se relaciona con su estatura y peso, siendo su fórmula: El IMC debe estar por debajo de 25 Kg/m², de 25 a 30 se considera sobrepeso y más de 30 se habla de obesidad, mientras mayor sea su IMC mayor será el riesgo de diabetes tipo 2, HTA y enfermedades cardiovasculares. El diámetro de la grasa abdominal proporciona una valiosa información sobre los riesgos de desarrollar enfermedades cardiovasculares, HTA, dislipidemias y diabetes tipo 2. En los hombres no debe ser mayor de 101.6 cm. y en las mujeres 88.9 cm.

Ácidos grasos poli insaturados (Omega 3)

Karaman IuL y colaboradores, en un trabajo reciente demuestran el importante papel patogenético de los ácidos grasos en el desarrollo de la hipertensión arterial y existen múltiples evidencias clínicas en las cuales se demuestra que la administración de ácidos grasos poli insaturados –omega3- de origen marino mejoran las cifras de PA en pacientes hipertensos. El omega 3, tiene importantes acciones biológicas, entre las cuales se señala que regula el tono vascular y la excreción de sodio, y de esta manera disminuye los eicosanoides vasoconstrictores más bien que los eicosanoides vasodilatadores y antiinflamatorios. La ERC se asocia con un riesgo elevado para enfermedad cardiovascular.

La HTA es la causa determinante para la progresión de la ERC. Los ácidos grasos omega-3, son protectores contra la enfermedad cardiovascular al mejorar la presión arterial, la frecuencia cardíaca, el tono vascular y el perfil lipídico. Cicero AF y colaboradores, demuestran que suplementos de omega 3, 2 gramos por día, disminuyen la PAS en 2.7 mm de Hg y la PAD en 1.7 mm de Hg, así como la frecuencia cardíaca en 4 rpm. Si se administran, ácidos grasos omega 3 a dosis más elevadas la PAS y la PAD, disminuyen unos 2 mm de Hg en sujetos normotensos, pero en sujetos hipertensos disminuyen 4 mm de Hg y 2,5 mm de Hg respectivamente. En definitiva se señala que los ácidos grasos omega 3, tienen efectos cardioprotectores, al mejorar las cifras de PA, así mismo mejoran la función cardíaca, mejoran el metabolismo lipídico y tienen efectos antiplaquetarios y antiinflamatorios, reduciendo los factores de riesgo para el desarrollo del síndrome metabólico.

Modelos nutricionales

Regímenes vegetarianos

Las dietas vegetarianas son definidas como aquellas dietas que no contengan carne, aves, pescados, mariscos. Este tipo de dietas son apropiadas para los individuos en todas las etapas de su vida, incluidas el embarazo, la lactancia, durante el crecimiento y para los atletas. Los nutrientes de las dietas vegetarianas son: Vitamina B12, Vitamina D, ácidos grasos poli insaturados, calcio, hierro, zinc, yodo. Las dietas vegetarianas se ha observado que disminuyen los niveles de HTA y los riesgos de enfermedad cardiovascular. En individuos vegetarianos las cifras de presión arterial son bajas y se ha sugerido que esta situación se debe a que estas dietas son bajas en contenido de sodio y algunas son ricas en potasio. Además las dietas vegetarianas se asocian, con pérdida de peso corporal, disminución de los riesgos de ACV, y disminución de los costos medicales en comparación con las dietas no vegetarianas.

Dieta DASH y regímenes nutricionales asociados.

Las dietas DASH (por sus siglas en inglés: *Dietary Approaches to Stop Hipertensión*) constituyen una medida no farmacológica para el control de las cifras elevadas de PA. Datos epidemiológicos demuestran que varios tipos de dietas y el estilo de vida son factores habituales en el desarrollo de la HTA. En pacientes hipertensos, cuando se indica una dieta tipo DASH, asociada a una ingesta disminuida de sodio y además pérdida de peso, los efectos sobre la PA eran mayores o iguales, que cuando se trata a un paciente hipertenso con monoterapia hipotensora. Las dietas DASH y las ricas en vegetales y frutas disminuyen la actividad de la renina plasmática (ARP), la cual es aumentada por ciertas terapias que controlan la PA, y de esta manera estas dietas se asocian a una disminución de la PA.

Las dietas DASH son ricas en frutas, vegetales, granos integrales, y bajas en productos grasos, y son pobres en grasas saturadas, colesterol, granos refinados y azúcares y con un contenido en sodio de 2500 mg/día. Sacks y colaboradores han encontrado que cuando se asocia la dieta DASH a ingesta de sodio por debajo de 100 mmol por día los efectos sobre la presión arterial son sustancialmente mayores, es decir se observa un efecto hipotensor más importante. Azadbakht y colaboradores, han encontrado que en pacientes diabéticos tipo 2 a quienes se administra un tipo de dieta DASH se observa una disminución de la inflamación, de los niveles plasmáticos del fibrinógeno y de las enzimas hepáticas. En estudios recientes, se ha demostrado que la dieta DASH, es más efectiva en pacientes de raza negra para permitir la disminución nocturna de los valores de la presión arterial sistólica, evitando así el incremento de los riesgos cardiovasculares nocturnos que se observan en este tipo de pacientes. Por otra parte es útil señalar que las dietas DASH son saludables se pueden indicar a la población en general, pero su contenido en potasio y proteínas, no las hacen recomendables para los pacientes con enfermedad renal crónica

FACTORES HIGIENICO-DIETETICOS DE INFLUENCIA RESTRINGIDA SOBRE LA PA

Potasio

La influencia de las dietas ricas en potasio sobre las cifras de PA es controversial, sin embargo Geleijnse y colaboradores en un metanálisis sobre estudios experimentales y clínicos, y observaciones epidemiológicas han concluido que las dietas ricas en potasio se asocian con la reducción de la PA. Se conoce que los suplementos de potasio al parecer no tienen mayores efectos sobre las PA, por tanto un sujeto con función renal normal debe ingerir dietas ricas en potasio y no suplementos de potasio.

Calcio y Magnesio

El calcio dietético, se encuentra en abundancia en la leche y sus derivados, carne, pescado, huevos, cereales, legumbres y frutos secos. Estudios observacionales sobre la ingesta de calcio dietético han sugerido que existe una disminución modesta de las cifras de PA del orden de 1.5 mm de Hg. En cuanto a los suplementos de calcio y su acción sobre las cifras de PA, los estudios realizados muestran resultados contradictorios, para unos no hay efecto alguno mientras que el metanálisis de Van Mierlo y colaboradores muestra una reducción significativa de la PAS en 2 mm de Hg y de la PAD en 1.5 mm de Hg, sobre todo en pacientes con ingesta insuficiente de calcio.

Los resultados de los estudios sobre el magnesio, tampoco son consistentes, por tanto si existe un estado carencial se deberían recomendar suplementos de estos minerales y en caso de buen estado nutricional es útil la ingesta de alimentos ricos en estos minerales.

Fibra

Los componentes no digeribles de los alimentos vegetales constituyen la fibra dietética. El efecto de una dieta rica en fibras sobre las cifras de PA son de un poco más de 1 mm de Hg, sobre la PAS y la PAD. Estas dietas ricas en fibras son muy recomendables aún cuando su efecto sobre la PA no sea muy significativo.

Leche y sus derivados

El riesgo de HTA se asocia inversamente con la ingesta de lácteos desnatados. Jauhiainen y colaboradores han mostrado que los lácteos fermentados ricos en péptidos bioactivos, que al parecer inhiben la enzima de conversión de la angiotensina reducen las cifras de presión arterial. En general, hacen falta mayor número de estudios para dilucidar el efecto de las proteínas sobre la PA y su mecanismo de acción, pero en todo caso la leche desnatada es útil en la dieta del paciente hipertenso y en la población en general.

Dieta mediterránea

La dieta mediterránea es rica en grasas monoinsaturadas por su contenido en el aceite de oliva. Los trabajos de Psaltopoulou y Alonso y colaboradores han mostrado los beneficios del aceite de oliva, el cual protege al organismo del desarrollo de la HTA. Así mismo Esposito, Estruch, Kastorini y colaboradores han demostrado que la dieta mediterránea, además de tener efectos beneficiosos sobre la PA, también lo hacen sobre otros factores de riesgo cardiovascular como la dislipidemia y la resistencia a la insulina y otros componentes del síndrome metabólico. Este tipo de dieta es muy saludable, sin embargo en pacientes con enfermedad renal crónica en etapas avanzadas se debe ser cuidadoso por el contenido en potasio de los productos vegetales.

Finalmente en la **Tabla 15.3** se señalan determinados consejos higiénico-dietéticos para un buen control y prevención de la HTA.

Tabla 15.3 Consejos higiénico-dietéticos para el tratamiento, prevención y control de la hipertensión arterial.

- Mantener un IMC igual o inferior a 25 Kg/m²
- Dieta restringida en sal
- Ingesta moderada de alcohol
- Dieta rica en cereales integrales, verduras, legumbres, frutas y frutos secos
- Aumento del consumo de pescado
- Leche y sus productos desnatados
- Disminuir ingesta de carne y derivados
- Disminuir ingesta de alimentos precocidos
- Disminuir ingesta de dulces y bebidas edulcoradas
- Uso de aceite de oliva virgen en la preparación de los alimentos
- Evaluación Nutricional

IMC; Índice de Masa Corporal

Modificado de Ros Rahola E. ¿Qué dieta debe seguir el paciente hipertenso?. En: Coca A, Aranda P, Redón J, eds. **Manejo del paciente hipertenso en la práctica clínica**. Bueno Aires, BA: Editorial Médica Panamericana; 2009: 201-207.

BIBLIOGRAFÍA

- Acelajado MC, Pisoni R, Dudenbostel T, Dell'Italia LJ, Cartmill F, Zhang B, et al. Refractory hypertension: definition, prevalence, and patient characteristics. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2012; 14: 7-12.
- Ahmed SB, Ronksley PE, Hemmelgarn BR, Tsai WH, Manns BJ, Tonelli M, et al. Nocturnal hypoxia and loss of kidney function. *PLoS One*. 2011. 29; 6:e19029.
- Alcázar JM, Rodicio JL. Ischemic nephropathy: clinical characteristics and treatment. *Am. J Kidney Dis*. 2000; 36: 883-893.
- Alcázar JM. Tratamiento de la hipertensión arterial. En: Hernando L, Aljama P, Arias M, Caramelo C, Egido J, Lamas S, eds. *Nefrología Clínica*. Buenos Aires, BA: Editorial Médica Panamericana; 2004: 210-214.
- Alderman MH, Cohen H, Madhavan S. Dietary sodium intake and mortality: the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES I). *Lancet*. 1998; 351: 781-785.
- Alvarez-Alvarez B, Abad-Cardiel M, Fernandez-Cruz A, Martell-Claros N. Management of resistant arterial hypertension: role of spironolactone versus double blockade of the renin-angiotensin-aldosterone system. *J Hypertens*. 2010; 28: 2329-2335.
- Almaguer M, Herrera R, Alfonso J, Magrans C, Manalich R, Martinez A. Primary health care strategies for the prevention of end-stage renal disease in Cuba. *Kidney Int Suppl*. 2005; 97: S4-S10.
- Almgren T, Wilhelmsen I, Samuelsson O, Himmelmann A, Rosengren A, Andersson OK. Diabetes in treated hypertension is common and carries a high cardiovascular risk: results from a 28-year follow-up. *J Hypertens*. 2007; 25: 1311-1317.
- Alonso A, Martinez-González MA. Olive oil consumption and reduced incidence of hypertension: the SUN study. *Lipids*. 2004; 39: 1233-1238.
- Amann K, Koch A, Hofstetter J, Gross ML, Haas C, Orth SR, Ehmke H, Rump LC, Ritz E. Glomerulosclerosis and progression: effect of subantihypertensive doses of alpha and beta blockers. *Kidney Int*. 2001; 60: 1309-1323.
- American Diabetes Association. Diabetic Nephropathy. *Diabetes Care*. 2002; 25 (Suppl 1): S85-S89.
- American Heart Association. Economic cost of cardiovascular diseases. In: 1997 Heart and Stroke Statistical Update. Dallas, TX: American Heart Association; 1997.
- Antonios TF, Singer DR, Markandu ND, Mortimer PS, MacGregor GA. Rarefaction of skin capillaries in borderline essential hypertension suggests an early structural abnormality. *Hypertension*. 1999; 34: 655-658.

- Appel LJ, Brands MW, Daniels SR, Karanja N, Elmer PJ, Sacks FM. Dietary approaches to prevent and treat hypertension: a scientific statement from the American Heart Association. *Hypertension*. 2006; 47: 296-308.
- Appel LJ, Moore TJ, Obarzanek E, Vollmer WM, Svetkey LP, Sacks FM, et al. A clinical trial of the effects of dietary patterns on blood pressure. *N Engl J Med*. 1997; 336: 1117-1124.
- Aranda P, Segura J, Ruilope LM, Aranda FJ, Frutos MA, López V, et al. Long-term renoprotective effects of standard versus high doses of telmisartam in hypertensive nondiabetic nephropathies. *Am J Kidney Dis*. 2005; 46: 1074-1079.
- Ardaillou R, Dussaule JC. Role of atrial natriuretic peptide in the control of sodium balance in chronic renal failure. *Nephron*. 1994;66: 249-257.
- Arnlöv J, Evans JC, Meigs JB, Wang TJ, Fox CS, Levy D, et al. Low-grade albuminuria and incidence of cardiovascular disease events in nonhypertensive and nondiabetic individuals: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2005; 112: 969-975.
- Artz MA, Boots JM, Ligtenberg G, Roodnat JI, Christiaans MH, Vos PF, et al. Conversion from cyclosporine to tacrolimus improves quality-of-life indices, renal graft function and cardiovascular risk profile. *Am J Transplant*. 2004; 4: 937-945.
- Atallah AN, Hofmeyr GJ, Duley L. Calcium supplementation during pregnancy for preventing hypertensive disorders and related problems. (Cochrane Review). En: *The Cochrane Library*, Issue 1. Oxford: Update Software; 2000.
- Atkins RC, Briganti EM, Lewis JB, Hunsicker LG, Braden G, Champion de Crespigny PJ, et al. Proteinuria reduction and progression to renal failure in patients with type 2 diabetes mellitus and overt nephropathy. *Am J Kidney Dis*. 2005; 45: 281-287.
- Aucott L, Poobalan A, Smith WC, Avenell A, Jung R, Broom J. Effects of weight loss in overweight/obese individuals and long-term hypertension outcomes: a systematic review. *Hypertension*. 2005; 45: 1035-1041.
- Azadbakht L, Surkan PJ, Esmailzadeh A, Willett WC. The Dietary Approaches to Stop Hypertension eating plan affects C-reactive protein, coagulation abnormalities, and hepatic function test among type 2 diabetic patients. *J Nutr*. 2011; 141: 1083-1088.
- Azizi M. Renin inhibition *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2006; 15: 505-510.
- Baguet JP, Nadra M, Barone-Rochette G, Ormezzano O, Pierre H, Pépin JL. Early cardiovascular abnormalities in newly diagnosed obstructive sleep apnea. *Vasc Health Risk Manag*. 2009; 5:1063-1073.

- Baguet JP, Narkiewicz K, Mallion JM. Update on management: obstructive sleep apnea and hypertension. *J Hypertens*. 2006; 24: 205-208.
- Bakris GL, Bank AJ, Kass DA, Neutel JM, Preston RA, Oparil S. Advanced glycation and-product cross-link breakers. A novel approach to cardiovascular pathologies related to the aging process. *Am J Hypertens*. 2004; 17(1): S23-S30
- Barceló P, Ballarín F, Calero F, Mora-Macia J. Riñón y embarazo En: Hernando L, Aljama P, Arias M, Caramelo C, Egido J, Lamas S, eds. **Nefrología Clínica**. Buenos Aires, BA: Editorial Médica Panamericana; 2004: 585-597.
- Barnett AH, Bain SC, Bouter P, Karlberg B, Madsbad S, Jervell J, et al. Angiotensin-receptor blockade versus converting-enzyme inhibition in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med*. 2004; 351: 1952-1961.
- Bazzano LA, Khan Z, Reynolds K, He J. Effect of nocturnal nasal continuous positive airway pressure on blood pressure in obstructive sleep apnea. *Hypertension*. 2007; 50: 417-423.
- Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, Staessen JA, Liu L, Dumitrascu D et al. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med*. 2008; 358: 1887-1898.
- Beecroft JM, Hoffstein V, Pierratos A, Chan CT, McFarlane P, Hanly PJ. Nocturnal haemodialysis increases pharyngeal size in patients with sleep apnoea and end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2008; 23: 673-679.
- Beecroft JM, Pierratos A, Hanly PJ. Clinical presentation of obstructive sleep apnea in patients with end-stage renal disease. *J Clin Sleep Med*. 2009; 15: 115-121.
- Beecroft JM, Zaltzman J, Prasad R, Meliton G, Hanly PJ. Impact of kidney transplantation on sleep apnoea in patients with end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2007; 22: 3028-3033.
- Beilin LJ, Puddey IB, Burke V. Behavior modification for treatment of hipertensive disease. In: Laragh JH, Brenner BM, eds. **Hypertension, pathophysiology, diagnosis and management**. New York, NY: Raven Press; 1995: 2599-2619.
- Ben-Dov IZ, Kark JD, Ben-Ishay D, Mekler J, Ben-Arie L, Bursztyn M. Predictors of all-cause mortality in clinical ambulatory monitoring: unique aspects of blood pressure during sleep. *Hypertension*. 2007; 49: 1235-1241.
- Benetos A, Safar M, Rudnichi A, Smulyan H, Richard JL, Ducimetière P et al. Pulse pressure: a predictor of long-term cardiovascular mortality in a French male population. *Hypertension*. 1997; 30: 1410-1415.

- Benetos A, Zureik M, Morcet J, Thomas F, Bean K, Safar M et al. A decrease in diastolic blood pressure combined with an increase in systolic blood pressure is associated with a higher cardiovascular mortality in men. *J Am Coll Cardiol.* 2000; 35: 673-680.
- Benz RL, Pressman MR, Hovick ET, Peterson DD. Potential novel predictors of mortality in end-stage renal disease patients with sleep disorders. *Am J Kidney Dis.* 2000; 35: 1052–1060.
- Berkow SE, Bernard N. Blood pressure regulation and vegetarian diets. *Nutr Rev.* 2005; 63: 1-8.
- Berkow SE, Bernard N. Vegetarian diets and weight status. *Nutr Rev.* 2006; 64: 175-188.
- Bianchi G. Pathophysiology of hypertension. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 1997; 6: 167-168.
- Bixler EO, Vgontzas AN, Lin HM, Ten Have T, Rein J, Vela-Bueno A, Kales A. Prevalence of sleep-disordered breathing in women: effects of gender. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001; 163: 608–613.
- Blacher J, Staessen JA, Girerd X, Gasowski J, Thijs L, Liu L et al. Pulse pressure not mean pressure determines cardiovascular risk in older hypertensive patients. *Arch Intern Med.* 2000; 160: 1085-1089.
- Black HR, Cohen JD, Kaplan NM, Ferdinand KC, Chobanian AV, Dustan HP, et al. The sixth report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Arch Intern Med.* 1997; 157: 2413-2446.
- Bombardier C, Laine L, Reicin A, Shapiro D, Burgos-Vargas R, Davis B, et al. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. *N Engl J Med.* 2000; 343: 1520-1528.
- Bonet S, Agusti A, Arnau JM, Vidal X, Diogène E, Galve E, et al. Beta-adrenergic blocking agents in heart failure: benefits of vasodilating and non-vasodilating agents according to patients' characteristics: a meta-analysis of clinical trials. *Arch Intern Med.* 2000; 160: 621-627.
- Brack T, Thüer I, Clarenbach CF, Senn O, Noll G, Russi EW, Bloch KE. Daytime Cheyne-Stokes respiration in ambulatory patients with severe congestive heart failure is associated with increased mortality. *Chest.* 2007; 132: 1463–1471.
- Brater DC, Harris C, Redfern JS, Gertz BJ. Renal effects of COX-2-selective inhibitors. *Am J Nephrol.* 2001; 21: 1-15.

- Braunwald E, Domanski MJ, Fowler SE, Geller M, Gersh BJ, Hsia J, et al. Angiotensin-converting-enzyme inhibition in stable coronary artery disease. *N Engl J Med.* 2004; 351: 2058-2068.
- Breener BM, Cooper ME, de Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with 2 type diabetes and nephropathy. *N Engl J Med.* 2001; 345: 861-869.
- Breschi MC, Calderone V, Digiacomo M, Martelli A, Martinotti E, Minutolo F, et al. NO-sartans: a new class of pharmacodynamic hybrids as cardiovascular drugs. *J Med Chem.* 2004; 47: 5597-5600.
- Brooks D, Horner RL, Kozar LF, Render-Teixeira CL, Phillipson EA. Obstructive sleep apnea as a cause of systemic hypertension. Evidence from a canine model. *J Clin Invest.* 1997; 99: 106–109.
- Brook RD, Kramer MB, Blaxall BC, Bisognano JD. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2000; 2: 319-323.
- Bulpitt CJ, Beckett NS, Peters R, Leonetti G, Gergova V, Fagard R, et al. Blood pressure control in the Hypertension in the Very Elderly Trial (HYVET). *J Hum Hypertens.* 2012; 26: 157-163.
- Burrell LM, Johnston CI, Tikellis C, Cooper ME. ACE22, a new regulator of the renin-angiotensin system. *Trends Endocrinol Metab.* 2004; 15: 166-169.
- Burt VL, Whelton P, Roccella EJ, Brown C, Cutler JA, Higgins M, et al. Prevalence of hypertension in the US adult population. Results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1991. *Hypertension.* 1995; 25: 305-313.
- Cadman PE, O'Connor DT. Pharmacogenomics of hipertensión. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2003; 12: 61-70.
- Calhoun DA, Nishizaka MK, Zaman MA, Harding SM. Aldosterone excretion among subjects with resistant hypertension and symptoms of sleep apnea. *Chest.* 2004; 125: 112–117.
- Calhoun DA. Low-dose aldosterone blockade as a new treatment paradigm for controlling resistant hipertensión. *J Clin Hypertens.* 2007; 9 (Suppl 1): S19-S24.
- Calvin AD, Somers VK, van der Walt C, Scout CG, Olson LJ. Relation of natriuretic peptide concentrations to central sleep apnea in heart failure patients. *Chest.* 2011; 140: 1517-1523.

- Caraballo JA. Hipertensión arterial sistémica. En: Caraballo JA, Chalbaud C, eds. **Manual de terapéutica en medicina interna**. Mérida, Venezuela: Talleres Gráficos Universitarios, Universidad de Los Andes; 1991: 371-385.
- Cardillo C, Kilcoyne CM, Quyyumi AA, Cannon RO, Panza JA. Selective defect in nitric oxide synthesis may explain the impaired endothelium-dependent vasodilatation in patients with essential hypertension. *Circulation*. 1998; 9: 851-856.
- Cartin-Ceba R, Keogh KA, Specks U, Sethi S, Fervenza FC. Rituximab for the treatment of Churg-Strauss syndrome with renal involvement. *Nephrol Dial Transplant*. 2011; 26:2865-2871.
- Carvajal CA, Gonzalez AA, Romero DG, Gonzalez A, Mosso LM, Lagos ET, et al. Two homozygous mutations in the beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 2 gene in a case of apparent mineralocorticoid excess. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003; 88: 2501-2507.
- Chade AR, Rodríguez-Porcel M, Grande JP, Zhu X, Sica V, Napoli C et al. Mechanisms of renal structural alterations in combined hipercolesterolemia and renal artery stenosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2003; 23: 1295-1301.
- Chapman N, Chang CL, Dahlöf B, Sever PS, Wedel H, Poulter NR. Effect of doxazosin gastrointestinal therapeutic system as third-line antihypertensive therapy on blood pressure and lipids in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial. *Circulation*. 2008; 118: 42-48.
- Chapman N, Dobson J, Wilson S, Dahlöf B, Sever PS, Wedel H, et al. Effect of spironolactone on blood pressure in subjects with resistant hypertension. *Hypertension*. 2007; 49: 839-845.
- Chaudhry SI, Krumholz HM, Foody JM. Systolic hypertension in older persons. *JAMA*. 2004; 292: 1074-80.
- Chen J, Muntner P, Hamm LL, Jones DW, Batuman V, Fonseca V et al. The metabolic syndrome and chronic kidney disease in U.S. adults. *Ann Intern Med*. 2004; 140: 167-174.
- Chen Q, Turban S, Miller ER, Appel LJ. The effects of dietary patterns on plasma renin activity: results from the Dietary Approaches to Stop Hypertension trial. *J Hum Hypertens*. 2011; (en prensa).
- Chesley LC. Hypertension in pregnancy: definitions, familial factor, and remote prognosis. *Kidney Int*. 1980; 18: 234-240.
- Chobanian AV, Alderman MH, DeQuattro V, Frohlich ED, Gifford RW, Hill MN, et al. Detección, evaluación y tratamiento de la presión arterial elevada. *Arch Intern Med*. 1988; 148: 1023-1038.

- 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. *JAMA*. 2003; 289: 2560-2572.
- Churchill D, Perry IJ, Beevers DG. Ambulatory blood pressure in pregnancy and fetal growth. *Lancet*. 1997; 349: 7-10.
- Cianciaruso B. Relationship between low-protein diet and hypertension control. *G Ital Nefrol*. 2008; 25 (Suppl 42): S29-S34.
- Cicardi M, Zingale LC, Bergamaschini L, Agostino A. Angioedema associated with angiotensin-converting enzyme inhibitor use: outcome after switching to a different treatment. *Arch Intern Med*. 2004; 164: 910-913.
- Cicero AF, Derosa G, Di Gregori V, Bove M, Gaddi AV, Borghi C. Omega 3 polyunsaturated fatty acids supplementation and blood pressure levels in hypertriglyceridemic patients with untreated normal-high blood pressure and with or without metabolic syndrome: a retrospective study. *Clin Exp Hypertens*. 2010; 32: 137-144.
- Cicero AF, Ertek S, Borghi C. Omega-3 polyunsaturated fatty acids: their potential role in blood pressure prevention and management. *Curr Vasc Pharmacol*. 2009; 7: 330-337.
- Cicolin A, Mangiardi L, Mutani R, Bucca C. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and obstructive sleep apnea. *Mayo Clin Proc*. 2006; 81: 53-55.
- Coca Payares A, Aranda Lara P, Redón Mas J. Diagnostico, evaluación clínica, estratificación del riesgo cardiovascular global y bases generales del tratamiento del paciente hipertenso. En: Coca A, Aranda P, Redón J, eds. **Manejo del paciente hipertenso en la práctica clínica**. Bueno Aires, BA: Editorial Médica Panamericana; 2009: 3-79.
- Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinina clearance from serum creatinina. *Nephron*. 1976; 16: 31-41.
- Cogolludo A, Pérez-Vizcaíno F, Tamargo J. New insights in the pharmacological therapy of arterial hipertensión. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2005; 14: 423-427.
- Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, Hitman GA, Neil HA, Livingstone SJ, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet*; 2004; 364: 685-696.
- Conlon PJ, Athirakul K, Kovalik E, Schwab SJ, Crowley J, Stack R, et al. Survival in renovascular disease. *J Am Soc Nephrol*. 1998; 9: 252-256.
- Cooper RS. Intracellular cations and hypertension in blacks. *Ethn Health*. 1998; 1: 137-144.

- Coppage KH, Sibai BM. Treatment of hypertensive complications in pregnancy. *Curr Pharm Des.* 2005; 11: 749-757.
- Cornelissen VA, Fagard RH. Effects of endurance training on blood pressure, blood pressure-regulating mechanisms, and cardiovascular risk factors. *Hypertension.* 2005; 46: 667-675.
- Corti R, Burnett JC Jr, Rouleau JL, Ruschzka F, Lüscher TF. Vasopeptidase inhibitors: a new therapeutic concept in cardiovascular disease? *Circulation.* 2001; 104: 1856-1862.
- Cosio FG, Pelletier RP, Pesavento TE, Henry ML, Ferguson RM, Mitchell L, et al. Elevated blood pressure predicts the risk of acute rejection in renal allograft recipients. *Kidney Int.* 2001; 59: 1158-1164.
- Craig WJ. Nutrition concerns and health of vegetarian diet. *Nutr Clin Pract.* 2010; 25: 613-620.
- Craig WJ, Mangels AR. Position of the American Dietetic Association: vegetarian diets. *J Am Diet Assoc.* 2009; 109: 1266-1282.
- Culleton BF, Larson MG, Wilson PW, Evans JC, Parfrey PS, Levy D. Cardiovascular disease and mortality in a community-based cohort with mild renal insufficiency. *Kidney Int.* 1999; 56: 2214-2219.
- Cushman WC, Cutler JA, Hanna E, Bingham SF, Follmann D, Harford T, et al. Prevention and treatment of hypertension study (PATHS): effects of an alcohol treatment program on blood pressure. *Arch Intern Med.* 1998; 158: 1197-1207.
- Cuspidi C, Ambrosioni E, Mancia G, Pessina AC, Trimarco B, Zanchetti A, et al. Role of echocardiography and carotid ultrasonography in stratifying risk in patients with essential hypertension: the Assessment of Prognostic Risk Observational Survey. *J Hypertens.* 2002; 20: 1307-1314.
- Cuspidi C, Macca G, Salerno M, Michev L, Fusi V, Severgnini B, et al. Evaluation of target organ damage in arterial hypertension: which role for qualitative fundoscopic examination? *Ital Heart J.* 2001; 2: 702-706.
- Cuspidi C, Macca G, Sampieri L, Michev I, Salerno M, Fusi V, et al. High prevalence of cardiac and extracardiac target organ damage in refractory hypertension. *J Hypertens.* 2001; 19: 2063-2070.
- Czernichow S, Zanchetti A, Turnbull F, Barzi F, Ninomiya T, Kengne AP, et al. The effects of blood pressure reduction and of different blood pressure-lowering regimens on major cardiovascular events according to baseline blood pressure: meta-analysis of randomized trials. *J Hypertens.* 2011; 29: 4-16.

- Danovitch D. Fármacos inmunosupresores y protocolos para el trasplante renal. En: Danovitch GM, ed. **Trasplante Renal**. Madrid, Madrid, España: Marbán, 2002: 73-74.
- Darne B, Gired X, Safar M, Cambien F, Guize L. Pulsatile versus steady component of blood pressure: a cross-sectional analysis and prospective analysis on cardiovascular mortality. *Hypertension*. 1989; 13: 392-400.
- Davis BR, Oberman A, Blaufox MD, Wassertheil-Smoller S, Zimbaldi N, Kirchner K et al. Lack of effectiveness of a low-sodium/high-potassium diet in reducing antihypertensive medication requirements in overweight persons with mild hypertension. TAIM Research Group. Trial of Antihypertensive Interventions and Management. *Am J Hypertens*. 1994; 7: 926-932.
- Davis BA, Crook JE, Vestal RE, Oates JA. Prevalence of renovascular hypertension in patients with grade III or IV hypertensive retinopathy. *N Engl J Med*. 1979; 301: 1273-1276.
- Dekker GA, Sibai BM. Etiology and pathogenesis of preeclampsia: current concepts. *Am J Obstet Gynecol*. 1998; 179: 1359-1375.
- Delgado Corredor JM. Prevalencia de la hipertensión arterial en ancianos de una población adscrita a un centro de salud. Tesis Doctoral. Universidad Complutense de Madrid. 1997.
- Denton CP, Lapadula G, Mouthon L, Müller-Ladner U. Renal complications and scleroderma renal crisis. *Rheumatology (Oxford)*. 2009; 48 (Suppl 3): S32-S35.
- Devereux RB, Wachtell K, Gerds E, Boman K, Nieminen MS, Papademetriou V, et al. Prognostic significance of left ventricular mass change during treatment of hypertension. *JAMA*. 2004; 292: 2350-2356.
- De Leeuw PW, Ruilope LM, Palmer CR, Brown MJ, Castaigne A, Mancia G, et al. Clinical significance of renal function in hypertensive patients at high risk: results from the INSIGHT trial. *Arch Intern Med*. 2004; 164: 2459-2464.
- De Villa LF, Ruilope LM, Alcázar de la Ossa JM, Rodicio JL. Hipertensión arterial en el anciano. En: Rodicio JL, Romero JC, (eds). **Tratado de Hipertensión**. Salvat, Barcelona, España, 1989, 405-412.
- De Zeeuw D, Parving HH, Henning RH. Microalbuminuria as an early marker for cardiovascular disease. *J Am Soc Nephrol*. 2006; 17: 2100-2105.
- De Zeeuw D, Remuzzi G, Parving HH, Keane WF, Zhang Z, Shahinfar S, et al. Albuminuria, a therapeutic target for cardiovascular protection in type 2 diabetic patients with nephropathy. *Circulation*. 2004; 110: 921-927.

- Dickerson JE, Hingorani AD, Ashby MJ, Palmer CR, Brown MJ. Optimisation of antihypertensive treatment by crossover rotation of four major classes. *Lancet*. 1999; 353: 2008-2013.
- Dickinson HO, Mason JM, Nicolson DJ, Campbell F, Beyer FR, Coe JV, et al. Lifestyle interventions to reduce raised blood pressure: a systematic review of randomized controlled trials. *J Hypertens*. 2006; 24: 215-233.
- Dolan E, Stanton A, Thijs L, Hinedi K, Atkins N, McClory S, et al. Superiority of ambulatory over clinic blood pressure measurement in predicting mortality. *Hypertension*. 2005; 46: 156-161.
- Doménech Feria-Carot M. ¿Se debe restringir la ingesta de sal en todos los hipertensos?
- En: Coca A, Aranda P, Redón J, eds. **Manejo del paciente hipertenso en la práctica clínica**. Bueno Aires, BA: Editorial Médica Panamericana; 2009: 161-171.
- Dominiczak AF, Bohr DF. Nitric oxide and hypertension in 1995. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 1996; 5: 174-180.
- Ducloux D, Kazory A, Chalopin JM. Maladie coronaire en transplantation rénale: comment apprécier et prendre en charge le risqué coronarien? En: Lesavre P, Drüeke T, Legendre C, Niaudet P, eds. *Actualités Néphrologiques Jean Hamburger, Hôpital Necker*. Paris, Paris, Flammarion Médecine-Sciences, 2007:91-103.
- Dyer AR, Elliott P, Shipley M, Stamler R, Stamler J. Body mass index and associations of sodium and potassium with blood pressure in INTERSALT. *Hypertension*. 1994; 26: 729-736.
- Dyugovskaya L, Lavie P, Lavie L. Increased adhesion molecules expression and production of reactive oxygen species in leukocytes of sleep apnea patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002; 165: 934-939.
- Echarri R, Barrio V. ¿Es útil la denervación renal simpática mediante catéter endovascular en el tratamiento de la hipertensión arterial resistente? *Nefrología Suplemento Extraordinario*. 2011; 2: 45-46.
- Eckert DJ, Jordan AS, Merchia P, Malhotra A. Central sleep apnea: Pathophysiology and treatment. *Chest*. 2007; 131: 595-607
- Edwards N, Blyton DM, Hennessy A, Sullivan CE. Severity of sleep-disordered breathing improves following parturition. *Sleep*. 2005; 28: 737-741.
- Eide IK, Torjesen PA, Drolsum A, Bobovic A, Lilledahl NP. Low-renin status in therapy-resistant hypertension: a clue to efficient treatment. *J Hypertens*. 2004; 22: 2217-2226.

- Einvik G, Hubros Stron H, Randby A, Nordhus IH, Somers VK, Omland T, et al. Major depressive disorder, anxiety disorders, and cardiac biomarkers in subjects at high risk of obstructive sleep apnea. *Psychosom Med.* 2011; 73: 378-384.
- Elliott WJ, Meyer PM. Incident diabetes in clinical trials of antihypertensive drugs: a network meta-analysis. *Lancet.* 2007. 369: 201-207.
- Esler MD, Krum H, Sobotka PA, Schlaich MP, Schmieder RE, Böhm M. Renal sympathetic denervation in patients with treatment-resistant hypertension (The Symplicity HTN-2 Trial): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2010; 376: 1903-1909.
- Esposito K, Marfella R, Ciotola M, Di Palo C, Giugliano F, D'Armiento M, et al. Effect of a Mediterranean-style diet on endothelial dysfunction and markers of vascular inflammation in the metabolic syndrome: a randomized trial. *JAMA;* 292: 1440-1446.
- Estacio R.O, Jeffers BW, Hiatt WR., Biggerstaff SL, Gifford N, Schrier RW. The effect of nisoldipine as compared with enalapril on cardiovascular outcomes in patients with non-insulin-dependent diabetes and hypertension. *N Engl J Med.* 1998; 338: 645-652.
- Estruch R, Martínez-González MA, Corella D, Salas-Salvadó J, Ruiz-Gutiérrez V, Covas MI, et al. Effects of a Mediterranean-style diet on cardiovascular risk factors: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2006; 145: 1-11.
- Fagard RH. The role of exercise in blood pressure control: Supportive evidence. *J Hypertens.* 1995; 13: 1223-1227.
- Fardella CE. Bases Clínicas Moleculares de la Hipertensión Arterial Mineralocorticoidea. *Nefrología Latinoamericana.* 2004; 11: pp. 82
- Feringa HH, Bax JJ, van Waning VH, Boersma E, Elhendy A et al. The long-term prognostic value of the resting and postexercise ankle-brachial index. *Arch Intern Med.* 2006; 13: 166: 529-535.
- Fernandez-Fernandez JM, Tomás M, Vázquez E, Orío P, Latorre R, Senti M, et al. Gain-of-function mutation in the KCNMB1 potassium channel subunit is associated with low prevalence of diastolic hypertension. *J Clin Invest.* 2004; 113: 1032-1039.
- Ferri C, Cacoub P, Mazzaro C, Roccatello D, Scaini P, Sebastiani M, et al. Treatment with rituximab in patients with mixed cryoglobulinemia syndrome. *Autoimmun Rev.* 2011; 11:48-55.
- Field AE, Coakley EH, Must A, Spadano JL, Laird N, Dietz WH et al. Impact of overweight on risk of developing common chronic diseases during a 10-years period. *Arch Intern Med.* 2001; 161: 1581-1586.
- Field AE, Cook NR, Gillman MW. Weight status in childhood as a predictor of becoming overweight or hypertensive in early adulthood. *Obesity Research.* 2005; 13: 163-169.

- Fillmore KM, Stockwell T, Chikritzhs T, Bostrom A, Kerr W. Moderate alcohol use and reduced mortality risk: systematic error in prospective studies and new hypotheses. *Ann Epidemiol.* 2007; 17: (Suppl 5): S16-S23.
- First MR, Neylan JF, Rocher LL, Tejani A. Hypertension after renal transplantation. *J Am Soc Nephrol.* 1994; 4 (Suppl 8): S30-S36.
- Fishel RS, Eisenberg S, Shai SY, Redden RA, Bernstein KE, Berk BC. Glucocorticoids induce angiotensin-converting enzyme expression in vascular smooth muscle. *Hypertension.* 1995; 25: 343-349.
- Fleming I, Kohlstedt K, Busse R. New faces to the renin-angiotensin system. *Physiology (Bethesda).* 2005; 20: 91-95.
- Fletcher EC, DeBehnke RD, Lovoi MS, Gorin AB. Undiagnosed sleep apnea in patients with essential hypertension. *Ann Intern Med.* 1985; 103: 190–195.
- Fliser D, Nowack R, Allendorf-Ostwald N, Kohl B, Hübinger A, Ritz E. Serum lipid changes on low salt diet. Effects of alpha 1-adrenergic blockade. *Am J Hypertens.* 1993; 6: 320-324.
- Fournier A, Fievet P, el Esper I, el Esper N, Vaillant P, Gondry J. Hypertension and pregnancy. Diagnosis, physiopathology and treatment. *Schweiz Med Wochenschr.* 1995; 125: 2273-2298.
- Frank J, Sommerfeld D. Clinical approach in treatment of resistant hypertension. *Integr Blood Press Control.* 2009; 2: 9-23.
- Franklin SS. Ageing and hypertension: the assessment of blood pressure indices in predicting coronary heart disease. *J Hypertens Suppl.* 1999; 17: S29-S36.
- Freemantle N, Cleland J, Young P, Mason J, Harrison J. Beta blockade after myocardial infarction: systematic review and meta regression analysis. *BMJ.* 1999; 318: 1730-1737.
- Friedman O, Bradley TD, Ruttanaumpawan P, Logan AG. Independent association of drug-resistant hypertension to reduced sleep duration and efficiency. *Am j Hypertens.* 2010; 23: 174-179
- Gabbai FB. Renal reserve in patients with high blood pressure. *Semin Nephrol.* 1995; 15: 482-487.
- Ganne S, Arora SK, Dotsenko O, McFarlane SI, Whaley-Connell A. Hypertension in people with diabetes and the metabolic syndrome: pathophysiologic insights and therapeutic update. *Curr Diab Rep.* 2007; 7: 208-217.

- García JL. Radicales libres e hipertensión arterial. Boletín Informativo Sociedad Venezolana de Nefrología. 1997; 1:1.
- Gasowski J, Fagard RH, Staessen JA, Grodzicki T, Pocock S, Boutitie F et al. Pulsatile blood pressure component as predictor of mortality in hypertension: a meta-analysis of clinical trial control groups. *J Hypertens*. 2002; 20: 145-151.
- Geleijnse JM, Giltay EJ, Grobbee DE, Donders AR, Kok FJ. Blood pressure response to fish oil supplementation: metaregression analysis of randomized trials. *J Hypertens*. 2002; 20: 1493-1499.
- Geleijnse JM, Koj FJ, Grobbee DE. Blood pressure response to changes in sodium and potassium intake: a metaregression analysis of randomized trials. *J Hum Hypertens*. 2003; 17: 471-480.
- Gifford RW. Antihypertensive therapy. Angiotensin-Converting enzyme inhibitors, angiotensin II receptor antagonists, and calcium antagonists. *Med Clin North Am*. 1997; 81: 1319-1333.
- Gilbert JS, Cox LA, Mitchell G, Nijland MJ. Nutrient-restricted fetus and the cardio-renal connection in hypertensive offspring. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2006; 4: 227-237.
- Gill JS, Zezulka AV, Shipley MJ, Gill SK, Beevers DG. Stroke and alcohol consumption. *N Engl J Med*. 1986; 315: 1041-1046.
- Gómez Fernández P. Microalbuminuria en la evaluación inicial del hipertenso. En: Coca A, Aranda P, Redón J, eds. **Manejo del paciente hipertenso en la práctica clínica**. Buenos Aires, BA: Editorial Médica Panamericana; 2009: 147-151.
- Gonçalves AR, Khwaja A, Ahmed AK, El Kossí M, El Nahas M. Stopping renin-angiotensin system inhibitors in chronic kidney disease: predictors of response. *Nephron Clin Pract*. 2011; 119: 348-354.
- González-Posada Delgado JM, Hernández Marrero D, Rufino Hernandez. Complicaciones Médicas. Morbilidad y mortalidad cardiovascular tras el trasplante renal. En: Ortega F, Arias M, Campistol JM, Matesanz R, Morales JM, eds. **Trasplante Renal**. Madrid, España: Editorial Medica Panamericana, 2007: 186-193
- Gonzalo A, Gallego A, Rivera M, Orte L, Ortuño J. Influence of hipertensión on early renal insufficiency in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nephron*. 1996; 72: 225-230.
- Goodfriend TL, Calhoun DA. Resistant hypertension, obesity, sleep apnea, and aldosterone: theory and therapy. *Hypertension*. 2004; 43: 518-524.
- Gordjani N, Offner G, Hoyer PF, Brodehl J. Hypertension after renal transplantation in patients treated with cyclosporin and azathioprine. *Arch Dis Child*. 1990; 65: 275-279.

- Gordon T, Kannel WB. Drinking habits and cardiovascular disease: the Framingham Study. *Am Heart J.* 1983; 105: 667-673.
- Gradman AH, Basile JN, Carter BL, Bakris GL. Combination therapy in hypertension *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2011; 13: 146-154.
- Grantham JJ. Mechanisms of progression in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Kidney Int Suppl.* 1997; 63: S93-S97.
- Grote L, Hedner J, Peter JH. Sleep-related breathing disorder is an independent risk factor for uncontrolled hypertension. *J Hypertens.* 2000; 18: 679–685.
- Grote L, Wutkewicz K, Knaack L, Ploch T, Hedner J, Peter JH. Association between blood pressure reduction with antihypertensive treatment and sleep apnea activity. *Am J Hypertens.* 2000; 13: 1280-1287.
- Grünfeld JP, Legrain S. Quelles maladies rénales peut-on prévenir? Actualités néphrologiques de l'hôpital Necker. Flammarion Médecine-Sciences Paris. 1979; 291-317.
- Gupta R, Gupta S. Strategies for initial management of hypertension. *Indian J Med Res.* 2010; 132: 531-542.
- Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (EHS) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens.* 2007; 25: 1105-1187.
- Guidelines Sub-Committee. 1999 World Health Organization/International Society of Hypertension Guidelines for the management of hypertension. *J Hypertens.* 1999; 17:151-183.
- Haas DC, Foster GL, Nieto FJ, Redline S, Resnick HE, Robbins JA, et al. Age-dependent associations between sleep-disordered breathing and hypertension: importance of discriminating between systolic/diastolic hypertension and isolated systolic hypertension in the Sleep Heart Health Study. *Circulation.* 2005; 111: 614–621.
- Hallan S, Asberg A, Lindberg M, Johnsen H. Validation of the Modification of Diet in Renal Disease formula for estimating GFR with special emphasis on calibration of the serum creatinina assay. *Am J Kidney Dis.* 2004; 44: 84-93.
- Hanly P. Sleep disorders and home dialysis. *Av Chronic Kidney Dis.* 2009; 16: 179-188.
- Hanly P. Sleep apnea and daytime sleepiness in end-stage renal disease. *Semin Dial.* 2004; 17: 109–114
- Hansson L, Zanchetti A, Carruthers S, Dahlöf 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 (HTO) randomised trial. *Lancet*. 1998; 351; 1755-1762.

- Hateboer N, v Dijk MA, Bogdanova N, Coto E, Saggarr-Malik AK, San Millan JL, et al. Comparison of phenotypes of polycystic disease types 1 and 2. European PKD1-PKD2 Study Group. *Lancet*. 1999; 353: 103-107.
- Hayakawa H, Raij L. Nitric oxide synthase activity and renal injury in genetic hypertension. *Hypertension*. 1998; 31: 266-270.
- Hedayati SS, Elsayed EF, Reilly RF. Non-pharmacological aspects of blood pressure management: what are the data? *Kidney Int*. 2011; 106:1-1070.
- He J, Ogden LG, Vupputuri S, Bazzano LA, Loria C, Whelton PK. Dietary sodium intake and subsequent risk of cardiovascular disease in overweight. *JAMA*. 1999; 282: 2027-2034.
- He J, Whelton PK. Elevated systolic blood pressure and risk of cardiovascular and renal disease: Overview of evidence from observational epidemiologic studies and randomized controlled trials. *Am Heart J*. 1999; 138: S211-S219.
- Hernández D, Lacalzada J, Salido E, Linares J, Barragán A, Lorenzo V, et al. Regression of left ventricular hypertrophy by lisinopril after renal transplantation: role of ACE gene polymorphism. *Kidney Int*. 2000; 58: 889-897.
- Hernández R, Carvajal AR, Armas M.J, Armas MC. Platelet aggregation in arterial hypertension. *Invest Clin*. 1997; 38 (Suppl 2): S41-S46.
- Higgins JR, de Swiet M. Blood-pressure measurement and classification in pregnancy. *Lancet*. 2001; 357: 131-135.
- Hillege HL, Fidler V, Diercks GF, van Gilst WH, de Zeeuw D, van Veldhuisen DJ, et al. Urinary albumin excretion predicts cardiovascular and noncardiovascular mortality in general population. *Circulation*. 2002; 106: 1777-1782.
- Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1997; 40:1725.
- Holzgrene H. Treatment of hypertension in the elderly. *Drugs*. 1993; 46 (Suppl 2): S24-S31.
- Hörl WH. ACE inhibitors and the kidney. *Wien Med Wochenschr*. 1996; 146: 234-235.

- Howard BV, Rodríguez BL, Bennett PH, Harris MI, Hamman R, Kuller LH, et al. Prevention Conference VI: Diabetes and Cardiovascular Disease: Writing Group I: epidemiology. *Circulation*. 2002; 105 (18): e132- e137.
- Howard PA, Delafontaine P. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and cardiovascular risk. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 519-525.
- Hsu CY, McCulloch CE, Darbinian J, Go AS, Iribarren C. Elevated blood pressure and risk of end-stage renal disease in subjects without baseline kidney disease. *Arch Intern Med*. 2005; 165: 923-928.
- Hughes AD, Martinez-Perez E, Jabbar AS, Hassan A, Witt NW, Mistry PD, et al. Quantification of topological changes in retinal vascular architecture in essential and malignant hypertension. *J Hypertens*. 2006; 24: 889-894.
- Huysmans FT, Hoitsma AJ, Koene RA. Factors determining the prevalence of hypertension after renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant*. 1987; 2: 34-38.
- Ibsen H, Olsen MH, Wachtell K, Borch-Johnsen K, Lindholm LH, Mogensen CE, et al. Reduction in albuminuria translates to reduction in cardiovascular events in hypertensive patients: losartan intervention for endpoint reduction in hypertension study. *Hypertension*. 2005; 45: 1198-2002.
- Ibsen H, Olsen MH, Wachtell K, Borch-Johnsen K, Lindholm LH, Mogensen CE, et al. Does albuminuria predict cardiovascular outcomes on treatment with losartan versus atenolol in patients with diabetes, hypertension, and left ventricular hypertrophy? *Diabetes Care*. 2006; 29: 595-600.
- Iseki K, Ikemiya Y, Iseki C, Takishita S. Proteinuria and the risk of developing end-stage renal disease. *Kidney Int*. 2003; 63: 1468-1474.
- Iseki K, Iseki C, Ikemiya Y, Fukiyama K. Risk of developing end-stage renal disease in a cohort of mass screening. *Kidney Int*. 1996; 49: 800-805.
- Isles CG. Management of hypertensive crises. *Scott Med J*. 1995; 40: 23-25.
- Issa FG. Effect of clonidine in obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis*. 1992; 145: 435–439.
- Ito S. Kidney and hypertension: role of the yuxtaglomerular apparatus. *Tohoku J Exp Med*. 1997; 181: 411-429.

- Izcı B, Vennelle M, Liston WA, Dundas KC, Calder AA, Douglas NJ. Sleep-disordered breathing and upper airway size in pregnancy and post-partum. *Eur Respir J.* 2006; 27: 321–327.
- Jacobson GM, Dourron HM, Liu J, Carretero OA, Reddy DJ, Andrzejewski T, et al. Novel NAD(P)H oxidase inhibitor suppresses angioplasty-induced superoxide and neointimal hyperplasia of rat carotid artery. *Circ Res.* 2003; 92: 637-643.
- Jacobson H. Ischemic renal disease. *Kidney Int.* 1988; 34: 729-743.
- Jauhainen T, Korpela R. Milk peptides and blood pressure. *J Nutr.* 2007; 137 (3Suppl 2): S825-S829.
- Jensen JS, Feldt-Rasmussen B, Strandgaard S, Schroll M, Borch-Johnsen K. Arterial hypertension, microalbuminuria, and risk of ischemic heart disease. *Hypertension.* 2000; 35: 898-903.
- Javaheri S. A mechanism of central sleep apnea in patients with heart failure. *N Engl J Med.* 1999; 341: 949–954.
- Javaheri S. Sleep disorders in systolic heart failure: a prospective study of 100 male patients: the final report. *Int J Cardiol.* 2006; 106:21-28.
- Javaheri S, Shukla R, Zeigler H, Wexler L. Central sleep apnea, right ventricular dysfunction, and low diastolic blood pressure are predictors of mortality in systolic heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2007; 49: 2028-2034.
- Jindra A, Hork K. Molecular genetics methods in the study of hereditary essential hypertension. *Cas Lek Cesk.* 1998; 137: 39-43.
- Johnson AG, Nguyen TV, Day RO. Do nonsteroidal anti-inflammatory drugs affect blood pressure? A meta-analysis. *Ann Intern Med.* 1994; 121: 289-300.
- Julius S, Kjeldsen SE, Brunner HR, Hansson L, Platt F, Ekman S, et al. VALUE trial: Long-term blood pressure trends in 13,449 patients with hypertension and high cardiovascular risk. *Am J Hypertens.* 2003; 16: 544-548.
- Julius S, Kjeldsen SE, Weber M, Brunner HR, Ekman S, Hansson L et al. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial. *Lancet*; 2004; 363: 2022-2031.
- Kaasjager KA, Koomans HA, Rabelink TJ. Endothelin-1-induced vasopressor responses in essential hypertension. *Hypertension.* 1997; 30: 15-21.
- Kannel WB, Belanger AJ. Epidemiology of heart failure. *Am J Heart J.* 1991; 121: 951-957.

- Kannel WB, Wilson PW, Zhang TJ. The epidemiology of impaired glucose tolerance and hypertension. *Am Heart J*. 1991; 121: 1268-1273.
- Kapa S, Sert Kuniyoshi FH, Somers VK. Sleep apnea and hypertension: interactions and implications for management. *Hypertension*. 2008; 51: 605–608
- Kaplan NM. 1994. Treatment of hypertension. In: Kaplan NM, ed. **Clinical Hypertension**. Baltimore, Maryland: Williams&Wilkins; 1994: 191-280.
- Kaplan N, Whisenant BK, Czarnecki MJ. Management of hypertension: update in therapeutics (JNC-6). American College of Cardiology. 1998: March 29- April1.
- Karaman IuK, Novgorodtseva TP, Kantur TA, Antoniuk MV, Zhukova NV. The role of modification of fatty acid composition of erythrocyte lipids in pathogenesis of arterial hypertension. *Cardiologic*. 2010; 50: 26-30.
- Kario K, Kanai N, Nishiuma S, Fujii T, Saito K, Matsuo T, et al. Hypertensive nephropathy and the gene for angiotensin-converting enzyme. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1997; 17: 252-256.
- Kasiske BL. Possible causes and consequences of hypertension in stable renal transplant patients. *Transplantation*. 1987; 44: 639-643.
- Kasiske BL, Anjum S, Shah R, Skogen J, Kandaswamy C, Danielson B, et al. Hypertension after kidney transplantation. *Am J Kidney Dis*. 2004; 43: 1071-1081.
- Kastorini CM, Milionis HJ, Esposito K, Giugliano D, Goudevenos JA, Panagiotakos DB. The effect of Mediterranean diet on metabolic syndrome and its components: a meta-analysis of 50 studies and 534.906 individuals. *J Am Coll Cardiol*. 2007; 57: 1299-1313.
- Khalili P, Nilsson PM, Nilsson JA, Berglund G. Smoking as a modifier of the systolic blood pressure-induced risk of cardiovascular events and mortality: a population-based prospective study of middle-aged men. *J Hypertens*. 2002; 20: 1759-1764.
- Khan NA, Hemmelgarn B, Padwal R, Larochelle P, Mahon JL, Lewanczuk RZ, et al. The 2007 Canadian Hypertension Education Program recommendations for the management of hypertension: Part 2—Therapy. *Can J Cardiol*. 2007; 23: 539-550.
- Khanna A, Li B, Stenzel KH, Suthanthiran M. Regulation of new DNA synthesis in mammalian cells by cyclosporine. Demonstration of a transforming factor beta-dependent mechanism of inhibition of cell growth. *Transplantation*. 1994; 57: 577-582.
- Kinebuchi S, Kazama JJ, Satoh M, Sakai K, Nakayama H, Yoshizawa H, et al. Short-term use of continuous positive airway pressure ameliorates glomerular hyperfiltration in patients with obstructive sleep apnoea syndrome. *Clin Sci (Lond)*. 2004; 107: 317–322.

- King DE, Everett CJ, Mainous AG, Liszka HA. Long-term prognostic value of resting heart rate in subjects with prehypertension. *Am J Hypertens.* 2006; 19: 796-800.
- Klag MJ, Whelton PK, Randall BL, Neaton JD, Brancati FL, Ford CE, et al. Blood pressure and end-stage renal disease in men. *N Engl J Med.* 1996; 334: 13-18.
- Knight M, Duley L, Henderson-Smart DJ, King JF. Antiplatelet agents for preventing and treating pre-eclampsia (Cochrane Review). En: *The Cochrane Library, Issue 1.* Oxford: Update Software; 2000.
- Kobrin I, Charlton V, Bursztyn M. New developments in drug therapy of hypertension. *Med Clin North Am.* 1997; 81: 1359-1371.
- Korniyenko A, Alviar CL, Cordova JP, Messerli FH. Visceral angioedema due to angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy. *Cleve Clin J Med.* 2011; 78: 297-304.
- Kowala MC, Murugesan N, Tellew J, Carlson K, Monshizadegan H, Ryan C, et al. Novel dual action AT1 and ETA receptor antagonists reduce blood pressure in experimental hypertension. *J Pharmacol Exp Ther.* 2004; 309: 275-284.
- Krekels MM, van Es PN, Leunissen KM, De Leeuw PW. Sodium sensitivity of blood pressure in hypertensives is not related to sodium, but rather to renin. *J Hum Hypertens.* 1996; 10 (Suppl 3): S127-S130.
- Krishan I. Epidemiología de la hipertensión: definición, determinantes y riesgos. En: Rodicio JL, Romero JC, eds. **Tratado de Hipertensión.** Barcelona, Barcelona: Salvat Editores S.A; 1986: 1-9.
- Lane DA, Shah S, Beepers DG. Low-dose spironolactone in management of resistant hypertension: a surveillance study. *J Hypertens.* 2007; 25: 891-894.
- Langer RD, Criqui MH, Reed DM. Lipoproteins and blood pressure as biological pathways for effect of moderate alcohol consumption on coronary heart disease. *Circulation.* 1992; 85: 910-915.
- Langford HG, Blaufox MD, Oberman A, Hawkins CM, Curb JD, Cutter GR et al. Dietary therapy slows the return of hypertension after stopping prolonged medication. *JAMA.* 1985; 253: 657-664.
- LaPalio LR. Hypertension in the elderly. *Am Fam Physician.* 1995; 52: 1161-1165.
- Laragh JH. The renin system and the impact of ACE inhibition for understanding, diagnosis, and treatment of hypertension. En: Sonnenblick EH, Laragh JH, Lesch M. eds. **New Frontiers in Cardiovascular Therapy.** Princeton, NJ: Excerpta Medica; 1989: 84-116.

- Laurent S, Boutouyrie P, Asmar R, Gautier I, Laloux B, Guize L et al. Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. *Hypertension*. 2001; 37: 1236-1241.
- Law MR, Frost CD, Wald NJ. By how much does dietary salt reduction lower blood pressure? I—Analysis of observational data among populations. *BMJ*. 1991; 302: 811-815.
- Law MR, Frost CD, Wald NJ. By how much does dietary salt reduction lower blood pressure? III—Analysis of data from trials of salt reduction. *BMJ*. 1991; 302: 819-824.
- Law MR, Morris JK, Wald NJ. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. *BMJ*. 2009; 338:b 1665
- Lee DBN. Cyclosporine and the renin-angiotensin axis. *Kidney Int*. 1997; 52: 248-260.
- Lee DL, Webb RC, Jin L. Hypertension and RhoA/Rho-kinase signaling in the vasculature: highlights from the recent literature. *Hypertension*. 2004; 44: 796-799.
- Lee YS, Lee BH, Park SJ, Kang SB, Rhim H, Park JY, et al. 3,4-Dihydroquinazoline derivatives as novel selective T-type Ca²⁺ channel blockers. *Bioorg Med Chem Lett*. 2004; 14: 3379-3384.
- LeLorier J. The value of lowering blood pressure. *Can J Cardiol*. 2006; 22: 63-64.
- Lesske J, Fletcher EC, Bao G, Unger T. Hypertension caused by chronic intermittent hypoxia: influence of chemoreceptors and sympathetic nervous system. *J Hypertens*. 1997; 15: 1593–1603.
- Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R; Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet*. 2002; 360: 1903-1913.
- 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; 329: 1456-1462.
- Lindholm L, Ejlertsson G, Schersten B. High risk of cerebro-cardiovascular morbidity in well treated male hypertensives: a retrospective study of 40-59-year-old hypertensives in a Swedish primary care district. *Acta Med Scand*. 1984; 216: 251-259.
- Lithell H, Hansson L, Skoog I, Elmfeldt D, Hofman A, Olofsson B, et al. The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE): principal results of a randomized double-blind intervention trial. *J Hypertens*. 2003; 21: 875-876.

- Logan AG, Perlikowski SM, Mente A, Tisler A, Tkacova R, Niroumand M, et al. High prevalence of unrecognized sleep apnoea in drug-resistant hypertension. *J Hypertens*. 2001; 19: 2271–2277.
- López-Menchaca R, Suárez Fernández C. Nuevos fármacos hipotensores. *Nefrología e Hipertensión*. 2007; 3: 274-288.
- López Rivera JA. Programa para detección, evaluación y tratamiento del paciente hipertenso. Tachira, San Cristóbal, Venezuela: PROIMPRES, C.A.; 2004: pp. 33.
- Lubsen J, Wagener C, Kirwan B-A, Bouwer S, Poole-Wilson PA. Effect of long-acting nifedipine on mortality and cardiovascular morbidity in patients with symptomatic stable angina and hypertension: the ACTION trial. *J Hypertens*. 2005; 23: 641-648.
- Luque Otero M, Martell Claros M, Ruiz Fernández MD, Fernández-Cruz A, Fernández Pinilla C. Medidas no farmacológicas en el tratamiento de la hipertensión esencial. *Rev Clin Esp*. 1986; 179 (suppl 1): S46-S50.
- Lydakis C, Lip GY, Beevers M, Beevers DG. Atenolol and fetal growth in pregnancies complicated hypertension. *Am J Hypertens*. 1999; 12: 541-547.
- MacFarlane LL, Orak DJ, Simpson WM. NSAIDs, antihypertensive agents and loss of blood pressure. *Am Fam Physician*. 1995; 51: 849-856.
- MacMahon S, Peto R, Cutler J, Collins R, Sorlie P, Neaton J, et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 1, prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. *Lancet*. 1990; 335: 765-774.
- Magee LA, Ornstein MP, Von Dadelszen P. Management of hipertensión in pregnancy. *BMJ*. 1999; 318: 1332-1336.
- Magistroni R, He N, Wang K, Andrew R, Johnson A, Gabow P et al. Genotype-renal function correlation in type 2 autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol*. 2003; 14: 1164-1174.
- Mailloux LU, Napolitano B, Bellucci AG, Vernance M, Wilkes BM, Mossey RT. Renal vascular disease causing end-stage renal disease: incidence, clinical correlates and outcomes: a 20-year clinical experience. *Am J Kidney Dis*. 1994; 24: 622-629.
- Maisch B, Brilla C, Kruse T. Directions in antihypertensive treatment-our future from the past. *Eur Heart J*. 1995; 16 (Suppl C): S74-S83.
- Makani H, Bangalore S, Romero J, Wever-Pinzon O, Messerli FH. Effect of renin-angiotensin system blockade on calcium channel blocker-associated peripheral edema. *Am J Med*. 2011; 124: 128-135.

- Mancia G, Bombelli M, Corrao G, Facchetti R, Madotto F, Giannattasio C, et al. Metabolic syndrome in the Presión Arteriose Monitorate E Loro Associazioni (PAMELA) study: daily life blood pressure, cardiac damage, and prognosis. *Hypertension*. 2007; 49: 40-47.
- Mancia G, de Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, et al. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens*. 2007; 25: 1105-1187.
- Mancia G, Grassi G. European, American and British Guidelines: similarities and differences. In: Black HR, Elliott WJ, eds. **Hypertension**. A companion to Braunwald's Heart Diseases. Amsterdam: Saunders-Elsevier, 2007: 571-575.
- Mancia G, Grassi G, Zanchetti A. New-onset diabetes and antihypertensive drugs. *J Hypertens*. 2006; 24: 3-10.
- Mancia G, Parati G, Bilo G, Maronati A, Omboni S, Hennig M, et al. Assessment of long-term antihypertensive treatment by clinic and ambulatory blood pressure. Data from the ELSA Study. *J Hypertens*. 2007; 25: 1087-1094.
- Mancia G. The association of hypertension and diabetes: prevalence, cardiovascular risk and protection by blood pressure reduction. *Acta Diabetol*. 2005; 42 (Suppl 1): S17-S25.
- Mann JF, Gerstein HC, Pogue J, Bosch J, Yusuf S. Renal insufficiency as a predictor of cardiovascular outcomes and the impact of ramipril: the HOPE randomized trial. *Ann Intern Med*. 2001; 134: 629-636.
- Marmot MG, Rose G, Shipley MI, Thomas BJ. Alcohol and mortality: a U-shaped curve. *Lancet*. 1981; 1: 580-583.
- Marín R, Gorostidi M, Pobes A. Hipertensión arterial y enfermedad vascular renal: nefroangiosclerosis. *Nefrología*. 2002; 22 (Suppl 1): S36-S45.
- Martínez García F. Tratamiento del paciente hipertenso con apneas del sueño En: Coca A, Aranda P, Redón J, eds. **Manejo del paciente hipertenso en la práctica clínica**. Buenos Aires, BA: Editorial Médica Panamericana; 2009: 351-359.
- Martinez-Perez ME, Hughes AD, Stanton AV, Thom SA, Chapman N, Bharath AA, et al. Retinal vascular tree morphology: a semi-automatic quantification. *IEEE Trans Biomed Eng*. 2002; 49: 912-917.
- Matavelli LC, Zhou X, Frohlich ED. Hypertensive renal vascular disease and cardiovascular endpoints. *Curr Opin Cardiol*. 2006; 21: 305-309.
- Materson BJ, Reda DJ, Cushman WC. Single-drug therapy of hypertension study. *Am J Hypertens*. 1995; 8: 189-192.

- McCarthy R. The pharmacologic treatment of hypertension: an update. *Drug Benefit Trends*. 1997; 9: 71-77.
- McDowell SE, Coleman JJ, Ferner RE. Systematic review and meta-analysis of ethnic differences in risks of adverse reactions to drugs used in cardiovascular medicine. *BMJ*. 2006; 332: 1177-1181.
- McIntyre M, Dominiczak AF. Nitric oxide and cardiovascular disease. *Postgrad Med J*. 1997; 73: 630-634.
- McLaughlin K, Jardine AG, Moss JG. Renal artery stenosis. *BMJ*. 2000; 320: 1124-1127.
- Mello P, Franger M, Boujaoude Z, Adaimy M, Gelfand E, Kass J, Weisberg LS. Night and day proteinuria in patients with sleep apnea. *Am J Kidney Dis*. 2004; 44: 636-641.
- Mengden T, Schwartzkopff B, Straner BE. What is the value of home (self) blood pressure monitoring in patients with hypertensive heart disease? *Am J Hypertens*. 1998; 11: 813-819.
- Menon S, Berezny KY, Kilaru R, Benjamin DK, Kay JD, Hazan L, et al. Racial differences are seen in blood pressure response to fisinopril in hypertensive children. *Am Heart J*. 2006; 152: 394-399.
- Messerli FH, Grossman E, Goldbourt U. Are β -blockers efficacious as first-line therapy for hypertension in the elderly? A systematic review. *JAMA*. 1998; 279: 1903-1907.
- Messerli FH, Staessen JA, Zannad F. Of fads, fashion, surrogate endpoints and dual RAS blockade. *Eur Heart J*. 2010; 31: 2205-2208.
- Miralles M, Covas MI, Martinez-Miralles E, Cairols M, Cotillas J, Santiso MA. Captopril test and renal duplex scanning for the primary screening of renovascular disease. *Am J Hypertens*. 1997; 10: 1290-1296.
- Modan H, Halkin H, Amog S, Lusky A, Eskol A, Shefi M et al. Hyperinsulinemia: a link between hypertension, obesity and glucose intolerance. *J Clin Invest*. 1985; 75: 809-817.
- Modesti PA, Morabito M, Bertolozzi I, Massetti L, Panci G, Lumachi C, et al. Weather-related changes in 24-hour blood pressure profile: effects of age and implications for hypertension management. *Hypertension*. 2006; 47: 155-161.
- Moe S, Drueke T, Cunningham J, Goodman W, Martin K, Olgaard K, et al. Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int*. 2005; 67: 2089-2100.
- Mogensen CE. Long-term antihypertensive treatment inhibiting progression of diabetic nephropathy. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1982; 285: 685-688.

- Moore LL, Vioni AJ, Qureshi M, Bradlee ML, Ellison C, D'Agostino R. Weight loss in overweight adults and the long-term risk of hypertension: The Framingham Study. *Arch Intern Med.* 2005; 165: 1298-1303.
- Morales JM, Dominguez-Gil B, Gutierrez MJ. Impact of immunosuppression in the cardiovascular risk profile after renal transplantation. *Nephrology.* 2006; 26: 181-194.
- Morgan T. Interactions between sodium and angiotensina. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2001. 28: 1070-1073.
- Mori TA. Omega-3 fatty acids and hypertension in humans. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2006; 33: 842-846.
- Mori TA, Burke V, Irish A, Cowpland CA, Beilin L, Dogra G, et al. The effects of (omega) 3 fatty acids and coenzyme Q10 on blood pressure and heart rate in chronic kidney disease: a randomized controlled trial. *J Hypertens.* 2009; 27: 1863-1872.
- Moser M. Why are physicians not prescribing diuretics more frequently in the management of hypertension?. *JAMA.* 1998; 279: 1813-1816.
- Moutquin JM, Garner PR, Burrows RF, Rey E, Helewa ME, Lange IR et al. Report of the Canadian Hypertension Society Consensus Conference: 2. Nonpharmacologic management and prevention of hypertensive disorders in pregnancy. *CMAJ.* 1997; 157: 907-919.
- Mukamal KJ, Conigrave KM, Mittleman MA, Camargo CA, Stampfer MJ, Willet WC. Roles of drinking pattern and type of alcohol consumed in coronary heart disease in men. *N Engl J Med.* 2003; 348: 109-118.
- Müller DN, Luft FC. Direct renin inhibition with aliskiren in hypertension and target organ damage. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2006; 1: 221-228.
- Myers VH, Champagne CM. Nutricional effects on blood pressure. *Curr Opin Lipidol.* 2007; 18: 20-24.
- Nadal MA. Hipertensión arterial y embarazo. En: Rodicio JL, Romero JC, eds. **Tratado de HIPERTENSION.** Barcelona, BA: Salvat; 1986: 355-368.
- Nakao N, Yoshimura A, Morita H, Takada M, Kayano T, Ideura T. Combination treatment of angiotensin-II receptor blocker and angiotensin-converting-enzyme inhibitor in non-diabetic renal disease (COOPERATE): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2003; 361: 117-124.
- National Cholesterol Education Program. Third Report of the National Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adul Treatment Panel III) final report. *Circulation.* 2002; 106: 3143-3421.

- National Institutes of Health. The fifth report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. NIH Publication N° 93. 1993: 1088.
- 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; 356: 1955-1964.
- Neter JE, Stam BE, Kok FJ, Grobbee DE, Geleijnse JM. Influence of weight reduction on blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Hypertension*. 2003; 42: 878-884.
- Neutel JM, Smith DHG. The role of low-dose combination therapy in the management of hypertension: an alternative approach. *Hospital Medicine*. 1998; 34: 35-43.
- New JP, Marshall SM, Bilous RW. Renal autoregulation is normal in newly diagnosed, normotensive, NIDDM patients. *Diabetologia*. 1998; 41: 206-211.
- Nieuwdorp M, Mooij HL, Kroon J, Atasever B, Spaan JA, Ince C, et al. Endothelial glycocalyx damage coincides with microalbuminuria in type 1 diabetes. *Diabetes*. 2006; 55: 1127-1132.
- Nissen SE, Tuzcu EM, Libby P, Thompson PD, Ghali M, Garza D, et al. CAMELOT Investigators. Effect of antihypertensive agent on cardiovascular events in patients with coronary disease and normal blood pressure. The CAMELOT study: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2004; 292: 2217-2225.
- Noon JP, Walker BR, Webb DJ, Shore AC, Holton DW, Edwards HV, et al. Impaired microvascular dilatation and capillary rarefaction in young adults with a predisposition to high blood pressure. *J Clin Invest*. 1997; 1873-1879.
- Nordlander M, Sjöquist PO, Ericsson H, Rydén L. Pharmacodynamic, pharmacokinetic and clinical effects of clevidipino, an ultrashort-acting calcium antagonist for rapid blood pressure control. *Cardiovasc Drug Rev*. 2004; 22: 227-250.
- Norris K, Bourgoigne J, Gassman J, Hebert L, Middleton J, Phillips RA, et al. Cardiovascular outcomes in the African American Study of Kidney Disease and Hypertension (AASK) Trial. *Am J Kidney Dis*. 2006; 48: 739-751.
- Obarzanek E, Proschan MA, Vollmer WM, Moore TJ, Sacks FM, Appel LJ, et al. Individual blood pressure responses to changes in salt intake: results from the DASH-Sodium trial. *Hypertension*. 2003; 42: 459-467.
- Ogden LG, He J, Lydick E, Whelton PK. Long-term absolute benefit of lowering blood pressure in hypertensive patients according to the JNC VI risk stratification. *Hypertension*. 2000; 35: 539-543.

- Oh BH, Mitchell J, Herron JR, Chung J, Khan M, Keefe DL. Aliskiren, an oral renin inhibitor, provides dose-dependent efficacy and sustained 24-hour blood pressure control in patients with hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2007; 49: 1157-1163.
- Okin PM, Devereux RB, Jern S, Kjeldsen SE, Julius S, Nieminen MS, et al. Regression of electrocardiographic left ventricular hypertrophy during antihypertensive treatment and the prediction of major cardiovascular events. *JAMA.* 2004; 292: 2343-2349.
- O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Manolio TA, Burke GL, Wolfson SK Jr. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. *N Engl J Med.* 1999; 340: 14-22.
- Olsen SF, Secher NJ, Tabor A, Weber T, Walker JJ, Gluud C. Randomised clinical trials of fish oil supplementation in high risk pregnancies. *BJOG.* 2000; 107: 382-395.
- Olsen MH, Wachtell K, Bella JN, Palmieri V, Gerds E, Smith G, et al. Albuminuria predicts cardiovascular events independently of left ventricular mass in hypertension: a LIFE substudy. *J Hum Hypertens.* 2004; 18: 453-459.
- Olsen MH, Wachtell K, Ibsen H, Lindholm LH, Dahlöf B, Devereux RB, et al. Reductions in albuminuria and in electrocardiographic left ventricular hypertrophy independently improve prognosis in hypertension: the LIFE study. *J Hypertens.* 2006; 24: 775-781.
- Olson LJ, Arruda-Olson AM, Somers VK, Scott CG, Johnson BD. Exercise oscillatory ventilation: instability of breathing control associated with advanced heart failure. *Chest.* 2008; 133: 474-481.
- Ong AC. Bases Moléculaires de la formation de kystes dans la polykystose rénales autosomique dominante. En: Lesavre P, Drüeke T, Legendre C, Niaudet P eds. *Actualités Néphrologiques Jean Hamburger, Hôpital Necker.* Paris, Francia. Flammarion Médecine-Sciences; 2006: 5-18.
- Oparil S, Yarows SA, Patel S, Fang H, Zhang J, Satlin A. Efficacy and safety of combined use of aliskiren and valsartan in patients with hypertension: a randomised, double-blind trial. *Lancet.* 2007; 370: 221-229.
- Opie LH, Schall R. Old antihypertensives and new diabetes. *J Hypertens.* 2004; 22: 1435-1438.
- Otsuka R, Ribeiro de Almeida F, Lowe AA, Linden W, Ryan F. The effect of oral appliance therapy on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea. *Sleep Breath.* 2006; 10: 29-36
- Overlack A. ACE inhibitor-induced cough and bronchospasm. Incidence, mechanisms and management. *Drug Saf.* 1996; 15: 72-78.

- Palatini P, Thijs L, Staessen JA, Fagard RH, Bulpitt CJ, Clement DL, et al. Predictive value of clinic and ambulatory heart rate for mortality in elderly subjects with systolic hypertension. *Arch Intern Med.* 2002; 162: 2313-2321.
- Palmer BF. Renal dysfunction complicating the treatment of hypertension. *N Engl J Med.* 2002; 347: 1256-1261.
- Panza JA. Endothelial dysfunction in essential hypertension. *Clin Cardiol.* 1997; 20(Suppl 2): S26-S33.
- Paradisi G, Biaggi A, Savone R, Ianniello F, Tomei C, Caforio L, et al. Cardiovascular risk factors in healthy women with previous gestational hypertension. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006; 91: 1233-1238.
- Parving HH, Lehnert H, Brochner-Mortensen J, Gomis R, Andersen S, et al. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *Ugeskr Laeger* 2001; 163: 5519-5524.
- Parving HH. Initiation and progression of diabetic nephropathy. *N Engl J Med.* 1996; 335: 1682-1683.
- Peacock ME, Park DS, Swiec GD, Erley KJ. Perioral angioedema associated with angiotensin-converting enzyme inhibitor. *J Periodontol.* 2005; 76: 651-654.
- Pepine CJ, Handberg EM, Cooper-DeHoff RM, Marks RG, Kowey P, Messerli FH, et al. A calcium antagonist vs a non-calcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease. The International Verapamil-Trandolapiril Study (INVEST): a randomized controlled trial. *JAMA.* 2003; 290: 2805-2816.
- Perera GA. Hypertensive vascular disease: description and natural history. *J Chronic Dis.* 1955; 1: 33-42.
- Peppard PE, Young T, Palta M, Skatrud J. Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. *N Engl J Med.* 2000; 342: 1378-1384.
- Perl J, Unruh ML, Chan CT. Sleep disorders in end-stage renal disease: "markers of inadequate dialysis"? *Kidney Int.* 2006; 70: 1687-1693
- Persson F, Rossing P, Reinhard H, Juhl T, Stehouwer CD, Schalkwijk C, et al. Renal effects of aliskiren compared with and in combination with irbesartan in patients with type 2 diabetes, hypertension, and albuminuria. *Diabetes Care.* 2009; 32: 1873-1879.
- Petri M. Review of classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Rheum Dis Clin North Am.* 2005; 31:245-254.

- Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, McMurray JJ, Michelson EL, et al. Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: the CHARM-Overall programme. *Lancet*. 2003; 362: 759-766.
- Pickering TG. Modern definitions and clinical expressions of hypertension. In: Laragh JH, Brenner BM, eds. **Hypertension, pathophysiology, diagnosis, and management**. New York, NY: Raven Press; 1995: 17-21.
- Pickering TG. Optimal blood pressure levels. *Am J Hypertens*. 1998; 11: 877-878.
- Pimenta E, Oparil S. Management of hypertension in the elderly. *Nat Rev Cardiol*. 2012; 9: 286-296.
- Pimenta E, Oparil S. Renal sympathetic denervation for treatment of hypertension. *Curr Treat Options Cardiovasc Med*. 2012. En prensa.
- Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *N Engl J Med*. 1999; 341: 709-717.
- Plouin PF, Chatellier G, Darne B, Raynaud A. Blood pressure outcome of angioplasty in atherosclerotic renal artery stenosis: a randomized trial. *Essai Multicentrique Medicaments vs Angioplastie (EMMA) Study Group. Hypertension* 1998; 31: 823-829.
- Poch López de Briñas E. Formas monogenicas de hipertensión. Cuando sospecharlas. En: Coca A, Aranda P, Redon J, eds. **Manejo del paciente hipertenso en la práctica clínica**. Bueno Aires, BA: Editorial Médica Panamericana; 2009:113-121.
- Portaluppi F, Provini F, Cortelli P, Plazzi G, Bertozzi N, Manfredini R, et al. Undiagnosed sleep-disordered breathing among male nondippers with essential hypertension. *J Hypertens*. 1997; 15: 1227-1233.
- Porter GA, Bennet WM, Sheps SG. Cyclosporine-associated hypertension. *Arch Intern Med*. 1990; 150: 280-283.
- Poudyal H, Panchal SK, Diwan V, Brown L. Omega-3 fatty acids and metabolic syndrome: effects and emerging mechanisms of action. *Prog Lipid Res*. 2011; 50: 372-387.
- Pourdjabbar A, Lapointe N, Rouleau JL. Angiotensin receptor blockers: powerful evidence with cardiovascular outcomes? *Can J Cardiol*. 2002; 18(Suppl A): 7A-14A.
- Prather AA, Blumenthal JA, Hinderliter AL, Sherwood A. Ethnic differences in the effects of the DASH diet on nocturnal blood pressure dipping in individuals with high blood pressure. *Am J Hypertens*. 2011; 24:1338-1344.

- Predel HG, Kipnowski J, Meyer-Lehnert H, Arendt RM, Kramer HJ. Human atrial natriuretic peptide in non-dialysed patients with chronic renal failure. *Clin Nephrol.* 1989; 31: 150-155.
- Przygoda P, Janson J, O'Flaherty M, Waisman G, Galarza CR, Alfil J, et al. Lack of effective blood pressure control among an elder hypertensive population in Buenos Aires. *Am J Hypertens.* 1998; 11: 1024-1027.
- Psaltopoulou T, Naska A, Orfanos P, Trichopoulos D, Mountokalakis T, Trichopoulou A. Olive oil, the Mediterranean diet, and arterial blood pressure: the Greek European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) study. *Am J Clin Nutr.* 2004; 80: 1012-1018.
- Puddey IB, Beilin LJ, Vandongen R. Regular alcohol use raises blood pressure in treated hypertensive subjects. *Lancet.* 1987; 1: 647-651.
- Qiu CC, Zhou WY. Susceptible genes of essential hypertension. *Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao.* 2006; 28: 284-288.
- Qureshi AI, Fareed K, Suri MF, Kirmani JF, Divani AA, Mohammad Y. Is prehipertensión a risk factor for cardiovascular diseases? *Stroke.* 2005; 36: 1859-1863.
- Rahman M, Pressel S, Davis BR, Nwachuku C, Wright JT Jr, Whelton PK, et al. Cardiovascular outcomes in high-risk hypertensive patients stratified by baseline glomerular filtration rate. *Ann Intern Med.* 2006; 144: 172-180.
- Raij L. Nitric oxide in hypertension: relationship with renal injury and left ventricular hypertrophy. *Hypertension.* 1998; 31: 189-193.
- Ramos-Casals M, Siso Almirall A. Tratamiento del hipertenso con enfermedades autoinmunitarias sistémicas. En: Coca A, Aranda P, Redón J, eds. **Manejo del paciente hipertenso en la práctica clínica.** Buenos Aires, BA: Editorial Médica Panamericana; 2009: 333-339.
- Ravandi A, Reo KK. Blocking the renin-angiotensin system: dual-versus mono-therapy. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2009; 7: 667-674.
- Reaux-Le Goazigo A, Iturrioz X, Fassot C, Claperon C, Roques BP, Llorens-Cortes C. Role de angiotensin III in hipertensión. *Curr Hypertens Rep.* 2005; 7: 128-134.
- Reboldi G, Gentile G, Angeli F, Verdecchia P. Microalbuminuria and hypertension. *Minerva Med.* 2005; 96: 261-275.
- Redon J, Williams B. Microalbuminuria in essential hypertension: redefining the threshold. *J Hypertens.* 2002; 20: 353-355.

- Rothwell PM, Howard SC, Dolan E, O'Brien E, Dobson JE, Dahlöf B et al. Prognostic significance of visit-to-visit variability maximum systolic blood pressure, and episodic hypertension. *Lancet*. 2011; 375: 895-905.
- Ros Rahola E. ¿Qué dieta debe seguir el paciente hipertenso? En: Coca A, Aranda P, Redón J, eds. **Manejo del paciente hipertenso en la práctica clínica**. Bueno Aires, BA: Editorial Médica Panamericana; 2009: 201-207.
- Rossetti S, Burton S, Strmecki L, Pond GR, San Millan JL, Zerres K, et al. The position of the kidney disease 1 (PKD1) gene mutation correlates with the severity of renal disease. *J Am Soc Nephrol*. 2002; 13: 1230-1237.
- Rossing P, Parving HH, de Zeeuw D. Renoprotection by blocking the RAAS in diabetic nephropathy—fact or fiction? *Nephrol Dial Transplant*. 2006; 21: 2354-2357.
- Ruggenti P, Fassi A, Ilieva AP, Bruno S, Iliev IP, Brusegan V, et al. Preventing microalbuminuria in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2004; 351: 1941-1951.
- Ruilope LM, Lahera V. Influence of salt intake on the antihypertensive effect of carvedilol. *J Hypertens Suppl*. 1993; 11 (suppl 4): S17-S19.
- Ruilope LM, Rodicio JL. Clinical relevance of proteinuria and microalbuminuria. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 1993; 2: 962-967.
- Rutan GH, Kuller LH, Neaton JD, Wentworth DN, McDonald RH, Smith WM. Mortality associated with diastolic hypertension and isolated systolic hypertension among men screened for the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Circulation*. 1988; 77: 504-14.
- Rydén L, Standl E, Bartnik M, Van den Berghe G, Betteridge J, de Boer Mj, et al. Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary. The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J*. 2007; 28: 88-136.
- Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM, Appel LJ, Bray GA, Harsha D, et al. Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to Stop Hipertensión (DASH) diet. *N Engl J Med*. 2011; 344: 3-10.
- Safian RD, Textor SC. Renal-artery stenosis. *N Engl J Med*. 2001; 344: 431-442.
- Safian RD. Atherosclerotic renal artery stenosis. *Curr Treat Options Cardiovasc Med*. 2003; 5: 91-101.
- Samuelsson O. Hypertension in middle-age men. Management, morbidity and prognostic factors during long-term hypertensive care. *Acta Med Scand Suppl*. 1985; 702: S1-S79.

- Sanders PW. Salt-sensitive hypertension: lessons from animal models. *Am J Kidney Dis.* 1996; 28: 775-782.
- Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, Coresh J, Culleton B, Hamm LL, et al. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. *Circulation.* 2003; 108: 2154–2169.
- Schiffrin EL, Lipman ML, Mann JF. Chronic kidney disease: effects on the cardiovascular system. *Circulation.* 2007; 116: 85-97.
- Schlaich MP, Hering D, Sobotka P, Krum H, Lambert GW, Lambert E, et al. Effects of renal denervation on sympathetic activation, blood pressure, and glucose metabolism in patients with resistant hypertension. *Front Physiol.* 2012; 3: 10.
- Schlaich MP, Krum H, Sobotka PA, Esler MD. Renal denervation and hypertension. *Am J Hypertens.* 2011; 24: 635-642.
- Schmieder RE, Schrader J, Zidek W, Tebbe U, Paar WD, Bramlage P, et al. Low-grade albuminuria and cardiovascular risk: what is the evidence? *Clin Res Cardiol.* 2007; 96: 247-257.
- Schohn D, Weidmann P, Jahn H, Beretta-Piccoli C. Norepinephrine-related mechanism in hypertension accompanying renal failure. *Kidney Int.* 1985; 28: 814–822.
- Schrader J, Luders S, Kulschewski A, Berger J, Zidek W, Treib J, et al. The ACCESS Study: evaluation of Acute Candesartan Cilexetil Therapy in Stroke Survivors. *Stroke.* 2003; 34: 1699-1703.
- Seidell JC, Visscher TL, Hougeveen RT. Overweight and obesity in the mortality rate data: current evidence and research issues. *Med Sci Sports Exerc.* 1999; 31 (Suppl 11): S597-S601.
- Senior H, Anderson CS, Chen MH, Haydon R, Walker D, Fourie D, et al. Management of hypertension in the oldest old: a study in primary care in New Zealand. *Age Ageing.* 2006; 35: 178-182.
- Seo HS, Kang TS, Park S, Choi EY, Ko YG, Choi D, et al. Non-dippers are associated with adverse cardiac remodeling and dysfunction (R1). *Int J Cardiol.* 2006; 112: 171-177.
- Sever PS, Messerli FH. Hypertension management 2011: optimal combination therapy. *Eur Heart J.* 2011; 32: 2499-2506.
- Shemin D, Dworkn LD. Sodium balance in renal failure. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 1997; 6: 128-132.

- Shiota A, Ryan CM, Chiu K-L, Ruttanaumpawan P, Haight J, Arzt M, et al. Alterations in upper airway cross-sectional area in response to lower body positive pressure in healthy subject. *Thorax*. 2007; 62: 868–872.
- Shlipak MG, Katz R, Sarnak MJ, Fried LF, Newman AB, Stehman-Breen C, et al. Cystatin C and prognosis for cardiovascular and kidney outcomes in elderly persons without chronic kidney disease. *Ann Intern Med*. 2006; 145: 237-246.
- Sibai BM, Mabie WC, Shamsa F, Villar MA, Anderson GD. A comparison of no medication versus methyldopa or labetalol in chronic hypertension during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 1990; 162: 960-966.
- Sica DA, Black HR. Angioedema in heart failure: occurrence with ACE inhibitors and safety of angiotensina receptor blocker therapy. *Congest Heart Fail*. 2002; 8: 334-341.
- Sierra Benito C. Hipertensión arterial en las enfermedades autoinmunes y sistémicas. *Hipertensión*. 2005; 22: 21-31.
- Sierra Benito C. ¿Como influye la edad en el manejo del hipertenso? En: Coca A, Aranda P, Redón J (eds). **Manejo del hipertenso en la práctica clínica**. Editorial Medica Panamericana, Buenos Aires, BA, 2009, 153-159.
- Silverberg DS, Oksenberg A, Iaina A. Sleep-related breathing disorders as a major cause of essential hypertension: fact or fiction? *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 1998; 7: 353–357
- Singer DR, Markandu ND, Sugden AL, Miller MA, MacGregor GA. Sodium restriction in hypertensive patients treated with a converting enzyme inhibitor and a thiazide. *Hypertension*. 1991; 17: 798-803.
- Sin DD, Fitzgerald F, Parker JD, Newton G, Floras JS, Bradley TD. Risk factors for central and obstructive sleep apnea in 450 men and women with congestive heart failure. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999; 160: 1101–1106
- Smith MC, Barrows S, Meibohm A, Shahinfar S, Simpson RL, Weigel K, et al. The effects of angiotensin II receptor blockade with losartan on systemic blood pressure and renal and extrarenal prostaglandin synthesis in women with essential hypertension. *Am J Hypertens*. 1995; 8: 1177-1183.
- Somers VK, Dyken ME, Clary MP, Abboud FM. Sympathetic neural mechanisms in obstructive sleep apnea. *J Clin Invest*. 1995; 96: 1897–1904.
- [Somers VK](#), [White DP](#), [Amin R](#), [Abraham WT](#), [Costa F](#), [Culebras A](#), et al. Sleep apnea and cardiovascular disease. [Circulation](#). 2008; 118:1080-1111.
- Soubrier F, Lathrop GM. The genetic basis of hypertension. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 1995; 4: 177-181.

- Spinnato JA, Freire S, Pinto E Silva JL, Cunha Rudge MV, Martins-Costa S, Koch MA, et al. Antioxidant therapy to prevent preeclampsia: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol.* 2007; 110: 1311-1318.
- 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; 355: 865-872.
- Staessen JA, Li Y, Richart T. Oral renin inhibitors. 2006; 368: 1449-1456.
- Staessen JA, Wang JG, Thijs L. Cardiovascular prevention and blood pressure reduction: a quantitative overview updated until 1 March 2003. *J Hypertens.* 2003; 21: 1055-1076.
- Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, Wentworth D. Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care.* 1993; 16: 434-444.
- Stanton A, Jensen C, Nussberger J, O'Brien E. Blood pressure lowering in essential hypertension with an oral renin inhibitor, aliskiren. *Hypertension.* 2003; 42: 1137-1143.
- Stehouwer CD, Smulders YM. Microalbuminuria and risk for cardiovascular disease: Analysis of potential mechanisms. *J Am Soc Nephrol.* 2006; 17: 2106-2111.
- Stevens LA, Coresh J, Greene T, Levey AS. Assessing kidney function measured and estimated glomerular filtration rate. *N Eng J Med.* 2006; 354: 2473-2483.
- Streppel MT, Arends LR, van't Veer P, Grobbee DE, Geleijnse JM. Dietary fiber and blood pressure. A meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Arch Intern Med.* 2005; 165: 150-156.
- Tan EM, Cohen AS, Fries JF, Masi AT, McShane DJ, Rothfield NF, et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1982;25:1271-1277
- Tanira MO, Al Balushi KA. Genetic variations related to hipertensión: a review. *J Hum Hypertens.* 2005; 19: 7-19.
- Tannenbaum H, Bombardier C, Davis P, Russell AS. Third Canadian Consensus Conference. An evidence-based approach to prescribing nonsteroidal antiinflammatory drugs. *J Rheumatol.* 2006; 33: 140-157.
- Textor SC. De novo hypertension after liver transplantation. *Hypertension.* 1993; 22: 257-267.
- Textor SC. Revascularisation in atherosclerotic renal artery disease. *Kidney Int* 1998; 53: 799-811.

- Tordoir JH, Scheffers I, Schmidli J, Savolainen H, Liebeskind U, Hansky B, et al. An implantable carotid sinus baroreflex activating system: surgical technique and short-term outcome from a multi-center feasibility trial for the treatment of resistant hypertension. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2007; 33:414-421.
- Tuomiletho J, Jousilahti P, Rastenyte D, Moltchanov V, Tanskanen A, Pietinen P. Urinary sodium excretion and cardiovascular mortality in Finland: a prospective study. *Lancet.* 2001; 357: 848-851.
- US Renal Data System: Annual Data report. Bethesda, MD, The National Institute of Health. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, 1996.
- Van den Born BJ, Koopmans RP, Groeneveld JO, van Montfrans GA. Ethnic disparities in the incidence, presentation and complications of malignant hypertension. *J Hypertens.* 2006; 24: 2299-2304.
- Van de Ven PJG, Kaatee R, Beutler JJ, Beek FJ, Woittiez AJ, Buskens E et al. Arterial stenting and balloon angioplasty in ostial atherosclerotic renovascular disease: a randomised trial. *Lancet* 1999; 353:282-286.
- Vandermeersch S, Stefanovic V, Hus-Citharel A, Ardaillou R, Dussaule JC, Chansel D. AT1 receptor expression glomeruli from NO-deficient rats. *Nephron Exp Nephrol.* 2003; 95: 19-28.
- Vanoli M, Daina E, Salvarani C, Sabbadini MG, Rossi C, Bacchiani G, et al. Takayasu's arteritis: a study of 104 Italian patients. *Arthritis Rheum.* 2005; 53: 100-107.
- Van Mierlo LAJ, Arends LR, Streppel MT, Zeegers MP, Kok FJ, Grobbee DE, et al. Blood pressure response to calcium supplementation: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Human Hypertens.* 2006; 20: 571-580.
- Vasan RS, Beiser A, Seshadri S, Larson MG, Kannel WB, D'Agostino RB, et al. Residual lifetime risk for developing hypertension in middle-aged women and men: The Framingham Heart Study. *JAMA.* 2002; 287: 1003-1010.
- Vaziri ND. Roles of oxidative stress and antioxidant therapy in chronic kidney disease and hypertension. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2004; 13: 93-99.
- Venkateswara K. Complicaciones médicas postrasplante. *Surg Clin Northe Am.* 1998: 107-125.
- Verdecchia P, Angeli F, Achilli P, Castellani C, Broccatelli A, Gattobigio R, et al. Echocardiographic left ventricular hypertrophy in hypertension: marker for future events or mediator of events? *Curr Opin Cardiol.* 2007; 22: 329-334.

- Verdecchia P, Angeli F, Borgioni C, Gattobigio R, de Simone G, Devereux RB, et al. Changes in cardiovascular risk by reduction of left ventricular mass in hypertension: a meta-analysis. *Am J Hypertens.* 2003; 16: 895-899.
- Verdecchia P, Reboldi G, Angeli F, Gattobigio R, Bentivoglio M, Thijs L, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and calcium channel blockers for coronary heart disease and stroke prevention. *Hypertension.* 2005; 46: 386-392.
- [Vgontzas AN](#), [Liao D](#), [Pejovic S](#), [Calhoun S](#), [Karataraki M](#), [Bixler EO](#). Insomnia with objective short sleep duration is associated with type 2 diabetes: A population-based study. *Diabetes Care.* 2009; 32:1980-1985.
- Viazzi F, Leoncini G, Ratto E, Vaccaro V, Tomolillo C, Falqui V, et al. Microalbuminuria, blood pressure load, and systemic vascular permeability in primary hypertension. *Am J Hypertens.* 2006 19: 1183-1189.
- Viberti G, Mogensen CE, Groop LC, Pauls JF. Effect of captopril on progression to clinical proteinuria in patients with insulin-dependent diabetes mellitus and microalbuminuria. *JAMA.* 1994; 271: 275-279.
- Vollmer WM, Sacks FM, Ard J, Appel LJ, Bray GA, Simon-Morton DG et al. Effects of diet and sodium intake on blood pressure: subgroup analysis of the DASH-sodium trial. *Ann Intern Med.* 2001; 135: 1019-1028.
- Von Dadelszen P, Ornstein MP, Bull SB, Logan AG, Koren G, Magee LA. Fall in mean arterial pressure and fetal growth restriction in pregnancy hypertension: a meta-analysis. *Lancet.* 2000; 355: 87-92.
- Wachtell K, Ibsen H, Olsen MH, Borch-Johnsen K, Lindholm LH, Mogensen CE, et al. Albuminuria and cardiovascular risk in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy: the LIFE study. *Ann Intern Med.* 2003; 139: 901-906.
- Wald DS, Law M, Morris JK, Bestwick JP, Wald NJ. Combination therapy versus monotherapy in reducing blood pressure: meta-analysis on 11.000 participants from 42 trials. *Am J Med.* 2009; 122: 290-300.
- Walter BR. Glucocorticoids and cardiovascular disease. *Eur J Endocrinol.* 2007; 157: 545-559.
- Walter BR, Edwards CR. Licorice- induced hipertensión and síndromes of apparent mineralocorticoid exceso. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1994; 23: 359-377.
- Ward R. Familial aggregation and genetic epidemiology of blood pressure. In: Laragh JH, Brenner BM, eds. **Hypertension, pathophysiology, diagnosis, and management.** New York, NY: Raven Press; 1995: 67-88.

- Webb DJ, Monge JC, Rabelink TJ, Yanagisawa M. Endothelin: new discoveries and rapid progress in the clinic. *Trends Pharmacol Sci.* 1998; 19: 5-8.
- Webb AJ, Rothwell PM. Effect of dose and combination of antihypertensives on interindividual blood pressure variability: a systematic review. *Stroke.* 2011; 42: 2860-2865.
- Wellman A, Eckert DJ, Jordan AS, Edwards BA, Rassaglia CL, Jackson AC, et al. A method for measuring and modeling the physiological traits causing obstructive sleep apnea. *J Appl Physiol.* 2011; 110: 1627-1637.
- Whelton PK, Lawrence J A, Espeland MA, Applegate WB, Ettinger WH, Kostis JB. et al. Sodium reduction and weight loss in the treatment of hypertension in older persons. A randomized controlled trial of nonpharmacologic interventions in the elderly (TONE). *JAMA.* 1998; 279: 839-846.
- Whelton PK, He J, Appel LJ, Cutler JA, Havas S, Kotchen TA, et al. Primary prevention of hypertension: clinical and public health advisory from The National High Blood Pressure Education Program. *JAMA.* 2002; 288: 1882-1888.
- Williams GH. Hypertensive vascular disease. In: Isselbacher KJ, Braunwald E, Wilson JD, Martin JB, Fauci AS, Kasper DL, eds. **Harrison's Principles of Internal Medicine.** New York, NY: McGraw-Hill, Inc; 1994: 1116-1132.
- Williams HG, Fisher NDL. Genetic approach to diagnostic and therapeutic decisions in human hypertension. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 1997; 6: 199-204.
- Willum-Hansen T, Staessen JA, Torp-Pedersen C, Rasmussen S, Thijs L, Ibsen H, et al. Prognostic value of aortic pulse wave velocity as index of arterial stiffness in the general population. *Circulation.* 2006; 113: 664-670.
- Wong TY, Klein R, Sharrett AR, Duncan BB, Couper DJ, Tielsch JM, et al. Retinal arteriolar narrowing and risk of coronary heart disease in men and women. The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *JAMA.* 2002; 287: 1153-1159.
- Wright JT Jr, Dunn JK, Cutler JA, Davis BR, Cushman WC, Ford CE. et al. Outcomes in hypertensive black and nonblack patients treated with chlorthalidone, amlodipine, and lisinopril. *JAMA.* 2005; 293: 1595-1608.
- Yinon D, Lowenstein L, Suraya S, Beloosesky R, Zmora O, Malhotra A, et al. Pre-eclampsia is associated with sleep-disordered breathing and endothelial dysfunction. *Eur Respir J.* 2006; 27: 328-333.
- Yokoe T, Minoguchi K, Matsuo H, Oda N, Minoguchi H, Yoshino G, et al. Elevated levels of C-reactive protein and interleukin-6 in patients with obstructive sleep apnea syndrome are decreased by nasal continuous airway pressure. *Circulation.* 2003; 107: 1129-1134.

- Young T, Peppard P, Palta M, HLA M, Finn L, Morgan B, et al. Population-based study of Sleep-disordered breathing as a risk factor for hypertension. *Arch Intern Med.* 1997; 1746-1752.
- Young T, Shahar E, Nieto FJ, Redline S, Newman AB, Gottlieb DJ, et al. Predictors of sleep-disordered breathing in community-dwelling adults: the Sleep Heart Health Study. *Arch Intern Med.* 2002; 162: 893–900.
- Yu SH, Whitworth JA, Kincaid-Smith PS. Malignant hypertension: aetiology and outcome in 83 patients. *Clin Exp Hypertens A.* 1986; 8: 1211-1213.
- Yu LT, Zhu J, Tan HQ, Wang GG, Teo KK, Liu LS. Telmisartan, ramipril, or both in high-risk Chinese patients: analysis of ONTARGET China data. *Chin Med J (Engl).* 2011; 124: 1763-1768.
- Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet.* 2004; 364: 937-952.
- Yusuf S, Teo KK, Pogue J, Dyal L, Copland, Schumacher H, et al. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med.* 2008; 358: 1547-1559.
- Zanchetti A, Mancia G. Longing for clinical excellence: a critical outlook into the NICE recommendations on hypertension management – is nice always good? *J Hypertens.* 2012; 30: 660-668.
- Zannad F. Aldosterone antagonist therapy in resistant hypertension. *J Hypertens.* 2007; 25: 747-750.
- Zucchelli P, Zuccalà A. Hypertension and renal dysfunction. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 1996; 5: 97-101.

A N E X O

AUTORIZACIÓN

Estimado Dr. Rondon,

Le comunicamos el visto bueno del Dr. Elousa a la utilización de su artículo:
" AVANCES EN EL CONOCIMIENTO DE LAS BASES GENETICAS DEL CONTROL DE LA PRESION ARTERIAL" en el manual que usted está elaborando siempre y cuando se cite a los autores del mismo así como la correspondiente cita bibliográfica de Revista Nefrología.

Reciba un cordial saludo,

--

Cristina Villanueva

REVISTA NEFROLOGÍA



<http://www.revistanefrologia.com>

E-mail: senefro.cristina@senefro.org